

PHARMACOGÉNOMIQUE ET MÉDECINE PERSONNALISÉE : VERS UN SCREENING SYSTÉMATIQUE DE LA POPULATION ?

V. DIDEBERG (1), K. SEGERS (2), B. KOOPMANSCH (3), F. LAMBERT (1), V. BOURS (4)

RÉSUMÉ : Les avancées de la génomique médicale offrent de nouvelles perspectives en médecine personnalisée via la mise en évidence de facteurs génétiques influençant la réponse aux médicaments et/ou le risque d'effets secondaires. Aujourd'hui, les applications cliniques restent limitées en raison, notamment, du coût et des délais de réponse des analyses génétiques. Cependant, plusieurs analyses sont recommandées, notamment avant la prescription de certains agents anti-cancéreux ou d'un traitement anti-rétroviral par abacavir. A l'avenir, nous pourrions évoluer soit vers des tests ciblés rapides, soit vers un screening large, avant tout diagnostic, des variants génétiques influençant la réponse thérapeutique. Dans ce dernier cas, les médecins devront consulter les données génomiques du patient afin de personnaliser le choix thérapeutique ou la posologie. Une telle approche pose cependant de nombreuses questions, éthiques et économiques, et reposera sur notre capacité à interpréter et stocker les données d'un séquençage d'ADN à large échelle sans en compromettre la confidentialité.

MOTS-CLÉS : Pharmacogénétique - Médecine personnalisée - Génomique

PHARMACOGENOMICS AND PERSONALIZED MEDICINE : TOWARDS A SYSTEMATIC GENOMIC SCREENING ?

SUMMARY : Recent advances in medical genomics open new perspectives for personalized medicine through the identification of genetic variants that influence drug response and/or the risk of side effects. Today, the clinical applications of pharmacogenetics remain scarce as a consequence of the cost and turn-around-time of genetic tests. However, a few tests are recommended, for instance before the prescription of some anti-cancer agents or the anti-retroviral agent abacavir. In the future, we will probably move either towards rapid targeted tests or towards a large screening, before any diagnosis, of all the genetic factors influencing the therapeutic response. In that case, physicians will have to consult the patient genomic data before drug prescription in order to personalize the choice of the therapeutic agent or its dosage. However, such a genomic approach brings economical and ethical questions and will require further progress in our capacity to interpret and store the personal genomic data without compromising their confidentiality.

KEYWORDS : Pharmacogenetics - Personalized medicine - Genomics

INTRODUCTION

La gestion pharmacothérapeutique tend à diminuer l'utilisation inappropriée des médicaments, les effets secondaires dus aux interactions médicamenteuses et la non-compliance thérapeutique. L'analyse des données du régime thérapeutique du patient comprenant les indications thérapeutiques, les effets secondaires, les propriétés pharmacocinétiques et pharmacodynamiques, peut aider à identifier les médicaments ou combinaisons médicamenteuses inefficaces ou potentiellement dangereuses. L'intégration des données pharmacogénétiques à la gestion pharmacothérapeutique du patient pourrait affiner les traitements afin de diminuer le risque d'effets secondaires et d'augmenter l'efficacité thérapeutique. En effet, depuis le séquençage du génome humain, la diversité génétique et les différences interindividuelles sont étudiées dans divers domaines, dont celui de la pharmacogénétique. Celle-ci vise à identifier les déterminants génétiques qui influencent

la réponse aux traitements. Ainsi, la pharmacogénétique aidera les médecins à identifier, avant instauration d'un traitement, les patients qui répondront ou ne répondront pas au médicament, ainsi que ceux qui sont prédisposés à développer, ou non, un effet indésirable. Les professionnels de la santé seront, ainsi, de plus en plus confrontés aux résultats et à l'interprétation de tests pharmacogénétiques. Cependant, l'intégration de ces données génétiques soulève des considérations éthiques et sociétales qu'il ne faut pas négliger. Cet article vise à décrire l'utilité et les limites actuelles de la pharmacogénétique dans différents domaines, ainsi que les enjeux éthiques et sociétaux qui en découlent.

A côté des aspects pharmacogénétiques évoqués ci-dessus, l'étude génétique des cancers permet de définir, de manière de plus en plus rapide et complète, les anomalies génétiques acquises par les cellules cancéreuses au cours de leur transformation, en ciblant les modifications cliniquement significatives, c'est-à-dire, en particulier, celles qui sont prédictives d'une réponse ou d'une résistance thérapeutique.

Ces deux approches, étude génétique du patient et étude génétique des tumeurs, favorisent l'émergence d'une gestion pharmacothérapeutique personnalisée autorisant un choix

(1) Docteur en Médecine, Chef de Laboratoire, (2) Docteur en Sciences Vétérinaires, (3) Docteur en Sciences, (4) Professeur Ordinaire, Université de Liège; Chef de Service, Génétique Humaine, CHU de Liège.

thérapeutique ciblé, et non plus basé exclusivement sur de grandes études statistiques. Une telle approche intéresse les différents acteurs de la pharmacologie : les pouvoirs publics espèrent réduire le risque et le coût des effets secondaires et des prescriptions inefficaces, les firmes pharmaceutiques, en ciblant mieux les patients, souhaitent réduire le coût des études cliniques et le risque d'échecs de celles-ci et, enfin, médecins et patients attendent une meilleure efficacité des prescriptions individualisées. A titre d'exemple, aux Etats-Unis, les effets secondaires des médicaments sont responsables de 2,2 millions d'hospitalisations et de 106.000 morts par an (1). Si les interactions médicamenteuses, l'influence de l'environnement et la compliance du patient conditionnent, bien entendu, le succès d'une prescription, il est tout aussi évident que les facteurs génétiques jouent un rôle important dans de nombreux cas d'échecs thérapeutiques et/ou d'effets secondaires sévères.

VERS UN SCREENING SYSTÉMATIQUE DES GÈNES ASSOCIÉS AUX RÉPONSES THÉRAPEUTIQUES INDIVIDUELLES

La pharmacogénétique ne constitue pas une science nouvelle puisque, depuis les années 1950, les médecins et pharmacologues savent que des facteurs génétiques conditionnent la réponse thérapeutique à certains médicaments, tels que l'isoniazide ou la succinylcholine. Ces premières observations ont permis d'établir des différences génétiques très significatives dans la capacité des patients à métaboliser certaines substances exogènes. En dehors des gènes impliqués dans le métabolisme et l'élimination des médicaments, des polymorphismes génétiques peuvent influencer l'absorption de la médication, sa distribution tissulaire et son interaction avec la cible. Enfin, certains variants génétiques peuvent favoriser la survenue d'effets secondaires gravissimes, soit liés à des réactions d'hypersensibilité, soit liés à des interactions avec des cibles alternatives.

La pharmacogénétique, couplée à la gestion pharmacothérapeutique, permet ainsi, en personnalisant le traitement, d'augmenter l'efficacité thérapeutique et de diminuer les effets secondaires. Actuellement cependant seuls les génotypes de certains gènes avant instauration du traitement ont été clairement approuvés par l'agence européenne du médicament (EMA) et par la Food and Drug Administration (FDA).

DÉFICIT EN DIHYDROPYRIMIDINE DÉSHYDROGÉNASE

Le 5-fluoro-uracile (5-FU) est un des agents anticancéreux les plus utilisés en oncologie. Il est indiqué dans les adénocarcinomes digestifs évolués, les adénocarcinomes mammaires et ovariens et les carcinomes épidermoïdes des voies aérodigestives supérieures et de l'oesophage. Une méta-analyse, comprenant 1.219 patients avec cancer colorectal, a mis en évidence une toxicité de grade 3-4 chez 31-34 % des patients et une toxicité létale chez 6 patients (2).

Plus de 80 % du 5-FU administré est catabolisé par la dihydropyrimidine déshydrogénase (DPD). Ainsi, un déficit en DPD entraîne une diminution de la clairance du 5-FU et un risque plus élevé de toxicité sévère, se manifestant principalement au niveau du système nerveux central, du tractus digestif et de la moelle osseuse. Ces déficits, partiels ou complets, sont retrouvés dans la population avec une fréquence respective de 3-5 % et 0,2 %.

Le gène codant pour la DPD (DPYD) comprend 23 exons. De nombreuses mutations et polymorphismes ont été identifiés à l'état homozygote ou hétérozygote, dont certains ont des répercussions fonctionnelles sur l'activité enzymatique. Actuellement, 3 mutations (1679T>G, 2846A>T, IVS14+1G>A) sont associées à des toxicités graves. La mutation la plus décrite est la mutation IVS14+1G>A, présente à l'état hétérozygote chez environ 25 % des patients souffrant de toxicité de grade 3-4. Elle représente la mutation prédominante chez les cas pédiatriques avec déficit complet en DPYD. Cette mutation entraîne la perte de l'exon 14 du gène DPYD lors de l'épissage de l'ARNm du gène DPYD et, donc, la perte des acides aminés 581-635 de la protéine DPD. Sa prévalence dans la population générale est importante, avec une fréquence allélique de 0,91 % (3).

La détermination de l'activité enzymatique de la DPD ou la recherche de ces mutations est fortement recommandée par divers organismes, dont la FDA, avant instauration d'un traitement par 5-FU ou par capécitabine afin de prévenir certains cas de toxicité sévère, voire létale, et d'orienter le patient vers un traitement alternatif.

DÉFICIT EN THIOPURINE S-MÉTHYLTRANSFÉRASE

La thiopurine S-méthyltransférase (TPMT) est une enzyme qui catalyse la S-méthylation

des thiopurines. Son déficit entraîne une augmentation de métabolites toxiques lors d'un traitement cytotoxique par 6-mercaptopurine ou 6-thioguanine, ou lors d'un traitement immunosupresseur par azathiopurine. De 3 à 14 % de la population présente une activité réduite du TPMT. Ce déficit est causé par des mutations au niveau du gène TPMT. Ce gène contient 10 exons et, actuellement, plus de 20 polymorphismes ont été identifiés. Cependant, trois polymorphismes (TPMT*2, TPMT*3B et TPMT*3C) sont responsables de cette diminution d'activité enzymatique chez 90-95 % des patients, avec une concordance génotype-phénotype de 90 %. En effet, la réponse thérapeutique aux thiopurines est essentiellement déterminée par les variants du gène TPMT; cependant, des facteurs non génétiques, tels que l'âge et le sexe, influencent également la réponse au traitement.

Le génotypage du TPMT devrait être considéré avant tout traitement par analogue de purine, comme recommandé par la FDA et mentionné par l'EMA. Les posologies peuvent ainsi être adaptées selon le variant identifié et son état hétérozygote ou homozygote, entraînant, respectivement, une activité enzymatique partielle ou nulle. Ainsi, le CPIC («Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium») recommande de débiter le traitement des patients ayant une activité TPMT partielle en diminuant la posologie habituelle de 30 à 70 %. Dans le cadre d'un traitement anti-cancéreux, une forte diminution de la posologie (de 10x par rapport à la dose habituelle) et de la fréquence (3 fois par semaine au lieu de quotidiennement) est indiquée chez les patients ayant une activité TPMT nulle, alors qu'une alternative thérapeutique est proposée dans le cadre d'une pathologie non maligne (4). Cependant, un suivi de la formule leucocytaire reste indiqué durant le traitement, en l'absence d'étude formelle démontrant que le génotypage du gène TPMT avant traitement diminue significativement la mortalité par myélotoxicité.

DÉFICIT EN UGT1A1 (URIDINE DIPHOSPHATE GLUCORONOSYLTRANSFÉRASE 1 POLYPEPTIDE A1)

L'UGT1A1 fait partie de la famille des UGT impliquées dans la glucurono-conjugaison de différents substrats. Comme UGT1A1 est la seule enzyme responsable du métabolisme hépatique de la bilirubine, une altération de son activité entraîne une hyperbilirubinémie associée à des pathologies telles que le syndrome

de Gilbert et la maladie de Crigler-Najar. L'UGT1A1 est aussi principalement responsable de l'inactivation par glucuronidation du métabolite actif de l'irinotécan (IRI), le SN-38. Ainsi, certains variants du gène codant pour UGT1A1, altérant son activité enzymatique, sont associés à une toxicité à l'IRI, agent anticancéreux utilisé dans le traitement du cancer colorectal avancé.

Le variant UGT1A1*28 (rs8175347) est bien connu et retrouvé à une fréquence de 26 à 31 % dans la population caucasienne, de 42 à 56 % dans la population afro-américaine et de seulement 9 à 16 % dans la population asiatique. Ce variant est situé dans le promoteur du gène et consiste en 7 répétitions thymine-adénine (TA) alors que l'allèle sauvage (UGT1A1*1) présente 6 répétitions TA. Ces répétitions surnuméraires entraînent une diminution de la transcription du gène d'environ 70 % et, ainsi, de l'activité enzymatique. Cette diminution d'activité enzymatique provoque une accumulation du métabolite SN-38, augmentant la toxicité responsable de myélosuppression, de neutropénie et de diarrhées importantes. Des recommandations d'adaptations posologiques ont été établies par le «Dutch Pharmacogenetics Working Group» (5) préconisant de diminuer la posologie initiale (si > 250 mg/m²) de 30 % chez les patients homozygotes UGT1A1*28 et de l'augmenter ensuite progressivement selon le taux de neutrophiles. Une étude menée par Innocenti et al. (6) montre clairement la possibilité de prédire la posologie tolérée selon le génotype du variant UGT1A1*28, et détermine également les doses tolérées selon le génotype lors d'un traitement par FOLFIRI.

ABACAVIR ET HLAB57

L'abacavir est un inhibiteur nucléosidique de la transcriptase inverse utilisé pour sa grande efficacité dans les combinaisons de trithérapie lors du traitement d'une infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH1-2).

La pharmacogénétique apporte une aide précieuse pour la prise en charge clinique de ces patients afin d'évaluer le risque de réaction d'hypersensibilité associée à l'abacavir. Cette réaction d'hypersensibilité est une réaction allergique retardée due aux lymphocytes T, apparaissant habituellement lors des six premières semaines de traitement. Elle peut entraîner un risque vital, particulièrement en cas de retrait tardif du médicament, ou encore en cas de réintroduction (0,03 % de mortalité). La pré-

valence de cette réaction avant l'utilisation de la pharmacogénétique était de 5 à 8 %.

L'association de l'allèle HLA-B*5701 avec l'hypersensibilité à l'abacavir est bien connue et fait partie de la pratique clinique courante. Cet allèle est présent dans 5,8 % de la population, avec une fréquence plus importante chez les Caucasiens (6,7 %) mais une prévalence faible dans certaines populations, comme celles d'Afrique subsaharienne, de Chine ou du Japon (< 1 %). La particularité de ce test pharmacogénétique est qu'il permet de prédire, avec une haute sensibilité et spécificité, le risque de développer une réaction secondaire de type B et non de type A. Contrairement à celles-ci, les réactions indésirables de type B ne sont pas directement liées aux propriétés pharmacologiques du médicament, mais à une réaction immuno-allergique.

Les recommandations du «Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium» (CPIC) concernant l'abacavir ont été publiées en 2012 (7) et récemment confirmées (8). Elles préconisent un screening HLA-B*57:01 préalablement à toute instauration de traitement par abacavir. Chez un patient présentant l'allèle HLA-B*5701, un traitement par abacavir ne doit pas être instauré hormis circonstances exceptionnelles lorsque le bénéfice potentiel, basé sur les antécédents thérapeutiques et les tests de résistance, compense le risque. Ces recommandations sont en accord avec celles établies par la FDA et l'EMA.

A la lecture de ces exemples, nous pouvons constater plusieurs choses :

- Malgré de multiples études au cours des 15 dernières années, l'utilisation clinique des tests pharmacogénétiques reste limitée. Seules quelques rares analyses concernant un gène unique sont régulièrement prescrites.

- Il existe des variations importantes dans la fréquence des différents allèles des gènes concernés au sein des populations humaines. En conséquence, pour un certain nombre d'agents thérapeutiques, les probabilités de réponse clinique et/ou le risque d'effets secondaires varient d'une population humaine à l'autre. Les résultats des études cliniques réalisées en Europe ou en Amérique du Nord, sur des populations majoritairement caucasiennes, ne sont donc pas directement transposables aux populations africaines ou asiatiques, par exemple.

Cependant, les firmes pharmaceutiques sont à l'affût de données pharmacogénétiques prédictives. Une meilleure sélection, sur base de critères scientifiques objectifs, des patients inclus dans les études cliniques permettrait de réduire les risques d'échec thérapeutique et d'effets secondaires et, donc, d'accroître la puissance statistique de ces essais et d'en réduire les cohortes et les coûts (9). En pratique, il est envisagé, en fonction des données pharmacogénétiques, de stratifier les patients inclus dans ces études sur base de leur génotype (10).

PERSPECTIVES

L'avancement technologique des analyses génomiques de nouvelle génération, associé à leur diminution de coût, a permis une augmentation exponentielle des études pharmacogénomiques, engendrant une quantité importante d'informations utiles, mais parfois contradictoires. Etant donné le nombre croissant de variants génétiques identifiés, et leur implication dans diverses thérapeutiques, différentes bases de données ont vu le jour afin de permettre un suivi adéquat des avancées dans le domaine de la pharmacogénétique. Une de ces bases de données, «The Pharmacogenomics Knowledge Base» (<https://www.pharmgkb.org>) rassemble, organise et diffuse les connaissances actuelles sur l'impact des variations génétiques sur la réponse thérapeutique, permettant ainsi aux médecins et pharmaciens d'avoir un accès centralisé aux évolutions et recommandations dans divers domaines thérapeutiques. Ces recommandations englobent, non seulement les tests génétiques à effectuer et leur intérêt, mais également les adaptations posologiques préconisées. Actuellement, des informations pharmacogénétiques ont été apportées par la FDA sur les notices de plus de 125 médicaments. Cependant, hormis certains tests, l'intégration de ces informations dans la clinique est actuellement difficile à mettre en place. Il est donc important de développer et d'implémenter des outils d'aide à l'interprétation afin d'aider les professionnels de la santé dans la prise en charge globale du patient. Ainsi, en milieu hospitalier, une collaboration étroite s'avère nécessaire entre le laboratoire et le département de pharmacie clinique. Cette collaboration permet, non seulement, d'orienter le développement des analyses, la discussion de résultats, mais également de mettre en place une structure permettant l'intégration des données cliniques, thérapeutiques et génétiques afin d'orienter au mieux le clinicien.

PHARMACOGÉNÉTIQUE EN ONCOLOGIE

Les pathologies cancéreuses se développent à la suite de l'acquisition, par les cellules, de mutations somatiques qui les distinguent de la population cellulaire «normale» du patient. L'étude de ces altérations génétiques acquises prend de l'ampleur et devient indispensable pour définir des facteurs pronostiques et/ou prédictifs de la réponse ou de la résistance à des agents thérapeutiques conventionnels ou ciblés. Dans ce même numéro de la Revue médicale de Liège, l'article de Jerusalem et al. décrit les avancées et perspectives de la médecine personnalisée pour la prise en charge des cancers du sein (11). Bien évidemment, le même raisonnement s'applique aux autres tumeurs malignes et des tests orientant les choix thérapeutiques ont été développés, par exemple, pour les cancers pulmonaires, colorectaux, gastriques ou les mélanomes, ainsi que pour les leucémies et lymphomes. Cette pratique est appelée à se généraliser à l'ensemble des tumeurs malignes et à concerner un nombre croissant de gènes (12). Certaines cibles thérapeutiques, notamment de nombreuses kinases, sont activées dans des cancers d'origine différente. L'évolution se fait, dès lors, d'une part, vers des études cliniques basées sur les altérations moléculaires mises en évidence par séquençage d'ADN plutôt que sur l'organe d'origine du cancer (études WINTHER, SHIVA, ...) (12, 13), et, d'autre part, vers l'étude de larges panels de gènes identiques selon les histologies, du moins pour les tumeurs solides.

Par ailleurs, la mise en évidence de mutations génétiques germinales associées à une prédisposition au cancer permet, bien sûr, une prévention et une surveillance personnalisées, mais peut aussi, dans certains cas, déboucher sur une décision thérapeutique ciblée. Les mutations des gènes BRCA-1 ou BRCA-2 prédisposent aux cancers du sein et aux cancers ovariens et sont également associées, pour BRCA-2, à un risque accru de cancer prostatique ou pancréatique. Les protéines codées par ces gènes interviennent dans les mécanismes de réparation des cassures double brin de l'ADN. Les tumeurs se développant dans le contexte d'une de ces mutations sont plus sensibles à certains agents chimiothérapeutiques ainsi qu'aux inhibiteurs de la PARP. Il est ainsi démontré que les cancers ovariens des patientes porteuses d'une mutation BRCA1, soit 3 à 15 % des cancers ovariens sévères de haut grade, sont particulièrement sensibles aux chimiothérapies à base de

sels de platine. Ils bénéficient, en outre, en cas de récurrence sensible au platine, d'un traitement d'entretien par inhibiteur de la PARP (14, 15). Il est, dès lors, recommandé de proposer une recherche de mutation BRCA à toute patiente avec un diagnostic de cancer ovarien sévère de haut grade, d'une part, pour mettre en évidence un risque familial éventuel et, d'autre part, pour orienter le traitement.

En résumé, les oncologues devront, dans un avenir proche, définir leur choix thérapeutique personnalisé en se basant sur les mutations somatiques acquises par les cellules cancéreuses, sur les facteurs pharmacogénétiques conditionnant le métabolisme des drogues anti-cancéreuses (voir ci-dessus : déficit en dihydropyrimidine déshydrogénase, thiopurine s-méthyltransférase ou UGT1A1), ainsi que sur les facteurs génétiques de prédisposition au cancer (mutations BRCA1 et 2).

CONCLUSIONS ET PERSPECTIVES

L'intérêt de l'instauration d'une médecine personnalisée repose sur des évidences cliniques, mais est cependant confronté aux réalités économiques, humaines et sociétales (16).

Actuellement, le coût des analyses génétiques reste important ainsi que leur délai de réalisation, limitant le déploiement de ces analyses dans un contexte clinique. Des études prospectives démontrant un rapport bénéfice/coût favorable sont nécessaires. Elles devront intégrer le coût des analyses et celui des traitements et de leurs effets secondaires ainsi que celui de la logistique de mise en place de la pharmacogénétique en clinique.

Dans la pratique clinique, la pharmacogénétique pourrait, dans les années à venir, suivre deux voies radicalement différentes.

Une première option est celle d'un test ciblé réalisé rapidement, voire en urgence, lors d'un diagnostic et permettant d'orienter immédiatement le choix thérapeutique. Le développement de tests moléculaires rapides, réalisés au laboratoire des urgences, voire en salle d'hospitalisation (point of care) répond à cette démarche (17).

Alternativement, notre capacité croissante à interroger le génome individuel, par les techniques de séquençage (Next-Generation Sequencing) ou de génotypage de polymorphismes, offre à la génomique médicale la perspective d'identifier, en une seule étude large, chez chaque individu, de multiples facteurs

pharmacogénétiques, ainsi que des polymorphismes associés à une prédisposition génétique aux principales pathologies humaines (18). De cette façon, la définition d'un risque individuel permettra la mise en place de mesures préventives spécifiques et la connaissance des paramètres pharmacogénétiques orientera les choix thérapeutiques lors d'un diagnostic. La génomique médicale autoriserait ainsi une médecine personnalisée à deux volets : un volet préventif et un volet thérapeutique sur base de données individuelles stockées dans un dossier médical informatisé ou sur une carte magnétique.

Cette dernière perspective pose, bien entendu, de multiples questions éthiques (19). Par exemple, les généticiens ne sont pas favorables à la réalisation de tests prédictifs chez des sujets mineurs. Ces tests devraient donc être proposés à des adultes, dûment informés des intérêts et limites des tests proposés, et après signature d'un consentement éclairé.

RÉFÉRENCES

- Ramalho de Oliveira D, Brummel AR, Miller DB.— Medication therapy management: 10 years of experience in a large integrated health care system. *J Manag Care Pharm*, 2010, **16**, 185-95.
- Meta-Analysis Group In Cancer. Lévy E, Piedbois P, Buyse M, et al.— Toxicity of fluorouracil in patients with advanced colorectal cancer : effect of administration schedule and prognostic factors. *J Clin Oncol*, 1998, **16**, 3537-41.
- van Kuilenburg AB, Muller EW, Haasjes J, et al.— Lethal outcome of a patient with a complete dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD) deficiency after administration of 5-fluorouracil: frequency of the common IVS14+1G>A mutation causing DPD deficiency. *Clin Cancer Res*, 2001, **7**, 1149-53.
- Relling MV, Gardner EE, Sandborn WJ, et al. - Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium.— Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium guidelines for thiopurine methyltransferase genotype and thiopurine dosing. *Clin Pharmacol Ther*, 2011, **89**, 387-91.
- Swen J J, Nijenhuis M, de Boer A, et al.— Pharmacogenetics : from Bench to Byte - An update of Guidelines. *Clin Pharmacol Ther*, 2011, **89**, 662-673.
- Innocenti F, Schilsky RL, Ramirez J, et al.— Dose-finding and pharmacokinetic study to optimize the dosing of irinotecan according to the UGT1A1 genotype of patients with cancer. *J Clin Oncol*, 2014, **32**, 2328-34.
- Martin MA, Klein TE, Dong BJ, et al.— Clinical pharmacogenetics implementation Consortium guidelines for HLA-B genotype and abacavir dosing. *Clin Pharmacol Ther*, 2012, **9**, 734-738.
- Martin MA, Hoffman JM, Freimuth RR, et al.— Clinical pharmacogenetics implementation Consortium guidelines for HLA-B genotype and abacavir dosing : 2014 update. *Clin Pharmacol Ther*, 2014, **95**, 499-500.
- Scheen AJ.— L'industrie pharmaceutique face à la médecine personnalisée : changement de paradigme dans le développement des nouveaux médicaments. *Rev Med Liège*, 2015, **70**, 237-241.
- Pereira NL, Sargent DJ, Farkouh ME, et al.— Genotype-based clinical trials in cardiovascular disease. *Nat Rev Cardiol*, 2015, doi: 10.1038/nrcardio.2015.64.
- Jerusalem G, Collignon J, Josse C., et al.— Cancer du sein : de la thérapie ciblée à la médecine personnalisée. *Rev Med Liège*, 2015, **70**, 269-276.
- Simon R and Roychowdhury S.— Implementing personalized cancer genomics in clinical trials. *Nat Rev Drug Discov*, 2013, **12**, 358-369.
- Rodon J, Soria JC, Berger R et al.— Challenges in Initiating and Conducting Personalized Cancer Therapy Trials: Perspectives from WINTHER, a Worldwide Innovative Network (WIN) Consortium Trial. *Ann Oncol*, 2015, pii: mdv191.
- Fong PC, Boss DS, Yap TA, et al.— Inhibition of poly(ADP-ribose) polymerase in tumors from BRCA mutation carriers. *N Engl J Med*, 2009, **361**, 123-34.
- Scott CL, Swisher EM, Kaufmann SH.— Poly (ADP-Ribose) polymerase inhibitors : recent advances and future development. *J Clin Oncol*, 2015, **33**, 1397-1407.
- Bruyère O, Reginster JY, Ethgen O.— La médecine personnalisée : aspects pharmacoéconomiques. *Rev Med Liège*, 2015, **70**, 339-342.
- Cavalier E.— Approche globale et personnalisée des biomarqueurs. *Rev Med Liège*, 2015, **70**, 257-261.
- Libioule C, Bours V.— Les maladies complexes : l'importance de la génétique. *Rev Med Liège*, 2012, **67**, 220-225.
- Radermecker RP.— La médecine personnalisée face à la médecine factuelle : aspects éthiques. *Rev Med Liège*, 2015, **70**, 343-346.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Pr V. Bours, Service de Génétique, CHU Sart Tilman, 4000 Liège 1.
Email : vbours@ulg.ac.be