

Comment faciliter la diffusion des tests de pharmacogénétique ?

Journée nationale de restitution, 26 mars 2025

Coordonnateur : Nicolas PICARD

PU-PH de Pharmacologie Faculté de Pharmacie & CHU de Limoges
Président du Réseau Francophone de Pharmacogénétique

Modérateur académique : Céline VERSTUYFT

PU-PH de Pharmacologie, Faculté de Médecine & AP-HP CHU Bicêtre Paris-Saclay

Modérateur industriel : Dominique DEWOLF

Business development manager EMEA _Thermo Fisher Scientific

LA PHARMACOGÉNÉTIQUE

- Discipline d'interface entre pharmacologie et génétique
- Encadrée par le code de la santé publique
« ***Examen des caractéristiques génétiques d'une personne et identification par empreintes génétiques à des fins médicales*** »
- Application particulière de la génétique médicale consistant à
« ***adapter la prise en charge médicale d'une personne selon ses caractéristiques génétiques*** »

POSITION PARTICULIÈRE EN GENETIQUE

Analyse de génétique constitutionnelle

Analyse de
génétique
somatique

Diagnostic de
maladies
génétiques

Diagnostic
préimplantatoire

Diagnostic
de maladies
pré-symptomatiques

Pharmacogénétique
Adaptation d'une prise en
charge médicale



**Approches non génétiques
complémentaires ou alternatives**

Analyses phénotypiques

-

Suivi Thérapeutique Pharmacologique

DEFINITION DE GIENS

Pharmacogénétique

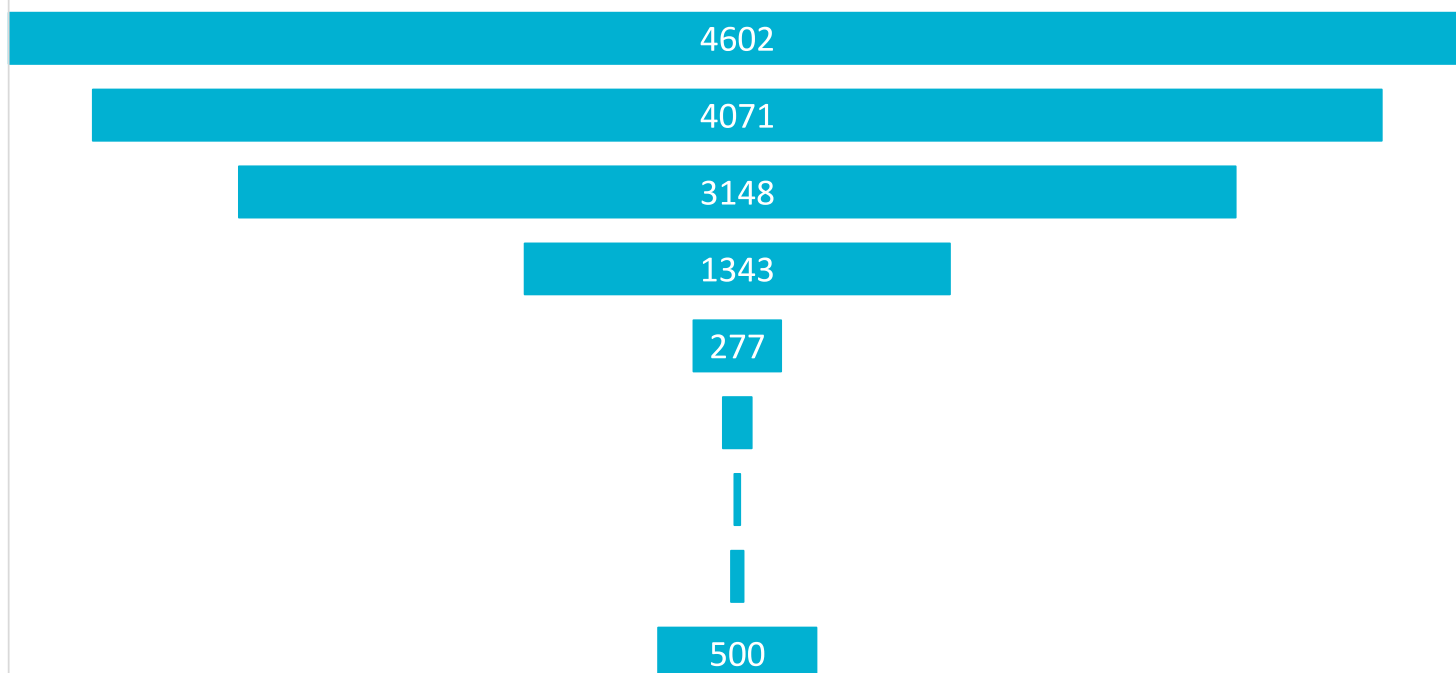
« discipline permettant l'identification de traits génétiques **constitutionnels** susceptibles d'avoir un impact sur **la prise en charge médicamenteuse**.

Cette identification peut être réalisée par **approche génotypique** (analyse de l'ADN du patient) et/ou **phénotypique** (mesure de composés substrats endogènes ou éventuellement exogènes) »

L'ACTIVITÉ EN FRANCE



Anticancéreux
Immunosuppresseurs
Antiinfectieux
Psychotropes et neurotropes
Antiagrégants et anticoagulants
Mavacamten
Eliglustat
Anesthésie-douleur
Sans précision



20 300 individus testés en 2023



56 laboratoires avec activité de pharmacogénétique

LES STRATÉGIES DE RECOURS

Avant l'introduction de certains médicaments

- Pour sécuriser le traitement
- Pour choisir la dose
- Pour éviter le recours à un médicament inutile

Pour explorer une anomalie de réponse

- En complément d'un (après) suivi thérapeutique pharmacologique (STP)
- Pour d'éventuels traitements futurs

Avant l'introduction de certains médicaments

- **Obligation réglementaire** dans un nombre limité de cas
 - Abacavir (allèle HLA*B57:01)
 - Fluoropyrimidines (uracilémie)
 - Eliglustat

Exemple : Eliglustat (CERDELGA®)

« **Indication** : [...] patients adultes atteints de la maladie de Gaucher de type 1 (MG1) qui sont métaboliseurs lents (MLs), métaboliseurs intermédiaires (MIs) ou métaboliseurs rapides (MRs) du cytochrome 2D6 (CYP2D6). »



CYP2D6 « **lent** »
1x84 mg / jour



CYP2D6 « **rapide / inter.** »
2x84 mg / jour



CYP2D6 « **ultra-rapide** »
(ou non déterminé)
Ne pas utiliser

Avant l'introduction de certains médicaments

- Certains tests sont recommandés (sans caractère obligatoire) depuis de très nombreuses années



Mises en garde : « Le dépistage des sujets ayant un **déficit génétique en TPMT**, par phénotypage ou génotypage de la TPMT, est **recommandé avant le début du traitement**, afin d'identifier ces sujets à très haut risque de toxicité hématologique. »

- Seuls 2543 patients ont bénéficié d'un génotypage en 2023 en France (pour azathioprine et 6-mercaptopurine)

Avant l'introduction de certains médicaments

- En 2023, un test recommandé par l'EMA au moment de la mise sur le marché d'un médicament de cardiologie



POSOLOGIE et MODE D'ADMINISTRATION :

« Le phénotype du cytochrome P450 2C19 (CYP2C19) des patients devrait être déterminé par **génotypage** afin d'identifier la dose de mavacamten appropriée. [...] En cas d'instauration du traitement avant la détermination du phénotype du CYP2C19, les patients doivent suivre les instructions posologiques des métaboliseurs lents jusqu'à la détermination du phénotype du CYP2C19 ».



CYP2C19 **intermédiaire, rapide, ultrarapide**
5 mg / jour (max. 15 mg)



CYP2C19 **lent**
2,5 mg / jour (max. 5 mg)

- Ce même test avait fait l'objet de recommandation pour un autre médicament de cardiologie (le clopidogrel)

OBJECTIFS DE LA TABLE RONDE

1

Identifier les **principaux obstacles et leviers d'action** pour une intégration plus large de la pharmacogénétique dans le système de santé

2

Formuler des **propositions concrètes** visant à améliorer la diffusion de la pharmacogénétique auprès des professionnels de santé et accès aux tests et appropriation par les patients et les cliniciens.

LES PARTICIPANTS DE LA TABLE RONDE

Académiques

Laurent Mesnard

Médecin néphrologue

Boris Chaumette

Médecin psychiatre

Estelle Ayme-Dietrich

Pharmacien pharmacologue

Antonin Lamazière

Pharmacien biochimiste

Marie-Anne Lorient

Médecin biochimiste

Antoine Le Bozec

Pharmacien clinicien

Industriels

Virginie Florentin

Direction médecine personnalisée,

Roche SAS

Laure Raymond

Laboratoire de génétique, Eurofins

Biomnis

Béatrice Allard

Amgen, département affaires

médicales

Laurence Samelson

Keenturtle, direction médicale

Liliane Lamezec

Bristol Myers Squibb

Institutionnels

Marie Lang

Directrice du CNCR

+ avis

service évaluation des actes

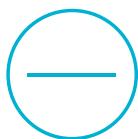
HAS

et

Direction juridique

Agence de la Biomédecine

METHODOLOGIE : RÉFLEXION SUR 3 CAS CONCRETS



Mise en place de l'obligation du dépistage du déficit en dihydropyrimidine deshydrogénase (DPD) avant tout traitement par une fluoropyrimidine



Mise sur le marché du médicament Camzyos®



Exploitation des données de pharmacogénétique dans le cadre de prescription d'exomes à visée diagnostique

PARTIE 1

SITUATIONS ET CONDITIONS DE RECOURS À LA PHARMACOGÉNÉTIQUE



D'OÙ VIENT L'INFORMATION PHARMACOGÉNÉTIQUE ?

Analyses ciblées

Quelques variants actionnables
pour 1 pharmacogène

*Ex. TPMT / azathioprine
3 variants cibles*

Analyses en panels

Multiples variants dans une
sélection de pharmacogènes
plus ou moins étendues

Analyse d'exomes ou pangénomiques

Non dédiées à la
pharmacogénétique

*Ex. Plan France Médecine
Génomique (PFMG)*

Encore non
systématiquement réalisées
malgré des recommandations
fortes

Nombreuses opportunités
Obstacles à la généralisation
réglementaires et organisationnels

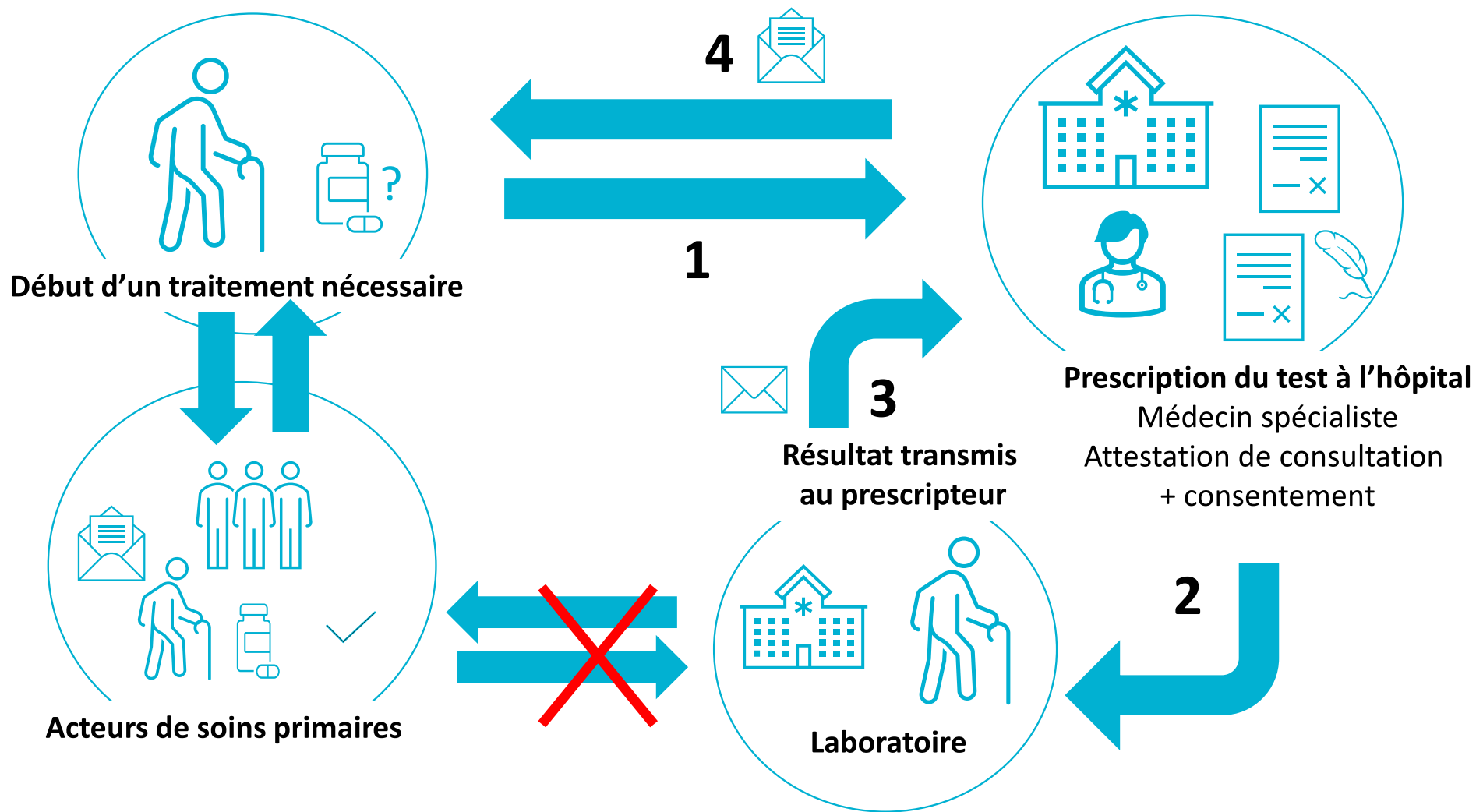
Population cibles à préciser

Modèle complémentaire
à mettre en place

POUR UNE MEILLEURE INTÉGRATION AU PARCOURS DE SOIN...

- **Recommandation 1 :**
Proposer un **plan de sensibilisation** sur la sécurisation des traitements médicamenteux par la pharmacogénétique
- **Recommandation 2 et 3 :**
Envisager la réutilisation des **données génomiques ou exomiques**
 - Pré-indications du PFMG ?
 - Données du Collecteur Analyseur de Données en lien avec les données du soin (EDS et SNDS) ?
- **Recommandation 4 :**
Evaluer l'acceptabilité éthique/sociétale d'un dépistage en population générale

LES CONDITIONS DE PRESCRIPTION ACTUELLES DOIVENT EVOLUER



LES CONDITIONS DE PRESCRIPTION ACTUELLES DOIVENT EVOLUER

- **Recommandation 5** : réfléchir aux conditions d'information /de consentement aux tests
- **Recommandation 6** : simplifier les modalités de communications des résultats
- **Recommandation 7** : élargir les possibilités de prescription (pharmaciens, biologistes et IPA) et prévoir une possibilité de consultation spécialisée
- **Recommandation 8** : intégrer la pharmacogénétique à la formation initiale et continue pour tous les professionnels de santé

PARTIE 2

MODALITÉS DE COMMUNICATION DES DONNÉES DE PHARMACOGÉNÉTIQUE



MODALITÉS DE COMMUNICATION DES DONNÉES DE PGX

DÉFI MAJEUR : COMMUNICATION EFFICACE DES RÉSULTATS AUX PROFESSIONNELS DE SANTÉ ET AUX PATIENTS.

Votre référence : [REDACTED]

SERVICE DE PHARMACOLOGIE, TOXICOLOGIE ET PHARMACOVIGILANCE
Responsable : [REDACTED] Tél secrétariat : [REDACTED] @mail : [REDACTED]

ANALYSE PHARMACOGENETIQUE

Génotypage du CYP2C19 (cytochrome P450 2C19)

Ce résultat de génétique doit être communiqué et commenté à la personne concernée dans le cadre d'une consultation médicale individuelle (Décret N°2000-570)

Résultat:

L'analyse génétique du CYP2C19 ne retrouve pas les allèles à perte de fonction CYP2C19*2 (NM_000769.4:c.681G>A,rs4244285) ou CYP2C19*3 (NM_000769.4:c.636G>A,rs4986893).

Conclusion:

Absence de métabolisme lent du CYP2C19 d'origine génétique.

Le traitement par mavacanten (CAMZYOS) peut être initié à une dose de 5 mg/j.
La dose maximale recommandée par la suite est de 15 mg/j.

Des adaptations posologiques complémentaires pouvant aller de la réduction de dose à la contre-indication du médicament peuvent être à envisager pour les situations d'interactions médicamenteuses ou liées aux habitudes de vie. Pour toute question à ce sujet, merci de nous contacter.

Technique séquençage : génotypage par amplification isotherme induite par soufre (LAMP), technique C&U/C

Indication : CYP2C19*17, CYP2C19*2, CYP2C19*3

Méthode d'analyse :

ANALYSE DU ou DES GENOTYPES / DETECTION DE MUTATION

Méthode de discrimination allélique par PCR fluorescente

Résultat :

Le résultat de la recherche est:

Gène	Exon	Nomenclature SNP	Nomenclature nucléique	Résultat	Etat
CYP2C19 (NM 000769)	Allèle *17 rs12248560	rs12248560	c.806C>T	CYP2C19*17 *1/*1	Homozygote
CYP2C19 (NM 000769)	Allèle *2 rs4244285	rs4244285	c.681G>A	CYP2C19*2 *1/*1	Homozygote
CYP2C19 (NM 000769)	Allèle *3 rs4986893	rs4986893	c.636G>A	CYP2C19*3 *1/*1	Homozygote

Commentaires et conclusion :

Contexte de la demande: Détermination du phénotype CYP2C19 avant introduction du CAMZYOS® (MAVACAMTEN).

Commentaire :

Le patient métabolise normalement les médicaments passant par le CYP2C19.

Le mavacanten est principalement métabolisé par le CYP2C19 et dans une moindre mesure par le CYP3A4. Il peut donner lieu à des surdosages lors de la co-administration des inhibiteurs puissants du CYP3A4 comme le Verapamil, Clarithromycine..).

Le CYP2C19 est impliqué aussi dans le métabolisme des antidépresseurs tel que l'imipramine, la nortriptyline, la venlafaxine et le citalopram, la paroxétine, ce qui pourrait expliquer une mauvaise réponse à ces antidépresseurs avec une élimination accélérée et de faible concentration circulante.

Le CYP2C19 métabolise d'autres médicaments : Le Clopidogrel, Voriconazole (l'omeprazole), le diazepam, des antidépresseurs tel que l'imipramine, la nortriptyline, la venlafaxine et le citalopram, la paroxétine, la fluoxétine.(1,7)

Conclusion : Le phénotype CYP2C19 est Normal et la posologie initiale recommandée d'après le RCP est de 5 mg par voie orale une fois par jour.

Références :

Patient-ID: 80259
Sample-ID: 699
Sampling: 05.10.2017
Received: 05.10.2017

07.02.2018

Genetic testing: PGx Pharmacogenetic profiling

Test information

Test Indication: Total-Care: Preemptive, Polypharmacy

Requested test: TotalCare

Analysis:

Genomic DNA extraction. Pharmacogenetic (PGx) testing employs qPCR, digital PCR and sequencing to analyze >158 SNPs in 14 genes. Reported is the result of 106 SNPs of 10 Phase-I-enzyme(s) (CYP2C19, CYP2D6, CYP2C9, CYP3A4, CYP3A5, CYP2B6, CYP2C8, CYP2E1, CYP1A2 and DPYD), 14 SNPs of 3 Phase-II-enzyme(s) (UGT1A1, UGT2B15 and NAT2) and 7 SNPs of 1 transporter (SLCO1B1), involved in drug metabolism and transport. Phenotype predictions are based on different knowledge bases (i.e. PharmVar, PharmGKB etc) and on in-house research.

Summary of results (table 1)

Class	Predicted phenotype (metabolizer)	Suggested action
+	Danger	Consider drugs NOT metabolized or transported by this protein (for current and future treatments).
-	Danger	Consider drugs NOT metabolized or transported by this protein (for current and future treatments).
+	Caution	For substrates, may have reduced efficacy; Pro-drugs, consider starting with low/very low dosage; Consider avoiding respective activators/inducers.
-	Caution	For substrates, consider starting with low/very low dosage; Pro-drugs may have reduced efficacy; Consider avoiding respective blockers.
-	Slight caution	For substrates, start with normal dosage or consider starting with lower dosage; Pro-drugs may have reduced efficacy; Consider avoiding respective blockers.
Normal	CYP2C9, CYP3A4, CYP2E1, UGT1A1	For substrates and Pro-drugs use normal dosage.
Available on request (only important for a restricted number of drugs)		Phase-I-enzyme(s): CYP1A1, CYP2A6, Phase-II-enzyme(s): NAT1, GSTP, UGT2B7, TPMT, transporter: ABCB1(MDR1), ABCG2(MRP2), ABCG2, SLC15A2(PEPT2), SLC22A1(OCT1), SLC22A2(OCT2), SLC22A6(OAT1), SLC10B3(OATP8), SLC22B1(OATFB).

Note: The accuracy of the predictions can be reduced by phenotypic conversion. Shifts in the predicted phenotype (e.g. from poor to intermediate) can occur if 1) a drug is substantially metabolized and/or transported by more than one protein or 2) drugs leading to drug-drug interactions (DDI; inhibitors and inducers) are co-

AMÉLIORER LES MODALITÉS DE COMMUNICATION DES RÉSULTATS PGX

- **Défi majeur :** Communication efficace des résultats aux professionnels de santé et aux patients.

- **Solutions proposées :**

Rapports personnalisés et aides visuelles. Présentation simplifiée : infographies, systèmes codés en couleur, modèles interactifs. Implication des sociétés savantes spécialisées en pharmacogénétique.

- **Utilisation de la technologie :**

Plateformes numériques pour des expériences interactives et personnalisées. Intégration future des informations pharmacogénétiques dans les systèmes d'aide à la décision pharmaceutique.

- **Rôle des professionnels de santé :**

Formation continue pour interpréter et communiquer les résultats.

Partage des résultats avec les patients et explication de l'impact sur les traitements.

- **Engagement des patients :**

Encourager leur participation active pour une meilleure compréhension et adhésion au traitement.

RECOMMANDATIONS POUR AMÉLIORER LA COMMUNICATION DES RÉSULTATS PGX

- **Recommandation 9 :** Standardiser les comptes rendus actuels jugés difficilement interprétables par les médecins. Réfléchir à plusieurs niveaux d'information en concertation avec les sociétés savantes des différents professionnels de santé.
- **Recommandation 10 :** Les sociétés savantes doivent s'engager sur l'évaluation de la place de l'IA et des solutions d'interface. Assurer la légitimité et la conformité des informations par rapport aux exigences des agences de santé.
- **Recommandation 11 :** Le RNPGx doit mettre en place un référentiel validé au niveau international de codage des informations issues des tests de pharmacogénétique. Permettre l'utilisation de ces données dans les logiciels d'aide à la prescription ou d'aide à la décision pour l'analyse pharmaceutique.

PARTIE 3

UNE PLACE À TROUVER POUR LE PATIENT DANS LE CIRCUIT DE L'INFORMATION
PHARMACOGÉNÉTIQUE



IMPORTANCE D'INFORMER ET DE FORMER LES PATIENTS SUR LA PGX

Contexte :

- Informer et former les patients sur la pharmacogénétique est crucial et nécessite une approche multi-dimensionnelle
- Les ressources doivent être faciles à comprendre : brochures, vidéos, infographies
- L'information doit être claire, concise et exempte de jargon médical complexe
- La collaboration avec les associations de patients et les usagers du système de santé est essentielle

RECOMMANDATIONS POUR L'ÉDUCATION DES PATIENTS ET LA CONSERVATION DE L'INFORMATION

- **Recommandation 12** : Consulter les associations de patients (France Asso-Santé) et les associations des usagers du système de santé.
- **Recommandation 13** : Développer des programmes d'éducation thérapeutique ciblés pour favoriser l'appropriation des concepts de la pharmacogénétique par les patients concernés et l'impact sur leur prise en charge.
- **Recommandation 14** : Développer un modèle de compte-rendu de résultat des tests de pharmacogénétique simple qui pourra être intégré directement dans "Mon Espace Santé," avec une durée de conservation adaptée.

PARTIE 4

CONDITIONS D'ÉVALUATION ET DE REMBOURSEMENT DES ANALYSES



Contexte :

- Deux principales modalités de financement des tests en France :
 - Référentiel Innovant des Actes Hors Nomenclature (RIHN)
 - Nomenclature des Actes de Biologie Médicale (NABM)
- RIHN : remboursement conditionnel précoce et temporaire
- → refonte du RIHN vers un système 2.0.

ACTUELLEMENT EN FRANCE

Classification	Acte	Valorisation
NABM	Recherche de l'allèle HLA-B*5701 par une technique de biologie moléculaire.	54 €
	Dépistage d'un déficit en dihydropyrimidine deshydrogénase (DPD) par mesure de l'uracilémie par CLHP	32,4 €
Liste complémentaire	Génotypage du cytochrome P450 3A5 pour ajustement de la dose d'un traitement comprenant du tacrolimus en transplantation	78,3 €
	Génotypage de la thiopurine-s-méthyl-transférase (TPMT) pour ajustement de la dose d'un traitement comprenant un médicament thiopurinique	110,7 €
	Génotypage de l'uridine diphosphate-glucuronosyl-transférase 1A1 (UGT1A1) pour ajustement de la dose d'un traitement comprenant de l'irinotécan	78,3 €
	Génotypage du cytochrome P450 2D6 dans le cadre d'une prescription d'éluglistat ou de tamoxifène	78,3 €
RIHN	Forfait de séquençage haut-débit <20kb (selon recommandations sociétés savantes)	882,9 €
Hors nomenclature		Variables

RECOMMANDATIONS POUR L'ÉVALUATION ET LE REMBOURSEMENT DES TESTS PGX

- **Recommandation 15** : Sensibiliser les acteurs aux différentes voies de remboursement et à l'existence de procédures asynchrones via les CNP : biologie médicale, génétique ou prescripteur, et aux spécificités des procédures de type test compagnon.
- **Recommandation 16** : Faire évoluer les modalités de financement des actes en sortie de RIHN en secteur hospitalier public et établissements participant au service public, afin que ces établissements puissent également être financés.

CONCLUSION ET PERSPECTIVES

La pharmacogénétique est un outil crucial de **médecine de précision**

Elle permet une approche plus personnalisée des **traitements médicamenteux**

Elle aide à **prédire la pharmacocinétique individuelle** et à **prévenir des effets indésirables graves**

Malgré les avancées, plusieurs freins subsistent :

- **Cadre réglementaire contraint**
- **Remboursement et rapidité d'accès aux résultats**
- **Manque de formation des professionnels**
- **Nécessité de rendre les résultats compréhensibles pour les soignants et les patients**
- **Archivage des données pour réinterprétation ultérieure**



LES ATELIERS
DE GIENS

Comment faciliter la diffusion des tests de pharmacogénétique ?

Journée nationale de restitution, 26 mars 2025

Coordonnateur : Nicolas PICARD

PU-PH de Pharmacologie Faculté de Pharmacie & CHU de Limoges

Président du Réseau Francophone de Pharmacogénétique

Modérateur académique : Céline VERSTUYFT

PU-PH de Pharmacologie, Faculté de Médecine & AP-HP CHU Bicêtre Paris-Saclay

Modérateur industriel : Dominique DEWOLF

Business development manager EMEA _Thermo Fisher Scientific