

PRÉSENTATION AFTLM

LA PHARMACOGÉNÉTIQUE

QUELLE INTÉGRATION DANS LE SOIN ?

AEK AIT TAYEB, E DUPUIS, C SAUJOT

**Service de Médecine Génomique et Pharmacogénomique
Hôpital Bicêtre – APHP.Université Paris-Saclay**



Vendredi 28 Novembre 2025

SOMMAIRE

- Principes généraux de la pharmacogénétique
- Les techniques utilisées en PGx
- Exemples

Principes généraux de la pharmacogénétique

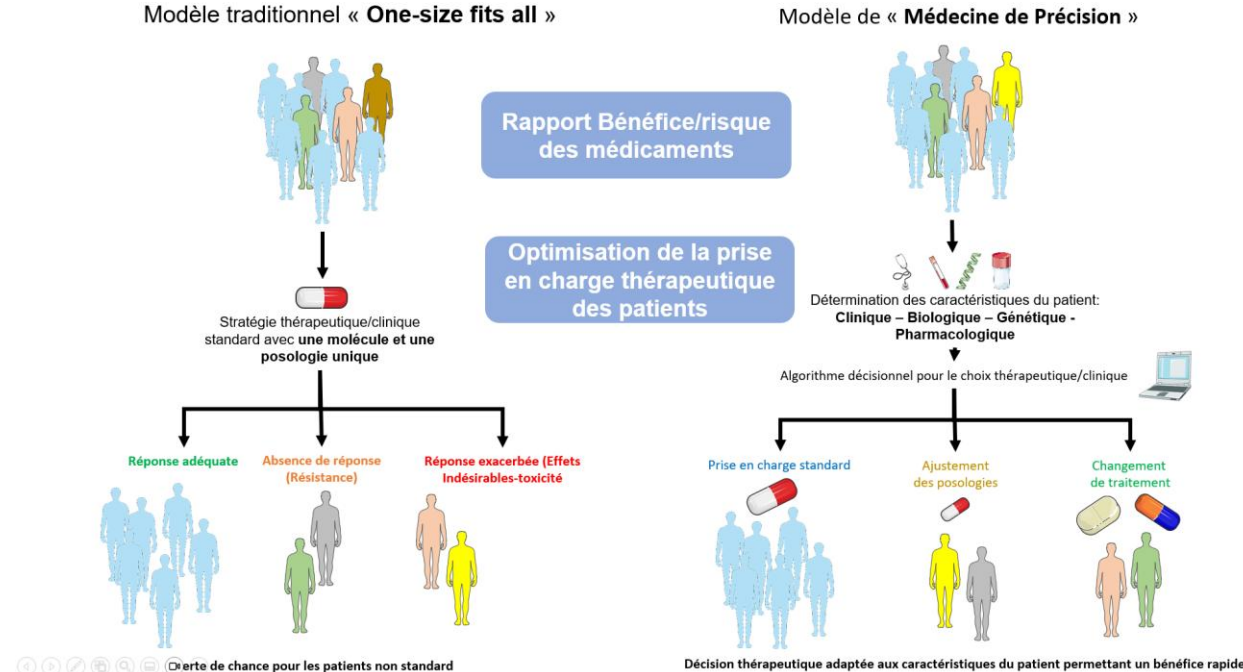
PROBLÉMATIQUE CLINIQUE

- Une solution ne convient pas à chacun
- Nombreux patients non-répondeurs
 - Par exemple: 2/3 des patients pour les ATD
- Nombreux effets indésirables
 - 8,5% des hospitalisations suite à un EIG en France
 - 20% des prescriptions associés à un EI
 - 50% serait évitable



OBJECTIFS DE LA MÉDECINE PERSONNALISÉE

- Identification de biomarqueurs
 - Répondeurs vs. Non-répondeurs
 - Prédiction de la posologie efficace
 - Identification des sujets à risque d'effets indésirables

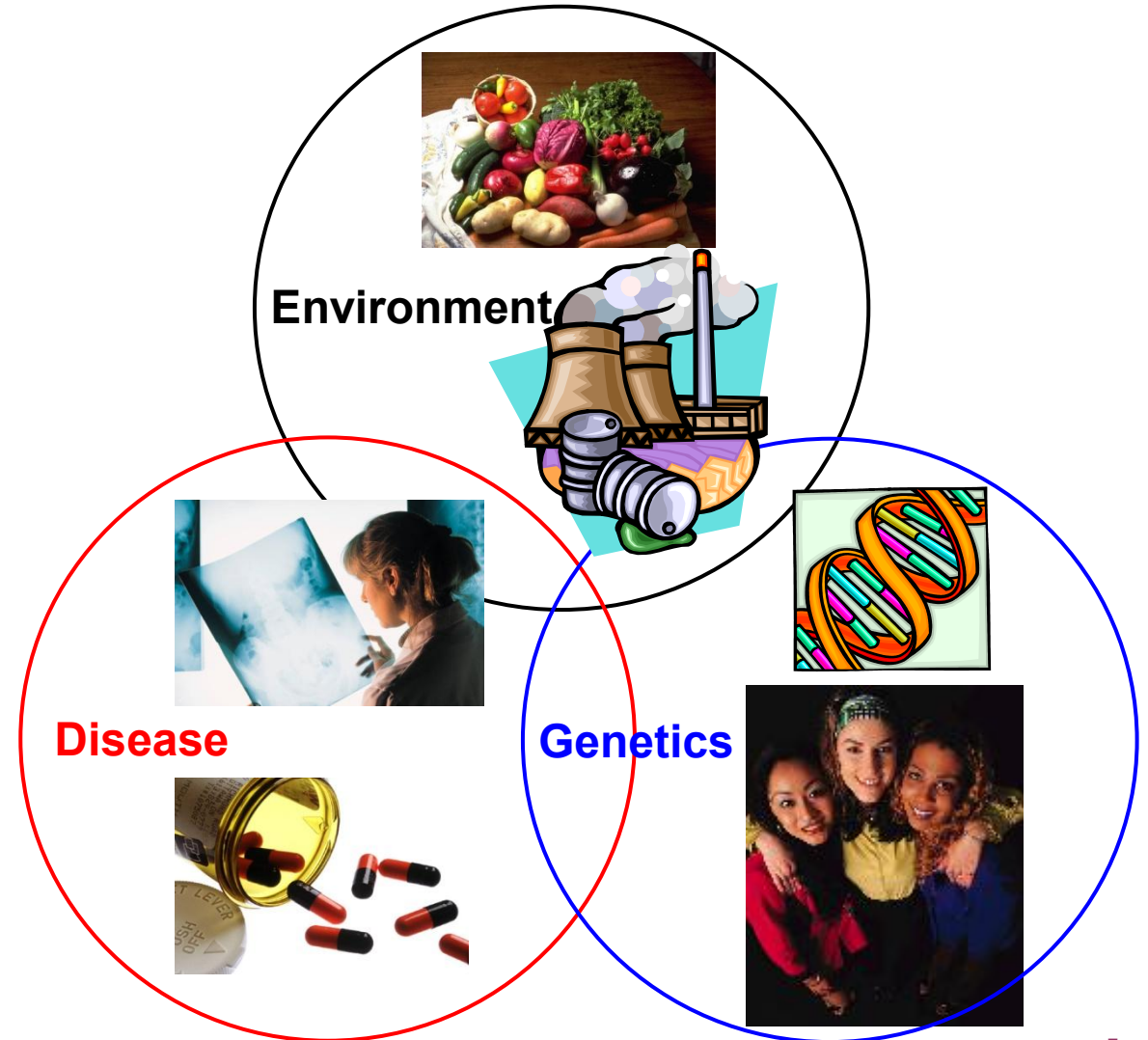


ORIGINE DE LA VARIABILITE

- **PHARMACOCINETIQUE**
- **PHARMACODYNAMIQUE**

ORIGINE DE LA VARIABILITE

- Age
- Genre/Sexe
- Maladie
- Adhésion au traitement
- Erreur de prise
- Régime alimentaire
- Tabac
- Interactions médicamenteuses
- Génétique constitutionnelle



DÉFINITION

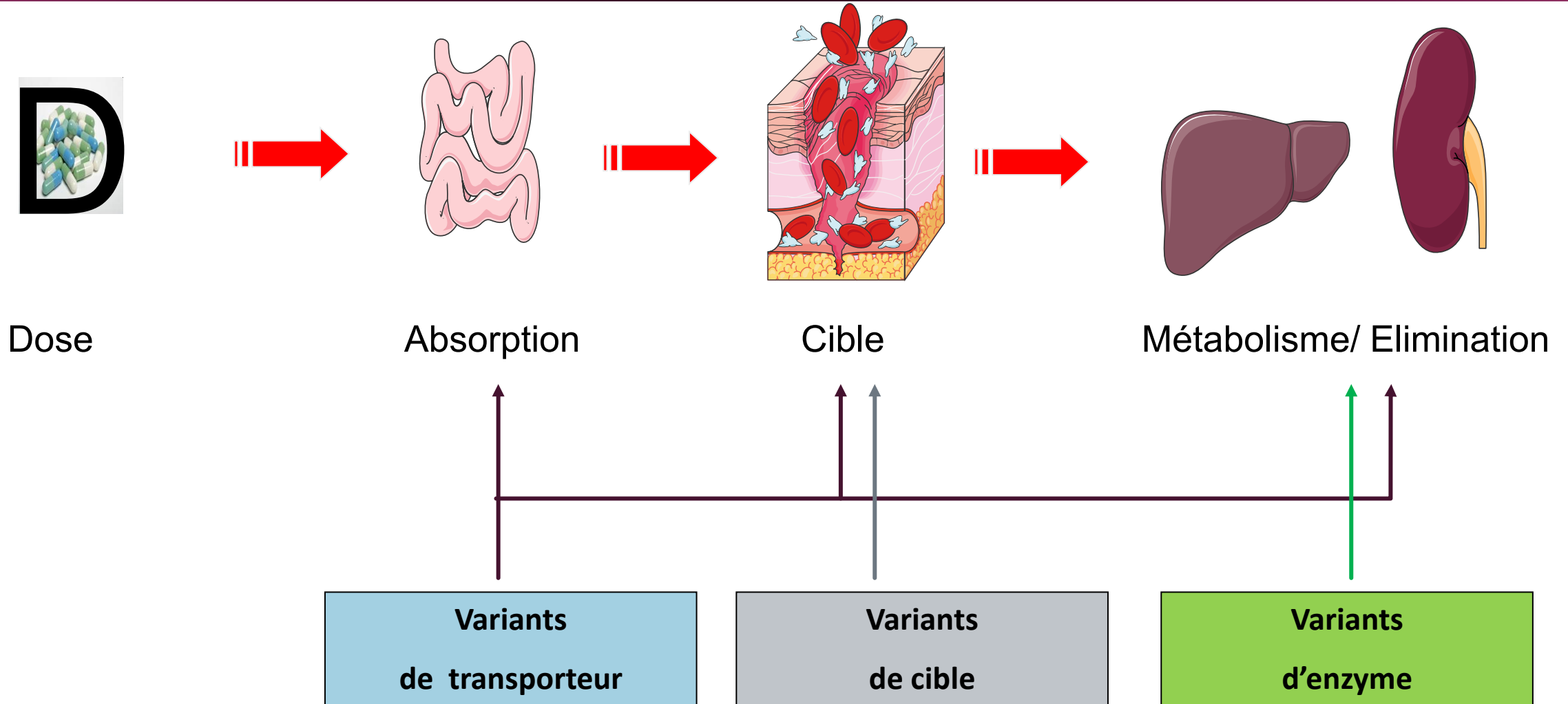
- Pharmacogénétique

- L'étude de l'influence génétique sur la réponse
- Généralement un seul ou quelques gènes impliqués

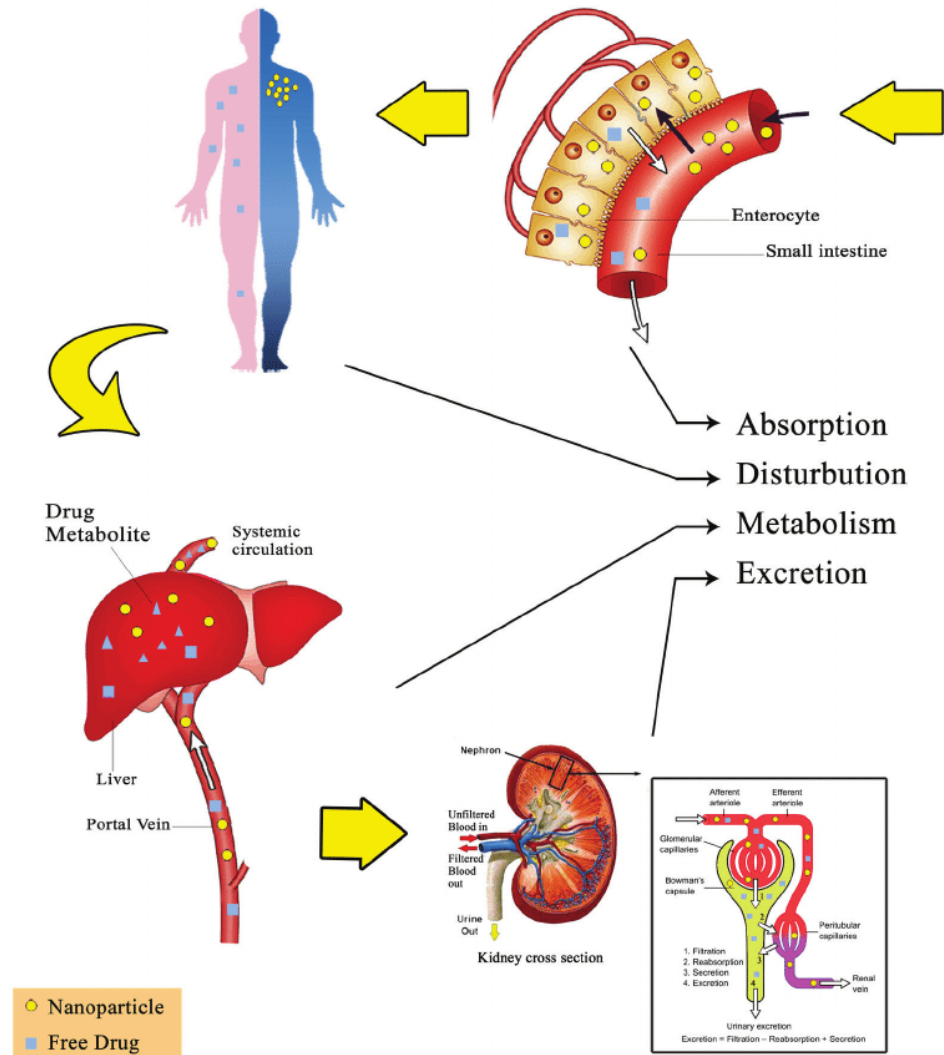
- Pharmacogénomique

- L'étude de l'influence des variations génomiques sur la réponse aux médicaments
- En examinant les variations sur l'ensemble du génome

VARIANTS PHARMACOGÉNÉTIQUES D'INTÉRÊT



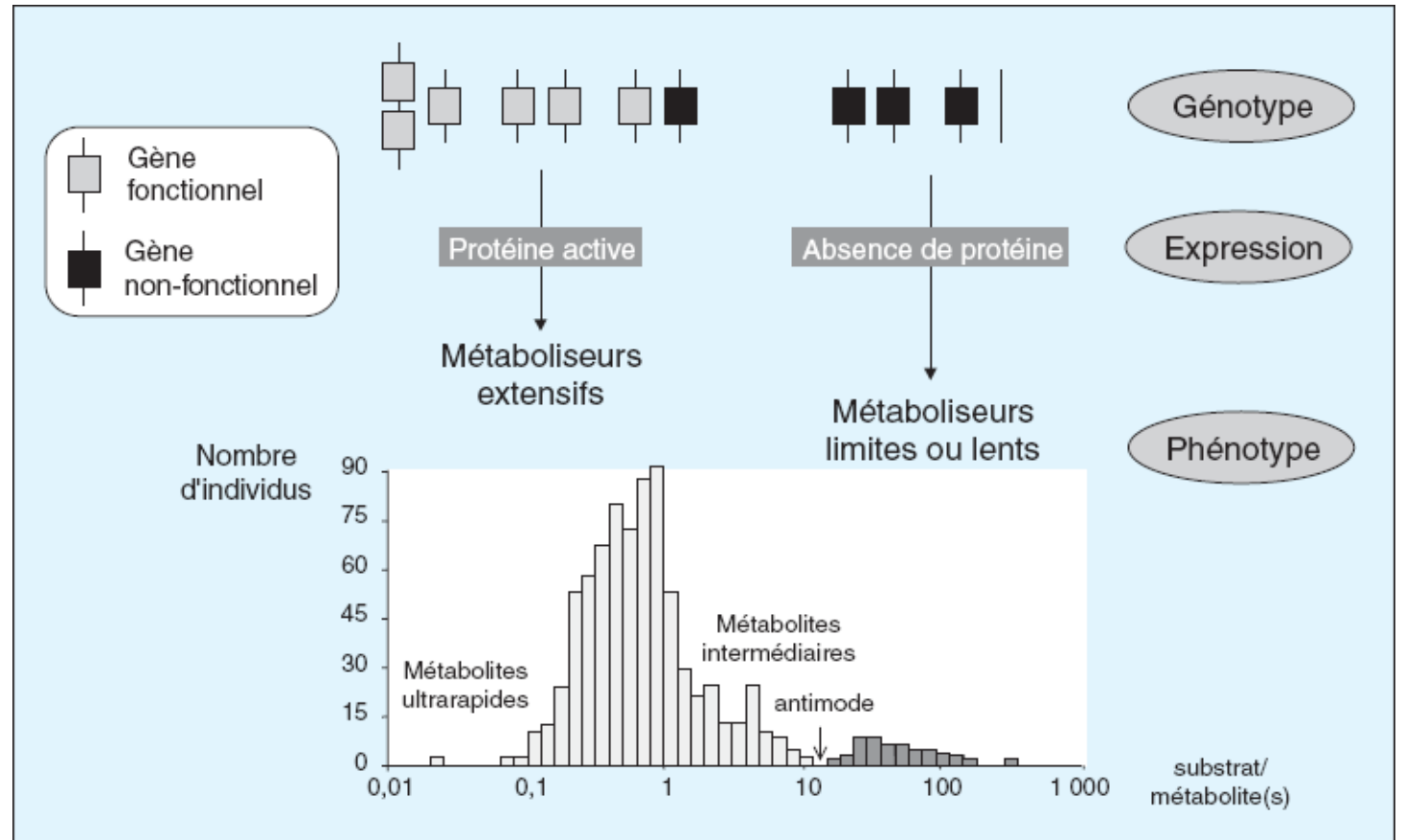
SYSTÈME ADME



NOMENCLATURE DES PHARMACOGENES

CYP 2 D 6 * 4

Family Subfamily Iso-enzyme Allele



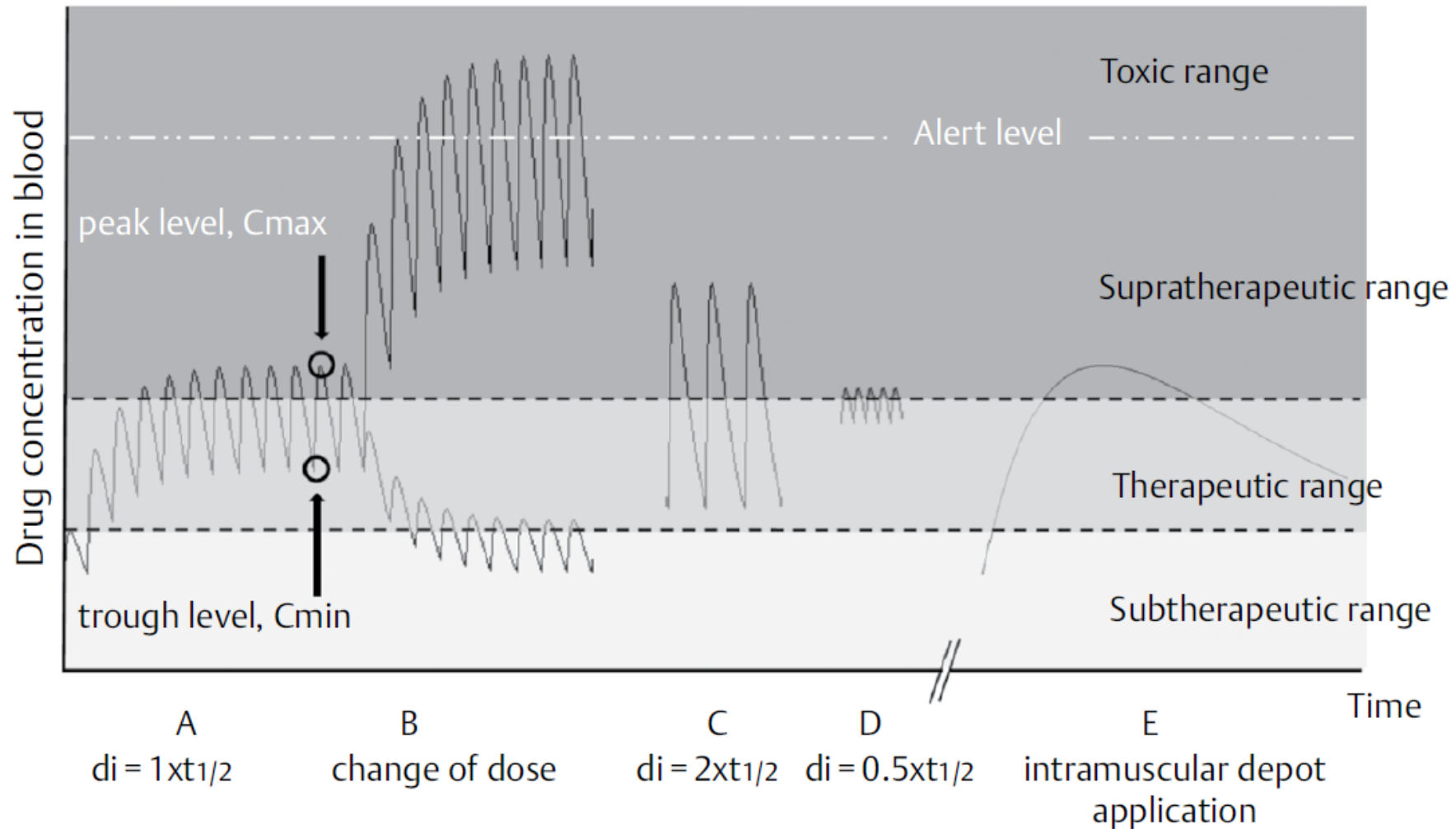
RELATION GÉNOTYPE-PHÉNOTYPE

Gène	Activité enzymatique	Allèle
CYP2D6	Normale	*1 ; *2
	Augmentée	CYP2D6×N ; *2×N
	Réduite	*3 ; *9 ; *10 ; *17 ; *41
	Nulle	*4 ; *5 ; *6 ; 7
CYP2C19	Normale	*1
	Augmentée	*17
	Aucune	*2 ; *3
CYP1A2	Normale	*1A
	Augmentée	*1F (tabac ou forte consommation de caféine)
	Réduite	*1C ; *1K

RELATION GÉNOTYPE-PHÉNOTYPE

Phenotype	Activity score range	Activity score/diplotypes	Examples of CYP2D6 diplotypes ^a
Assignment of predicted CYP2D6 phenotypes based on diplotypes			
CYP2D6 ultrarapid metabolizer	>2.25	>2.25	*1/*1xN, *1/*2xN, *2/*2xN
CYP2D6 normal metabolizer	$1.25 \leq x \leq 2.25$	1.25 1.5 1.75 2.0 2.25	*1/*10, *1/*9, *1/*41 *1/*17, *1/*29 *1/*10x3 *1/*1, *1/*2 *2x2/*10
CYP2D6 intermediate metabolizer	$0 < x < 1.25$	0.25 0.5 0.75 1	*4/*10, *4/*41 *10/*10, *10/*41 *10/*29, *9/*14, *17/*41 *1/*5, *1/*4, *1/*5
CYP2D6 poor metabolizer	0	0	*3/*4, *4/*4, *5/*5, *5/*6
CYP2D6 indeterminate	n/a	An individual carrying one or two uncertain and/or unknown function alleles	*1/*22, *1/*25, *22/*25

INFLUENCE DES PHARMACOGÈNES



DES CIBLES TRÈS DIVERSES ...

Sniffing out significant “Pee values”: genome wide association study of asparagus anosmia

Sarah C Markt,¹ Elizabeth Nuttall,¹ Constance Turman,⁴ Jennifer Sinnott,^{1,5} Eric B Rimm,^{1,2,6} Ethan Ecsedy,⁷ Robert H Unger,¹ Katja Fall,^{1,8,9} Stephen Finn,¹⁰ Majken K Jensen,^{2,6} Jennifer R Rider,^{1,11} Peter Kraft,^{1,3,4} Lorelei A Mucci^{1,6,9}

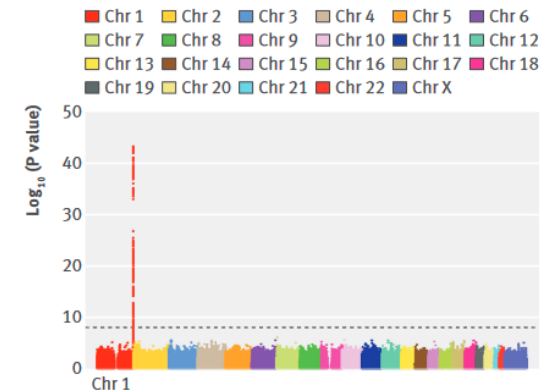
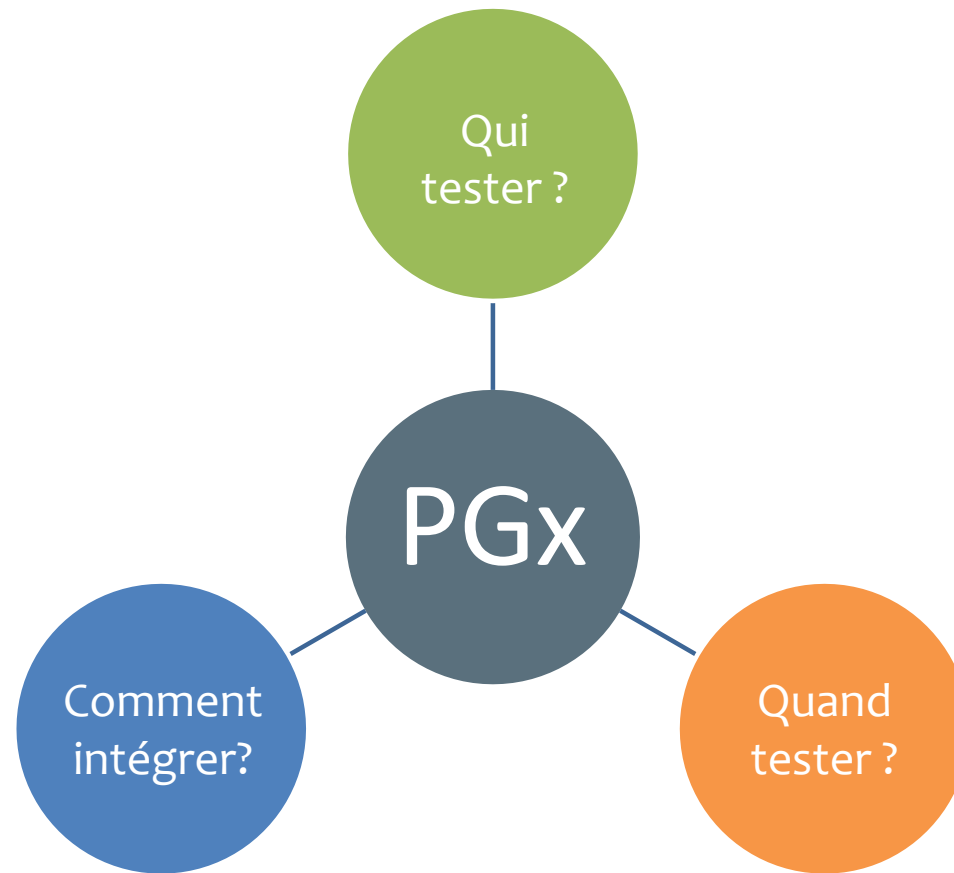


Fig 1 | Manhattan plot showing results of genome wide association studies for asparagus anosmia. Chr=chromosome

Table 3 | Missense single nucleotide polymorphisms (SNPs) associated with asparagus anosmia at genome wide significance ($P < 5 \times 10^{-8}$)

SNP	Gene	Possible impact	PolyPhen score	Reference allele	Alternate allele	Marginal odds ratio (95% CI)	Marginal P value
rs6658227	OR2L3	Probably damaging	0.97	T	C	1.07 (1.05 to 1.09)	2.94e-9
rs28545014	OR14C36	Probably damaging	1	T	G	0.93 (0.91 to 0.95)	3.53e-12
rs7555310	OR2M7	Probably damaging	0.97	A	G	1.14 (1.12 to 1.16)	2.62e-43
rs7555424	OR2M7	Possibly damaging	0.85	A	G	1.14 (1.12 to 1.16)	2.50e-43

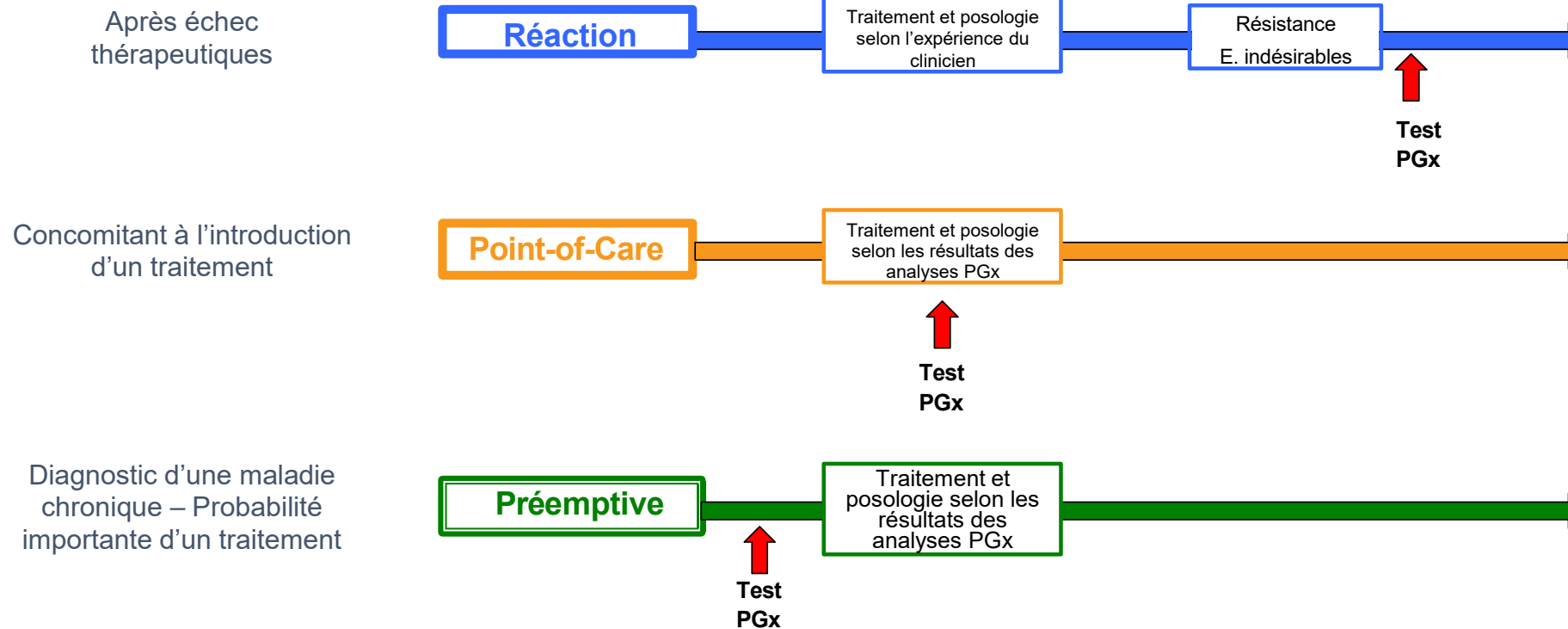
EN PRATIQUE



QUAND TESTER ?

3 approches principales

Exemple de situations cliniques



QUI TESTER ?



>160 médicaments ont
des recommandations PGx

A l'introduction



Résistance



Effets
indésirables



Faible adhésion



Déprescription



COMMENT INTÉGRER CES RÉSULTATS ?

Construire un workflow simple

Identifier → Vérifier → Match → Document → Communiquer
Traitement Phénoconversion Traitement/dose Décision Résultats

Intégrer la PGx dans une activité existante

Ne pas créer une nouvelle activité — Améliorer celles en cours

Revue des traitements

Conseils sur les polyprescriptions

Transition des soins

Cibler les traitements à fort impact

Psychotropes

Antalgiques

Traitements immunologiques

Traitement cardiovasculaires

Créer des liens avec les cliniciens

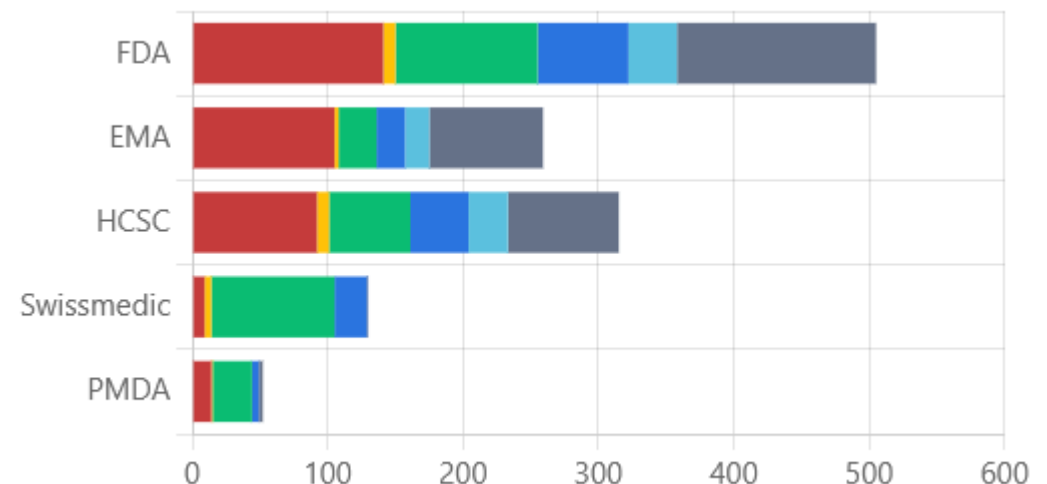
Normaliser l'usage de la PGx dans la pratique courante

DES RECOMMANDATIONS EXISTANTES

- Réseau Francophone de Pharmacogénétique (RNPGx)
- Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC)
- Dutch Pharmacogenetics Working Group (DPWG)

■ FDA

■ EMA



DES RECOMMANDATIONS EXISTANTES – CPIC

- CFTR and Ivacaftor
- CYP2B6 and efavirenz
- CYP2B6 and methadone
- CYP2C19 and Clopidogrel
- CYP2C19 and Proton Pump Inhibitors
- CYP2C19 and Voriconazole
- CYP2C9 and NSAIDs
- CYP2C9, HLA-B and Phenytoin
- CYP2C9, VKORC1, CYP4F2 and Warfarin
- CYP2D6 and Atomoxetine
- CYP2D6 and Ondansetron and Tropisetron
- CYP2D6 and Tamoxifen
- CYP2D6, ADRB1, ADRB2, ADRA2C, GRK4, and GRK5 and Beta-Blockers
- CYP2D6, CYP2C19 and Tricyclic Antidepressants
- CYP2D6, CYP2C19, CYP2B6, SLC6A4, HTR2A and SSRI
- CYP2D6, OPRM1, COMT, and Opioids
- CYP3A5 and Tacrolimus
- DPYD and Fluoropyrimidines
- G6PD
- HLA-A, HLA-B and Carbamazepine and Oxcarbazepine
- HLA-B and Abacavir
- HLA-B and Allopurinol
- IFNL3 and Peginterferon-alpha-based Regimens
- MT-RNR1 and Aminoglycosides
- NAT2 and Hydralazine
- RYR1, CACNA1S and Volatile anesthetic agents and Succinylcholine
- SLCO1B1, ABCG2, CYP2C9, and Statins
- TPMT, NUDT15 and Thiopurines
- UGT1A1 and Atazanavir

Les différentes techniques utilisées en PGc

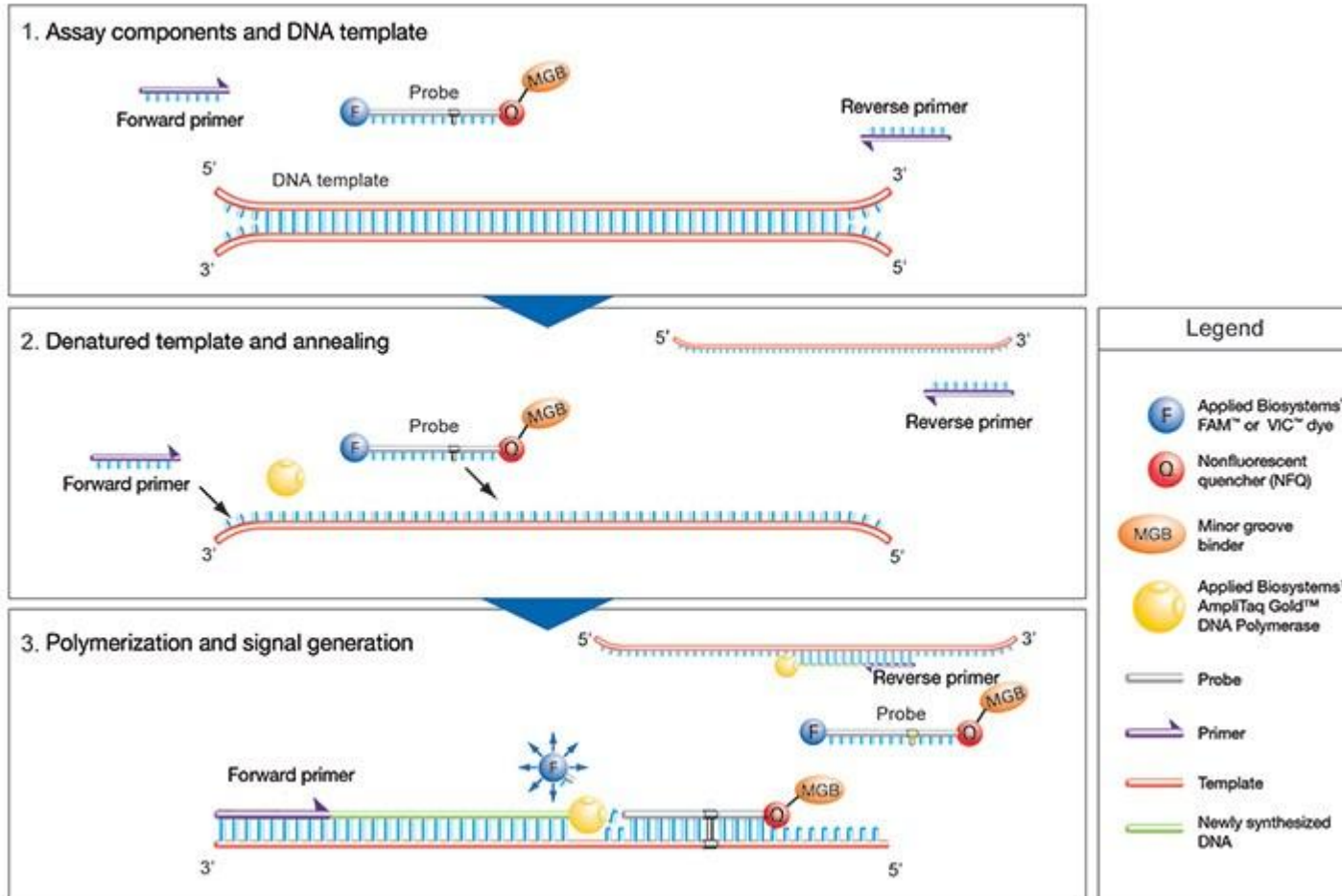
LES DIFFÉRENTES TECHNIQUES UTILISÉES EN PGX

- Discrimination allélique (TaqMan)
- Longue-PCR
- Microsatellite
- PCR coupure par digestion enzymatique
- OpenArray
- Séquençage selon la méthode de Sanger
- Séquençage à haut-débit

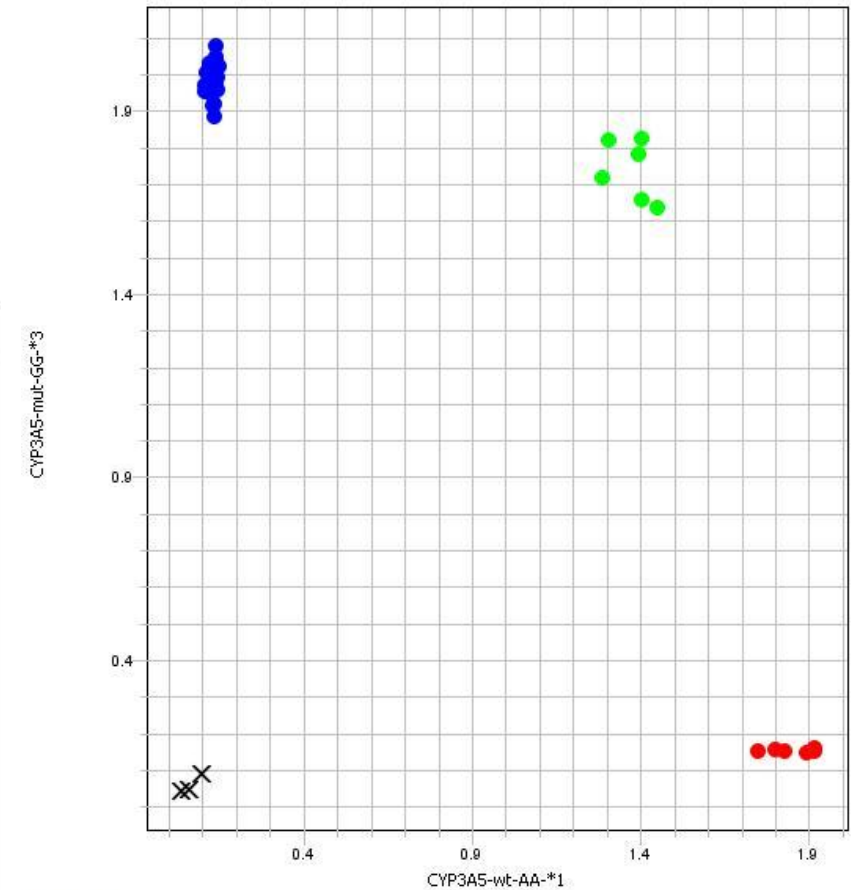
LES DIFFÉRENTES TECHNIQUES UTILISÉES EN PGX

- Discrimination allélique (TaqMan)
- Longue-PCR
- Microsatellite
- PCR coupure par digestion enzymatique
- OpenArray
- Séquençage selon la méthode de Sanger
- Séquençage à haut-débit

DISCRIMINATION ALLÉLIQUE - TAQMAN



Allelic Discrimination Plot 3A5



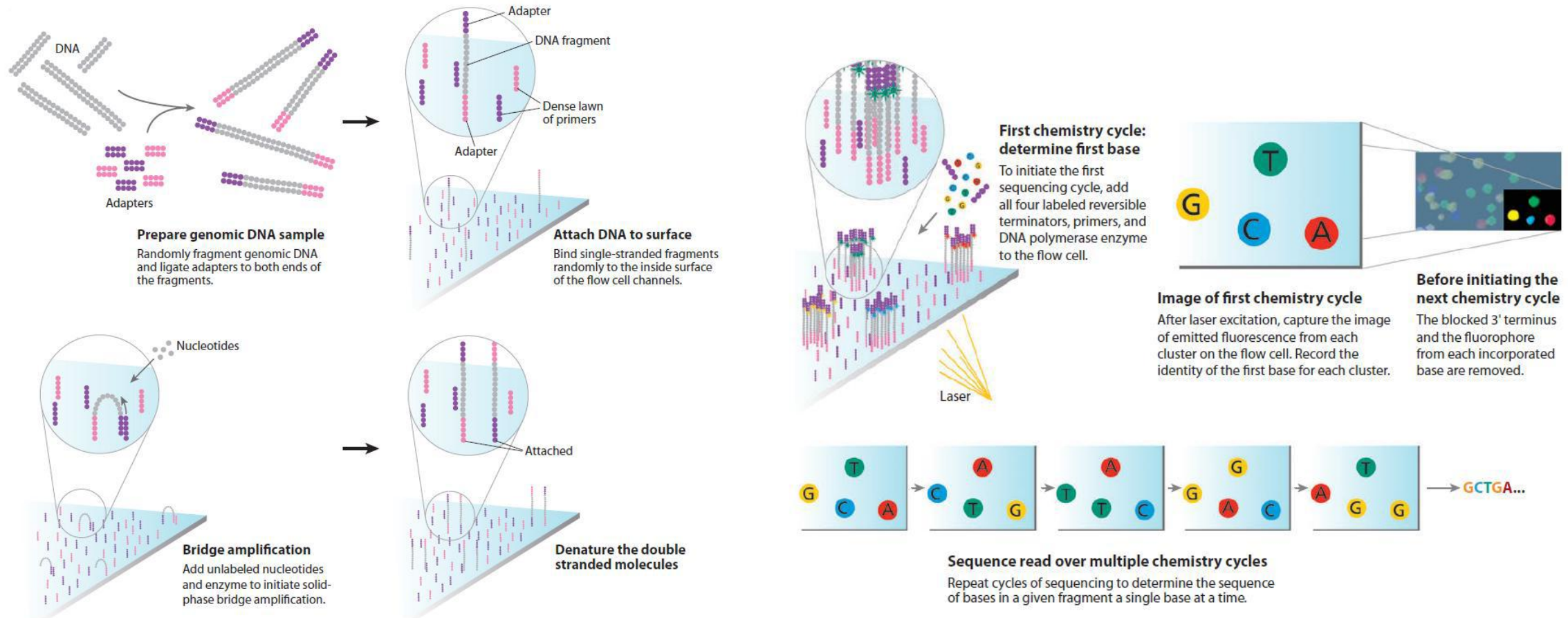
Legend

- Homozygous CYP3A5-wt-AA-*1/CYP3A5-wt-AA-*1
- Homozygous CYP3A5-mut-GG-*3/CYP3A5-mut-GG-*3
- Heterozygous CYP3A5-wt-AA-*1/CYP3A5-mut-GG-*3
- × Undetermined

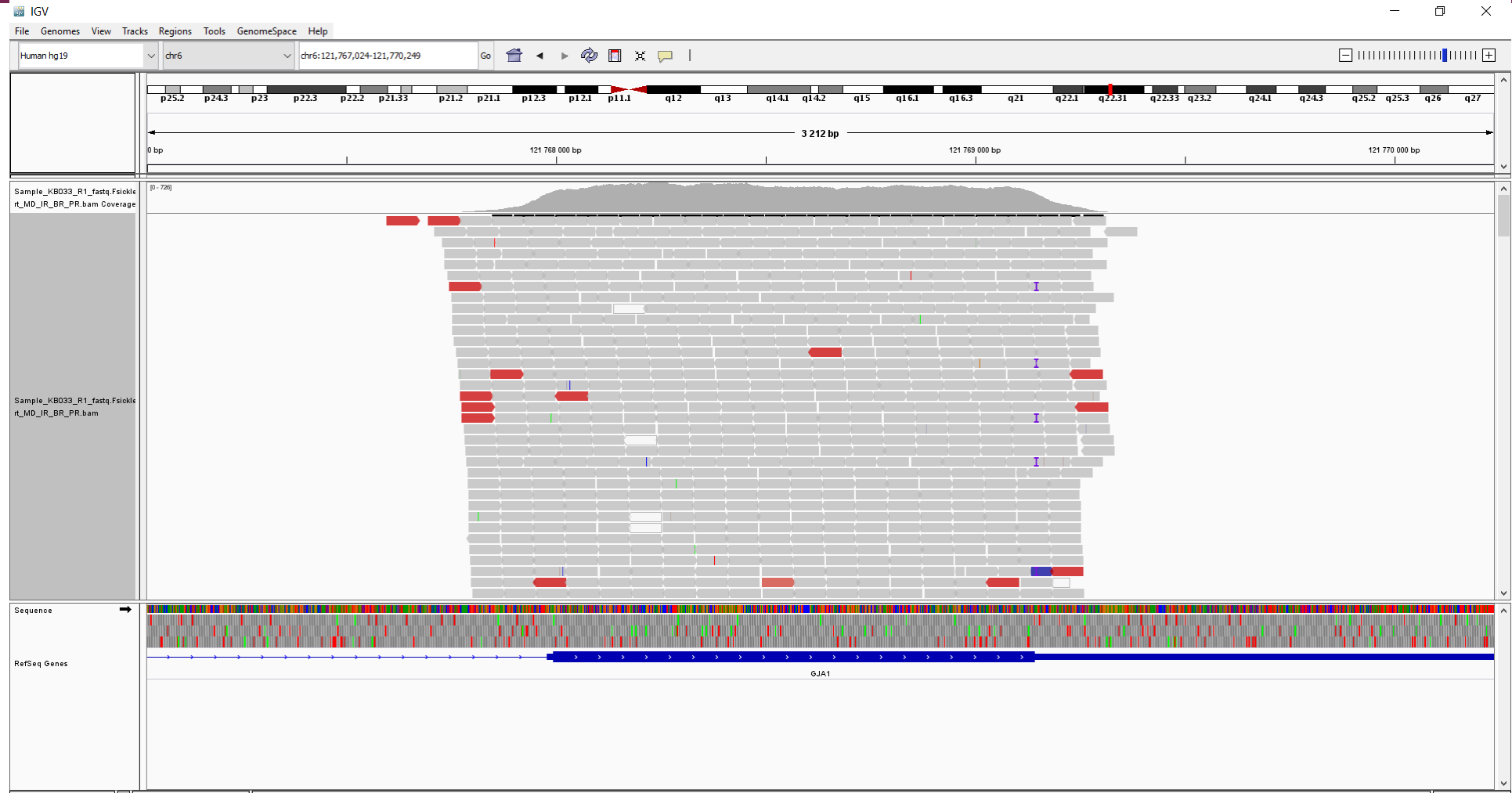
INTÉRÊTS ET LIMITE DU TAQMAN

- Intérêts
 - Coût
 - Simplicité de mise en place
 - Simplicité d'interprétation
 - Rapidité du rendu
- Limites
 - Faire variant par variant
 - Faire patient par patient
 - On ne retrouve que ce qu'on cherche ...

SÉQUENÇAGE À HAUT-DÉBIT



SÉQUENÇAGE À HAUT-DÉBIT



INTÉRÊTS ET LIMITE DU SÉQUENÇAGE À HAUT-DÉBIT

■ Intérêts

- Exhaustivité de la séquence
- L'exploration des variants moins fréquents et rares
- Etude des variants structuraux
- Tous les gènes d'intérêts pour plusieurs patients en parallèle

■ Limites

- Coût
- Temps technique
- Temps d'interprétation
- Effets des variants rares ?

Exemples

CAS CLINIQUE 1

- Patiente de 24 ans
 - Dépression sévère
 - Prescription de venlafaxine jusqu'à 300 mg/j
 - Syndrome sérotoninergique
 - Diminution de la venlafaxine à 75 mg
 - Venlafaxine + métabolite à 450 [100-400] – Métabolite Faible
-
- Que suspectez-vous ?



CAS CLINIQUE 1

- Patiente de 24 ans
- Dépression sévère
- Prescription de venlafaxine jusqu'à 300 mg/j
- Syndrome sérotoninergique
- Diminution de la venlafaxine à 75 mg
- Venlafaxine + métabolite à 450 [100-400] – Métabolite Faible
- Métabolisme lent du CYP2D6 (*4/*5)



CAS CLINIQUE 2

- Patient de 30 ans
- Schizophrénie paranoïde résistante (aripiprazole, rispéridone)
- Hospitalisation en unité protégée
- Introduction de clozapine
- Réponse satisfaisante
- Transfert en unité ouverte – Aggravation symptomatique

- Que suspectez-vous ?

CAS CLINIQUE 2

- Patient de 30 ans
- Schizophrénie paranoïde résistante (aripiprazole, rispéridone)
- Hospitalisation en unité protégée
- Introduction de clozapine
- Réponse satisfaisante
- Transfert en unité ouverte – Aggravation symptomatique
- Reprise de la consommation tabagique – CYP1A2*1F/*1F

CAS CLINIQUE 3

- Homme 66 ans
- Cardiomyopathie Hypertrophique Obstructive (CMHo)
- Maladie génétique conduisant à une hypertrophie du ventricule gauche
- Hétérogène, expressivité variable
- Prévalence estimée: 1/500 adultes
- Obstruction de la voie de sortie du VG
- Syncope, dyspnée, douleur thoracique, palpitations

CAS CLINIQUE 3

- Traitement nouveau: Mavacamten
- 2023 : Autorisation EMA – Obligation génotypage avant instauration
- Novembre 2023: AMM accès précoce en France
- Temps demi-vie plasmatique : 6-9 jours – Risque de toxicité accrue
- 97% Métabolisme hépatique :
 - 74% CYP2C19
 - 18% CYP3A4/3A5
 - 8% CYP2C9

Posologie

L'intervalle de dose est compris entre 2,5 mg et 15 mg (soit 2,5 mg, 5 mg, 10 mg ou 15 mg). La bioéquivalence entre les dosages n'a pas été confirmée par une étude de bioéquivalence chez l'homme ; par conséquent, l'utilisation de plusieurs gélules pour atteindre une dose prescrite est interdite et une seule gélule au dosage approprié doit être utilisée.

Phénotype métaboliseur lent du CYP2C19

La posologie initiale recommandée est de 2,5 mg par voie orale une fois par jour. La dose maximale est de 5 mg une fois par jour. Il convient d'évaluer la réponse clinique précoce chez le patient par le gradient de la chambre de chasse ventriculaire gauche (CCVG), avec manœuvre de Valsalva, 4 et 8 semaines après l'instauration du traitement (voir figure 1).

Phénotypes métaboliseurs intermédiaires, normaux, rapides et ultrarapides du CYP2C19

La posologie initiale recommandée est de 5 mg par voie orale une fois par jour. La dose maximale est de 15 mg une fois par jour. Il convient d'évaluer la réponse clinique précoce chez le patient par le gradient CCVG avec manœuvre de Valsalva, 4 et 8 semaines après l'instauration du traitement (voir figure 2).

CAS CLINIQUE 3

Résultat :

Le résultat de la recherche est:

Gène	Allèle	Nomenclature SNP	Nomenclature nucléique	Résultat	Etat
CYP2C19 (NM_000769)	Allèle *17	rs12248560	c.806C>T	CYP2C19*17 *1/*1	Homozygote
	Allèle *2	rs4244285	c.681G>A	CYP2C19*2 *2/*2	Homozygote muté
	Allèle *3	rs4986893	c.636G>A	CYP2C19*3 *1/*1	Homozygote

Homozygote muté CYP2C19*2/*2, phénotype métaboliseur LENT

■ Conclusion : Introduction du traitement à 2,5 mg/j

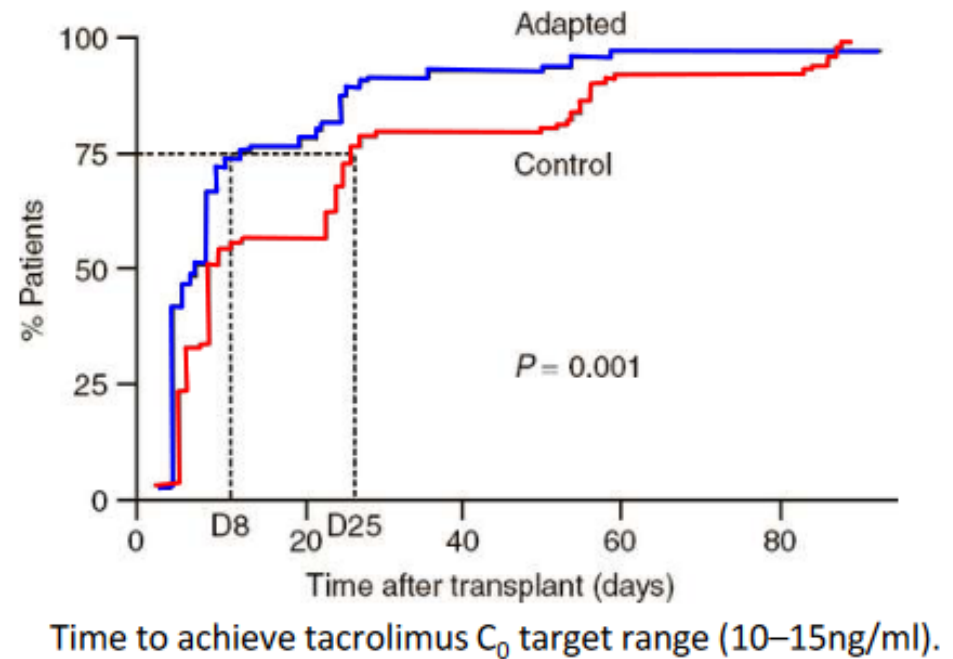
Commentaires et conclusion :

Commentaire : Le mavacamten est principalement métabolisé par le CYP2C19 et, dans une moindre mesure, par le CYP3A4. En cas de co-administration avec des inhibiteurs puissants du CYP3A4, tels que le vérapamil ou la clarithromycine, un risque de surdosage peut survenir justifiant qu'ils soient contre-indiqués chez ces patients. Le CYP2C19 intervient également dans le métabolisme d'autres médicaments. Le clopidogrel, une pro-drogue, peut présenter un risque d'inefficacité thérapeutique chez les métaboliseurs lents. D'autres médicaments, tels que le voriconazole, l'oméprazole, le diazépam, et certains antidépresseurs (imipramine, la nortriptyline, la venlafaxine, le citalopram, la paroxétine et la fluoxétine) peuvent entraîner un risque de surdosage en raison de la réduction du métabolisme.

Conclusion : Selon les recommandations du Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP), chez les patients présentant un phénotype de métaboliseur lent, la dose initiale recommandée par voie orale est de 2,5 mg par jour.

CAS CLINIQUE 4

- Femme de 32 ans
- Néphropathie à IgA
- Insuffisance rénale terminale
- En cours de dialyse
- Bilan pré-greffe systématique
- Génotypage du CYP3A5
- Traitement anti-rejet
 - Tacrolimus



CAS CLINIQUE 4

Gène	Allèle	Nomenclature SNP	Nomenclature nucléique	Résultat	Etat
CYP3A5	Allèle *3	rs776746	c.6986 A>G	CYP3A5_*1/*3	Hétérozygote
CYP3A4 (NM_017460.5)	Allèle *22	rs35599367	c.522-191 C>T	CYP3A4*22 CC WT	Homozygote

Commentaires et conclusion :

Commentaire sur le résultat CYP3A5:

Ce génotype hétérozygote est responsable d'une expression de l'enzyme CYP3A5. Le métabolisme intestinal et hépatique des immunosuppresseurs sera donc réalisé par le CYP3A4 et le CYP3A5.

Si un traitement par tacrolimus doit être débuté, il serait souhaitable de commencer avec une posologie à **0,20 mg/kg/jour** (1,2,3,4).

Conclusion

CONCLUSION

- **Prédire**
 - L'effet thérapeutique
 - Le risque d'effets indésirables
- **Permettre dans une prise en charge, le choix de:**
 - La bonne molécule
 - La bonne dose
 - Au bon moment
 - Au bon patient

MERCI DE VOTRE ATTENTION



La certification qualité a été délivrée au
titre de la catégorie d'action suivante:
ACTIONS DE FORMATION