

Introduction à la pharmacogénomique

MMD 6510 – Pharmacologie appliquée à l'anesthésie.

Simon de Denus, pharmacien, MSc (Pharm), PhD
Titulaire de la Chaire Beaulieu-Saucier
en pharmacogénomique de l'Université de Montréal
Professeur agrégé, Faculté de Pharmacie, Université de Montréal/
Institut de cardiologie de Montréal

Faculté de pharmacie
Université de Montréal 

Janvier 2016

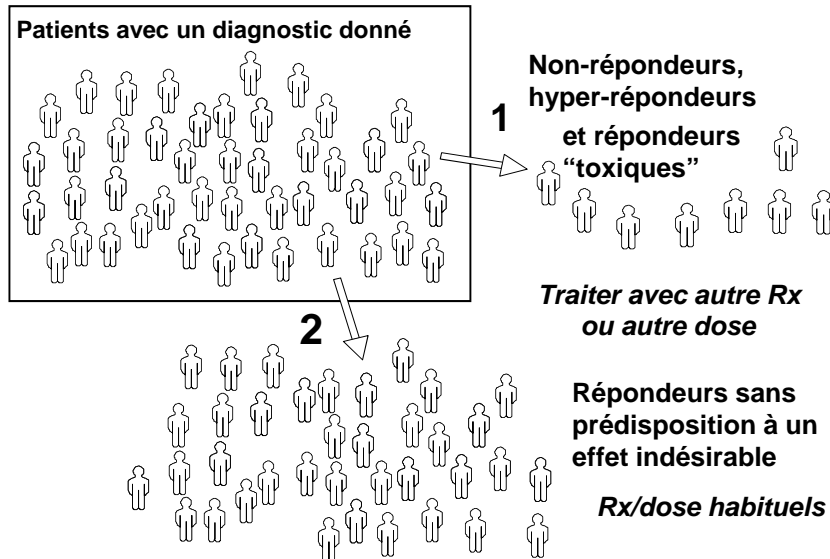


Pourquoi la pharmacogénomique

- Réponse variable aux médicaments
- Effets indésirables
 - 2000 décès/année au Canada
 - 7,5% des hospitalisations
- Coût des médicaments prescrits/année au Canada:
 - 22 milliards
- Caractère héréditaire de la réponse à certains médicaments démontré (dicumarol, clopidogrel)

Brunner M, et al. Am J Cardiol. 2007;99:1549-54. Gandhi TK, et al. NEJM. 2003;348:1556-64. Lazarou J, et al. JAMA. 1998;279:1200-05. Evans WE, McLeod HL. NEJM 2003;348:538-49. Jackevicius, C. A. et al. CMAJ 2009;181:E19-E28. Pazzucconi F, et al. Atherosclerosis. 1995;117:189-98. Chhibber A, et al. Pharmacogenomics. 2014. Morgan SG^{et al.} CMAJ. 2015 Apr 21;187(7):491-7.

Potentiel de la pharmacogénomique



Quelques chiffres...

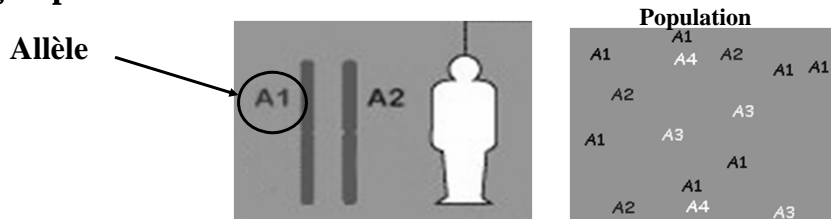
- **23 paires de chromosomes**
 - 22 paires d'autosomes
 - 1 paire de chromosomes sexuels
- **20 000 à 25 000 gènes codant pour 100 000 protéines**
- **3 164 700 000 paires de base (A, T, C, G)**
- **Le code génétique est identique à 99,9%**
- **La différence entre l'homme et le chimpanzé est approximativement de 2%**

UN Allèle

On nomme allèle une variante donnée à un gène.

Les allèles d'un même gène occupent le même locus sur un même chromosome.

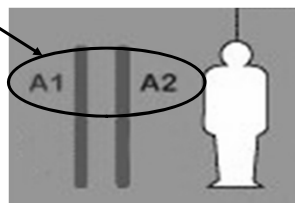
Exemple : le gène déterminant le groupe sanguin ABO, situé sur le chromosome 9 humain, l'un des allèles code le groupe A, un autre pour le groupe B, et un troisième allèle détermine le groupe O.



Génotype

1. Le génotype est l'ensemble des constituants génétiques d'un organisme, qu'ils soient exprimés ou non.
2. C'est plus communément utilisé pour représenter la constitution d'une paire d'allèles.

génotype



Phénotype

Le phénotype est le trait observable chez une personne résultant de l'expression des allèles.

Ex: couleur des yeux, taille, diabète, TA, réponse à un médicament...

L'influence de l'environnement peut également être conjuguée à celle du génotype dans la pleine expression du phénotype.

Quelques termes...

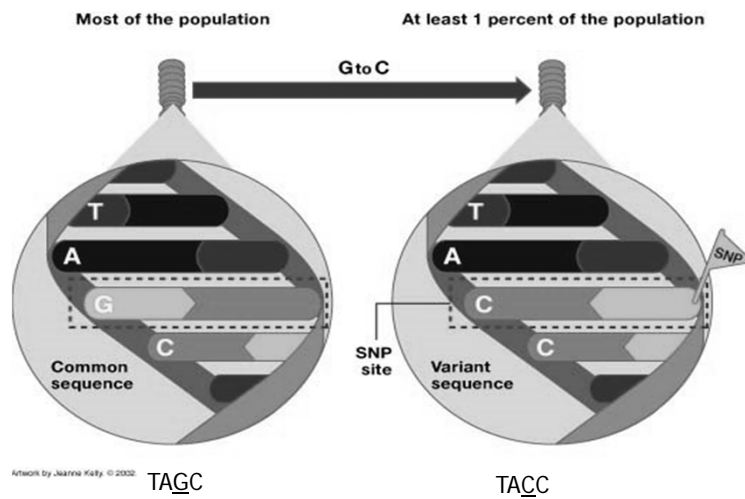
- **Exon: Région codante du gène (1% du génome humain)**
- **Intron: Région non codante du gène (24% du génome humain)**
- **Pénétrance: Probabilité qu'un phénotype particulier soit exprimé chez un individu avec un génotype donné.**

LES MUTATIONS

- × Duplication ou délétion d'un gène entier
+ Ex: CYP2D6 (de 0 à 13 gènes fonctionnels)

9

SNPS : SINGLE NUCLEOTIDE POLYMORPHISMS OU POLYMORPHISMES NUCLÉOTIDIQUES SIMPLES



- Environ 10 millions de SNPs dans le génome

10

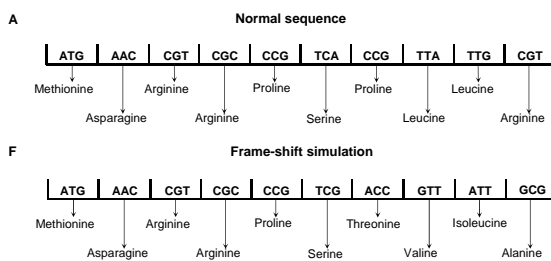
LES MUTATIONS QUI AFFECTENT LA TRANSCRIPTION D'UNE SÉQUENCE CODANTE INTACTE

- ✗ Modification du promoteur:
 - + Altèrent (ou suppriment) la fixation des facteurs de transcription: ↑ ou ↓ la transcription, sans affecter la séquence codante.
- ✗ Abolition, création, ou modification de sites d'épissage:
 - + Mutation présente en bordure des bordures intro-exon qui engendre généralement des modifications importantes de la séquence du transcrit mature. Ex: *CYP3A5*3*

11

MUTATIONS MODIFIANT LA LONGUEUR DE L'ARN_M

- ✗ Modification du cadre de lecture (*frameshift*)
 - + Toute insertion ou délétion de base(s) qui n'est pas un multiple de 3.



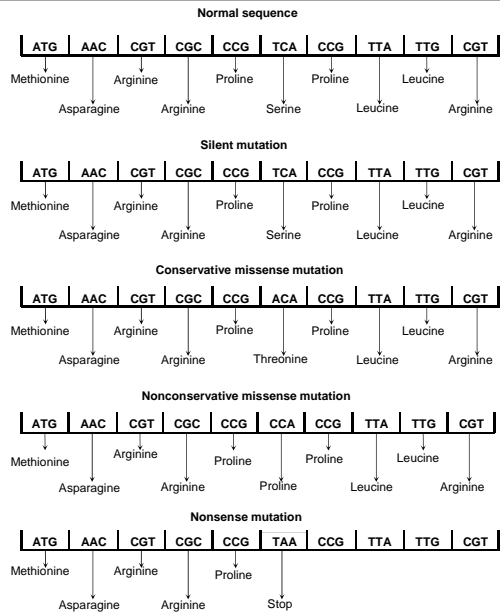
		Second base				
		U	C	A	G	
U	UUU	UCU	UAU	UGU		
	UUC	Phe	UCC	Tyr	Cys	
	UUA	Leu	UCA	UAA	Stop	
C	CUU	CCU	CAU	CGU		
	CUC	CCC	CAC	CGC		
	CUA	CCA	CAA	CGA		
A	AUU	ACU	AAU	AGU		
	AUC	ACC	AAC	AGC		
	AUA	ACA	AAA	AGA		
G	GUU	GCU	GAU	GGU		
	GUC	GCC	GAC	GGC		
	GUA	GCA	GAA	GGG		
G	UUG	UCG	UAG	UGA	Trp	
	UUA	UCC	UAA	UAC	Trp	
	UUC	UCA	UAA	UAC	Trp	
C	CUU	CCU	CAU	CGU		
	CUC	CCC	CAC	CGC		
	CUA	CCA	CAA	CGA		
A	AUU	ACU	AAU	AGU		
	AUC	ACC	AAC	AGC		
	AUA	ACA	AAA	AGA		
G	GUU	GCU	GAU	GGU		
	GUC	GCC	GAC	GGC		
	GUA	GCA	GAA	GGG		

- ✗ Délétion ou duplication d'un exon complet

Guttmacher AE, et al. N Engl J Med. 2002;347:1512-20. Raed et Donnai. Génétique médicale. Groupe De Boeck 2009. 459 pages. Smith, A. (2008) Nucleic acids to amino acids: DNA specifies protein. Nature Education 1(1)

12

MUTATIONS PROVOQUANT DES ERREURS DE TRADUCTION



Synonyme: Pas de modification de la séquence d'acides aminés. Ex: ABCB1 C3435T

Faux-sens: Mène à la substitution d'un acide aminé par un autre. Ex: ADRB1 Arg389Gly

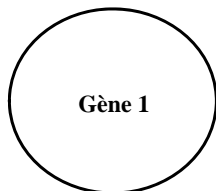
Non-sens: Mène à un codon stop et une interruption prématurée de la traduction. Ex: *CYP2C19*3*

Guttmacher AE, et al. N Engl J Med. 2002;347:1512-20.

13

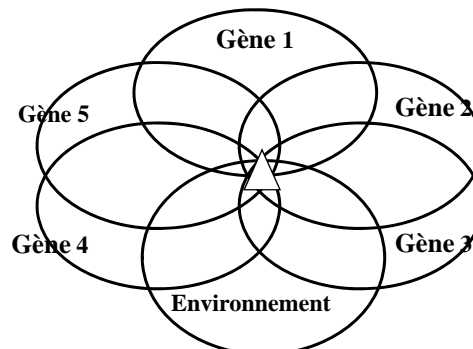
Maladies mendéliennes vs maladies complexes

Maladies mendéliennes
(ex: Fibrose kystique)



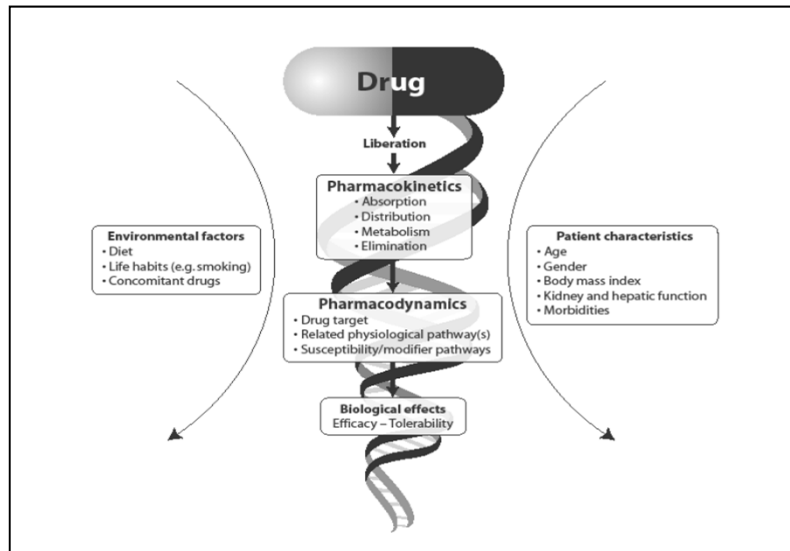
L'expression de la maladie est sous le contrôle d'un gène à forte pénétrance

Maladies complexes
(ex: hypertension)



Plusieurs facteurs génétiques et environnementaux conférant un faible risque sont impliqués.

La pharmacogénomique: de la génétique complexe...très complexe



de Denus S, Phillips MS, Tardif JC. Pharmacogenomics. Dans: Clinical approach to sudden cardiac death syndromes.2010:273-287.

Quelques exemples

PGx et anesthésie

- Peu de données
- Sevoflurane
 - Métabolisme au niveau du foie limité (CYP2E1 ~ 5%)
- Propofol
 - Important métabolisme hépatique
 - Rôle de UGT1A9, CYP2C9 et CYP2B6 dans petites études à valider (n ≤ 100)

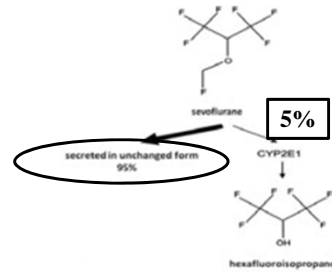
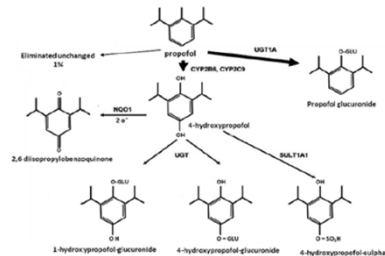


Figure 2. Scheme of propofol metabolism [8].



Mikstacki A, et al. Adv Med Sci 2013;58:9-14.
Khan MS, et al. Basic Clin Pharmacol Toxicol. 2014 ;115:565-70.

Succinylcholine et mivacurium

- Bloqueur neuromusculaire
- Durée de la curarisation: 4 à 6 minutes
- Métabolisés rapidement par la butyrylcholinestérase (gène codant: BCHE)
 - Chez 25% des patients, réduction de l'activité de la BCHE → effet prolongé (ad 300 minutes).
 - Un des premiers exemples de PGx (années 50)
 - Plus de 70 variations génétiques identifiées.

Landau R, et al. Anaesthesia 2012;67:165-79. Pharmacogenetics and genomics 2007;17:995-9
Pharmacogenomics 2005;6: 849-56.

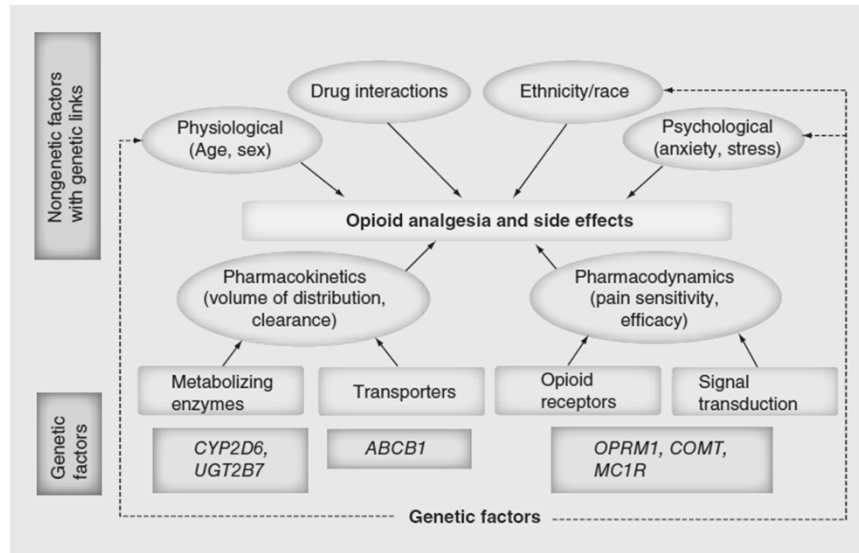
Hyperthermie maligne

- **Trouble de l'homéostasie calcique dans la cellule musculaire caractérisé par une acidose respiratoire et métabolique, de la rigidité musculaire, de l'hyperthermie et potentiellement de la rhabdomyolyse.**
- **Rx impliqués: halothane, sévoflurane, desflurane, enflurane, isoflurane.**
- **Rare~ 1/15000 à 1/50 000**
- **Transmission autosomale dominante.**
- **Gènes le plus souvent impliqués: RYR1 et CACNA1S (canaux calciques)**
 - **Grand nombre de variations extrêmement rares**
 - **Rôle potentiel dans le support au diagnostic**

Stowell KM, et al. Pharmacogenomics 2008; 9:1657-72. Kraeva N, et al. Neuromuscul Disord. 2015;25:567-76.
Stowell KM. Anesth Analg. 2014 ;118(2):397-406.

Opiacés

Ouille!



Sadhasivam, S et al. *Pharmacogenomics* (2012) 13(15), 1719–1740.

Généralités

Table 1. Affinity of some opioid agonists, agonist–antagonists and antagonists to opioid receptor subtypes.

Opioid classification	Affinity to opioid receptor		
	μ	δ	κ
Prototypical agonist			
Morphine	+++	+	+
Agonist			
Codeine	+	-	-
Tramadol	+	-	-
Methodone	+++	-	-
Oxycodone	+	NA	+
Hydrocodone	+	NA	NA
Agonist–antagonist or partial agonist			
Buprenorphine	(+++)	-	[++]
Antagonist			
Naloxone	[+++]	[+]	[++]
Naltrexone	[+++]	[+]	[+++]

δ : δ -opioid receptor; κ : κ -opioid receptor; μ : μ -opioid receptor; +: Agonist; (+): Partial agonist; [+]: Antagonist; -: Weak; +: Intermediate, ++: Strong; +++: Very strong; NA: No relevant information found in the literature.
Data taken from [9].

Hajj A, et al. *Pharmacogenomics* 2013;14:575-85.

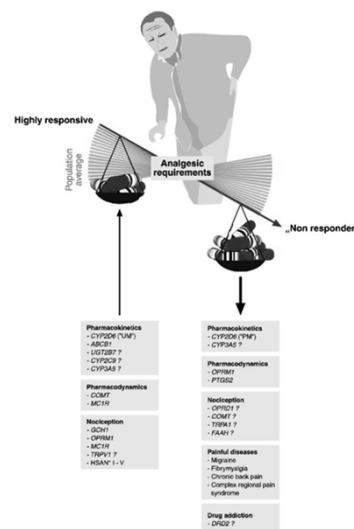
Opiacés

- **Facteurs génétiques expliquerait 12 à 60% de la variabilité des effets.**
- **Nombreux gènes étudiés:**
 - OPRM1 (récepteur μ)
 - COMT
 - ABCB1 (transporteur p-glycoprotéine)
 - Impliqué dans le transport de la morphine a/n intestin, cerveau
 - UGT2B7
 - Impliqué dans glucuronidation de la morphine en morphine-3-glucuronide et morphine-6-glucuronide

Hajj A, et al. Pharmacogenomics 2013;14:575-85.

Opiacés

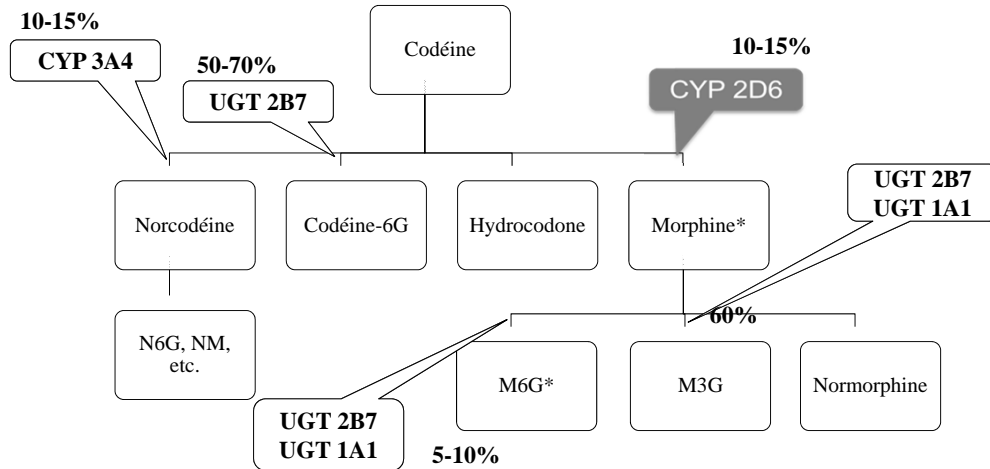
- **Nombreux gènes étudiés:**
 - CYP2D6
 - Conversion de la codéine et du tramadol en leurs métabolites actifs respectifs



Hajj A, et al. Pharmacogenomics 2013;14:575-85.

Curr Opin Anaesthesiol. 2009;22:476-82.

Codéine



* Métabolite actif

Crews KR, et al. Clin Pharmacol Ther. 2014;95(4):376-82.
Madadi P, et al. Pharmacogenomics.2008;9:1267-84.

CYP et opiacés

	Substrates	Variant alleles	Alteration in function	Allele frequencies (%)				
				White	Black	Asian	Chinese	Japanese
CYP2C8 (refs. 21,22)	Repaglinide Paclitaxel	*2	Reduced	0.4	18	—	—	0
		*3	Reduced	13; 15	2	—	—	0
		*4	Reduced	7.5	—	—	—	0
CYP2C9 (refs. 22–24)	Warfarin Phenytoin Tolbutamide	*2	Reduced	10; 13.3; 8–14.9	3; 1–3.6	Absent or rare	0	0
		*3	More reduced	5.6; 8; 3.3–15.3	1; 0.5–2	—	2.5; 1.7–4.9	3.5 ^b ; 1.1–6.8
		*5	Reduced	0	3	0 ^a	—	—
CYP2C19 (refs. 23,24)	Omeprazole Diazepam	*2	Nonfunctional	13.6; 15	17	—	29.7	34.5 ^b
		*3	Nonfunctional	0; <1	<1	—	3.5	9 ^b
		*17	Increased	20.1	—	—	0.5	0.5 ^b
CYP2D6 ^c (ref. 25)	Atomoxetine Codeine	PM	Nonfunctional	7.7	1.9–7.3	0–4.8	<1.0	0
		IM	Decreased	1–2	—	51	—	—
		UM	Increased	4.3	4.9	—	0.9	—

Yasuda, et al. Clin Pharmacol Ther. 2008 ;84:417-23.

Il n'y a pas que les métaboliseurs lents!

Pharmacogenetics of morphine poisoning in a breastfed neonate of a codeine-prescribed mother

Gideon Koren, James Cairns, David Chitayat, Andrea Gaedigk, Steven J Leeder

Codeine, Ultrarapid-Metabolism Genotype, and Postoperative Death

TO THE EDITOR: Obstructive sleep apnea is not rare in children with hypertrophic tonsils, and the common curative procedure is adenotonsillectomy.¹ Codeine is commonly prescribed for pain after adenotonsillectomy.² The respiratory depression was detected in the femoral blood by means of gas chromatography–mass spectrometry; there was no evidence of other drugs or metabolites. Cytochrome P-450 2D6 (CYP2D6) genotyping revealed functional duplication of the CYP2D6 allele, result-

Tramadol

- **Exerce en partie son effet analgésique via l'effet de son métabolite actif M1 (*O*-desmethyl tramadol) au niveau du récepteur (tramadol exerce son effet via recapture sérotonine et NE).**
 - Nécessite conversion par CYP2D6
 - **Données actuelles suggèrent que les métaboliseurs lents nécessitent des doses supérieures de tramadol pour obtenir une analgésie similaire.**

Searle R, et al. Br J Anaesth 2009;103:1425.

Opiacés

- **Oxycodone**

- Peu de donné PGx
- CYP2D6 UM aurait un effet accru (par augmentation de la production d'oxymorphone)

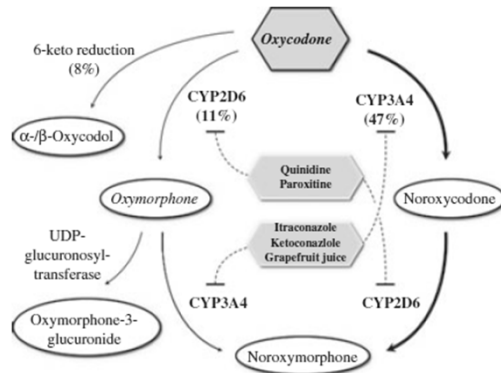


Figure 1 Oxycodone metabolism.

Landau R, et al. *Anaesthesia* 2012;67 165-79.

Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium Guidelines for Cytochrome P450 2D6 Genotype and Codeine Therapy: 2014 Update

KR Crews¹, A Gaedigk^{2,3}, HM Dunnenberger¹, JS Leeder^{2,3}, TE Klein⁴, KE Caudle¹, CE Haidar¹, DD Shen^{5,6}, JT Callaghan^{7,8}, S Sadhasivam^{9,10}, CA Prows^{11,12}, ED Kharasch¹³ and TC Skaar⁷

CPIC – CYP2D6 et codéine 2014

Table 1 Assignment of likely codeine metabolism phenotypes based on cytochrome P450 2D6 (CYP2D6) diplotypes

Likely phenotype ^a	Activity score	Genotypes	Examples of diplotypes
Ultrarapid metabolizer (~1–2% of patients)	>2.0	An individual carrying more than two copies of functional alleles	*1/*1xN, *1/*2xN
Extensive metabolizer (~77–92% of patients)	1.0–2.0 ^b	An individual carrying two alleles encoding full or reduced function; or one full-function allele together with either one nonfunctional or one reduced-function allele	*1/*1, *1/*2, *2/*2, *1/*41, *1/*4, *2/*5, *1/*10
Intermediate metabolizer (~2–11% of patients)	0.5 ^b	An individual carrying one reduced-function and one nonfunctional allele	*4/*10, *5/*41
Poor metabolizer (~5–10% of patients)	0	An individual carrying no functional alleles	*4/*4, *4/*5, *5/*5, *4/*6

^aThe frequency estimates are based on data from Caucasians and may differ substantially for other ethnicities. See **Supplementary Data** online for estimates of phenotype frequencies among different ethnic/geographic groups. ^bNote that some Investigators define patients with an activity score of 0.5 and 1.0 as intermediate metabolizers and those with an activity score of 1.5 and 2.0 as extensive metabolizers. Classifying patients with an activity score of 1.0 as extensive metabolizers in this guideline is based on data specific for formation of morphine from codeine in these patients.¹²

- **Si prise d'un inhibiteur puissant du CYP2D6 (paroxétine, fluoxétine):**
 - **On attribue un pointage de 0**
- **Si prise d'un inhibiteur léger ou modéré du CYP2D6:**
 - **Le pointage d'activité est multiplié par 0.5**

Crews KR, et al. Clin Pharmacol Ther. 2014;95(4):376-82.

CPIC – CYP2D6 et codéine 2014

Table 2 Codeine therapy recommendations based on cytochrome P450 2D6 (CYP2D6) phenotype

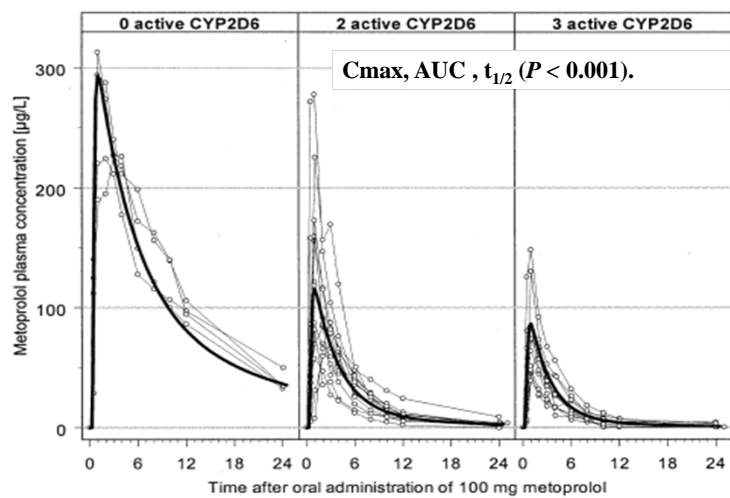
Phenotype	Implications for codeine metabolism	Recommendations for codeine therapy	Classification of recommendation for codeine therapy ^a	Considerations for alternative opioids
Ultrarapid metabolizer	Increased formation of morphine following codeine administration, leading to higher risk of toxicity	Avoid codeine use due to potential for toxicity.	Strong	Alternatives that are not affected by this CYP2D6 phenotype include morphine and nonopioid analgesics. Tramadol and, to a lesser extent, hydrocodone and oxycodone are not good alternatives because their metabolism is affected by CYP2D6 activity. ^{b,c}
Extensive metabolizer	Normal morphine formation	Use label-recommended age- or weight-specific dosing.	Strong	—
Intermediate metabolizer	Reduced morphine formation	Use label-recommended age- or weight-specific dosing. If no response, consider alternative analgesics such as morphine or a nonopioid.	Moderate	Monitor tramadol use for response.
Poor metabolizer	Greatly reduced morphine formation following codeine administration, leading to insufficient pain relief	Avoid codeine use due to lack of efficacy.	Strong	Alternatives that are not affected by this CYP2D6 phenotype include morphine and nonopioid analgesics. Tramadol and, to a lesser extent, hydrocodone and oxycodone are not good alternatives because their metabolism is affected by CYP2D6 activity; these agents should be avoided. ^{b,c}

^aRating scheme is described in **Supplementary Data** online. ^bThere is substantial evidence for decreased efficacy of tramadol in poor metabolizers and a single case report of toxicity in an ultrarapid metabolizer with renal impairment following tramadol use postsurgery. Use of other analgesics in CYP2D6 poor and ultrarapid metabolizers may therefore be preferable.^{18,20,21} ^cSome other opioid analgesics, such as hydrocodone and oxycodone, are metabolized by CYP2D6. To avoid treatment complications, opioids that are not metabolized by CYP2D6, including morphine, oxymorphone, buprenorphine, fentanyl, methadone, and hydromorphone, along with nonopioid analgesics, may be considered as alternatives for use in CYP2D6 poor and ultrarapid metabolizers.

Crews KR, et al. Clin Pharmacol Ther. 2014;95(4):376-82.

Autres exemples en cardiologie

CYP2D6 and metoprolol in HF



Kirchheiner J, et al. Clin Pharmacol Ther 2004;76:302-12.

CYP2D6 and metoprolol

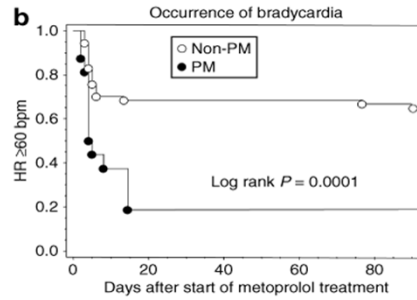
	Non-PM (n = 71)	PM (n = 17)	P value
Metoprolol dosing and concentration			
Average daily dose (mg/day)	47.5 (27–65)	47.5 (41–95)	0.73 ^a
Average dose/bodyweight (mg/day/kg)	0.60 ± 0.27	0.63 ± 0.31	0.71
Plasma concentration (ng/ml)	14.2 (7.7–22.1)	69.6 (47.5–108.6)	<0.0001 ^a
Average individual change from baseline			
ECG heart rate	−9.1 ± 8.4	−14.9 ± 9.2	0.013
Peripheral pulse rate	−8.1 ± 9.0	−14.4 ± 8.2	0.010
Systolic pressure	−8.5 ± 13.6	−12.8 ± 17.9	0.28
Diastolic pressure	−3.6 ± 9.2	−10.3 ± 8.6	0.009
Mean arterial pressure	−5.2 ± 9.4	−11.1 ± 11	0.03

Values are mean ± SD of the individual averages. For the absolute dosing and the plasma concentrations, medians (interquartile range) are given.

ECG, electrocardiogram; PM, poor metabolizer.

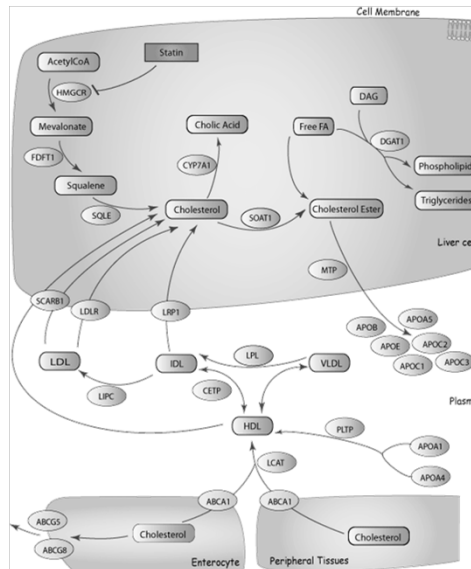
^aMann–Whitney test; other tests are *t*-tests. Baseline characteristics did not differ between PM and non-PM (see **Supplementary Tables S1–S3** online).

Rau T et al. *Clin Pharmacol Ther.* 2009;85:269-72.

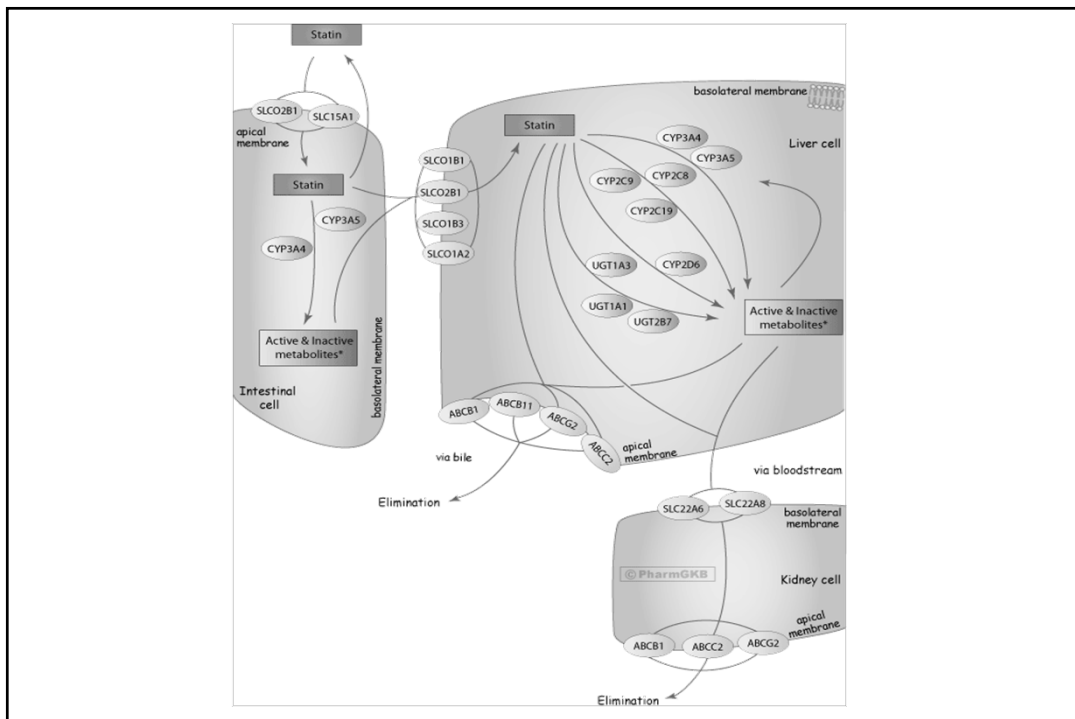


Statines

Inhibiteurs de la 3-hydroxy-3-méthylglutaryl coenzyme A (HMG CoA) reductase inhibitors (statines)



www.pharmgkb.org



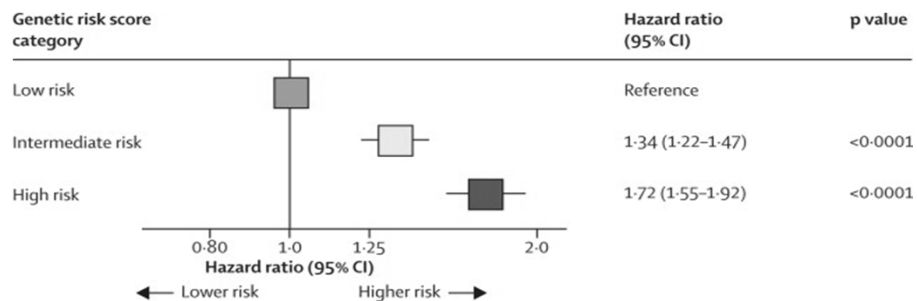
Statines – Pgx de l'efficacité

- **Réduction du cholestérol:**
 - APOE, LPA, SLCO1B1, SORT1 et ABCG2
 - Effets modestes
- **Réduction du risque d'évènements cardiovasculaires**
 - Aucun effet clairement démontré

Voorra D, et al. JACC 2012; 60:9-20. Donnelly LA, et al. Pharmacogenetics and genomics 2013;23:518-25.
Leusink M, et al. Pharmacogenomics. 2016 Jan;17(2):163-80.

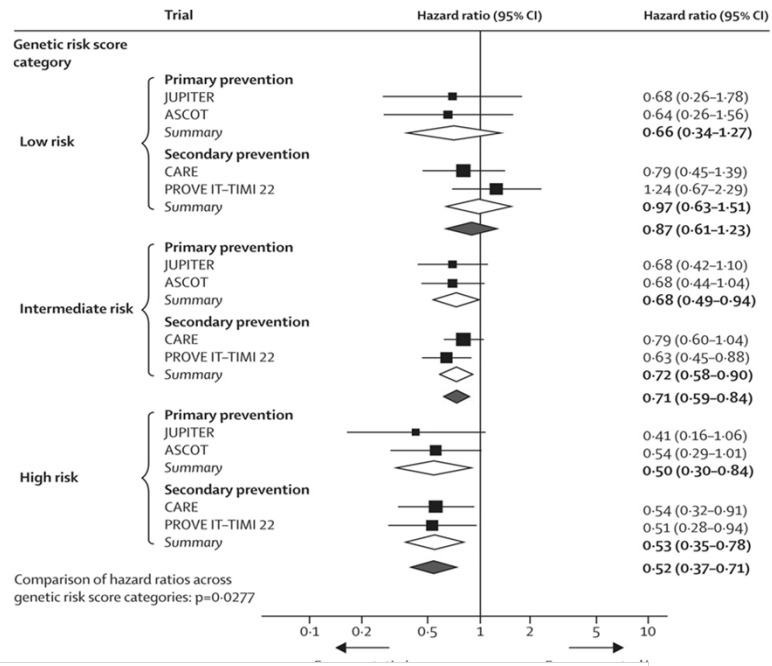
Statines et bénéfice selon risque génétique cardiovasculaire

- **Étude regroupant 5 cohortes, Malmo Diet and Cancer study (Suède), et 4 essais randomisés de statines en prévention primaire (JUPITER, ASCOT) et secondaire (CARE, PROVE IT-TIMI 22)**
 - N = 48,421
 - Pointage génétique basé sur 27 variants associés avec IM/MCAS



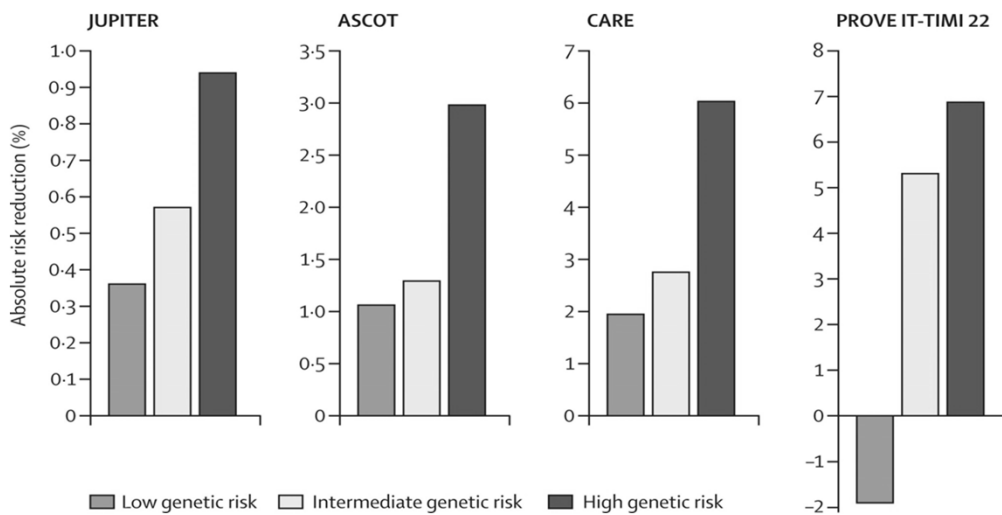
Mega JL, et al. Lancet 2015 (online before print)

Statines et bénéfice selon risque génétique cardiovasculaire



Mega JL, et al. Lancet 2015 (online before print)

Statines et bénéfice selon risque génétique cardiovasculaire



Mega JL, et al. Lancet 2015 (online before print)

Statines – Pgx de l'innocuité

- **SLCO1B1 (gène codant pour le transporteur OATP1B1)**
 - Impliqué dans le transport hépatique de statines (simvastatine > atorvastatine > pravastatine, rosuvastatine, fluvastatine)
 - Médiateur de l'interaction avec cyclosporine
 - Deux SNPs communs ont un impact fonctionnel sur le transporteur (rs4149056 et rs2306283)

Verschuren JJW et al. Eur Heart J 2012;3: 165-75.

Statines – Pgx de l'innocuité

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*

Journal of the American College of Cardiology
© 2009 by the American College of Cardiology Foundation
Published by Elsevier Inc.

Vol. 54, No. 17, 2009
ISSN 0735-1097/09/\$36.00
doi:10.1016/j.jacc.2009.04.053

Genetics and Statin Effects

The *SLCO1B1**5 Genetic Variant Is
Associated With Statin-Induced Side Effects

Open

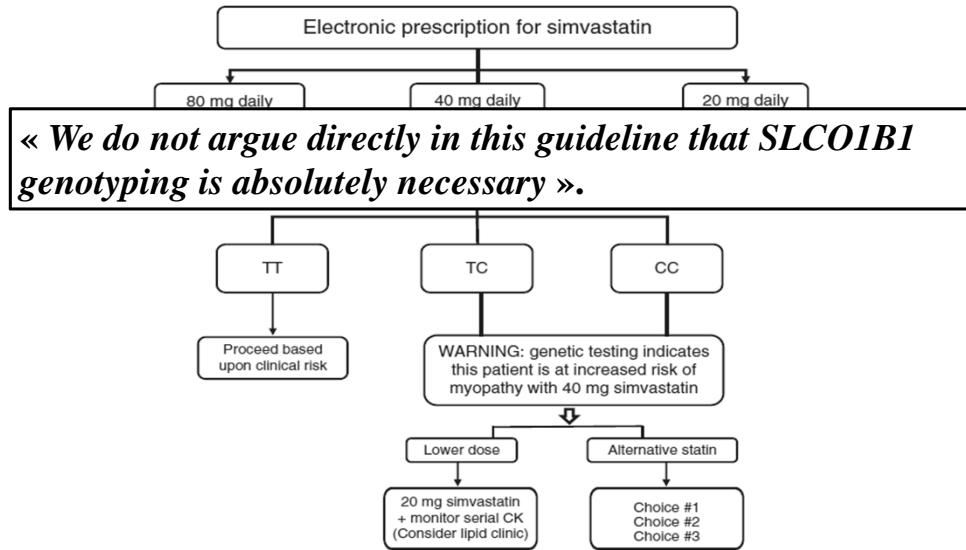
The Pharmacogenomics Journal (2012) 12, 231–237
© 2012 Munksgaard Publishers Limited. All rights reserved 1470-289X/12
www.tandem.com/pgj

I. Shah, MD, MHS,*†‡ Ivan Spasojevic, PhD,§ Shazia Ali, PHARM.D,§
in A. Salisbury, PhD,* Geoffrey S. Ginsburg, MD, PhD*§§

ORIGINAL ARTICLE
New Haven, Connecticut

Differential effect of the rs4149056 variant in
SLCO1B1 on myopathy associated with
simvastatin and atorvastatin

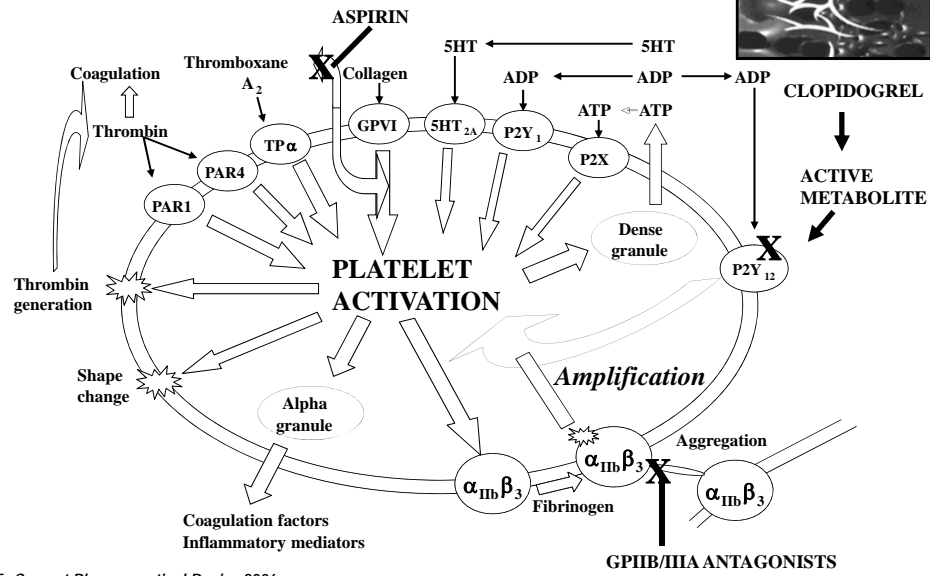
Recommandations du CPIC



Wilke RA, et al. Clin Pharm Ther 2012; 92: 112-117.

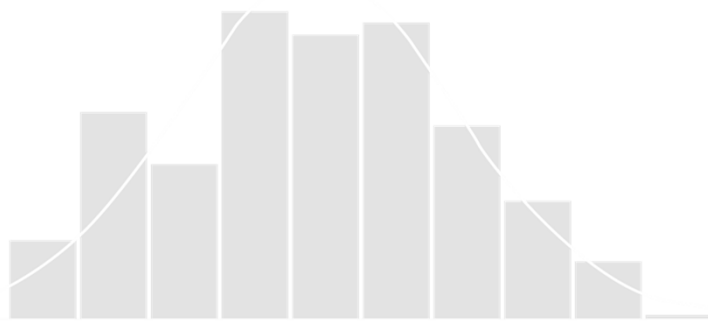
Clopidogrel

Platelet Activation and Therapeutic Options



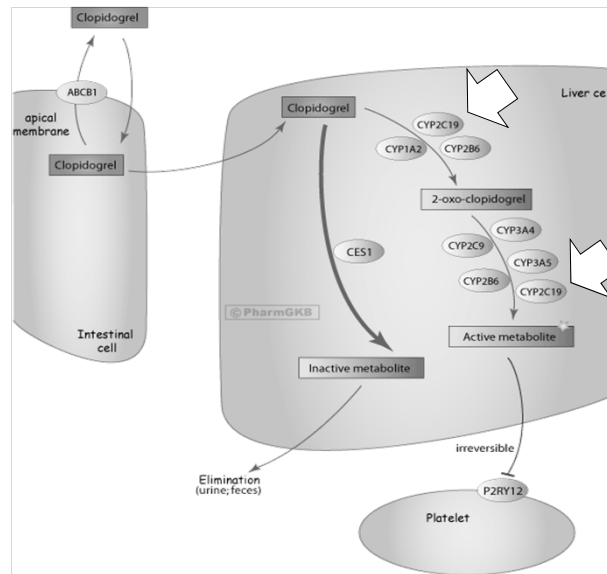
Storey RF. *Current Pharmaceutical Design* 2006

Variability in Clopidogrel Responsiveness in a Diverse Population of 544



Serebruany VL, Steinhubl SR, Berger PB, et al. *JACC* 2005; 45:246-51.

Clopidogrel pharmacokinetics



<http://www.pharmgkb.org/do/serve?objId=PA154424674&objCls=Pathway>

Variant alleles frequencies differ significantly between populations

Substrates	Variant alleles	Alteration in function	Allele frequencies (%)					
			White	Black	Asian	Chinese	Japanese	
CYP2C8 (refs. 21,22)	Repaglinide	*2	Reduced	0.4	18	—	—	0
	Paclitaxel	*3	Reduced	13; 15	2	—	—	0
		*4	Reduced	7.5	—	—	—	0
CYP2C9 (refs. 22–24)	Warfarin	*2	Reduced	10; 13.3; 8–14.9	3; 1–3.6	Absent or rare	0	0
	Phenytoin Tolbutamide	*3	More reduced	5.6; 8; 3.3–15.3	1; 0.5–2	—	2.5; 1.7–4.9	3.5 ^b ; 1.1–6.8
		*5	Reduced	0	3	0 ^a	—	—
CYP2C19 (refs. 23,24)	Esomeprazole Diazepam	*2	Nonfunctional	13.6; 15	17	—	29.7	34.5 ^b
		*3	Nonfunctional	0; <1	<1	—	3.5	9 ^b
		*17	Increased	20.1	—	—	0.5	0.5 ^b
CYP2D6 ^c (ref. 25)	Atomoxetine	PM	Nonfunctional	7.7	1.9–7.3	0–4.8	<1.0	0
	Codeine	IM	Decreased	1–2	—	51	—	—
		UM	Increased	4.3	4.9	—	0.9	—

Yasuda, et al. Clin Pharmacol Ther. 2008 ;84:417-23.

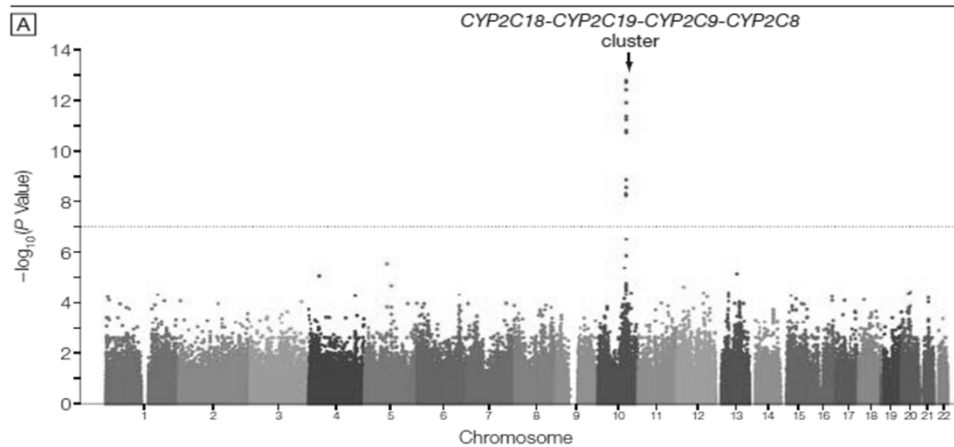
Genetic Variations and Clopidogrel Response



Mega JL, Close SL, Wiviott SD, et al. N Engl J Med. 2009;360:354-362.

Analyse pangénomique de l'effet antiplaquettaire du clopidogrel

Figure 2. Genome-Wide Association Study of Adenosine Diphosphate–Stimulated Platelet Aggregation in Response to Clopidogrel



ner AR, et al. JAMA 2009 26;302849-57.

PGx du clopidogrel

- **Porteurs des allèles *CYP2C19* *2 ou *3:**
 - ↓ métabolite actif et effets antiplaquettaires
 - ↑ risque événements CV (SCA/ICP seulement)
- **Méta-analyse d'études post SCA/ICP (n = 9685):**
 - ↑ risque événements CV :
 - Un allèle: HR: 1.55; 95%CI, 1.11-2.17; *P* = .01.
 - Deux allèles: HR: 1.76; 95% CI, 1.24-2.50; *P* = .002
 - ↑ risque de thrombose de l'endoprothèse:
 - Un allèle: HR: 2.67; 95% CI, 1.69-4.22; *P* < .0001
 - Deux allèles: HR: 3.97; 95% CI, 1.75-9.02; *P* = .001

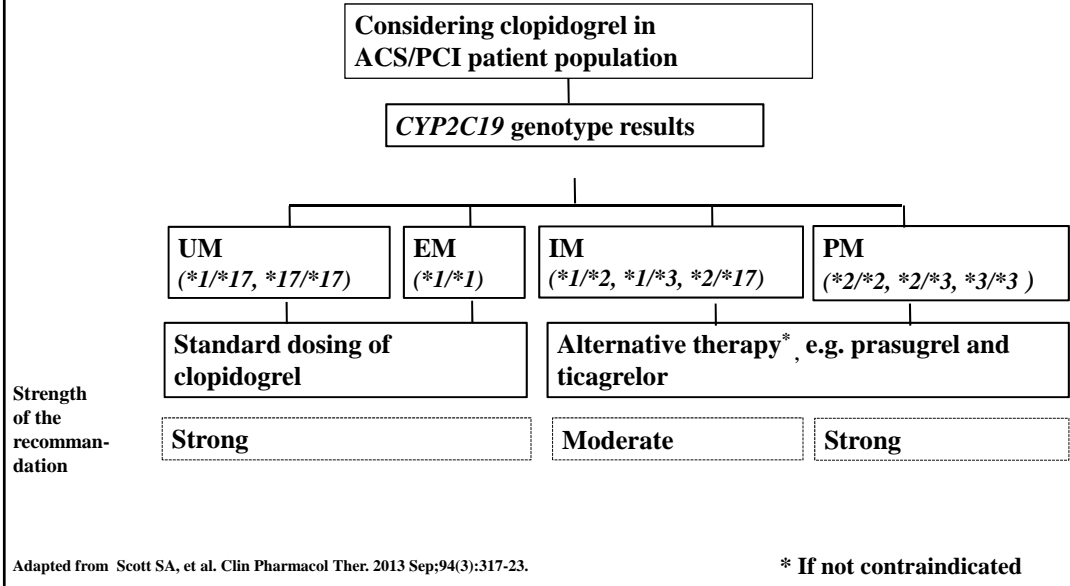
Mega JL, et al. NEJM 2009;360:354-62. Shuldiner AR, et al. JAMA 2009;302:849-57. Frere C, et al. AJC 2008;101:1088-93. Trenk D, et al. JACC 2008;51:1925-34. Collet JP, et al. Lancet 2009;373:309-17. Mega JL, et al. NEJM 2009;360:354-62. Simon T, et al. NEJM 2009;360:363-75. Mega JL, et al. JAMA. 2010;304:1821-1830.

Peut-on faire quelque chose à propos de ceci?

- **Utilisation de hautes doses de clopidogrel?**
 - Chez des patients avec MCAS stable (n = 333), des doses de 225-300 mg/jr produisent un effet antiplaquettaire similaire chez les hétérozygotes *CYP2C19**2 que 75 mg chez les non porteurs.
 - Mais pas chez les homozygotes!
 - Aucune donnée clinique convaincante avec ces doses.
- **Alternatives?**
 - Les effets du prasugrel et du ticagrelor sont indépendants du *CYP2C19*.
 - Utilisation généralisée de ces agents vs guidée par le génotype?

Price AJ, et al. JAMA. 2011;305(11):1097-1105. CURRENT-OASIS 7 Investigators. N Engl J Med. 2010 ;363:930-42. Mehta SR, et al. Lancet 2010; 376: 1233-43. Wallentin L, et al. Lancet 2010; 376: 1320-28. Mega JL, et al. Circulation 2009;119:2553-60. Mega JL, et al. JAMA 2011;306:2221-8.

**The Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium of the NIH
Pharmacogenomics Research Network - Clopidogrel**



CYP2C19 and AHA/ACC

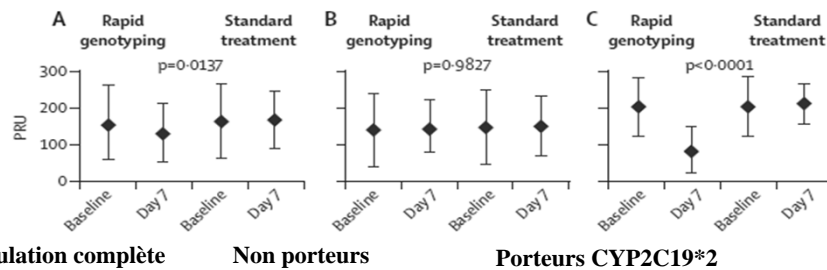
- **“Genotyping for a CYP2C19 loss of function variant in patients with UA/NSTEMI (or, after ACS and with PCI) on P2Y12 receptor inhibitor therapy might be considered if results of testing may alter management (Level of Evidence: C)(IIR recommendation; LOE:C)”**
- **“Our recommendation is that routine CYP2C19 genotyping and platelet function testing are not recommended because of the potential for undue burden on patients and the limited evidence to support these strategies in this population. We encourage clinicians to be knowledgeable about the importance of these issues to patients with UA/NSTEMI.»**

2014: Not recommended

Jneid, H. et al. J. Am. Coll. Cardiol. 60, 645–681 (2012).

Une étude randomisée!

- **Étude RAPID GENE (Point-of-care genetic testing for personalisation of antiplatelet treatment)**
 - Étude pilote (n = 200) prospective, randomisée
 - Patients traités avec une ICP avec SCA sans élévation du segment ST ou pour angine stable.
 - Test pharmacogénomique: Spartan RX CYP2C19 (CYP2C19*2).
 - Clopidogrel 75 mg vs clopidogrel 75 mg chez non porteurs de CYP2C19*2 et prasugrel chez porteurs de CYP2C19*2



Roberts JD. Lancet 2012;379:1705-11.

... and another!

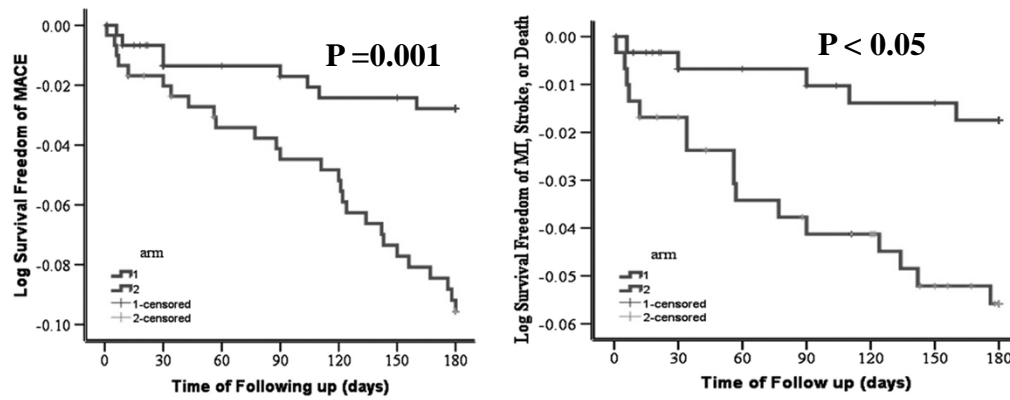
- **IAC-PCI (Individual Applications of Clopidogrel after PCI)**
 - A prospective, single-center, randomised trial (n = 600)
 - Patients undergoing a PCI for a NSTEMI ACS or STEMI
 - Patients genotyped in the PGx group only.
 - Conventional group received clopidogrel 300 mg x1, then 75 mg/day
 - PGx group:
 - CYP2C19*1/*1: clopidogrel 300 mg x1, then 75 mg/day
 - CYP2C19*1/*2 and CYP2C19*1/*3: clopidogrel 600 mg x1, then 150 mg/day
 - CYP2C19*2/*2, CYP2C19*2/*3 and CYP2C19*3/*3: clopidogrel 600 mg x1, then 150 mg/day + cilostazol 200 mg x1, then 100 mg bid

Xie X, et al. Int J Cardiol 2013 (online before print).

... and another!

- IAC-PCI (Individual Applications of Clopidogrel after PCI)

— Results

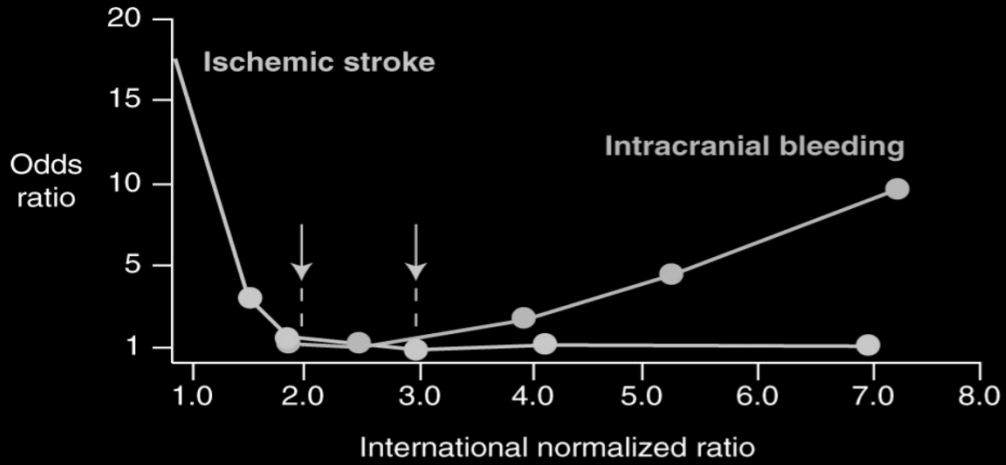


Xie X, et al. Int J Cardiol 2013 (online before print).

Warfarine

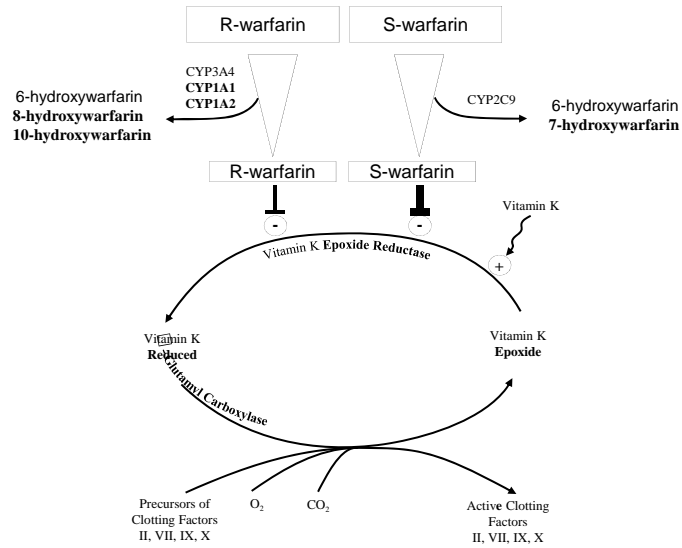
Warfarin: Narrow therapeutic window

VBWG



Fuster V, et al. *J Am Coll Cardiol.* 2001;38:1231-1265.

Warfarine et gènes candidats potentiels



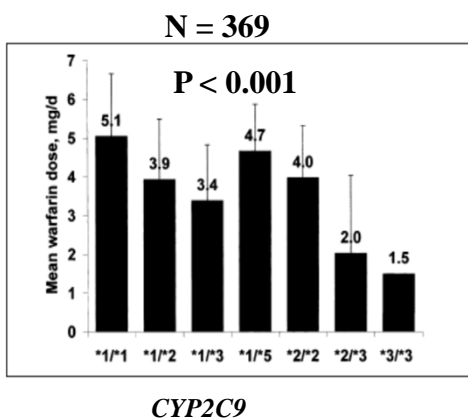
Schwarz and Stein. *Clin pharmacol ther* 2006;80:7-12

Variant alleles frequencies differ significantly between populations

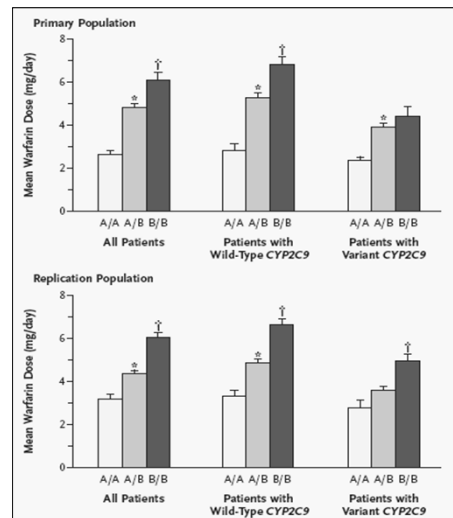
Variant alleles	Alteration in function	Allele frequencies (%)				
		White	Black	Asian	Chinese	Japanese
CYP2C9	*2	10; 13.3; 8-14.9	3; 1-3.6	Absent or rare	0	0
	*3	5.6; 8; 3.3-15.3	1; 0.5-2	–	2.5; 1.7-4.9	3.5; 1.1-6.8
	*5	Reduced	0	3	0	–

Yadapté de Yasuda, et al. Clin Pharmacol Ther. 2008 ;84:417-23.

CYP2C9, VKORC1 et dose de warfarine



Thromb Haemost 2004; 91: 87-94



VKORC1

Rieder, MG, et al. N Engl J Med 2005;352:2285-93

Globalement, on sait quoi?

(N = 1,015)

Entry Into model	Variable	Effect on warfarin dose	R ² after entry	P value
1	VKOR3673G>A	-28% (-30 to -25%)	25%	<0.0001
2	BSA, per 0.25 m ²	11% (9-14%)	34%	<0.0001
3	CYP2C9*3	-33% (-37 to -29%)	40%	<0.0001
4	Age, per decade	-7% (-9 to -6%)	45%	<0.0001
5	CYP2C9*2	-19% (-22 to -15%)	50%	<0.0001
6	Target INR, per 0.5 increase	11% (7-14%)	51%	<0.0001
7	Amiodarone	-22% (-30 to -14%)	52%	<0.0001
8	Current smoker	10% (3-16%)	52.4%	0.002
9	African-American race	-9% (-14 to -3%)	52.8%	0.002
10	Venous thromboembolism	7% (1-13%)	53.1%	0.013

Adapté de Gage BF, et al. *Clin Pharmacol Ther.* 2008; **Clin Pharmacol Ther.** 2008 Sep;84(3):326-31.

... mais attention!

- **Certaines revues systématiques publiées ont révélé de l'hétérogénéité entre les études.**
 - **Biais de publication possible**
 - **Sélection de des résultats publiés.**

Jorgensen AL, FitzGerald RJ, Oyee J, Pirmohamed M, et al. (2012) Influence of CYP2C9 and VKORC1 on Patient Response to Warfarin: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS ONE* 7(8): e44064. doi:10.1371/journal.pone.0044064
<http://www.plosone.org/article/info:doi/10.1371/journal.pone.0044064>

WARFARINDOSING

www.WarfarinDosing.org

Required Patient Information

Age: Sex: Ethnicity:

Race:

Weight: lbs or kgs

Height: (feet and inches) or (cms)

Smokes: Liver Disease:

Indication:

Baseline INR: Target INR: Randomize & Blind

Amiodarone/Cordarone® Dose: mg/day

Statin/HMG CoA Reductase Inhibitor:

Any azole (eg. Fluconazole):

Sulfamethoxazole/Sepra/Bactrim/Cotrim/Sulfatrim:

Genetic Information

VKORC1-1639/3673:	<input type="text"/>
CYP4F2 V433M:	<input type="text"/>
GGCX rs11676382:	<input type="text"/>
CYP2C9*2:	<input type="text"/>
CYP2C9*3:	<input type="text"/>
CYP2C9*5:	<input type="text"/>
CYP2C9*6:	<input type="text"/>

Porteurs de l'allèle T ont des doses 8.3% supérieures (Johnson JA, et al CPT 2012)

User: Patient: Version 2.20 Build : April 06, 2011

<http://www.warfarindosing.org>

The Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium of the NIH Pharmacogenomics Research Network - Warfarin

- « *The recommendations for dosing based on genotype contained herein are rated as level A, or strong, (...) However, (...) the impact on clinical outcomes is unknown.* »

Johnson JA, et al. Clin Pharmacol Ther. 2011;90:625-9.

Pharmacogénomique de la warfarine et ACCP

- « *For patients initiating VKA therapy, we recommend against the routine use of pharmacogenetic testing for guiding doses of VKA (Grade 1B).* »

Guyatt GH et al. Chest 2012 141:2 suppl 7S-47S.

Étude EU-PACT

Étude randomisée, ouverte, N = 455

Endpoint	Genotype-Guided Group	Control Group	P Value
Time INR in therapeutic range at 12 weeks, %	67.4	60.3	<0.001
Excessive anticoagulation (INR > 4.0)	27.0	36.6	0.03
Median time to therapeutic INR, days	21	29	<0.001
Dose adjustments, n	4.9±2.6	5.4±3.0	0.02

Pirmohamed M, et al. NEJM online before print.

Étude COAG

Étude randomisée, double-aveugle, N = 1015

Endpoint	Genotype-Guided Group	Clinically-Guided Group	P Value
Time INR in therapeutic range at 4 weeks, %*	45.2	45.4	0.91
INR \geq 4, %	19	18	0.59

*Race-strategy interaction ($p = 0.003$)

Kimmel SE, et al. NEJM 2013 (online before print)

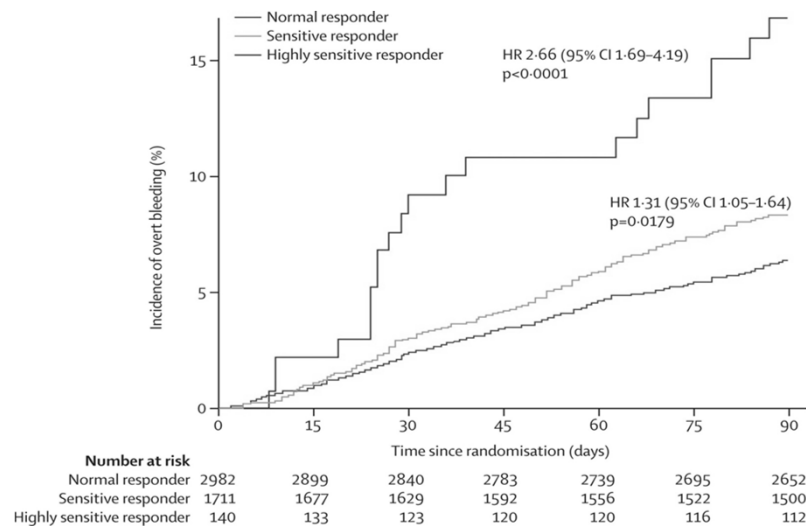
Sous-étude ENGAGE AF-TIMI 48

- Sous étude incluant 14 348 patients (warfarine vs edoxaban 30 mg vs edoxaban 60 mg)
- Dose warfarine vs *CYP2C9* et *VKORC1*

		<i>CYP2C9</i>					
		*1/*1	*1/*2	*1/*3	*2/*2	*2/*3	*3/*3
<i>VKORC1</i>	G/G	Normal responder 5.9 (2.2) mg, 24.0%	Normal responder 4.9 (1.9) mg, 7.0%	Sensitive responder 4.2 (1.8) mg, 4.2%	Sensitive responder 3.6 (1.4) mg, 0.6%	Sensitive responder 3.2 (1.0) mg, 0.4%	Highly sensitive responder 1.5 (0.7) mg, 0.1%
	G/A	Normal responder 4.4 (1.8) mg, 30.7%	Sensitive responder 3.7 (1.5) mg, 8.4%	Sensitive responder 3.2 (1.3) mg, 5.5%	Sensitive responder 2.7 (1.0) mg, 0.5%	Highly sensitive responder 2.0 (1.2) mg, 0.6%	Highly sensitive responder 1.2 (0.5) mg, 0.2%
	A/A	Sensitive responder 2.9 (1.3) mg, 13.4%	Sensitive responder 2.4 (0.8) mg, 2.5%	Highly sensitive responder 2.0 (0.8) mg, 1.5%	Highly sensitive responder 1.5 (0.8) mg, 0.2%	Highly sensitive responder 1.4 (0.5) mg, 0.3%	Highly sensitive responder 1.0 (0.0) mg, 0.1%

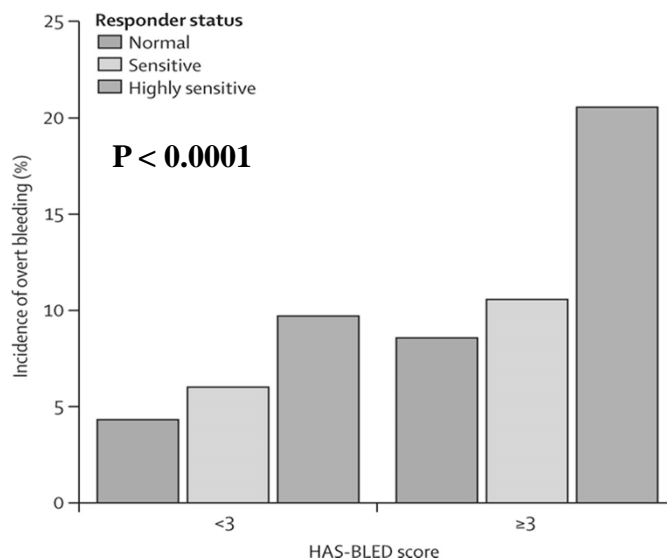
Mega JL, et al. Lancet 2015 (online before print)

Sous-étude ENGAGE AF-TIMI 48 -Risque de saignement -



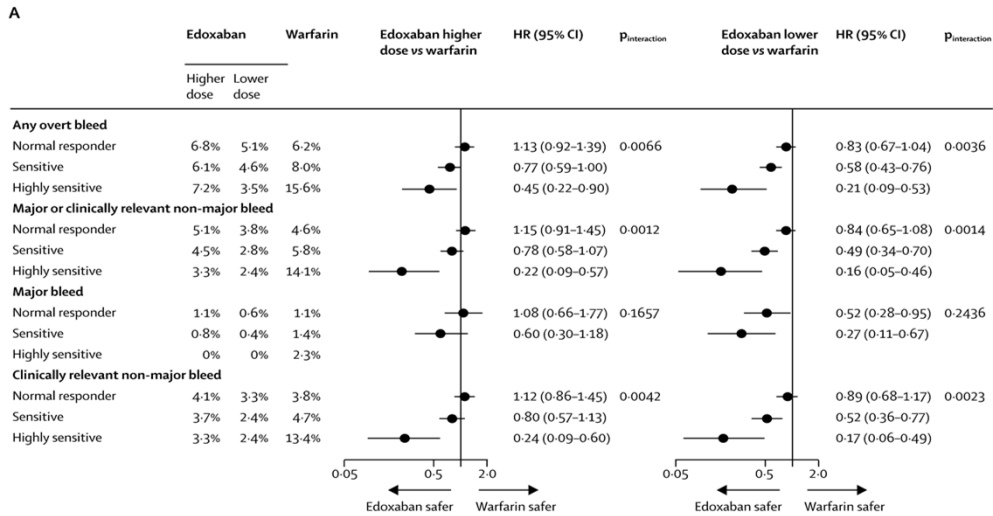
Mega JL, et al. Lancet 2015 (online before print)

Sous-étude ENGAGE AF-TIMI 48



Mega JL, et al. Lancet 2015 (online before print)

Sous-étude ENGAGE AF-TIMI 48



Mega JL, et al. Lancet 2015 (online before print)

Conclusions

- La réponse à de nombreux médicaments est influencée par des variations génomiques.
- Nous sommes à l'aube d'une nouvelle ère qui permettra une approche plus personnalisée de la pharmacothérapie.
- L'implantation de la PGx nécessite des données qui démontrent l'utilité clinique et la valeur économique de cette nouvelle approche.

