



HAL
open science

La pharmacogénomique, meilleur exemple de médecine personnalisée

Gérard Siest, Sophie Visvikis-Siest

► **To cite this version:**

Gérard Siest, Sophie Visvikis-Siest. La pharmacogénomique, meilleur exemple de médecine personnalisée. HEGEL - HEpato-GastroEntérologie Libérale, 2016, 6 (1), pp.10-21. 10.4267/2042/58962 . hal-01708489

HAL Id: hal-01708489

<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01708489v1>

Submitted on 13 Feb 2018

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



La Pharmacogénomique, meilleur exemple de médecine personnalisée

Pharmacogenomics, best example of personalized medicine

Gérard Siest, Sophie Visvikis-Siest

UMR INSERM U 1122; IGE-PCV, Université de Lorraine, 30 rue Lionnois — 54000 Nancy
gerard.siest@univ-lorraine.fr

*« La génomique et ses nouveaux dérivés technologiques
 constitueront une des clés de l'efficience des systèmes de santé »
 Le Monde, 6 janvier 2016*

Résumé

La pharmacogénétique et la pharmacogénomique permettent de connaître la réponse individuelle au médicament. Après un rappel montrant que cette médecine personnalisée était déjà entrevue dans l'Antiquité, ce n'est qu'il y a une soixantaine d'années que cette discipline a vu le jour avec la mise en évidence des toxicités dues à des mutations de gènes comme ceux des acétyltransférases pour l'isoniazide, des cytochromes P450 2D6 pour de nombreux médicaments comme le pexid, des bêta-bloquants, des anti-dépresseurs, du cytochrome P450 2C19 pour le clopidogrel.

Il est donc nécessaire de connaître les 3 phases de la transformation d'un médicament dans l'organisme (essentiellement le foie) : oxydation, conjugaison et transport.

Ce sont donc les médicaments ou leurs métabolites qui atteignent les cibles thérapeutiques comme des protéines (Apolipoprotéine E – ApoE) ou des récepteurs à la surface des cellules (thérapie cancéreuse).

L'objectif final est d'adapter la bonne dose de médicament à chaque patient, d'éviter ou diminuer les effets indésirables ou toxiques et de prescrire un médicament de substitution pour les sujets résistants.

Des exemples pour les anticoagulants (coumarines) ou les anti-thrombotiques (clopidogrel) sont décrits.

L'amélioration de l'utilisation clinique nécessite une stratégie à plusieurs niveaux (formation, information, qualité des méthodes de génotypage, essais cliniques) pour transférer ces connaissances aux cliniciens et aux patients.

Mots-clés

Pharmacogénétique ; Pharmacogénomique ; Thérapie personnalisée ; Médecine Stratifiée ; Cytochromes P450 ; Métabolisme des médicaments ; Cibles thérapeutiques ; ApoE ; Anticoagulants ; Antithrombotiques ; Antidépresseurs ; Anticancéreux

Abstract

Pharmacogenetics and pharmacogenomics allow for appreciating the individual response to drugs. After reminding that this personalized medicine was already practiced in ancient times, it is only about sixty years ago, that this discipline really appeared after highlighting the toxicity due to gene mutations such as that of acetyltransferases for isoniazide, cytochromes P450 2D6 for many drugs such as pexid, betablockers, antidepressors and cytochrome P450 2C19 for clopidogrel.

It is thus necessary to consider the 3 phases of transformation of a drug in the organism (essentially the liver): oxidation, conjugation and transport.

Therefore the drugs or their metabolites reach the therapeutic targets such as proteins ((Apolipoprotein E – ApoE) or receptors at the cell surface (cancerous therapy).

The final aim is to adapt the right dose of medicines to each patient in order to avoid or diminish the adverse or toxic reactions and to prescribe a substitute drug for therapy-resistant patients.

We describe some examples with anticoagulants (coumarin) or antithrombotic (clopidogrel)

The improvement of clinical use requires a multilevel strategy (training, information, quality of genotyping methods, clinical trials) in order to transfer this knowledge to clinicians and patients.



Keywords

Pharmacogenetics; Pharmacogenomics; Personalized therapy; Stratified Medicine; Cytochromes P450; Drug metabolism; Therapeutic targets; ApoE; Anticoagulants; Antithrombotics; Antidepressors; Anticancerous drugs

Introduction

La pharmacogénomique vise à développer une thérapie optimale en prenant en compte le statut génétique des patients pour obtenir un maximum d'efficacité pour un minimum d'effets indésirables.

La définition la plus courante de la pharmacogénomique est la suivante : la pharmacogénomique est l'approche des méthodes systématiques de criblage du génome à la recherche de marqueurs génétiques sensibles à l'action des médicaments, soit au niveau des cibles d'action, soit au niveau des métabolismes ou encore au niveau des voies pathologiques.

Le terme est souvent utilisé indifféremment avec celui de pharmacogénétique qui l'avait précédé : « La pharmacogénétique est l'étude des mutations géniques révélées par l'action des médicaments ».

Cette discipline s'attache à comparer l'intensité d'un effet pharmacologique attendu, ou d'un effet indésirable inattendu, au sein de familles ou de populations, pour dépister un risque génétique individuel et proposer une prévention par la non consommation du produit suspecté ou la réduction des doses [1, 2].

Historique

Le terme de pharmacogénétique date d'une soixantaine d'années et a été proposé par Vogel et Motulsky en 1957.

On connaissait le favisme depuis l'antiquité, dû au déficit en glucose 6 phosphate déshydrogénase dans les populations méditerranéennes qui, après l'ingestion de fèves chez les sujets sensibles, entraînait une hémolyse aiguë des globules rouges. Des médicaments antimalariens, des sulfamides, des analgésiques, le chloramphénicol, la nitrofurantoïne avaient le même effet. Cette relation causale date des années 1950.

En même temps, la mise en évidence des variants de cholinestérase ayant une faible affinité fut décrite.

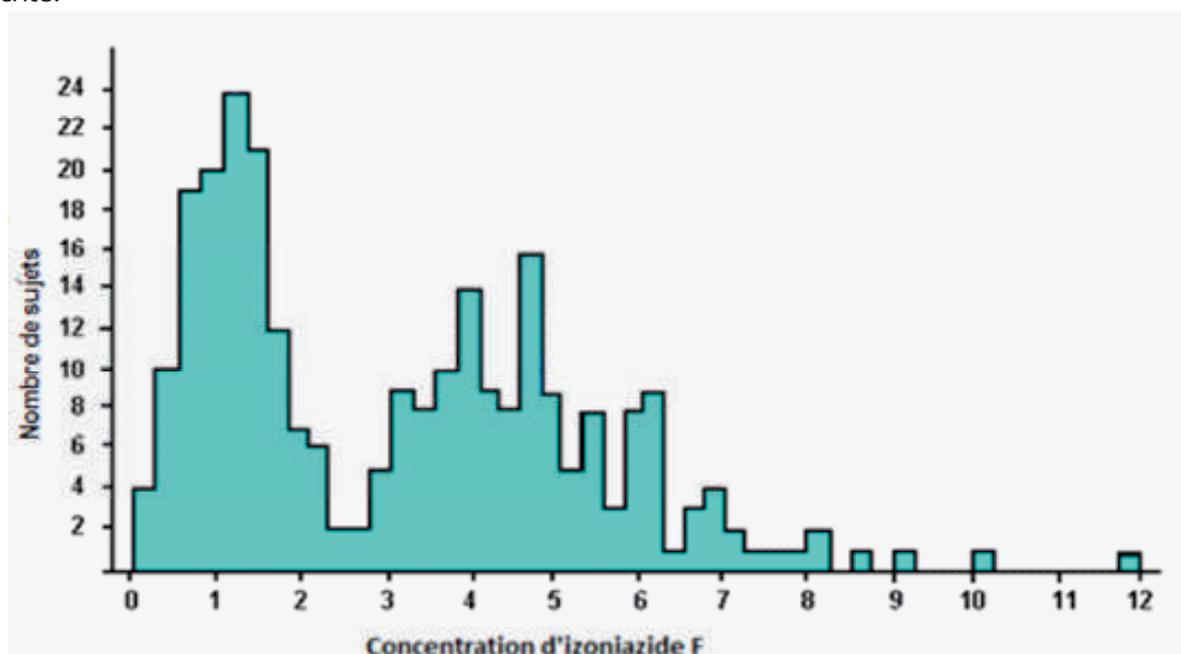


Figure 1
Concentrations plasmatiques d'isoniazide 6 heures après administration orale à 267 membres de 53 familles



Mais c'est le travail d'Evans et de son équipe avec l'isoniazide qui a ouvert réellement le domaine de la pharmacogénétique. En administrant la même dose d'isoniazide à 267 membres de 53 familles, cette équipe obtenait un taux plasmatique d'antituberculeux variant du simple au double (Fig. 1).

Ce médicament était éliminé après acétylation à une vitesse variant aussi du simple au double (Fig. 2).

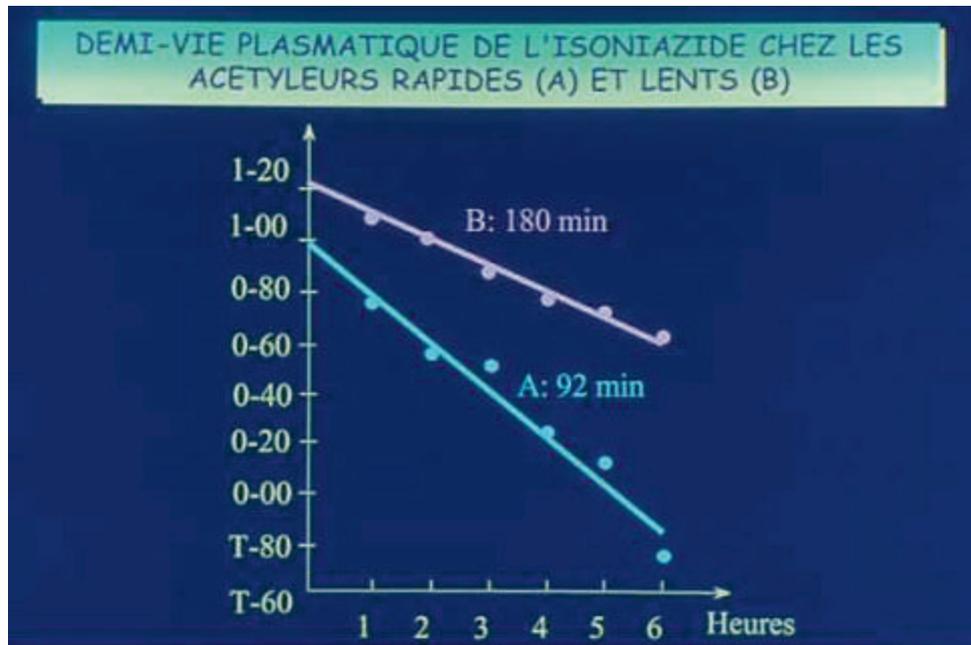


Figure 2
Demi-vie plasmatique de l'isoniazide chez les acétyleurs rapides (A) et lents (B)

D'autres médicaments sont transformés par acétylation en particulier les sulfamides mais aussi la caféine qui est souvent utilisée comme substance test pour phénotyper les sujets.

Le phénotypage fut proposé pour éviter les toxicités de l'isoniazide après administration d'une dose trop élevée à des acétyleurs faibles chez lesquels l'accumulation de ce médicament entraînerait une atteinte hépatique sévère. Il consiste à donner une dose de caféine au sujet et à mesurer après quelques heures les métabolites formés par oxydation et acétylation dans les urines.

Le statut d'acétyleur lent et rapide varie énormément entre différentes populations (100 % d'acétyleurs rapides chez les Esquimaux, 18 % chez les Egyptiens, 50 % chez les Européens). Mais, l'origine de ces réactions variables est complexe et due à plusieurs mutations dans les N Acétyltransférases.

Dans les années qui suivirent deux accidents graves avec un anticalcique, le Pexid, puis avec le Phényléthyl- biguanide ayant entraîné tous les deux plus d'une centaine de décès, ont été mis en cause dans les deux cas, un déficit en cytochrome P450 2D6, ce qui démontra l'importance de la pharmacogénétique vu sous l'angle du métabolisme.

Mais c'est la mise en évidence du polymorphisme de l'ApoE et la variabilité de la réponse des médicaments anti-Alzheimer qui ont définitivement assis cette discipline en démontrant que le génotypage (ou le phénotypage) évitait de prescrire des médicaments toxiques à des malades ne répondant pas au médicament.

Rappel sur le devenir d'un médicament dans l'organisme

Un médicament administré par voie orale, inhalation, injection ou à travers les revêtements cutanés suit deux grandes voies - la Pharmacocinétique : sa concentration dans notre corps puis la Pharmacodynamie (Fig. 3), c'est-à-dire son action sur les cibles thérapeutiques [3].

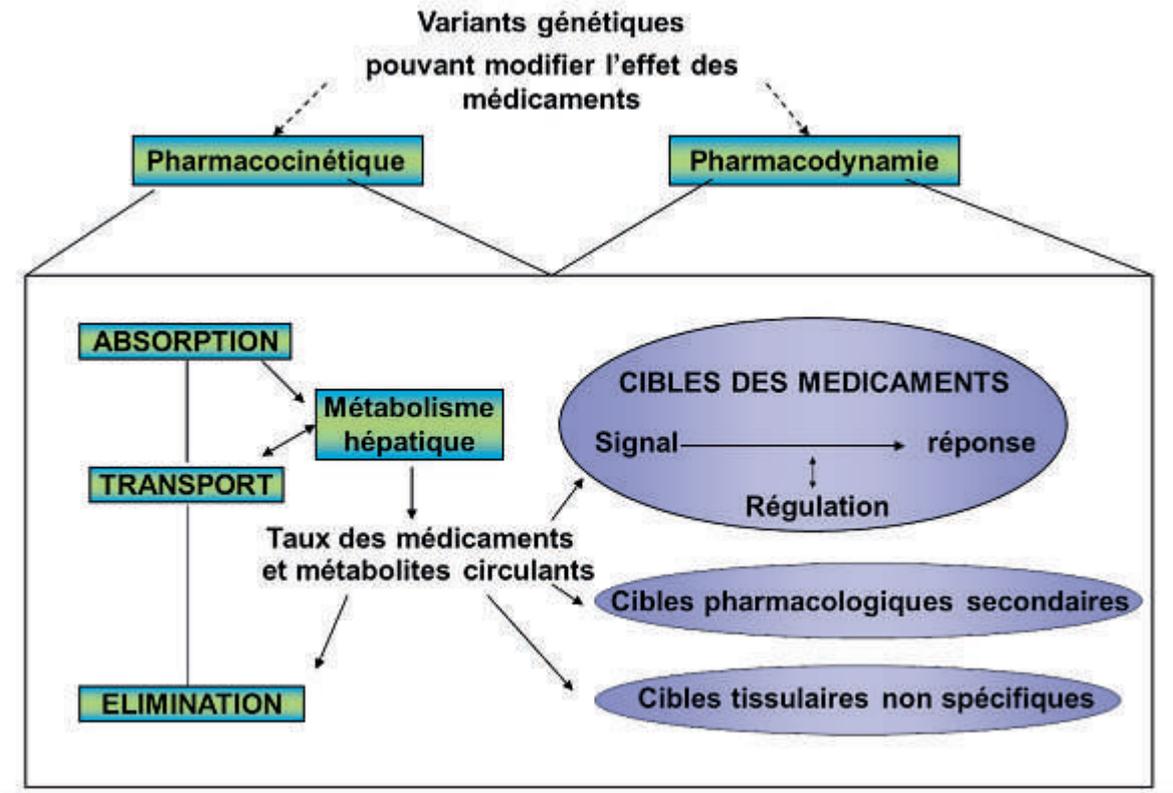


Figure 3
Pharmacocinétique et pharmacodynamie sont toutes deux sensibles aux variations d'origine génétique

La Pharmacocinétique a été surtout l'affaire des cytochromes P450 (CYP450 ou CYPs) enzymes de phase 1 provoquant l'oxydation des médicaments (Fig. 4).

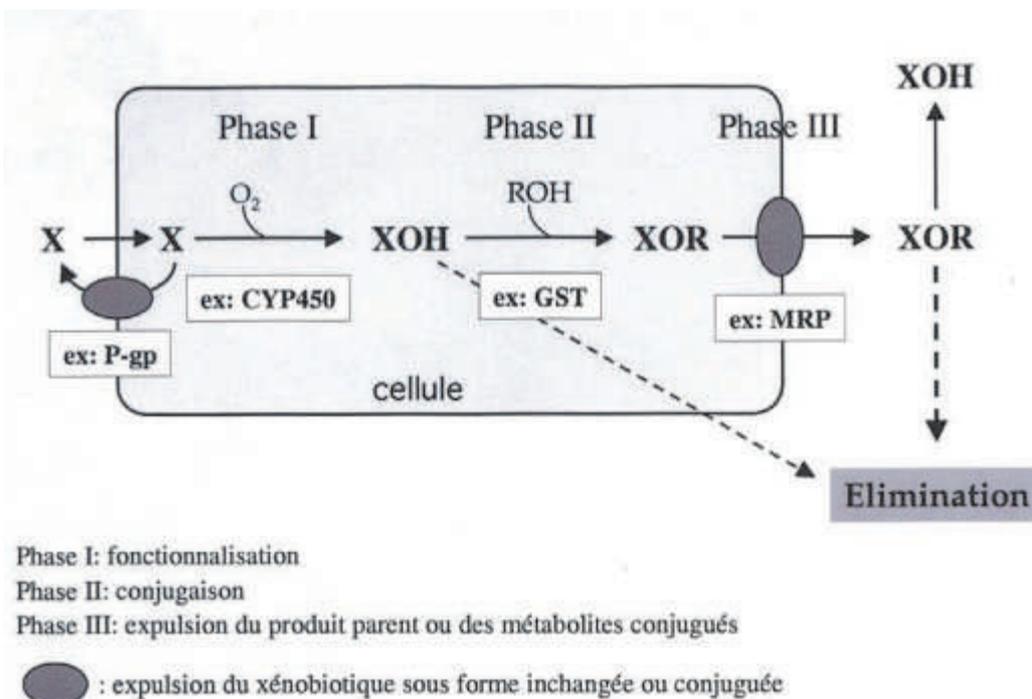


Figure 4
Les 3 phases du métabolisme d'un médicament ou d'un xénobiotique



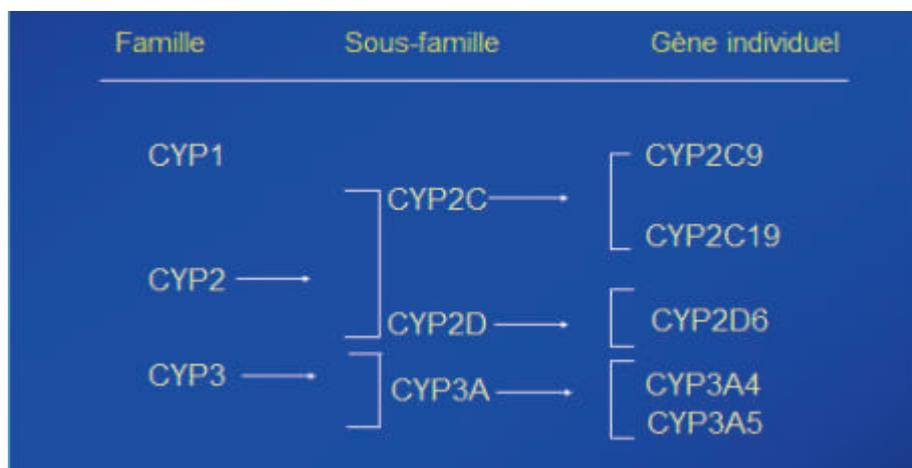
Les métabolites oxydés sont ensuite couplés à un reste sulfate par des sulfotransférases, un reste glucuronate par des UDP glucuronyl transférases (UDPGT) ou à une molécule d'eau par des epoxydes hydrolases.

Dans une troisième phase, différents transporteurs comme ABCB1 éliminent ces composés comme d'ailleurs les molécules actives.

Les cytochromes P450

Ces enzymes sont constitués d'un hème englobé dans une partie protéique. Il existe plus de 500 CYP450 classés en familles, sous-familles et gènes individuels (Tableau 1). Plus de 57 familles ont été décrites chez l'Homme [4].

Tableau 1. Nomenclature des Cytochromes P450



Chaque famille métabolise préférentiellement des groupes différents de médicaments et de substances naturelles (Tableau 2) : endobiotiques comme l'acide arachidonique, les stéroïdes, les acides biliaires ou les xénobiotiques de l'environnement [5, 6].

Tableau 2. Types de réactions métaboliques catalysées par les diverses familles de CYPs chez l'homme

Famille	Type de métabolisme
CYP1	Métabolisme des xénobiotiques
CYP2	Métabolisme des xénobiotiques et des stéroïdes
CYP3	Métabolisme des xénobiotiques
CYP4	Métabolisme de l'acide arachidonique et des acides gras
CYP5	Thromboxane A2 synthétase
CYP7A	Biosynthèse des acides biliaires
CYP7B	7 - a hydroxylase
CYP8A	Prostacycline synthétase
CYP8B	Biosynthèse des acides biliaires

Certaines enzymes sont inductibles et toutes peuvent être inhibées, leurs substrats provoquant parfois des inhibitions irréversibles dangereuses.

Leur localisation et leur concentration sont surtout hépatique, intestinale, rénale et pulmonaire. Mais on les trouve dans tous les organes à concentration faible, y compris la peau, le cerveau, le cœur...

Dans le foie, la concentration la plus élevée est celle de CYP 3A (Fig. 5).

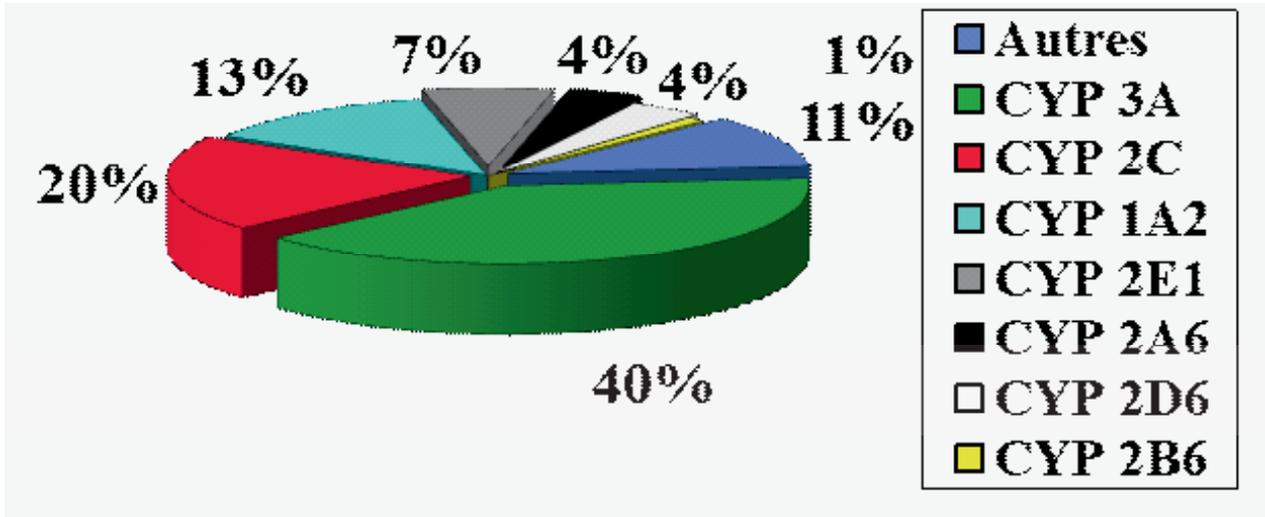


Figure 5
Contribution relative des différentes familles de cytochromes P450 au niveau hépatique

Chaque famille ou sous-famille peut être phénotypée par des substrats relativement spécifiques – par exemple avec la caféine pour CYP1 A, l'oméprazole pour 2C19, la débrisoquine pour le CYP2D6 ou encore en utilisant le cortisol présent dans l'organisme pour le CYP3A4. Des cocktails de substrats tests (Tableau 3) sont même proposés pour phénotyper plusieurs CYPs en même temps [7].

Tableau 3. Substrats utilisés dans un « cocktail » pour déterminer des activités de cytochromes « spécifiques » P450 in vivo

CYP	Substrat	Métabolite
1A2	Caféine	Paraxanthine
2C9	Tolbutamide	Carboxytolbutamide
2C19	Méphénytoïne	40H-méphénytoïne
2D6	Dextrométhorphane	Dextrorphan
2E1	Chlorzoxazone	6-OH-chlorzoxazone
3A4	Midazolam	1-OH-midazolam

Mais c'est la variabilité génétique qui est à la base de la pharmacogénétique/pharmacogénomique. Chaque CYP peut présenter de nombreuses mutations entraînant des activités enzymatiques diminuées ou augmentées.

Le risque est, en donnant la même dose de médicament, d'avoir une toxicité chez les porteurs d'une enzyme déficiente ou une inefficacité si par duplication du gène les enzymes sont trop actives (Fig. 6).

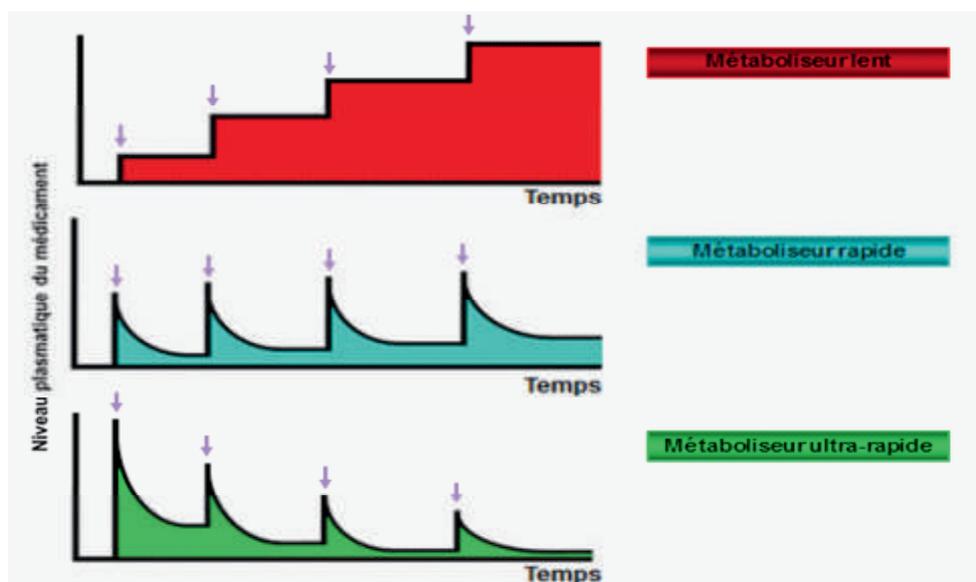


Figure 6
Pharmacogénétique,
toxicité et inefficacité

CYP2D6

C'est le CYP 450 le plus étudié. Plus d'une centaine de mutations ont été décrites. Quelques exemples sont présentés dans le tableau 4.

Tableau 4. Exemples de mutations décrites et leur fréquence allélique [4]

Désignation	Mutations	Activité enzymatique	Fréquence allélique (%)
CYP2D6*1	Wild type	Normale	
CYP2D6*2	G ₁₇₄₉ , C ₂₉₃₈ , T ₄₂₆₈ C substitutions	Normale	30
CYP2D6*3	A ₂₆₃₇ A deletion	Déficiente	2
CYP2D6*4	G ₁₉₃₄ A substitution	Déficiente	22
CYP2D6*5	Gene deletion	Déficiente	2
CYP2D6*6	T ₁₇₉₅ deletion	Déficiente	2
CYP2D6*7	A ₃₀₂₃ C substitution	Déficiente	0-1
CYP2D6*8	G ₁₈₄₆ T substitution	Déficiente	0-1
CYP2D6*9	(A ₂₇₀₁ - A ₂₇₀₃) or (G ₂₇₀₂ - A ₂₇₀₄) deletion	Diminuée	1-5
CYP2D6*10	C ₁₈₈ , T ₁₇₄₉ , C ₄₂₆₈ C substitutions	Diminuée	1-5
CYP2D6*11	G ₉₇₁ C substitution	Déficiente	0-1
CYP2D6*12	G ₂₁₂ A substitution	Déficiente	0-1
CYP2D6*13	Hybrid : 2D7 exon 1-7, 2D6 exons 8-9	Déficiente	0-1
CYP2D6*14	G ₁₈₄₆ A substitution	Déficiente	0-1
CYP2D6*15	T ₂₂₆ insertion	Déficiente	0-1
CYP2D6*16	Hybrid : 2D7 exons 1-7, 2D6 exons 8-9	Déficiente	0-1
CYP2D6*1x2	Gene duplication	Augmentée	1
CYP2D6*2x2	Gene duplication	Augmentée	1-5
CYP2D6*4x2	Gene duplication	Déficiente	0-5
CYP2C19*1	Wild type	Normale	
CYP2C19*2	G ₆₈₁ A substitution exon 5	Déficiente	15
CYP2C19*3	G ₆₃₆ A substitution	Déficiente	0-3
CYP2C19*4	A, G substitution	Déficiente	0-6

De nombreux médicaments sont métabolisés par CYP2D6, en particulier des bêtabloquants, des neuroleptiques (Tableau 5).

**Tableau 5. Exemples de médicaments métabolisés par CYP2D6**

Alprenolol	Dexfenfluramine	N propylajmaline
Amiodarone	Dextrometorphan	Nicotine
Amphetamine	Diltiazem	Nicardipine
Aprindine	Encainide	Nifedipine
Bisoprolol	Ethinylestradiol	Nimodipine
Budesonide	Fenfluramine	Nitrendipine
Bufuralol	Flecainide	Perhexiline †
Bupranolol	Flunarizine	Phenformin †
Captopril	Guanoxan	Pindolol
Carvedilol	Indapamide	Procainamide
Cinnarizine	Labetalol	Propafenone
Clonidine	Lidocaine	Propranolol
Debrisoquine	Metoprolol	Sparteine
	Mexiletine	Timolol

Rappelons que, hélas, un anticalcique (Pexid) et un antidiabétique (Phenformine) ont par méconnaissance des mutations liées au CYP2D6, entraînés par accumulation dans le foie et le cerveau un grand nombre de décès.

Mais beaucoup d'autres conséquences cliniques peuvent être dues au statut de métaboliseur faible ou ultra rapide (Tableau 6).

Tableau 6. CYP2D6 – Conséquences pour les métaboliseurs faibles ou inefficaces

β -Blockers	Metoprolol Timolol Bufuralol	Action béta bloquante augmentée et prolongée chez les métaboliseurs faibles
Anti-arythmiques	Sparteine Mexilétine Flécainide Encainide	Diminution de l'activation de la prodrogue en métabolite actif (O-desmethyl encainide) chez les métaboliseurs faibles
Tricycliques, Antidépresseurs, Neuroleptiques	Imipramine Clomipramine Nortriptyline Perphenazine Amitriptyline	Diminution de la formation du métabolite actif

Pour détecter ces mutations, le phénotypage a été proposé avec des substances tests tels que la débrisoquine, la sparteine, le dextrométhorphan. Ces phénotypages ont permis de classer les sujets en trois groupes de métaboliseurs et de proposer des doses adaptées de médicaments aux malades (Fig. 7).

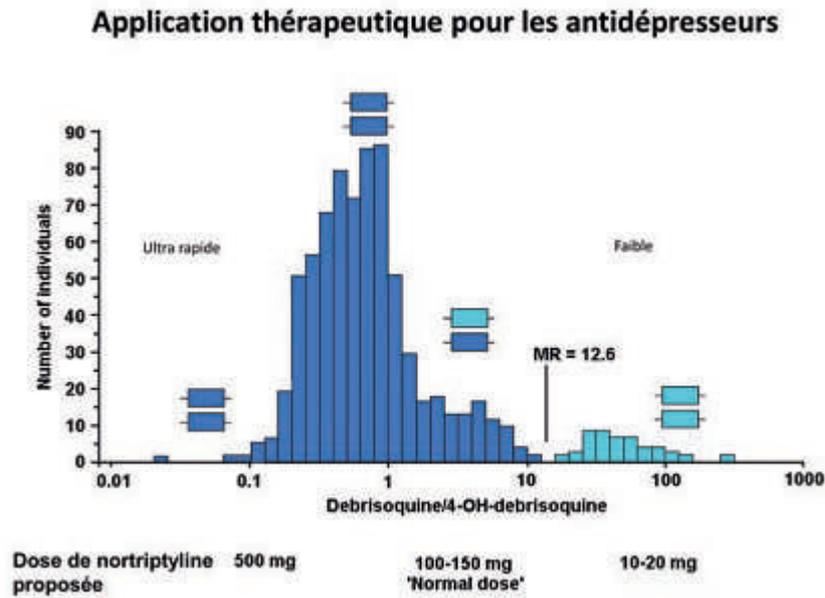


Figure 7
Génotypes de CYP2D6 et métabolisme de la débrisoquine. Application thérapeutique pour les antidépresseurs [8]

Ces propositions sont particulièrement importantes car on sait qu'un traitement par des neuroleptiques met plus d'un mois pour obtenir une réponse. Il est donc utile d'éviter ce délai en phénotypant et en génotypant. 500 mg-100-10 sont les doses recommandées chez les 3 types de métaboliseurs.

Des différences ethniques ont été décrites et la prescription doit tenir compte de cette variabilité populationnelle (Tableau 7).

Tableau 7. Différences de fréquence du variant majeur de CYP2D6 dans différentes populations [9]

Allèle	Mutations	Conséquences	Fréquence allélique (%)			
			Européens Caucasiens	Orientaux Asiatiques	Noirs Africains	Ethiopiens et Saoudiens
2D6*2xN	Gene duplication or >	Activité augmentée	1-2	0-2	2	10-16
2D6*4	Defective splicing	Enzyme inactif	12-21	1	2	1-4
2D6*5	Gene deletion	Pas d'enzyme	2-7	6	4	1-3
2D6*10	Pro34Ser, Ser486Thr	Enzyme instable	1-2	51	6	3-9
2D6*17	Thr110Ile, Arg260- Cys, Ser486Thr	Affinité réduite	0	N.D.	34	3-9

N.D. : non déterminé

On peut trouver des isolats de sujets dans certaines régions par exemple au nord de l'Espagne, 10 % d'individus présentent des duplications (2x, 3x) de ce gène.

Au centre de médecine préventive à Nancy - Vandœuvre, nous avons obtenu après phénotypage de 3 000 sujets (avec la débrisoquine), un pourcentage de 8 % de métaboliseurs faibles sans conséquences sur les paramètres de santé (Tableau 8).

**Tableau 8. Hydroxylation de la Débrisoquine dans les familles saines**

	TOTAL	Métaboliseurs pauvres	Métaboliseurs efficaces
Tous	3065	250 (8,2)	2815 (91,8)
Hommes	1526	136 (8,8)	1390 (91,2)
Femmes	1539	114 (7,4)	1425 (92,6)

Centre de Médecine Préventive Nancy – Vandœuvre [10]

CYP2 C19

C'est le second gène très étudié en pharmacogénomique. Plus de 28 variants génétiques ont été identifiés entraînant par exemple plus de 30 % de sujets européens résistants au Clopidogrel. De larges différences ethniques existent également allant de 1 % de métaboliseurs faibles à 20 % chez les Asiatiques. De très nombreux médicaments sont métabolisés par le CYP2 C19 dont les inhibiteurs de pompes à protons et les antidépresseurs.

CYP1 A1, CYP2 C9, CYP3A4, CYP3A5

Ce sont d'autres CYP importants dans le métabolisme des médicaments. Nous ne pourrions pas les développer ici.

Les **UDPGTs** pour les enzymes de phase II et les **transporteurs** sont aussi à prendre en compte en particulier pour l'administration d'irinotecan.

Les cibles thérapeutiques

Parmi les protéines et les récepteurs le plus souvent en cause dans les réponses variables dues à la pharmacogénomique, c'est l'ApoE qui s'est illustrée d'une façon importante.

ApoE existe sous forme de 6 phénotypes correspondant à deux mutations du gène *ApoE* : ApoE 3/3, 3/4, 3/2, 2/2, 4/4, 4/2.

Une des mutations se trouve dans le domaine qui reconnaît le récepteur de l'ApoE, l'autre dans le domaine qui se lie à la protéine amyloïde.

Dans la maladie d'Alzheimer, la fréquence d'ApoE4 est très augmentée et atteint 50 % des sujets. Or, le premier traitement proposé au début des années 1990, une anticholinestérase, n'était active que sur les sujets E4. De plus, ce médicament provoquait une hépatotoxicité importante.

L'intoxication des sujets non répondants E3 était inadmissible et la stratification des patients était logique avant administration du médicament.

La thérapie cancéreuse est aussi un bel exemple de pharmacogénomique et de médecine stratifiée pour une meilleure utilisation de médicaments adaptés à la structure biochimique des récepteurs des patients. Après la découverte de la nécessité d'évaluer la présence active du récepteur à l'herceptine à la surface des cellules cancéreuses du sein, toutes les molécules proposées ou encore en évaluation ont la même approche [11, 12].

La nature de la mutation définit le type de cancer et la classification des maladies cancéreuses est complètement modifiée sur des bases de voies métaboliques.



Exemples de tests cliniquement utiles [13]

Anticoagulants

Pour l'adaptation de la bonne dose de coumariniques (warfarine), le génotypage de CYP C9 et VKORC1 est utile. Des algorithmes ont été proposés pour aider les cliniciens et éviter trop de saignements chez les patients [14, 15].

Antithrombotiques

Le génotypage de CYP2 C19 est proposé pour éviter les non-réponses au clopidogrel chez 30 % des malades et proposer une thérapie alternative. Un examen rapide réalisable par du personnel en dehors des laboratoires est proposé car une réponse dans les 6 heures permet d'administrer le médicament aux patients résistants [16].

Autres médicaments nécessitant un génotypage

- ▶ La codéine surtout chez les nourrissons (CYP 2D6) [13]
- ▶ L'abacavir (HLA-B5701) [18]
- ▶ La simvastatine (SLCO1B1) [17]
- ▶ Les antidépresseurs (CYP 2D6) [19]
- ▶ L'azathioprine (TPMT activité enzymatique génotypage) [20]
- ▶ Tamoxifène (CYP2 D6) [21]
- ▶ Tacrolimus (CYP3 A5, CYP3 A4, ABCB1) [22, 23]
- ▶ 5-Fluorouracile (Dihydropyrimidine déshydrogénase) [20]
- ▶ Irinotecan (UDPGT-1A1) [17]
- ▶ Interferon (IL28B) [24]

Ces examens sont actuellement essentiellement demandés par les services de cardiologie, de psychiatrie, de cancérologie, de médecine générale et de transplantation d'organes.

Pour progresser dans l'utilisation clinique, la Société Européenne de Pharmacogénomique et Thérapie Personnalisée (ESPT - <http://www.esptnet.eu/>) préconise :

- ▶ De développer des enseignements de 1 à 3 jours ou 1 semaine (écoles d'été). Le but est de familiariser aussi les cliniciens avec la génétique ;
- ▶ De demander aux équipes spécialisées d'en présenter l'intérêt aux congrès et réunions de cliniciens ;
- ▶ D'introduire les examens de pharmacogénomique dès les essais cliniques pour avoir des groupes de patients plus homogènes et sur une base de biologie des voies métaboliques et de signalisation [25] ;
- ▶ D'informer aussi les patients sur l'intérêt des génotypages pour certains médicaments ;
- ▶ De pousser à l'introduction de la pharmacogénomique « préemptive » le génotypage à l'arrivée en milieu hospitalier ou pour les patients à partir d'un certain âge susceptibles d'être traités par des thérapies multiples.

Références

1. Becquemont L. Pharmacogenomics of adverse drug reactions: practical applications and perspectives. *Pharmacogenomics* 2009;10(6): 961-9. doi:10.2217/pgs.09.37. PMID 19530963.
2. Crews KR, Hicks JK, Pui CH, Relling MV, Evans WE. Pharmacogenomics and individualized medicine: translating science into practice. *Clin Pharmacol Ther* 2012;92(4): 467-75. doi:10.1038/clpt.2012.120. PMID 22948889.
3. Evans WE, McLeod HL. Pharmacogenomics-drug disposition, drug targets, and side effects. *N Engl J Med* 2003; 348(6):538-49.
4. Van der Weide J, Steijns LSW. Cytochrome P450 enzyme system: Genetic polymorphisms and impact on clinical pharmacology. *Ann Clin Biochem* 1999;36:722-29.
5. Nebert DW, Russell DW. Clinical importance of the cytochromes P450. *Lancet* 2002;360 (9340): 1155-62. doi:10.1016/s0140-6736(02)11203-7. PMID 12387968.



6. Ingelman-Sundberg M. Pharmacogenetics of cytochrome P450 and its applications in drug therapy: the past, present and future. *Trends Pharmacol Sci* 2004;25(4):193-200. doi:10.1016/j.tips.2004.02.007. PMID 15063083.
7. Tucker GT. Advances in Understanding Drug Metabolism and Its Contribution to Variability in Patient Response. *Ther Drug Monit* 2000;22(1):110-3.
8. Looovers HM, van der Weide J. Implementation of CYP2D6 genotyping in psychiatry. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2009;5(9):1065-77.
9. Alvan G, Bertilsson L, Ingelman-Sundberg M, Sjöqvist F. Moving toward genetic profiling in patient care: the scope and rationale of pharmacogenetic/ecogenetic investigation. *Drug Metab Dispos* 2001;29 (4 Pt2); 580-5.
10. Vincent-Viry M, Muller J, Fournier B, Galteau M M, Siest G. Relation between debrisoquine oxidation phenotype and morphological, biological, and pathological variables in a large population. *Clin Chem* 1991; 37:327-32.
11. Diaz NM. Laboratory testing for HER2/neu in breast carcinoma: an evolving strategy to predict response to targeted therapy. *Cancer Control* 2001;8(5):415-8.
12. Lee SY, McLeod HL . Pharmacogenetic tests in cancer chemotherapy: what physicians should know for clinical application. *J Pathol* 2011;223(1):15-27. doi:10.1002/path.2766. PMID 20818641.
13. Post-congress satellite meeting/Pharmacogenomics and theranostics in practice. *Drug Metabol Drug Interact* 2013;28(1):A1-A14.
14. Pirmohamed M, Burnside G, Eriksson N, Jorgensen AL, Toh CH, Nicholson T, et al. A randomized trial of genotype-guided dosing of warfarin. *N Engl J Med* 2013;369(24):2294-2303.
15. Verhoef TI, Ragia G, de Boer A, Barallon R, Kolovou G, Kolovou V, et al. A randomized trial of genotype-guided dosing of acenocoumarol and phenprocoumon. *N Engl J Med* 2013;369(24):2304-12.
16. Holmes MV, Perel P, Shah T, Hingorani AD, Casas JP. CYP2C19 genotype, clopidogrel metabolism, platelet function, and cardiovascular events: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2011; 306(24):2704-14.
17. Swen JJ, Huizinga TW, Gelderblom H, de Vries EGE, Assendelft WJJ, Kirchheiner J, Guchelaar HK. Translating Pharmacogenomics: Challenges on the Road to the Clinic. *PLoS Medicine* 2007;4(8):1317-24.
18. Mallal S, Phillips E, Carosi G, Molina JM, Workman C, Tomazic J, et al. HLA-B*5701 screening for hypersensitivity to abacavir. *N Engl J Med* 2008;358(6):568-79.
19. Foster A, Wang Z, Usman M, Stirewalt E, Buckley P. Pharmacogenetics of antipsychotic adverse effects: Case studies and a literature review for clinicians. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2007;3(6):965-73. PMC 2656342. PMID 19300635.
20. Ciccolini J, Gross E, Dahan L, Lacarelle B, Mercier C. Routine dihydropyrimidine dehydrogenase testing for anticipating 5-fluorouracil-related severe toxicities: hype or hope? *Clin Colorectal Cancer* 2010;9(4): 224-8. doi:10.3816/CCC.2010.n.033. PMID 20920994.
21. Ratain MJ, Nakamura Y, Cox NJ. CYP2D6 genotype and tamoxifen activity: understanding interstudy variability in methodological quality. *Clin Pharmacol Ther* 2013;94(2):185-7.
22. Kurzawski M, Drozdziak M. Pharmacogenetics in solid organ transplantation: genes involved in mechanism of action and pharmacokinetics of immunosuppressive drugs. *Pharmacogenomics* 2013;14(9):1099-18.
23. Thervet E, Lorient MA, Barbier S, Buchler M, Ficheux M, Choukroun G, et al. Optimization of initial tacrolimus dose using pharmacogenetic testing. *Clin Pharmacol Ther* 2010;87(6):721-26.
24. Ge D, Fellay J, Thompson AJ, Simon JS, Shianna KV, Urban TJ, et al. Genetic variation in IL28B predicts hepatitis C treatment-induced viral clearance. *Nature* 2009;461(7262):399-401.
25. Cardon LR, Idury RM, Harris TJ, Witte JS, Elston RC. Testing drug response in the presence of genetic information: sampling issues for clinical trials. *Pharmacogenetics* 2000;10(6):503-10.
26. Huser V, Cimino JJ. Providing pharmacogenomics clinical decision support using whole genome sequencing data as input. *AMIA Jt Summits Transl Sci Proc* 2013;2013:81. PMC 3814493.

Liens d'intérêt : aucun