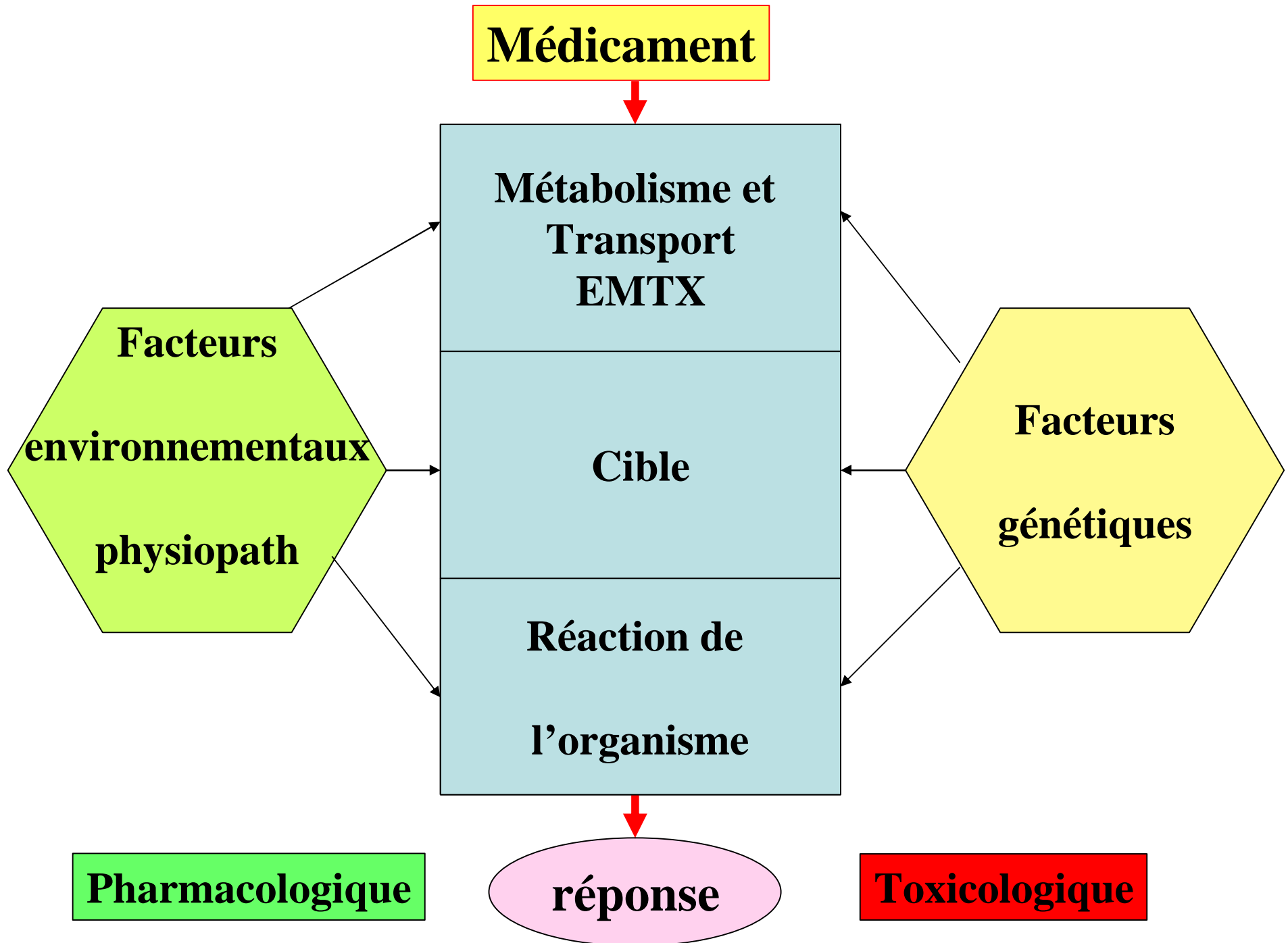


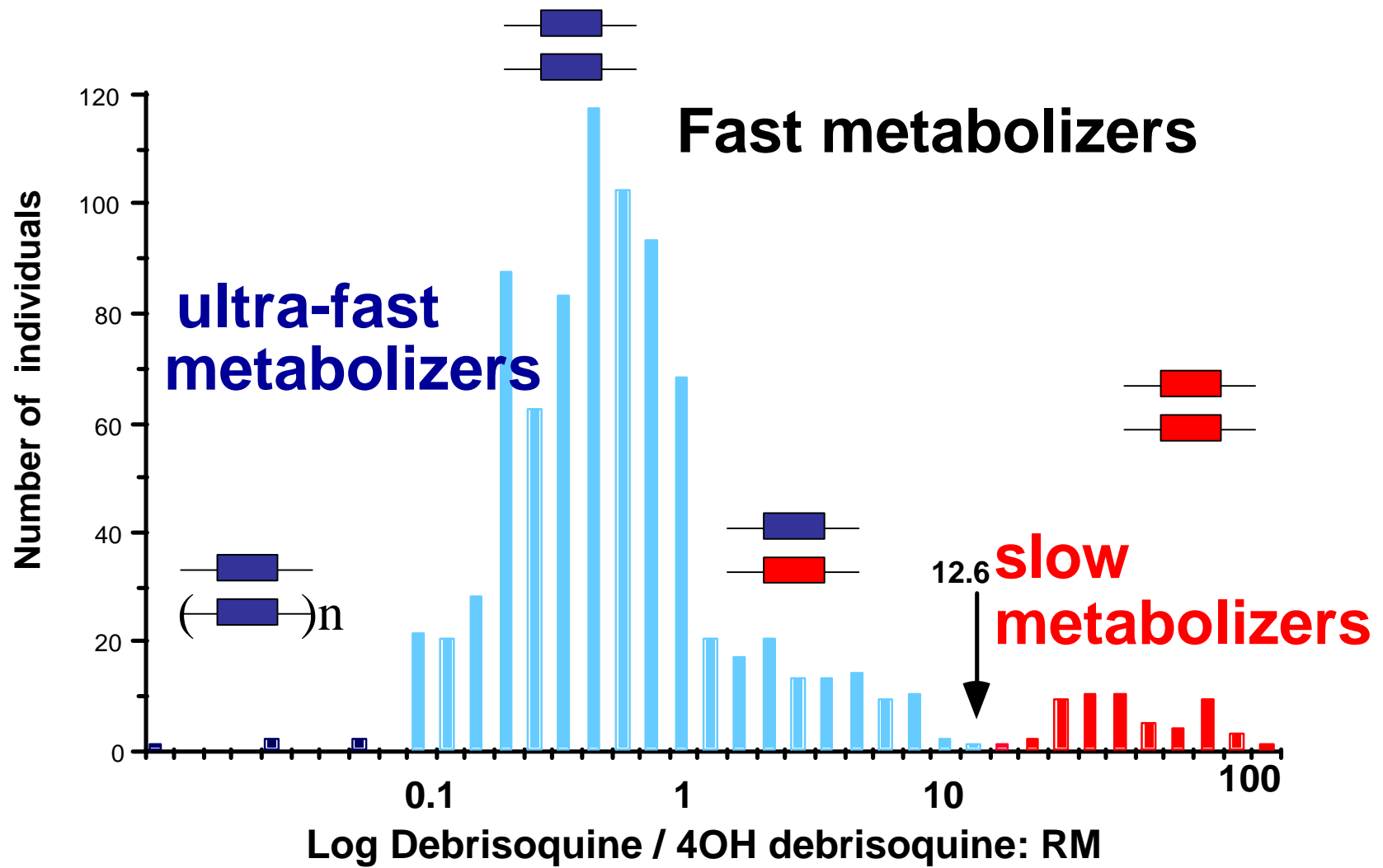
6ème JNI

Pharmacogénétique des anti-viraux

Ph. Beaune

**INSERM UMR S 490, Toxicologie moléculaire,
Université Paris 5 René descartes,
HEGP,
Paris**





Bertilsson and Dahl 1996

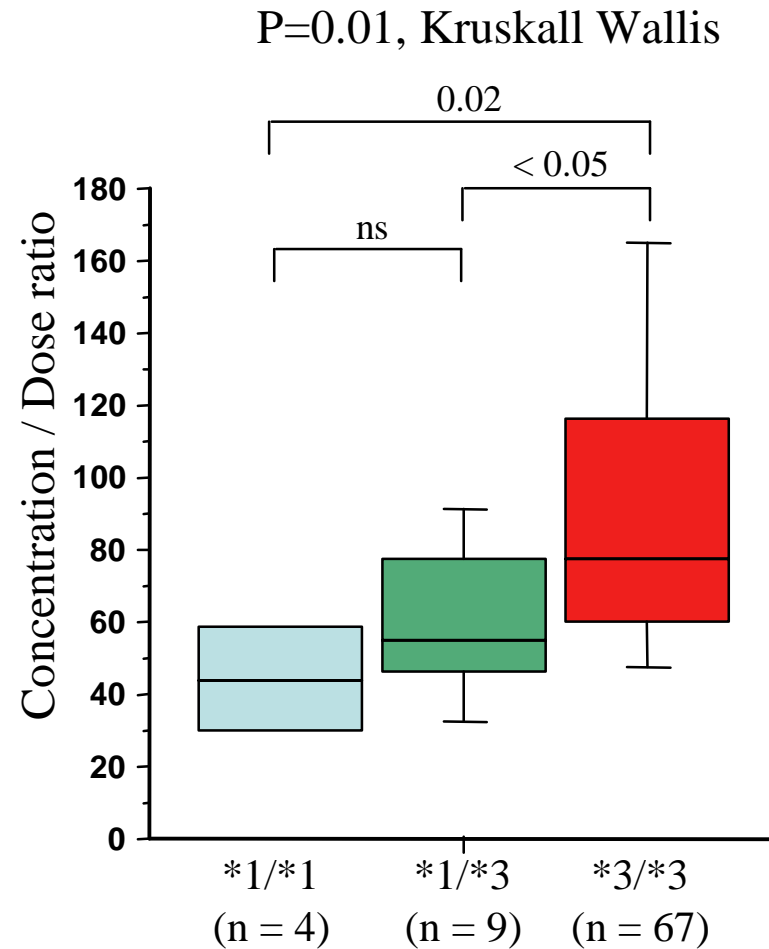
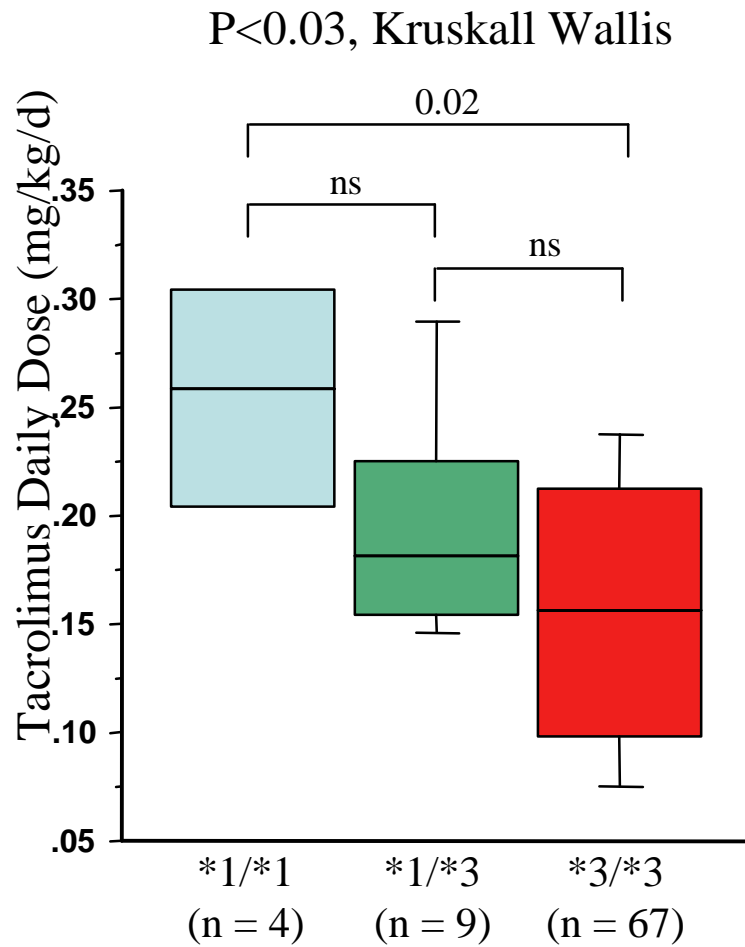
Polymorphismes génétiques des EMTM

- tous les EMTM**
- conséquences fonctionnelles**
- fréquences élevées**
- redondance**

Médicament	type	CYP 3A	CYP 3A	CYP3A	CYP 2D6	CYP2D6	UGT	MDR	MRP
		metab	inhib	induction	métabolisme	inhibition	métabolisme	transport	transport
Amprenavir	IP							Sub	
indinavir	IP	++ intestin	++	?	± metab °		+	sub indu	?
nelfinavir	IP	++	SD	oui				Sub indu	
Ritonavir	IP	++	++ le + fort	oui	+			sub inhib	inhib
Saquinavir	IP	+	le +faible	?				sub indu inhib	
Zidovudine	NITR	-					UGT2B7	? -	MRP4
Lamivudine	NITR	-							
Stavudine	NITR	-							
Didanosine	NITR	-							
Delavirdine	NNITR	+	++						
Nevirapine	NNITR	+	++	++					
Efavirenz	NNITR	+ (CYP2B6)	++	++					

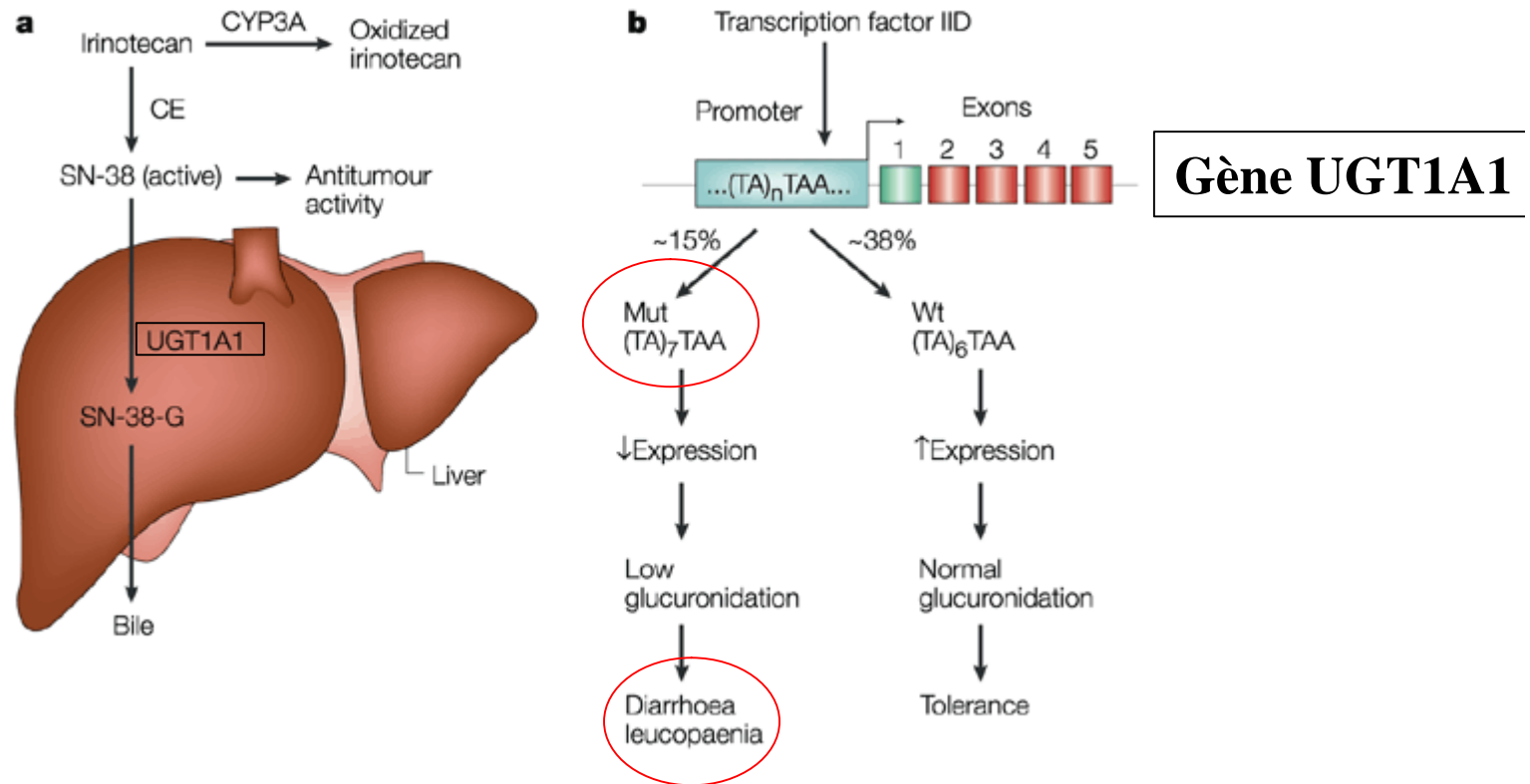
traitement	0	NTRI	NTRI + NNTRI	NTRI+ NNTRI + IP
n	5	3	23	9
6BOHF/F m	0,26	0,1	0,87 induction	0,20 inhibition
± SD	0,14	0,1	0,80	0,26

Tacrolimus and CYP3A5*3



Patients with **CYP3A5*1** (expressing CYP3A5) need doses of tacrolimus higher to reach target plasmatic concentration

Métabolisme de l'irinotécan: prédiction de la toxicité

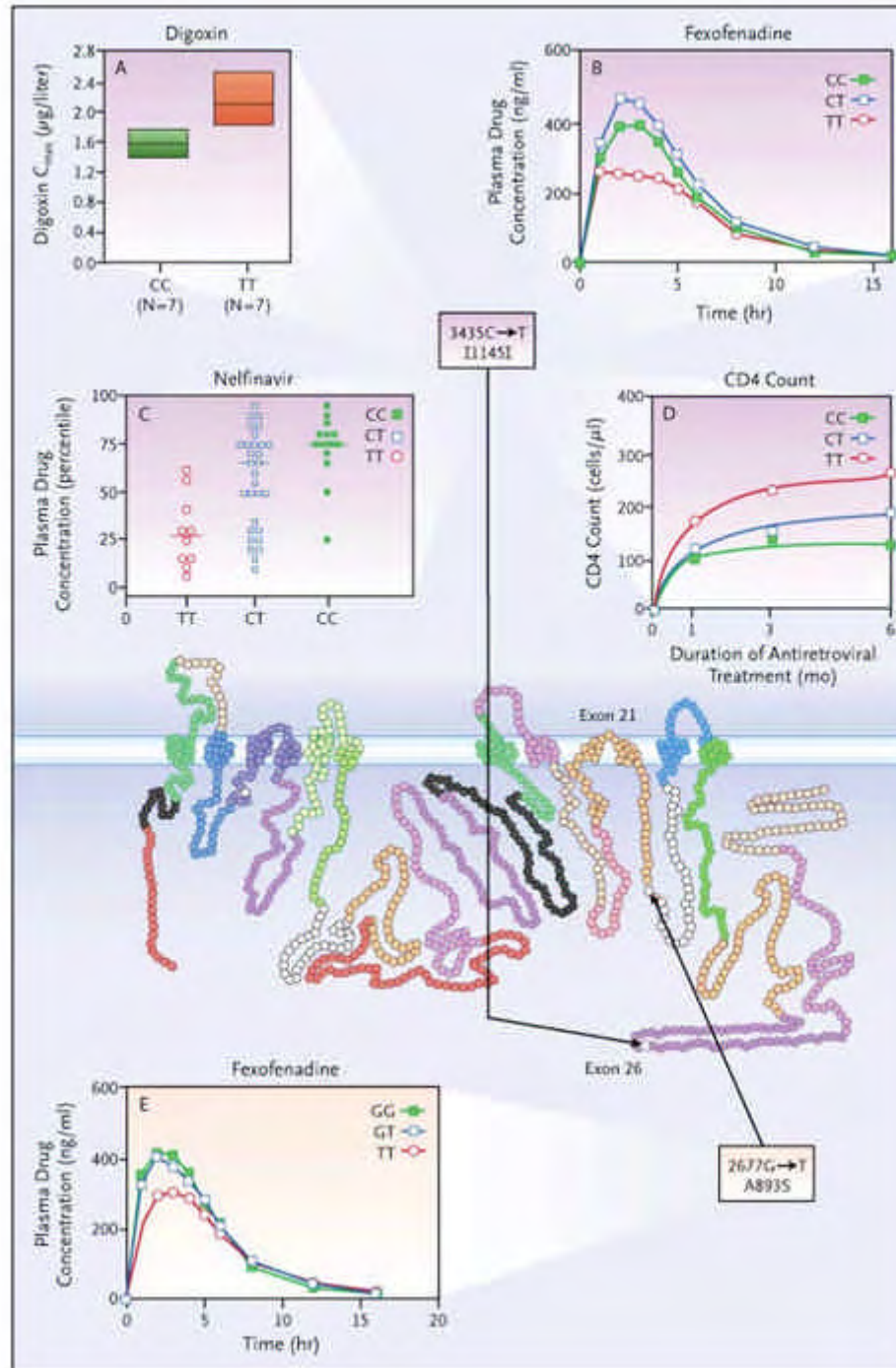


* déficit en UGT1A1: hyperbilirubinémie modérée associée à la maladie de Gilbert
fréquence ~ 15%

Toxicité de l'irinotecan et polymorphisme du promoteur d'UGT1A1

TA6/TA6	TA6/TA7	TA7/TA7
4%	16%	40%

Pourcentage de patients présentant une neutropénie grade 3/4 (n=66)

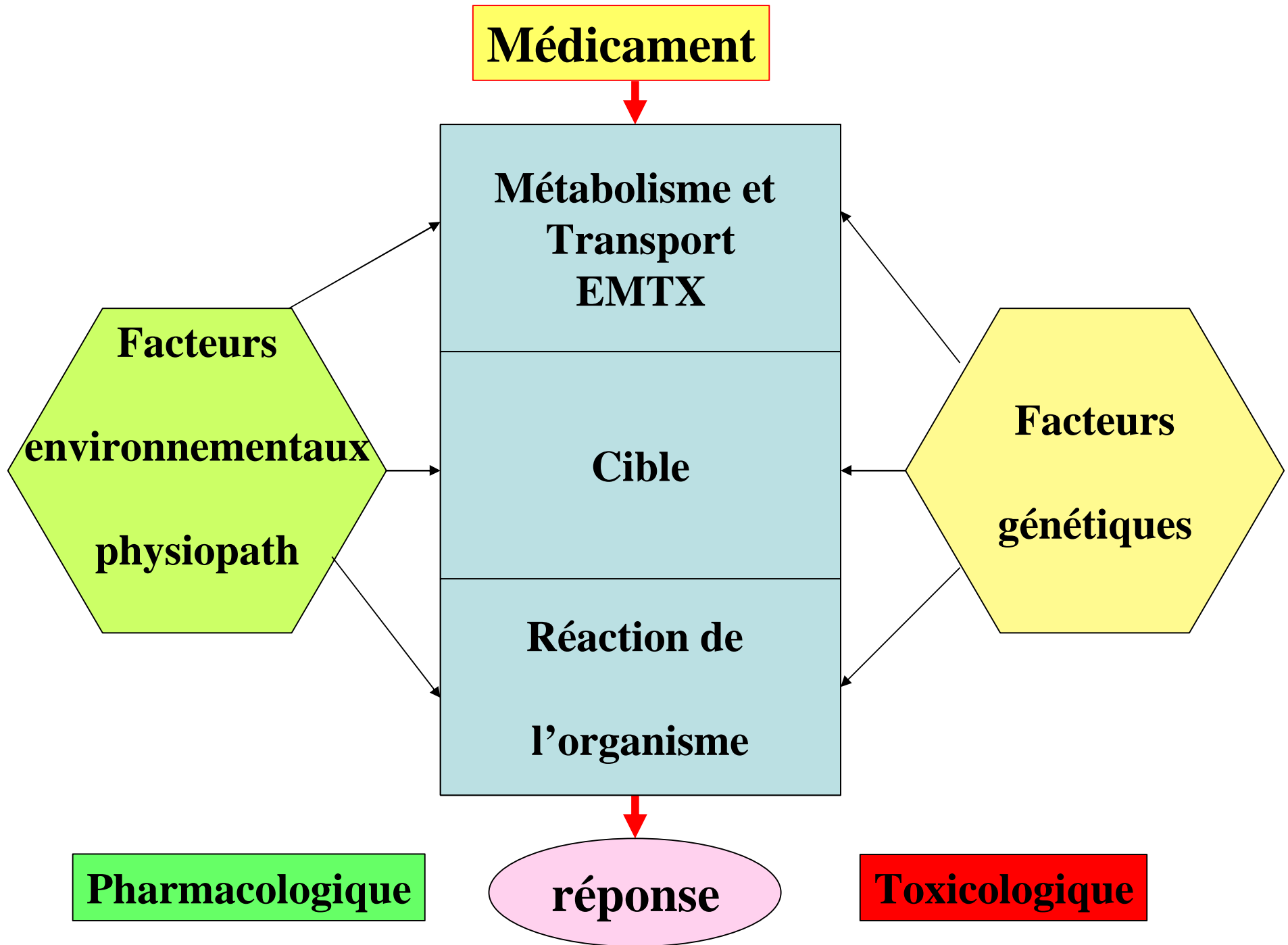


Efavirenz

CYP 2B6: AUC ↗ ↗

CYP 3A5: AUC ↗

ABCB1: 0



Abacavir

Anti-HI, analogue non nucléosidique (Ziagen®)

5% réaction d'hypersensibilité quelques rares cas---> mort

200 individus suivis

- HLA B5701, C4A6, -DR7, -DR3

67 % des intolérants ont cet haplotype

0% des tolérants ont cet haplotype

OR 117

- HLA B5701

78 % des intolérants

2,4 % des tolérants

Valeur prédictive positive 100% et négative 97%

Détermination haplotype avant traitement devrait permettre de réduire de 50% les réactions d'hypersensibilité.

Mellal et coll. Lancet 2002, Hetherington et coll. Lancet 2002, Martin 2004

Interaction avec le métabolisme substrats endogènes

-Bilirubine

- cholestérol, acides biliaires

- acides gras

- vitamine D

- acide arachidonique

- ...

- **variabilité dans la réponse (PK, PD, tox) aux anti-rétroviraux;**
- **variabilité dans le métabolisme et le transport;**
- **facteurs génétiques métabolisme et transport (CYP3A4/5, 2B6, ABCB1, UGT1A1, GST??...);**
- **facteurs génétiques: cible, réaction organisme;**
- **utilisation PG:**
 - **prédiction** réponse
 - **complémentaire TDM**
 - **ajustement de posologie**
 - **stratégie thérapeutique**
 - **médecine individualisée**
- **validation** études prospectives.

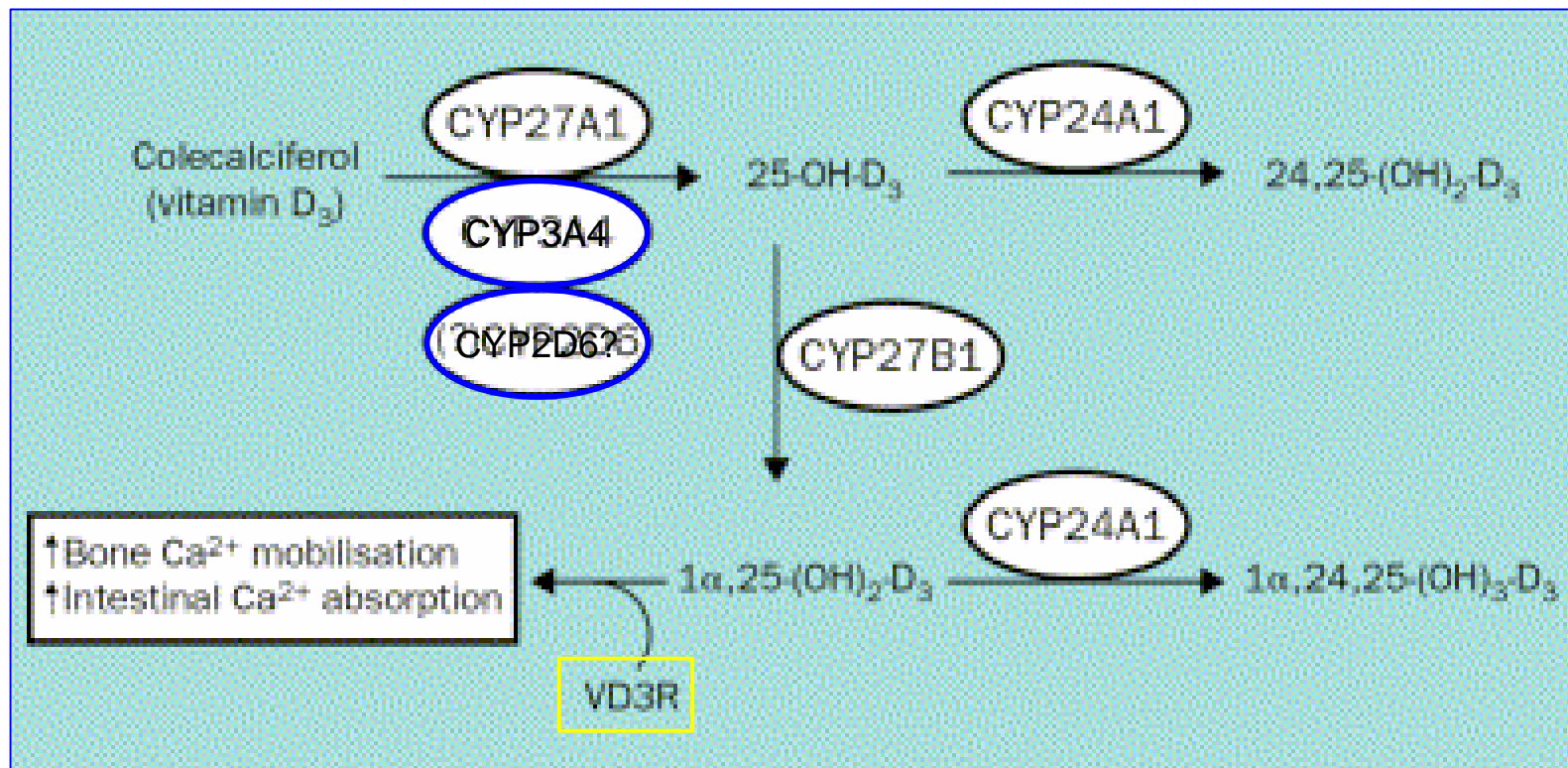
1) Polymorphismes génétiques (sur l'ensemble de la cohorte)

Mdr:	exons 12, 21, 26 (15%)
CYP3A5	1 SNP *1/ *3 (5%)
UGT1A1:	répétition TA (15%)
GST P1...	1 SNP *B (10%)

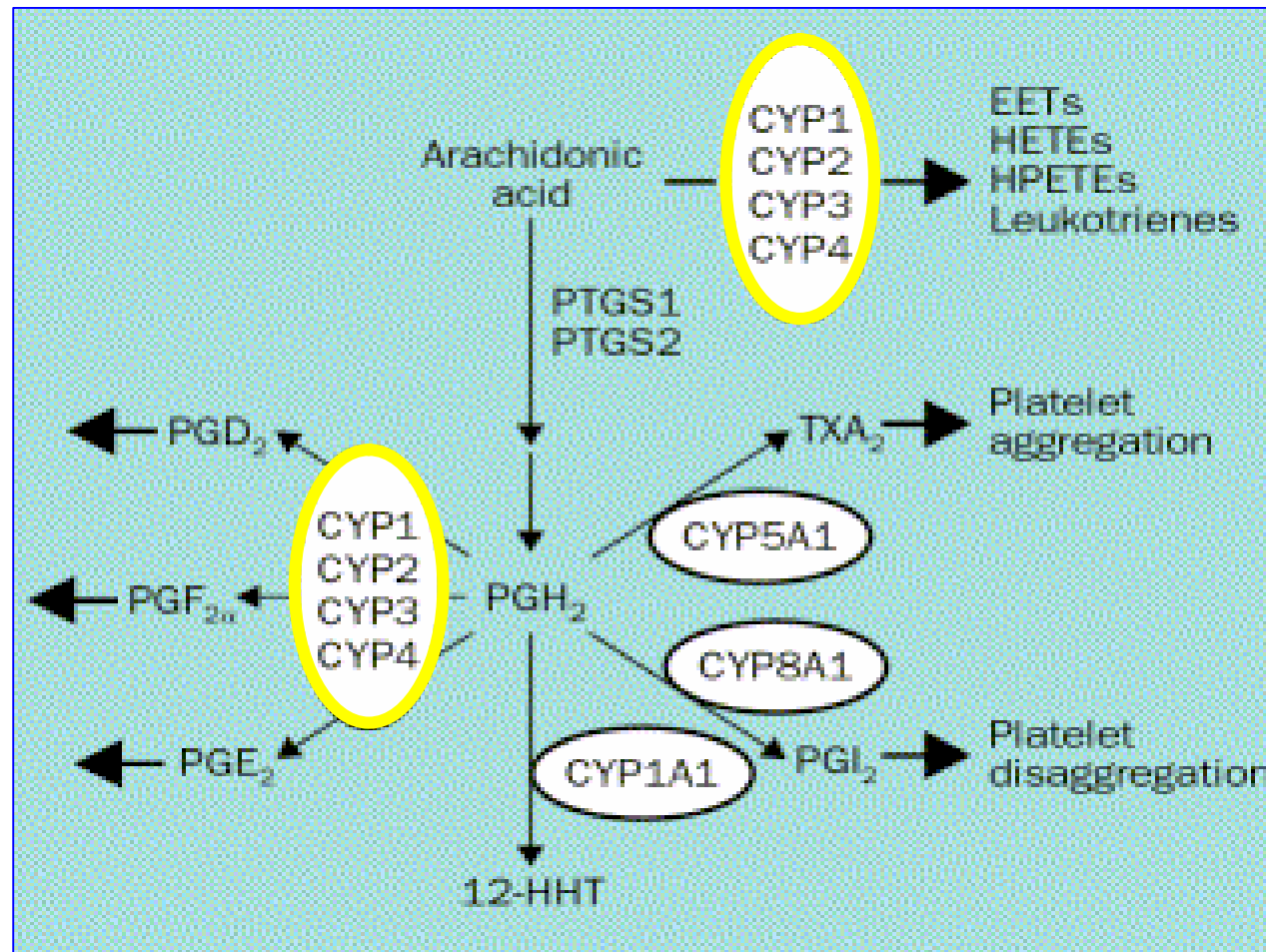
2) Corréler les polymorphismes génétiques avec:

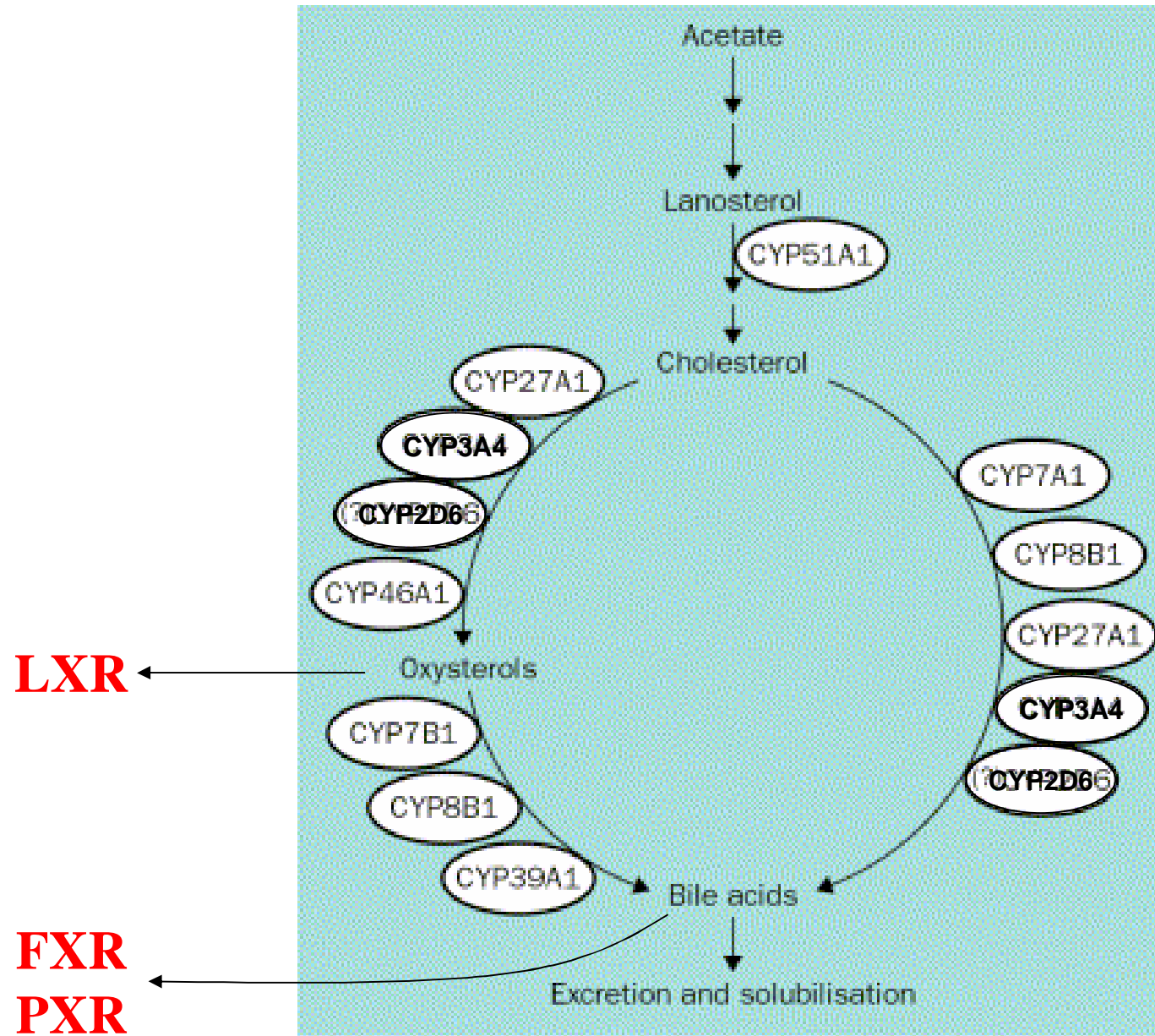
- **Efficacité (moyenne par génotype)**
 - **CD4: 1 an**
 - **charge virale: 1 an**
 - **pharmacocinétique (dosage M1, M4: indinavir, nelfinavir)**
- **Toxicité (fréquence par génotype dans les deux sens)**
 - **effets secondaires (lipodystrophie, accidents cardiaques...)**
 - **arrêt du traitement**
 - **transaminases (hépatite C)**

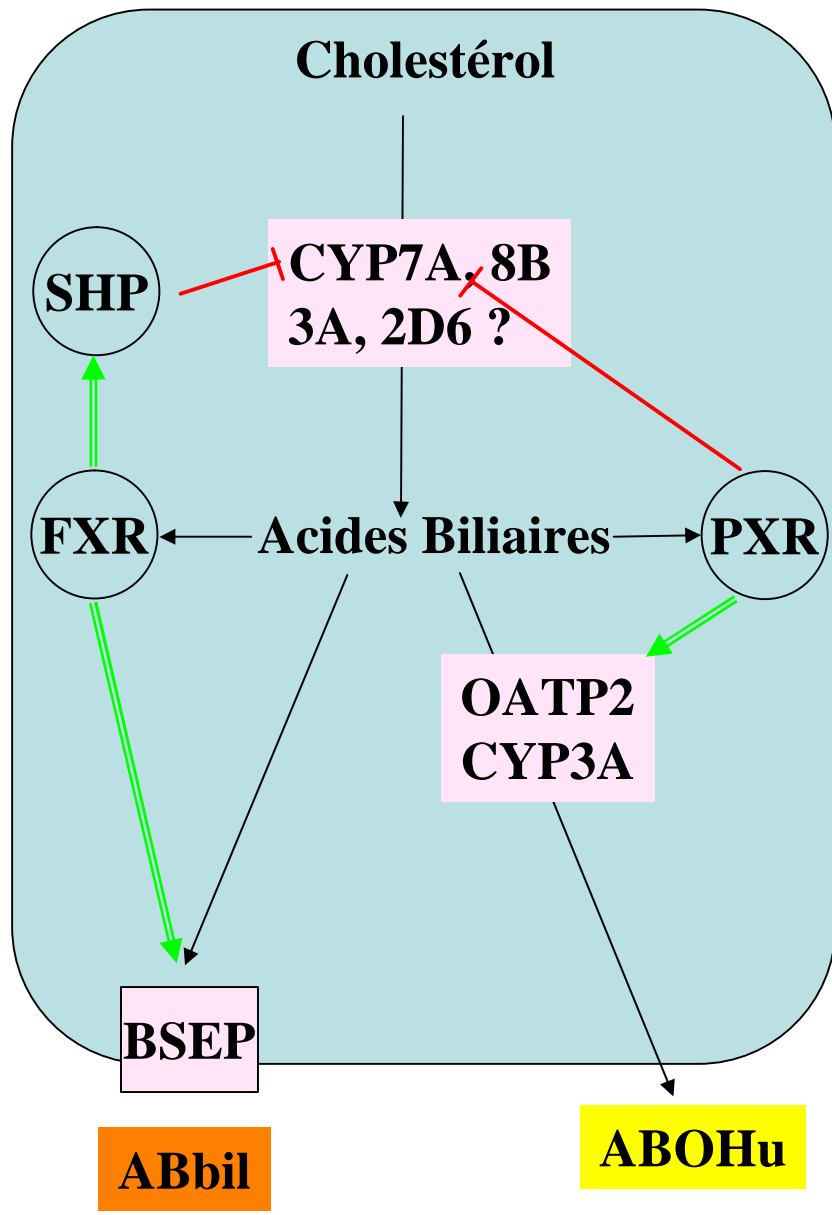
Métabolisme de la vitamine D



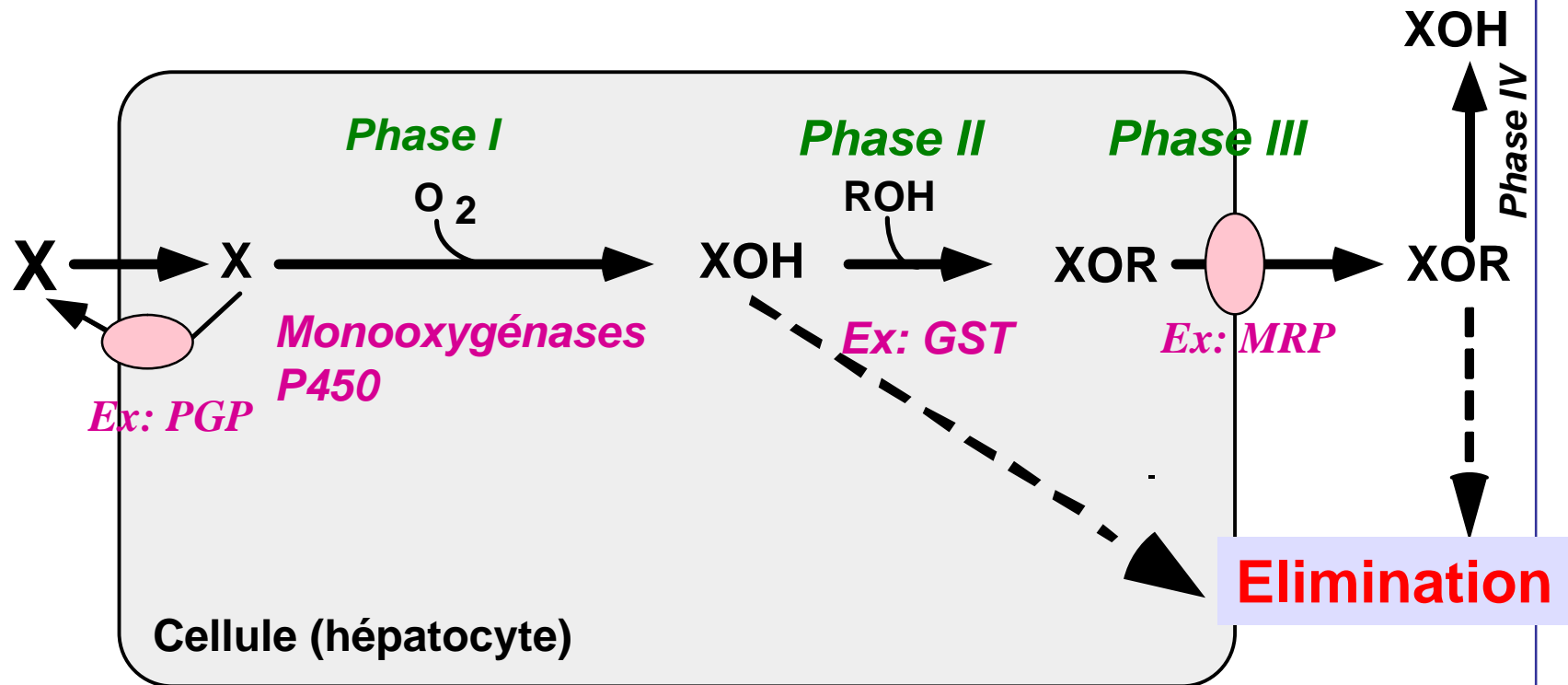
Métabolisme de l'acide arachidonique







Métabolisme des xénobiotiques



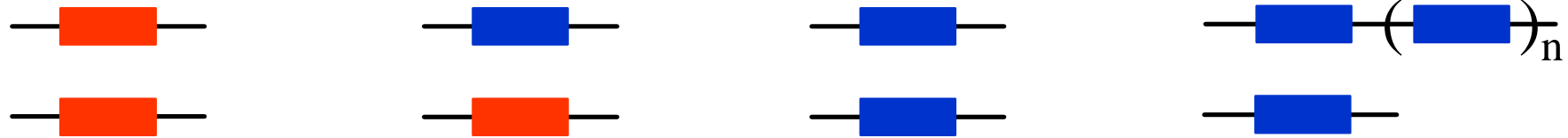
Phase I: fonctionnalisation

Phase II: conjugaison (+ hydrophile)

Phase III: expulsion de conjugués ou du produit parent (ex: mdr, MRP)

○ : expulsion du xénobiotique inchangé ou conjugué

Polymorphismes génétiques : bases moléculaires



Pas de gène actif:

1 gène actif

2 gènes actifs

Plus de 2 gènes actifs

lents

Rapides ou

rapides

ultrarapides

intermédiaires

 Gène défectueux (délétion, mutation inactivatrice)

 Gène actif

$(\text{ } \text{ } \text{ })_n$ Amplification du gène actif

CYP 1A1(induction ~ 10%)

CYP1B1 (%)

CYP 2A6* (5%)

CYP 2C9 (3%)

CYP 2C18 (?)

CYP 2C19 (5-20%)

CYP 2D6* (5-7%)

CYP 2E1(>1%)

CYP3A4/5 (?)

GSTM1* (50%)

GSTT1 (10-20%)

GSTP1 (10%)

UGT1A1 (5-10%)

UGT1A7

NA T1

NAT2 (50%)

EH (<5%)

TPMT(<1%)

Mdr1 (25%)

* : genes for which a duplication is known

Protéines, Gènes d'intérêt

- Métabolisme

2) CYP3A5	(~5%)
CYP2D6	(5% -/-)
3) UGT 1A1 (Gilbert) (répétition TA)	(15-20%-/-)
UGT 1A7	(~10% -/-)

- Transport

1) mdr ABCB1	(20-25 % -/-, géno, phéno)
MRP1 ABCC1	??
MRP4 ABCC4	??

- Anti-protéases

a1-AT	(10% +/- phéno/géno)
--------------	-----------------------------

- GST P1

4) toxicité	(10%)
--------------------	--------------