

# Variabilité de l'action médicamenteuse : facteurs génétiques

UE Pharmacologie, 23/09/2025

**Giuseppe BALICE, MD, MSc**







Interne en Santé Publique

FST Pharmacologie-thérapeutique

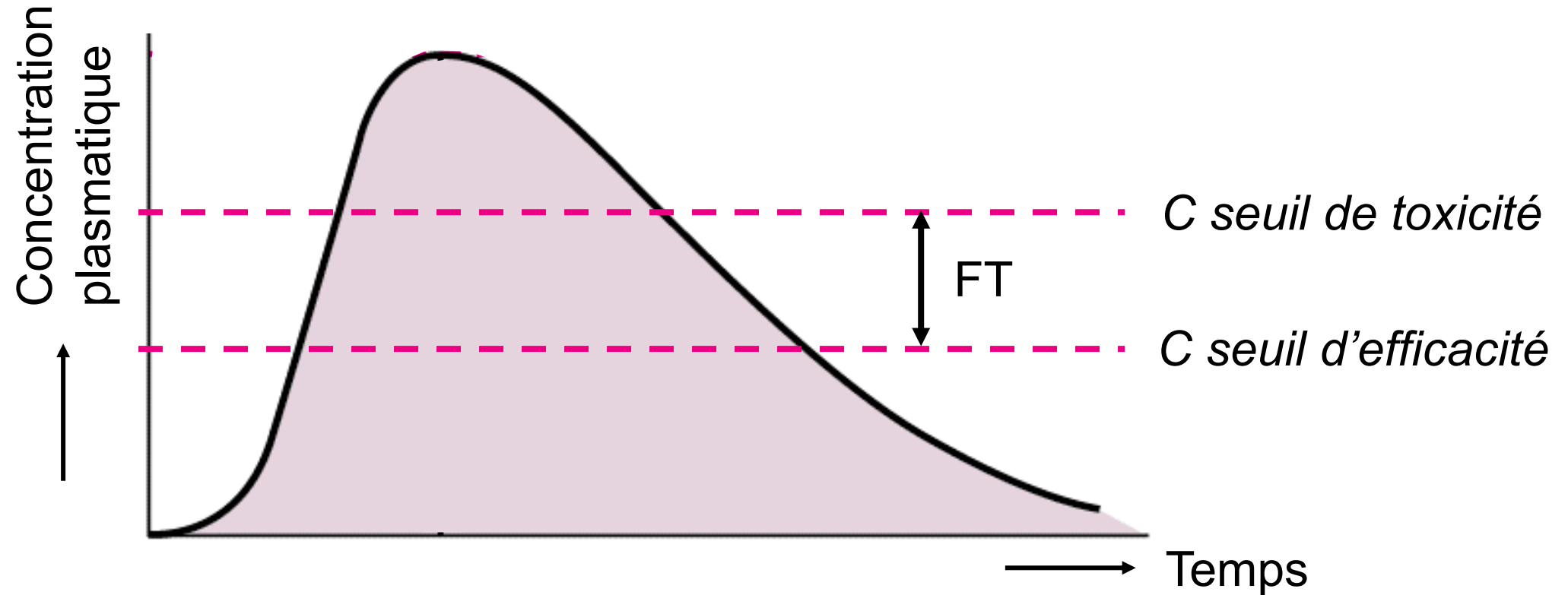
Hospices Civils de Lyon



# Plan du cours et items EDN

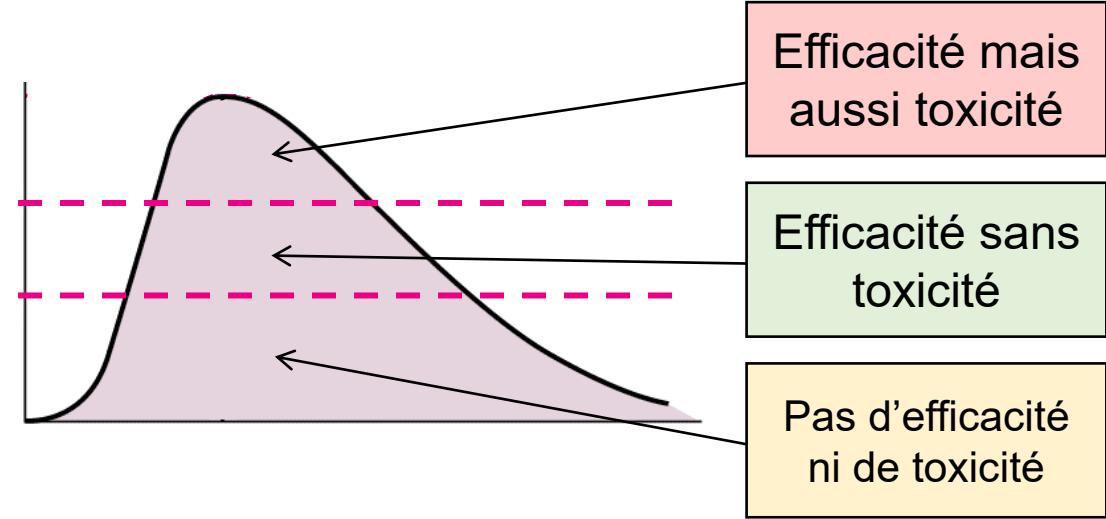
-  Pharmacogénétique : kesako ?
-  Séquençages obligatoires en France
-  Autres séquençages intéressants mais non obligatoires
-  Perspective de santé publique
  -  Item 322 : La décision thérapeutique personnalisée : bon usage dans des situations à risque.
  -  Item 46 : Médecine génomique.

# La fenêtre thérapeutique



# Variabilité de l'action pharmacologique

**Pharmacocinétique**  
(absorption, distribution, métabolisme, élimination)



**Pharmacodynamie**  
(cible moléculaire)

	Interaction avec la cible thérapeutique	
Interaction 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, codéine, capécitabine
- D'autres molécules, déjà actives lors du premier passage, produisent aussi des **métabolites actifs**.  
Exemple : diazépam, tramadol
- D'autres produisent des **métabolites toxiques**. Exemple : paracétamol
- 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

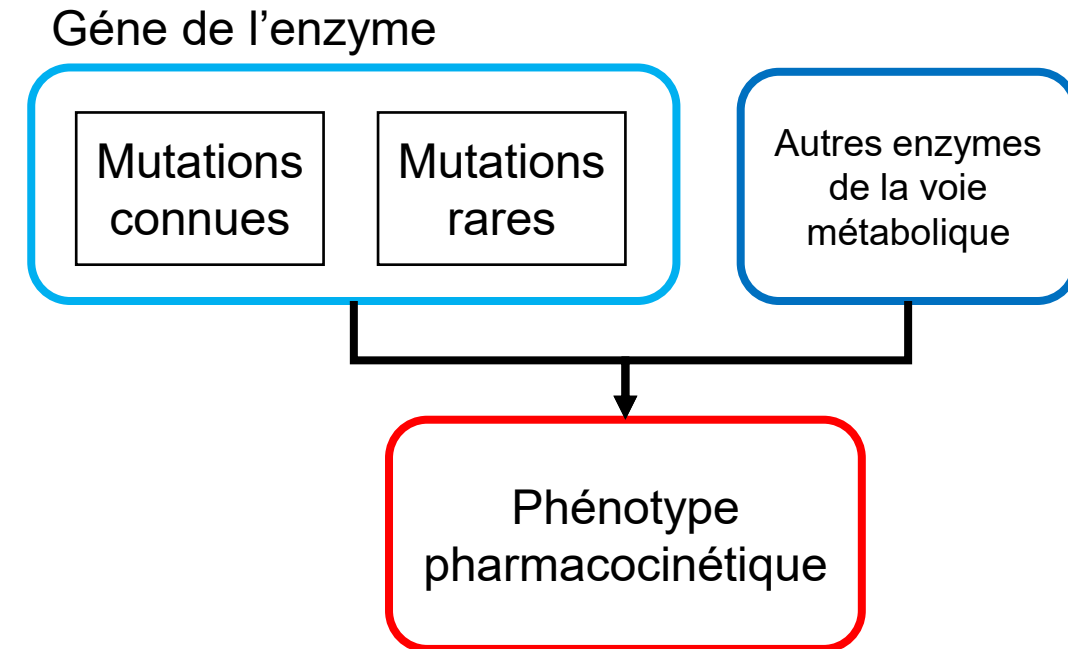
Étude de l'association entre la variabilité génétique et la variabilité de l'action pharmacologique.

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"><li>▪ Plus cher mais plus rapide</li><li>▪ ADN témoin nécessaire pour calibration</li></ul>
Génome entier	Séquençage à haut débit	<ul style="list-style-type: none"><li>▪ Analyse bioinformatique complexe</li><li>▪ Non adapté aux questions cliniques</li></ul>



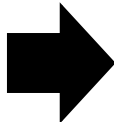
# Le génotype prédit le phénotype ?

- 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, <b>non</b> prédictible seulement par méthode phénotypique	<b>Test génétique indispensable</b>
Certaine	Variation de la pharmacocinétique	Test génétique conseillé
	Variation de l'efficacité ou toxicité, qui restent cependant prédictibles <b>aussi</b> 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 :

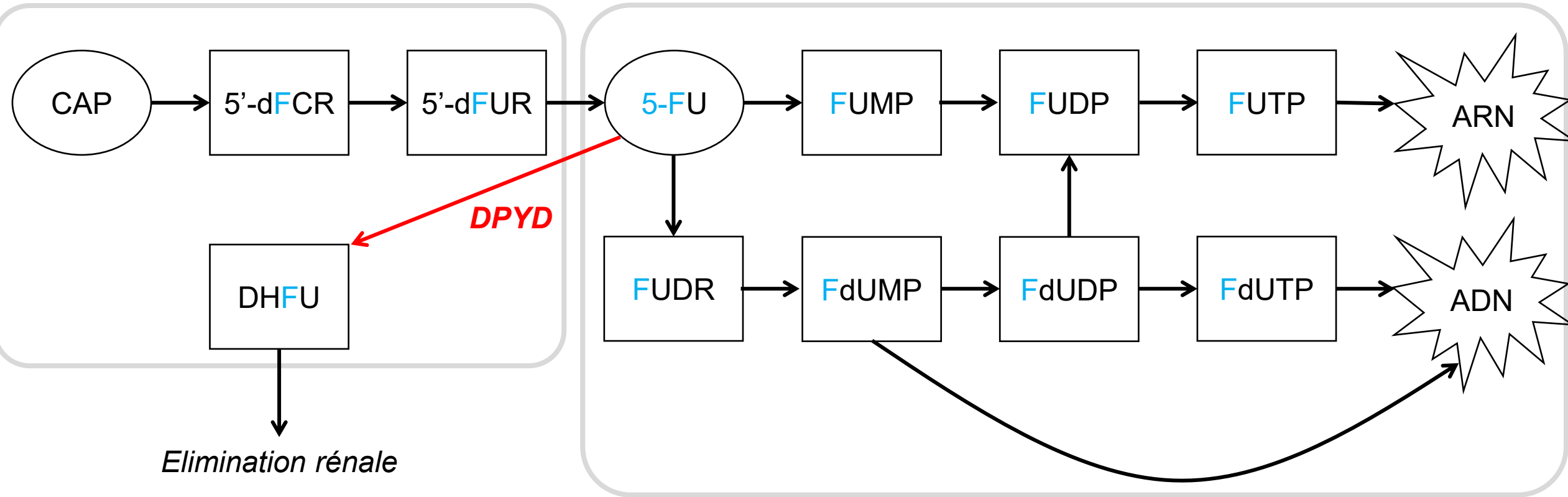
Molécule	Enzyme à séquencer	Risque
<b>Fluoropyrimidines</b> (5-fluorouracile et capécitabine)	DPYD	Toxicité engageant le pronostic vital
<b>Abacavir</b>	HLA-B*57:01	Toxicité par hypersensibilité
<b>Eliglustat</b>	CYP2D6	Efficacité réduite



# Fluoropyrimidines : métabolisme et mécanisme d'action

Foie

Cellule



**DPYD: dihydropyrimidine déshydrogénase.** 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 déficits 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).



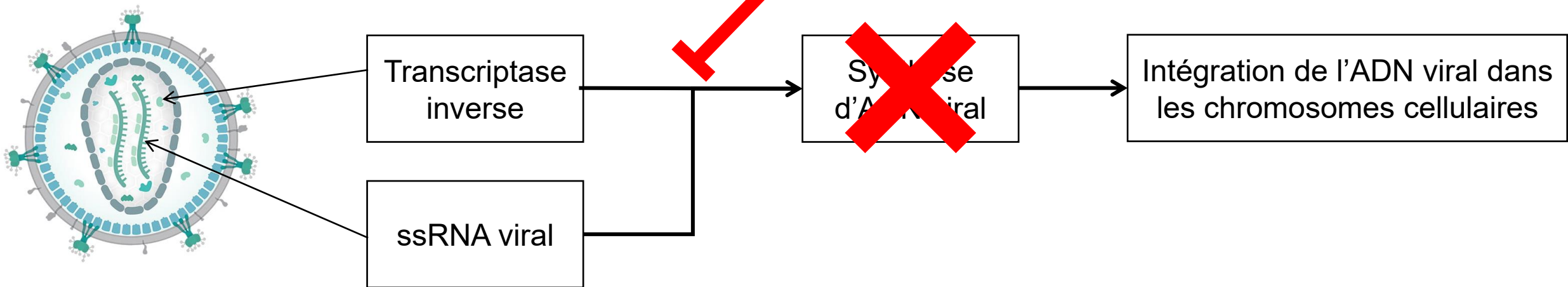
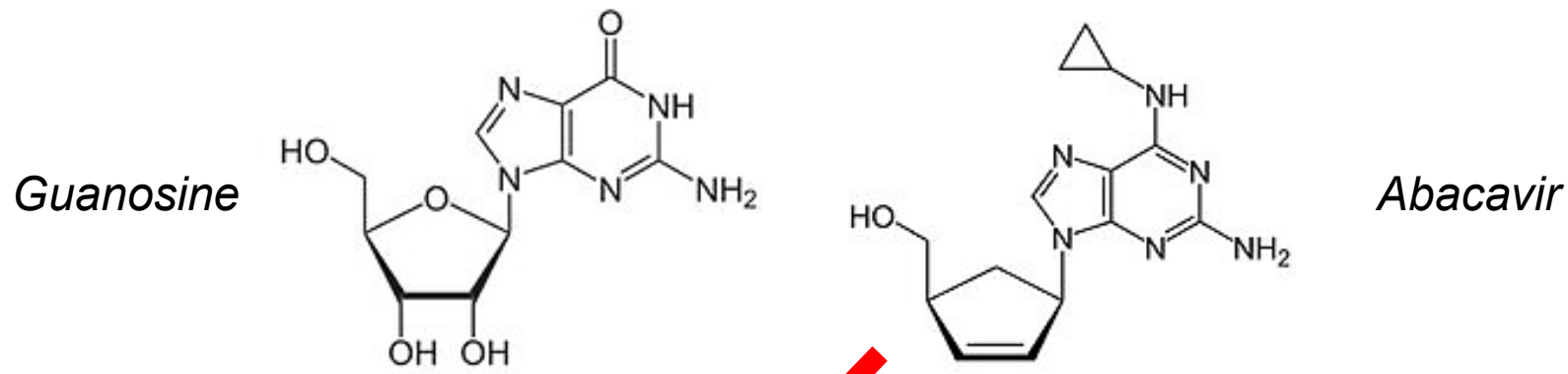
*\*Attention : le RCP du produit (celui qui est référencé par le VIDAL) mentionne un seuil supérieur à 150ng/mL, mais les reco\*\* (que vous êtes tenus à respecter) mentionnent plutôt un seuil plus protectif de 100ng/mL !*

*\*\* 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.*



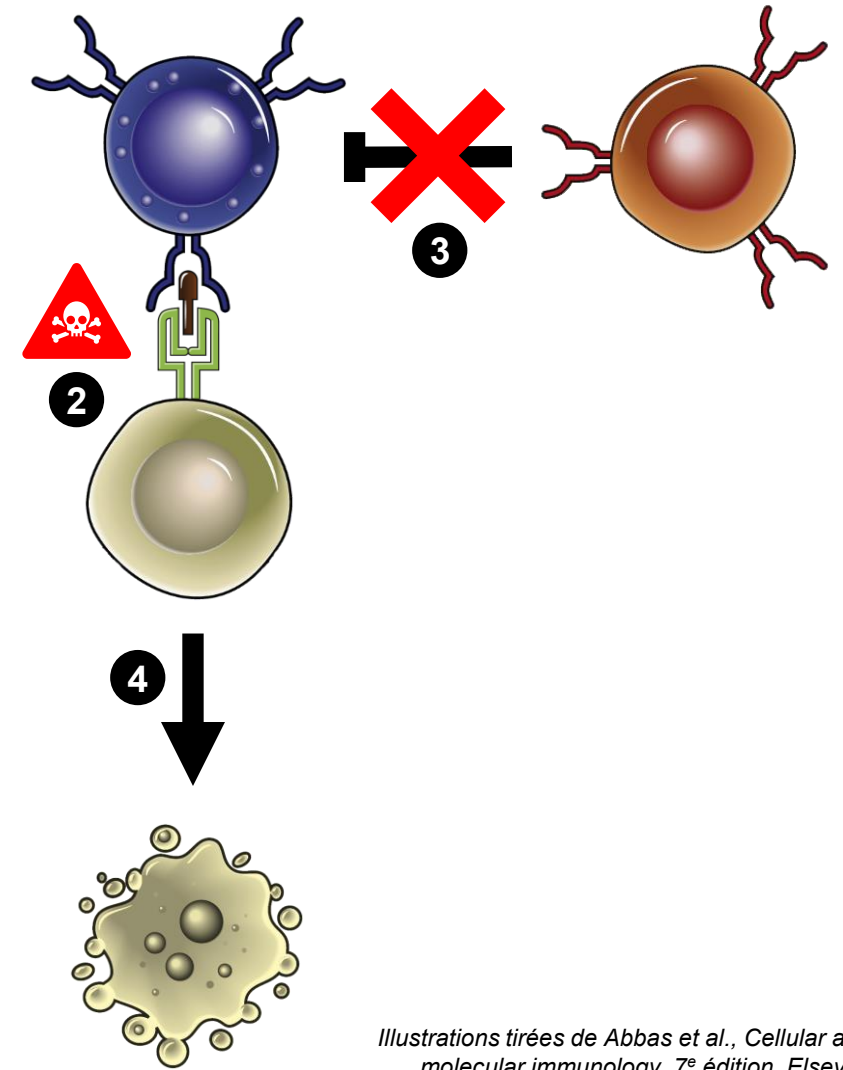
# Abacavir : mécanisme d'action

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<sup>+</sup> seront reconnus comme exogènes !
3. Le déficit en CD4<sup>+</sup> 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 urticarien 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<sup>e</sup> édition, Elsevier

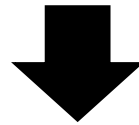


# Abacavir : pharmacogénétique

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).



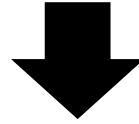
Donc, en clinique :

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



# Déficit en G6PD

- Maladie génétique ayant comme première manifestation un ictère néonatal prolongé...ou une crise hémolytique 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-érythrocytaire
- Cependant, ce test peut être faussement normal lorsqu'il est réalisé immédiatement après une crise hémolytique (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-érythrocytaire)



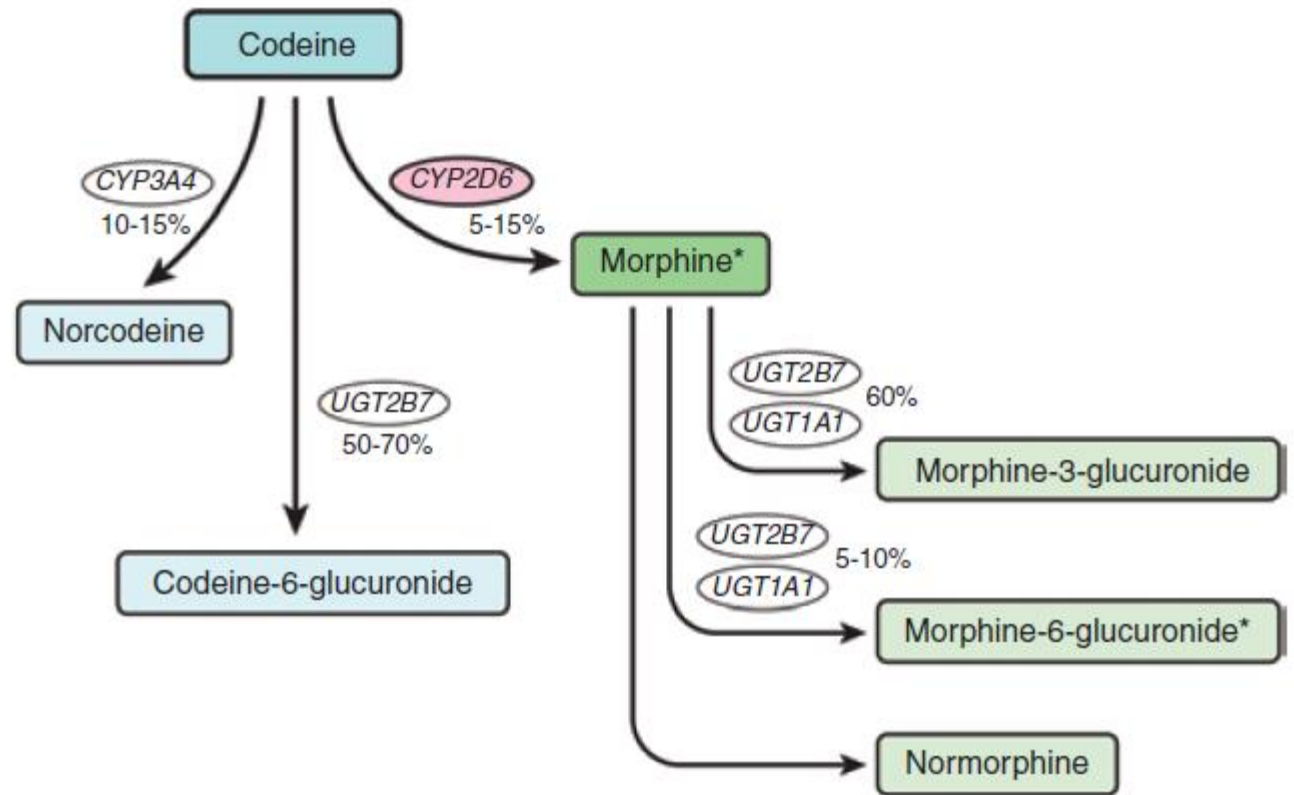
# Séquençages pour molécules d'usage courant

Molécule	Enzyme à séquencer	Risque	Avis EMA
<b>Clopidogrel et ticagrelol</b>	CYP2C19	Métabolisation de la prodrogue insuffisant (inefficacité)	À considérer
<b>Codéine et tramadol</b>	CYP2D6	Métabolisation trop rapide (toxicité de type opioïde)	À considérer
<b>Warfarine</b>	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 autres, 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€

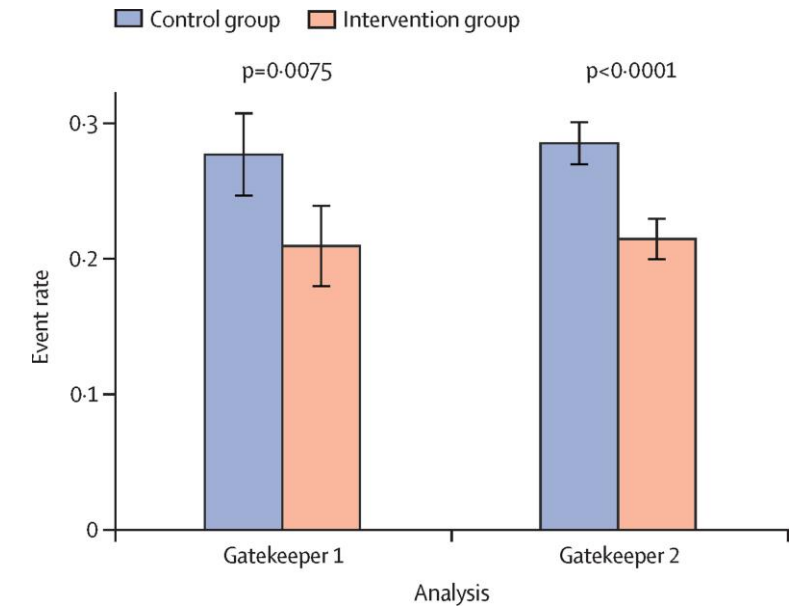
\* À partir de 2024, le prix d'une unité «B» en metropole est fixé à 0,25€



# 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\*, Lisanne 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 négligeable** 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...

