

Variabilité de l'action médicamenteuse : facteurs génétiques

UE Pharmacologie, 23/09/2025

Giuseppe BALICE, MD, MSc

Interne en Santé Publique

FST Pharmacologie-thérapeutique

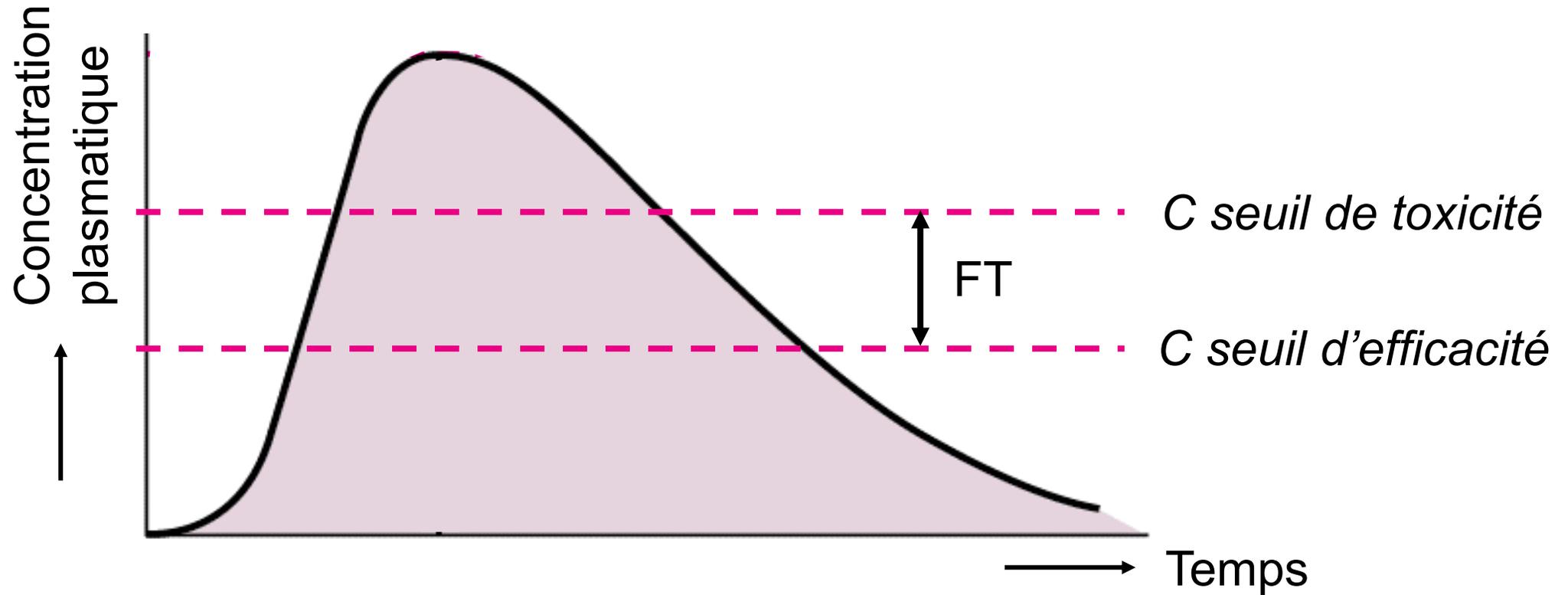
Hospices Civils de Lyon



Plan du cours et items EDN

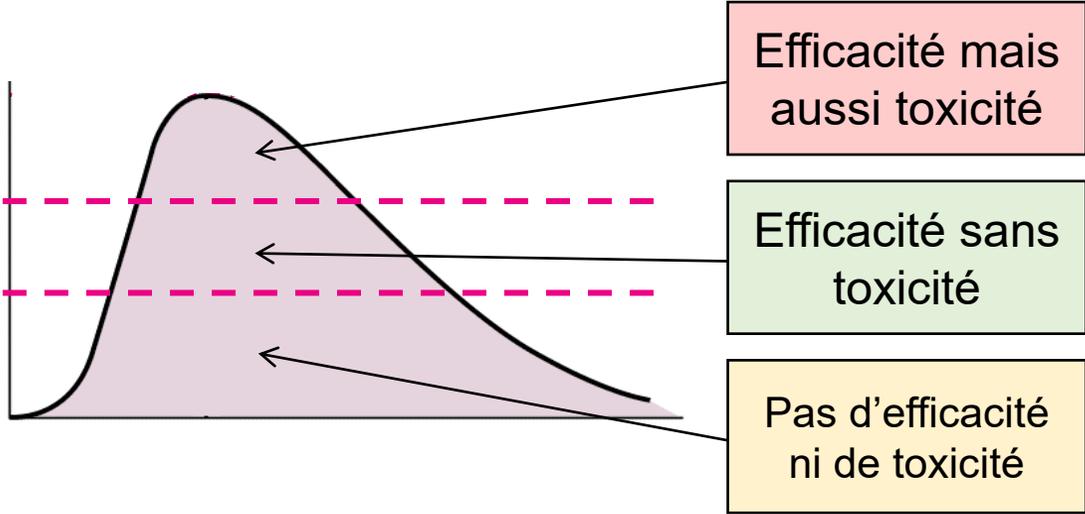
-  Pharmacogénétique : kesako ?
-  Séquençages obligatoires en France
-  Autres séquençages intéressants mais non obligatoires
-  Perspective de santé publique
 - A** Item 322 : La décision thérapeutique personnalisée : bon usage dans des situations à risque.
 - B** Item 46 : Médecine génomique.

La fenetre thérapeutique



Variabilité de l'action pharmacologique

Pharmacocinétique
(absorption, distribution, métabolisme, élimination)



Pharmacodynamie
(cible moléculaire)

	Intéraction avec la cible thérapeutique	
Intéraction avec des cibles toxiques	Efficacité mais aussi toxicité	Toxicité off-target et inefficacité
	Efficacité sans toxicité	Pas d'efficacité ni de toxicité



Phénotypes pharmacocinétiques

Une fois absorbés et distribués, (presque) tous les médicaments subissent une phase de métabolisation dans les tissus, en grande partie dans le foie.

- Certains médicaments (les **prodrogues**) ont besoin d'être métabolisés pour exercer leur activité.
Exemples : clopidogrel, codeine, capécitabine
- D'autres molécules, déjà actives lors du premier passage, produisent aussi des **métabolites actifs**.
Exemple : diazepam, tramadol
- D'autres produisent des **métabolites toxiques**. Exemple : paracetamol
- D'autres sont **simplement inactivés** et préparés pour l'élimination.

Les **mutations génétiques** des enzymes de métabolisation peuvent **changer le rythme de production** des métabolites actifs (ou toxiques), jusqu'à entraîner des effets **cliniquement observables**.



Pharmacogénétique : définition et outils

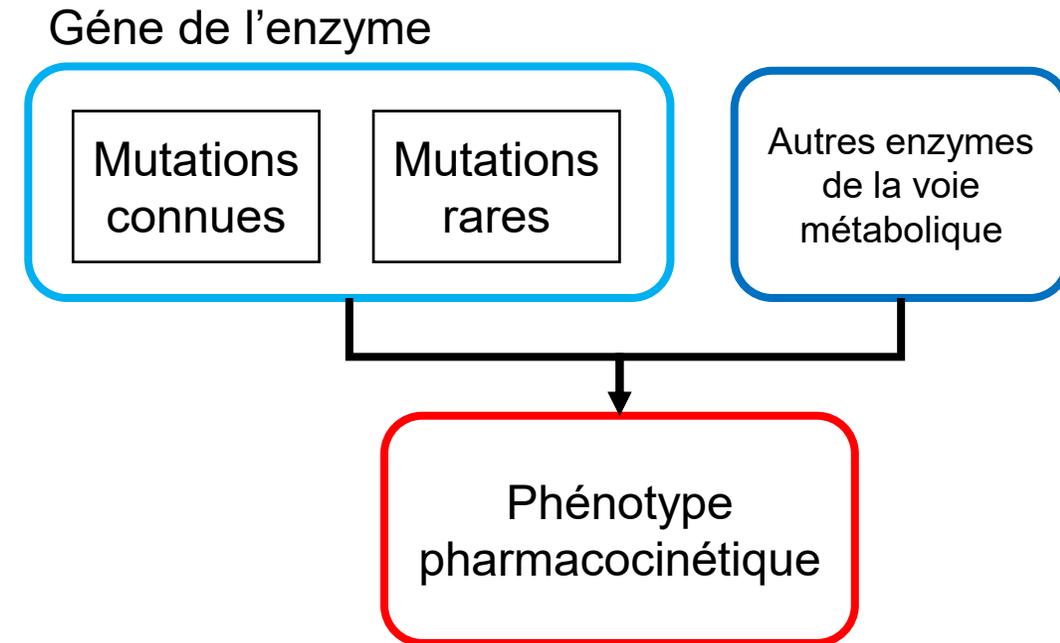
Étude de l'association entre la variabilité génétique et la variabilité de l'action pharmacologique.

Objectif du séquençage	Téchnique	Utilité
Un gène	Séquençage Sanger	Gold standard
Un gene : mutations ciblées	Kit de pyrosequençage	Économique
	PCR (Sondes Taqman)	<ul style="list-style-type: none">▪ Plus cher mais plus rapide▪ ADN témoin nécessaire pour calibration
Génome entier	Séquençage à haut débit	<ul style="list-style-type: none">▪ Analyse bioinformatique complexe▪ Non adapté aux questions cliniques



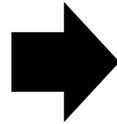
Le génotype prédit le phénotype ?

- Ce qui nous intéresse en clinique est le **phénotype** :
le patient a un risque de surdosage ou pas ?
- Dans la génétique classique, le génotype est toujours prédictif du phénotype.
- Cependant, quand on parle de caractères complexes (comme c'est souvent le cas en médecine), parfois la **relation génotype-phénotype est mal connue** (variantes rares, interactions), et donc les tests génétiques peuvent être insuffisants.
- Il faut alors recourir aux **tests phénotypiques** (par exemple, des dosages de métabolites sanguins...)



Niveaux de preuve et recommandations

Résultats pré-cliniques disponibles	Niveau de preuve
Étude <i>in vitro</i> + étude <i>ex vivo</i>	Certaine
Déséquilibre de liaison génomique + étude <i>in vitro</i>	Probable
Déséquilibre de liaison génomique + étude <i>ex vivo</i>	
Étude prédictif <i>in silico</i>	Possible



Niveau de preuve pré-clinique	Résultat de la recherche clinique	Grade de la recommandation
Au moins probable	Variation de l'efficacité ou de la toxicité, non prédictible seulement par méthode phénotypique	Test génétique indispensable
Certaine	Variation de la pharmacocinétique	Test génétique conseillé
	Variation de l'efficacité ou toxicité, qui restent cependant prédictibles aussi par méthode phénotypique	
Au moins probable	Pas encore de recherche clinique	Test génétique éventuellement utile

Picard et al. (2017), *Pharmacogenetics-based personalized therapy: Levels of evidence and recommendations from the French Network of Pharmacogenetics (RNPGx), Therapies*



Analyses pharmacogénétiques obligatoires en France

Le résumé des caractéristiques du produit (RCP) de ces trois médicaments mentionne explicitement le besoin de réaliser un test génétique avant la prescription :

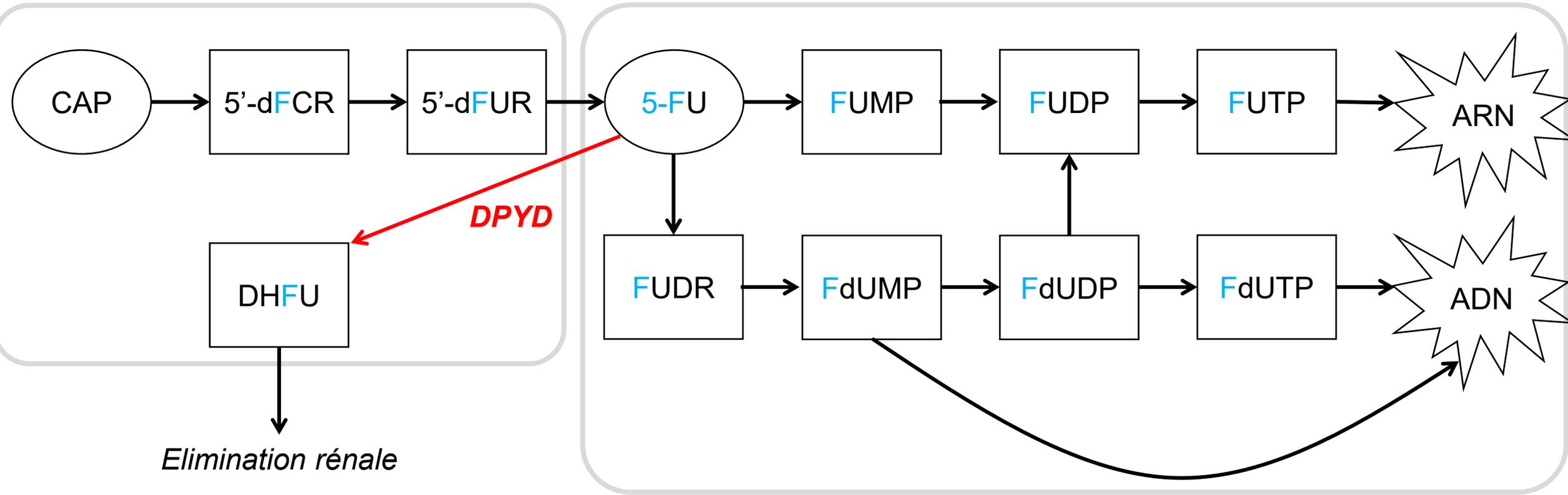
Molécule	Enzyme à séquencer	Risque
Fluoropyrimidines (5-fluorouracile et capécitabine)	DPYD	Toxicité engageant le pronostic vital
Abacavir	HLA-B*57:01	Toxicité par hypersensibilité
Eliglustat	CYP2D6	Efficacité réduite



Fluoropyrimidines : métabolisme et mécanisme d'action

Foie

Cellule



DPYD: dihydropyrimidine dehydrogenase. Si son action est réduite, le 5-FU s'accumule et entraîne une cytotoxicité multiviscérale, pouvant menacer le pronostic vital.



Fluoropyrimidines : pharmacogénétique

Allèle hypofonctionnel	Proportion de caucasiens porteurs
c.1679 T>G	0,07% – 0,1%
c.1905+1 G>A	1%
c.2846 A>T	1,1%
c.1236 G>A/HapB3	2,6% – 6,3%

La cartographie génétique des déficit en DPYD chez les populations autres que la caucasienne est inconnue. Dans la population caucasienne, d'autres mutations pourraient limiter l'activité DPYD.

Il faut donc **compléter l'examen génotypique avec un examen phénotypique** : le dosage de l'uracilémie.

- $[U]_p > 100\text{ng/mL}^*$: déficit complet de la DPYD, risque de toxicité engageant le pronostic vital
- $16\text{ng/mL} < [U]_p < 100\text{ng/mL}^*$: déficit partiel de la DPYD, risque d'effets indésirables accru
- Ce dosage est peu interprétable en cas d'insuffisance rénale (d'où l'intérêt de réaliser toujours le test génotypique).



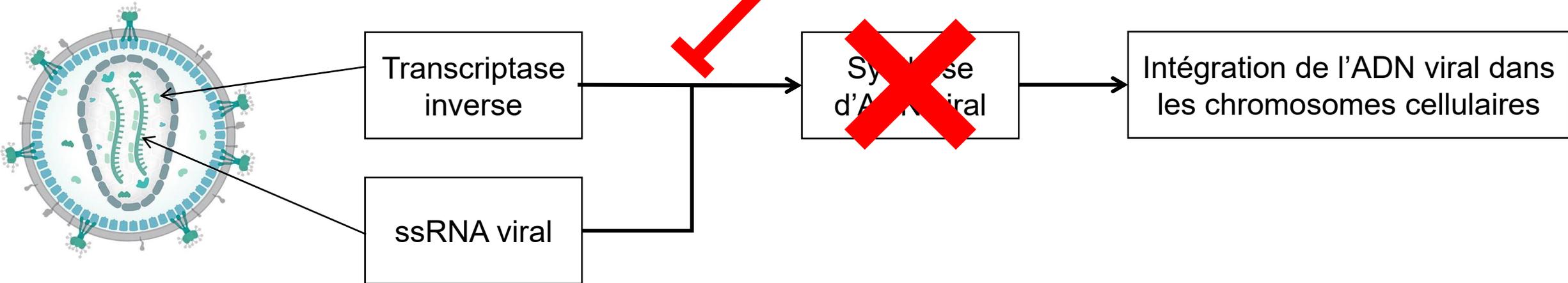
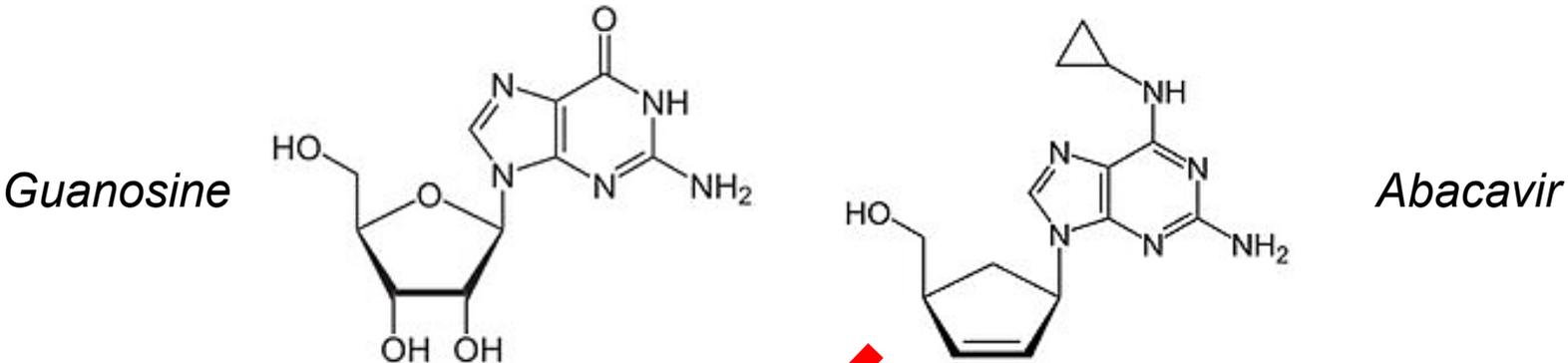
Attention : le RCP du produit (celui qui est référencé par le VIDAL) mentionne un seuil supérieur à 150ng/mL, mais les reco (que vous êtes tenus à respecter) mentionnent plutôt un seuil plus protectif de 100ng/mL !*

*** Lorient, MA et al. (2018), Dépistage du déficit en dihydropyrimidine déshydrogénase (DPD) et sécurisation des chimiothérapies à base de fluoropyrimidines : mise au point et recommandations nationales du GPCO-Unicancer et du RNPx. Bull Cancer.*



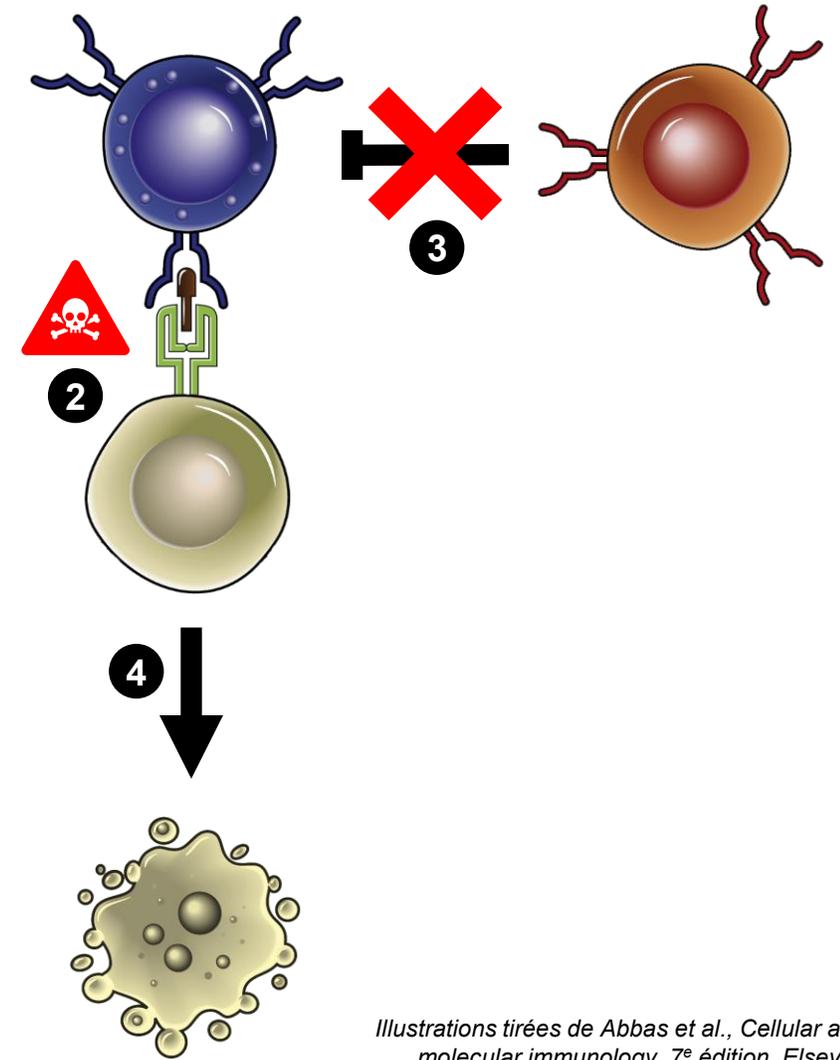
Abacavir : mécanisme d'action

Inhibiteur nucléotidique de la transcriptase inverse du VIH.



Abacavir : mécanisme de toxicité

1. L'abacavir se lie de façon covalente à l'HLA-B, en altérant la conformation.
2. Tous les peptides endogènes présentés en MHC-I pour le contrôle aux CTL CD8⁺ seront reconnus comme exogènes !
3. Le déficit en CD4⁺ induit par l'infection à VIH a un impact sur la **régulation** immunitaire.
4. Enclenchement de la cytolyse immunitaire : réaction d'hypersensibilité retardée, de **type IV**.
 - Organes cible : peau, muscle, poumon, foie, rein. Manifestation clinique : 1) rash maculopapuleux ou urticaroïde dans les 6 semaines après le début du traitement (médiane 11 jours) ; 2) fièvre et pneumopathie ; 3) hépatite cytolytique et insuffisance rénale.



Illustrations tirées de Abbas et al., *Cellular and molecular immunology*, 7^e édition, Elsevier

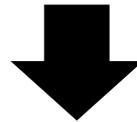


Abacavir : pharmacogénétique

L'essai clinique PREDICT-1 a étudié l'incidence de l'hypersensibilité à l'abacavir chez les patients préalablement testés pour le polymorphisme HLA-B*57:01, comparés au standard of care :

- L'absence du polymorphisme a une VPN de 100% ;
- La présence du polymorphisme a une VPP de 55%.

Ces résultats sont en accord avec les bases moléculaires du mécanisme de toxicité (nécessité de deux signaux moléculaires pour enclencher la réponse immunitaire : interaction MHC/TCR et absence d'inhibition T-reg).



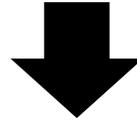
Donc, en clinique :

1. Une recherche de polymorphisme HLA-B*57:01 doit être demandée avant toute prescription d'abacavir ;
2. Il faut immédiatement appeler le CRPV devant toute suspicion de réaction d'hypersensibilité à l'abacavir chez un patient pourtant HLA-B*57:01 négatif (autres polymorphismes actuellement inconnus ?)



Eliglustat

- Traitement de deuxième intention de la **Maladie de Gaucher de Type I** (maladie lysosomale entraînant l'accumulation de glucocérébrosides caractérisée par hépatomégalie, splénomégalie, défaut structurels osseux et pluricytopenie)
- MdA : réduction du substrat de synthèse des glucocérébrosides
- PK : métabolisation extensive par le CYP2D6 vers un métabolite inactif



Donc, en clinique :

1. Un phénotypage du CYP2D6 **doit être demandé avant toute prescription** d'eliglustat ;
2. La dose d'eliglustat doit être adaptée au phénotype CYP2D6 : double dose pour les métaboliseurs rapides, et contre-indication chez les métaboliseurs ultra-rapides (à cause de l'inefficacité)



Séquençages obligatoires aux États-Unis

Molécule	Enzyme à séquencer	Risque
Carbamazepine	HLA-B*15:02 et HLA-A*31:03	Toxicité par hypersensibilité
<ul style="list-style-type: none">▪ Pimozide (ORAP[®], antipsychotique I gén)▪ Tétrabenzazine (TETMODIS[®], anti-coréoathétosique)	CYP2D6	Surexposition (risque de toxicité à type neuroleptique)
<ul style="list-style-type: none">▪ Primaquine, quinine▪ Probenecide▪ Rasburicase (FASTURTEC[®])▪ Sulfadiazine▪ Sulfamethoxazole	G6PD	Risque d'hémolyse



Déficit en G6PD

- Maladie génétique ayant comme première manifestation un ictère néonatal prolongé...ou une crise hémolythique après la prise d'un médicament oxydant
- L'ANSM a publié [un référentiel sur les médicaments à haut pouvoir oxydant](#), mais n'a pas émis d'obligation de screening préventif avant de l'administration de ces médicaments (à différence de la FDA américaine) : donc, la prescription des test phénotypique ou génotypique «à visée préventive» ne peut pas être prise en charge par l'Assurance Maladie
- Pour le diagnostic du déficit en G6PD, il faut préférer le **test phénotypique** : dosage de l'activité G6PD intra-erythrocytaire
 - Cependant, ce test peut être faussement normal lorsqu'il est réalisé immédiatement après une crise hémolythique (les GR sont encore jeunes) : dans ce cas là, il faut prescrire en même temps aussi **un contrôle positif** (comme l'activité pyruvate-kinase intra-erythrocytaire)



Séquençages pour molécules d'usage courant

Molécule	Enzyme à séquencer	Risque	Avis EMA
Clopidogrel et ticagrelol	CYP2C19	Métabolisation de la prodrogue insuffisante (inefficacité)	À considérer
Codéine et tramadol	CYP2D6	Métabolisation trop rapide (toxicité de type opioïde)	À considérer
Warfarine	CYP2C9 et VKORC1	Variabilité de l'INR	Pas d'avis



«Docteur, je ne tolère pas la codéine»

- Vous allez **souvent** rencontrer dans votre exercice clinique des patients qui vous demanderont de ne pas leur prescrire d'antalgiques de palier 2 (codéine et tramadol) car ils ont eu des effets indésirables importants **même à des doses thérapeutiques**
- Cela est du, entre autre, à une variabilité génétique de la fonctionnalité CYP2D6 : en effet, la codéine est une **prodrogue**, et les métabolites du tramadol sont **encore actifs**

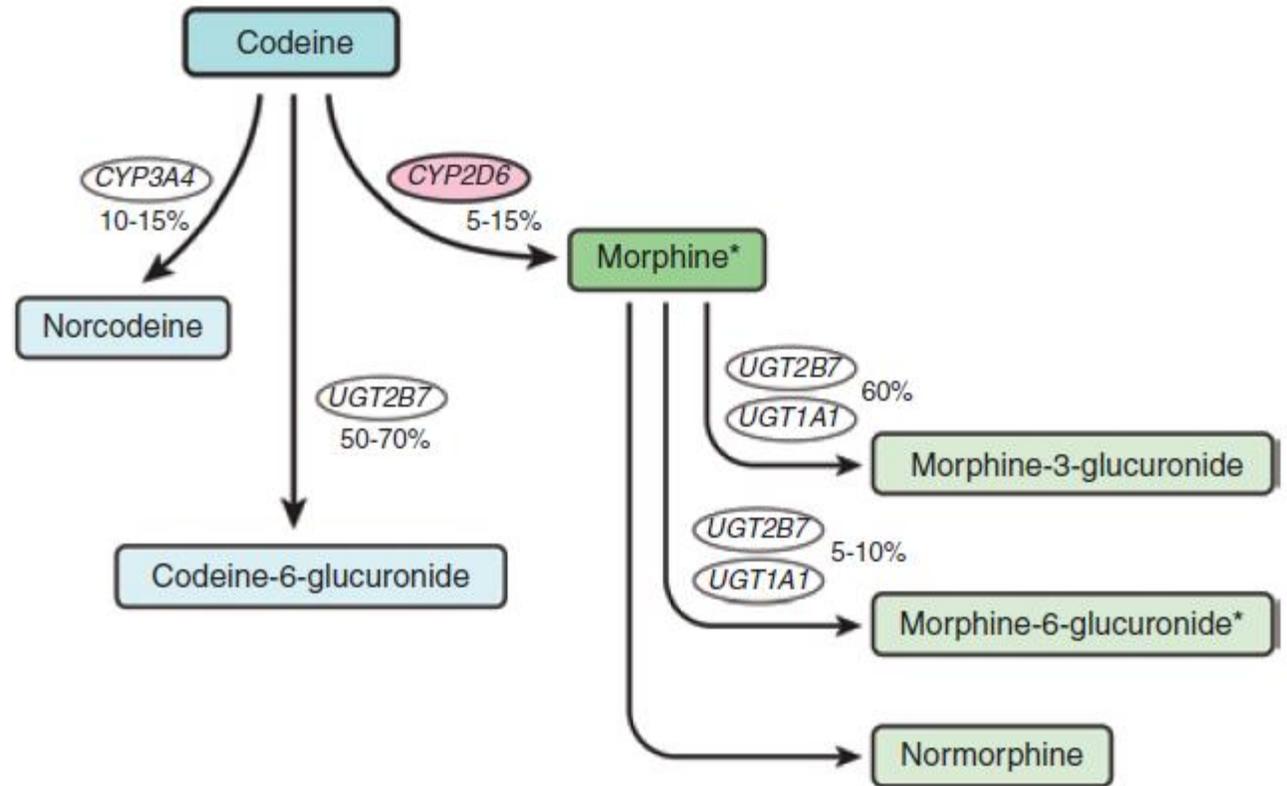


Figure 1 Codeine metabolism pathway in an individual with cytochrome P450 2D6 (CYP2D6) extensive metabolism. Asterisks (*) denote active metabolites.

Crews K. et al. (2014), *Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium guidelines for cytochrome P450 2D6 genotype and codeine therapy: 2014 update. Clinical pharmacology and therapeutics.*



D'accord, mais combien ça coute ?

Examen	Médicament exemple	Cotation *	Prix
Test phénotypique de la DPYD (code NABM 0500)	Capécitabine	B 120	30€
Test phénotypique G6PD (code NABM 1518)	Sulfamethoxazole	B 30	7,5€
Groupage tissulaire HLA classe I (code NABM 1180)	Abacavir	B 380	95€
Test génotypique du CYP2D6 (code AHN M118)	Eliglustat		78,30€
Séquençage Sanger (code AHN N906)			153,90€

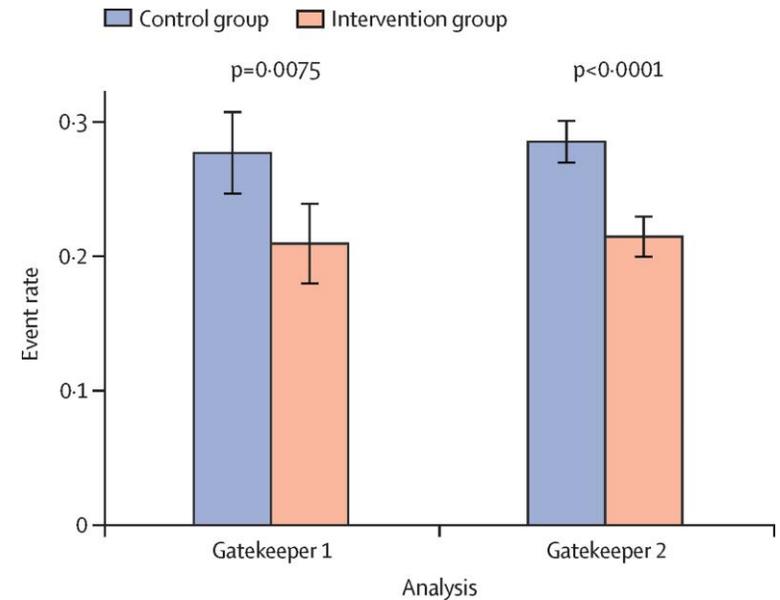
* À partir de 2024, le prix d'une unité «B» en metropole est fixé à 0,25€



Perspectives futures ?

A 12-gene pharmacogenetic panel to prevent adverse drug reactions: an open-label, multicentre, controlled, cluster-randomised crossover implementation study

Jesse J Swen, Cathelijne H van der Wouden, Lianne EN Manson*, Heshu Abdullah-Koolmees, Kathrin Blagec, Tanja Blagus, Stefan Böhringer, Anne Cambon-Thomsen, Erika Cecchin, Ka-Chun Cheung, Vera HM Deneer, Mathilde Dupui, Magnus Ingelman-Sundberg, Siv Jonsson, Candace Joefield-Roka, Katja S Just, Mats O Karlsson, Lidija Konta, Rudolf Koopmann, Marjolein Kriek, Thorsten Lehr, Christina Mitropoulou, Emmanuelle Rial-Sebbag, Victoria Rollinson, Rossana Roncato, Matthias Samwald, Elke Schaeffeler, Maria Skokou, Matthias Schwab, Daniela Steinberger, Julia C Stingl, Roman Tremmel, Richard M Turner, Mandy H van Rhenen, Cristina L Dávila Fajardo, Vita Dolžan, George P Patrinos, Munir Pirmohamed, Gere Sunder-Plassmann, Giuseppe Toffoli, Henk-Jan Guchelaar, on behalf of the Ubiquitous Pharmacogenomics Consortium†*



Puisque **les effets indésirables** des médicaments ont un **cout non négligible** sur le système de santé

et que l'implémentation d'un criblage pharmacogénétique de routine **peut les réduire**

le rapport cout-bénéfice de ce type d'intervention pourrait à terme être évalué en France aussi...

