

Pharmaco-Métabolomique et Métabolomique : un nouvel outil en médecine de précision?

Coordonnateur : Pr. Céline Verstuyft

Modérateur académique : Pr. Antonin Lamazière

Modérateur industriel : Dr Erwan Werner

Participants : Caroline Barau, Jean-François Benoist, Hélène Blasco, Olivier Blin, David Bonnel, Abd El Kader Ait Tayeb, Florence Castelli, Benjamin Guiot, Najiba Lahlou, Magali Sarafian

LES PARTICIPANTS !



Définition Métabolomique :

Description de l'ensemble des espèces moléculaires endogènes/exogènes présentes dans une cellule, un organe ou un organisme.

Définition Pharmacométabolomique :

La pharmacométabolomique est une discipline qui étudie comment les métabolites (petites molécules issues du métabolisme) présents dans un organisme influencent la réponse d'un individu à un médicament. Elle vise à prédire l'efficacité ou les effets secondaires d'un traitement en analysant le profil métabolique (ou métabolome) d'un patient avant ou après l'administration d'un médicament.

Métabolome et Pharmaco-Métabolome = au plus près du phénotype

- Diversité chimique : 150.000+ espèces moléculaires (métabolites endogènes/exogènes, toxines...)
- Caractère dynamique du métabolisme (temps de demi-vie, rythme circadien...)
- Interaction multifactorielle : gènes/environnement, microbiote, mode de vie/alimentation, médicaments...
- Amplitudes de concentrations (pmol/L → mmol/L)
- Stabilité

Diversité des technologies analytiques : Spectrométrie de masse et RMN



Cartographie des voies métaboliques

- Spatiale
- Temporelle
- Ciblée/non-ciblée



Besoin de proposer des recommandations vers une standardisation

Contrairement à la pharmacogénétique, il n'existe **pas encore de définition réglementaire formalisée dans le Code de la santé publique** pour la métabolomique ou la pharmacométabolomique.

➤ Cependant, elles pourraient être rattachées :

- aux **examens de biologie médicale**

- aux **biomarqueurs (diagnostiques, pronostiques, prédictifs)**

- ou aux **technologies de médecine personnalisée (dispositifs médicaux numériques)**

➤ Pour rappel (cadre officiel proche) :

La pharmacogénétique est définie comme l'étude des variations génétiques influençant la réponse aux médicaments

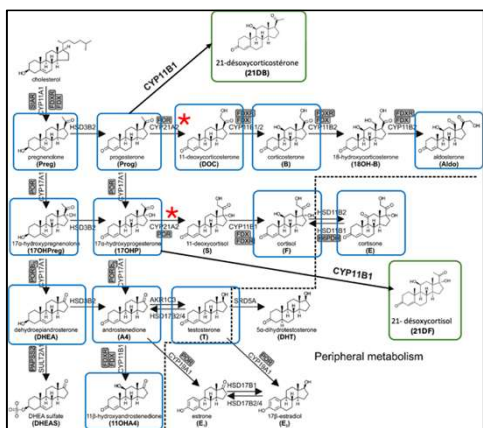
→ la pharmacométabolomique en serait l'extension **phénotypique**.

→ la métabolomique comprendrait la partie du diagnostic et du suivi.

Construction de scores métaboliques à partir des données métabolomiques

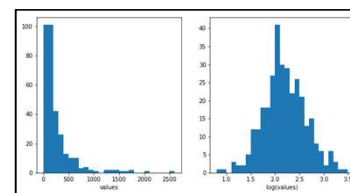
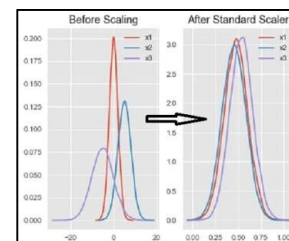
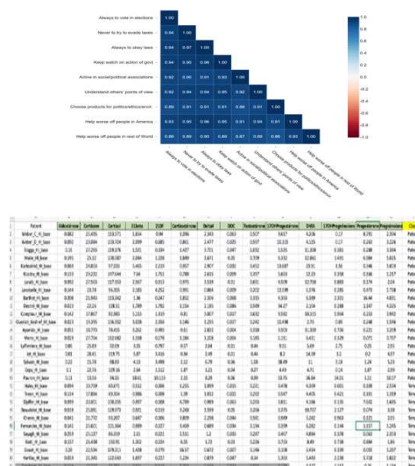
Etape 1 :

Cartographie des voies métaboliques par spectrométrie de masse ou RMN



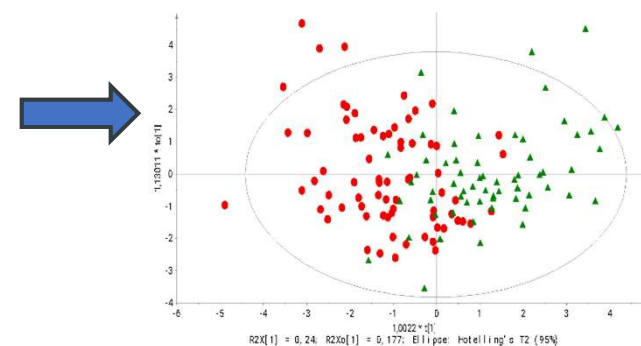
Etape 2 :

Analyse exploratoire et pré-traitement des données

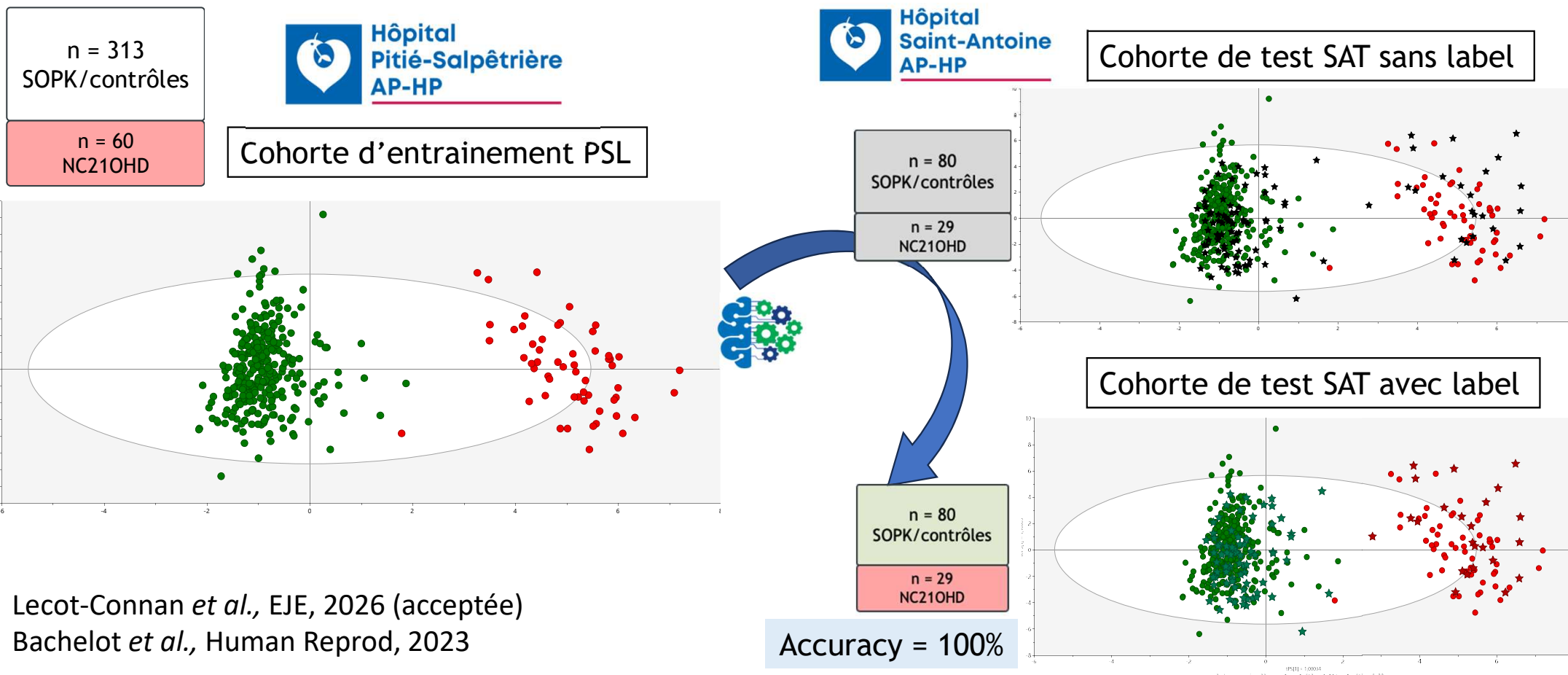


Etape 3 :

Construction et évaluation du modèle



Diagnostic différentiel des hyperandrogénies chez la femme adulte : création de dispositifs médicaux numérique

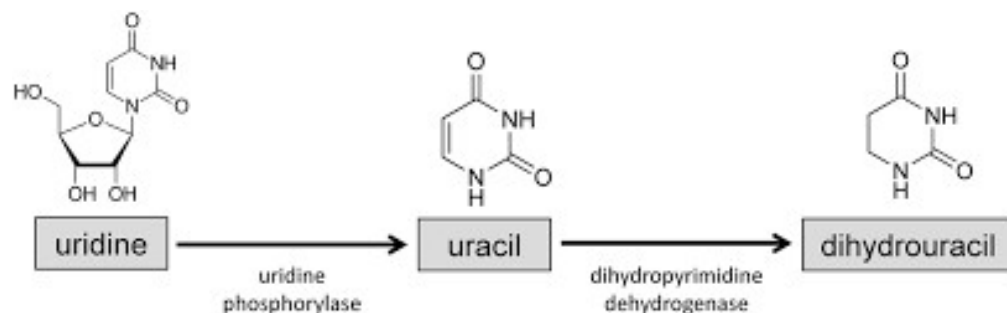


Lecot-Connan *et al.*, EJE, 2026 (acceptée)
Bachelot *et al.*, Human Reprod, 2023

5-FU : anticiper la toxicité grâce à la pharmacométabolomique

L'uracilémie permet de détecter un déficit en dihydropyrimidine déshydrogénase (DPD) et d'éviter une toxicité potentiellement mortelle du 5-FU

- DPD normale
- Élimination du 5-FU
 - Tolérance correcte
 - Dose standard



- Déficit DPD
- Accumulation du 5-FU
 - Toxicité sévère
 - Adaptation ou contre-indication

Depuis 2019, un dosage uracile ou ratio dihydrouracile / uracile (UH2/U) est recommandé avant toute première prescription de 5-FU.

→ La pharmacométabolomique permet de prédire réponse et toxicité à partir du métabolome (phénotype intégré)

Médicament	Application	Signature métabolique	Impact clinique	Référence
Paracétamol	Prédiction métabolisme	p-crésol (microbiote)	Risque toxique	Clayton TA et al., PNAS, 2009
Sertraline	Prédiction réponse	AA aromatiques, purines	Stratification	Kaddurah-Daouk R et al., Transl Psychiatry, 2011
Sertraline	Suivi réponse	BCAA, cycle Krebs	Réponse précoce	Kaddurah-Daouk R et al., Transl Psychiatry, 2013
Citalopram/escitalopram	Signature réponse	Tryptophane, tyrosine	Corrélation clinique	Bhattacharyya S et al., Transl Psychiatry, 2019
ISRS	Profil rémission	Acylcarnitines, lipides	Mécanismes énergétiques	MahmoudianDehkordi S et al., Transl Psychiatry, 2021
Corticoïdes inhalés	Toxicité	Métabolites stéroïdiens ↓	Suppression surrénale	Kachroo P et al., Nat Med, 2022

Physiologie-Physiopathologie

- **Dépistage néonatal** (10-40 pathologies dans un même analyse)
- **Diagnostic des erreurs innées du métabolisme** (plusieurs plateformes analytiques pour une certaine de pathologies)
- **Maladies endocriniennes** (profils mixtes endogènes/exogènes, diagnostic différentiel des hyperandrogénies)
- ...

Pharmacologie-Thérapeutique

1. R&D

- **Immunologie et inflammation** (voie du tryptophane, cycle énergétique...)
- **CNS** (panel de neurotransmetteurs,...)
- **Biomarqueurs d'efficacité**
- ...

2. Applicatifs thérapeutiques

- **Tests de phénotypage** (5-FU)
- **Suivis nutritionnels et médicamenteux** (supplémentations, mode de vie, nutrition...)

Données d'entrée : Patients/cohortes – Données cliniques, paracliniques et « omiques » – Médicaments – Environnement – Microbiote – Matrice étudiée

Recommandation 1 : Méthodologie

- Manuel Lab dédié aux cohortes
- Réplication externe des résultats
- Simplification réglementaire
- Collaborations nationales et internationales
- Faciliter la requalification recherche

→ Constitution de bases de données fiables

Recommandation 2 : Pré-analytique

- Application des SOPs
- Traçabilité
- Recours aux biocollections de qualité
- Développement des micro-prélèvements

→ Assure fiabilité/reproductibilité aux analyses

Recommandation 3 : Analytique

- Choix de la technique (MS/RMN) selon l'objectif
- Métabolome ciblée pour validation de signature
- Métabolome non-ciblée en exploratoire
- Harmonisation des pratiques inter-laboratoires
- Validation systématique inter-laboratoire

→ Renforce la reproductibilité des résultats

Recommandation 6 : Organisation

- Réseaux de LBMR
- Certification anticipée
- Garantir l'inter-opérabilité
- Etudes médico-économiques

→ Faciliter le déploiement de la métabolomique

Recommandation 5 : Interprétation

- Approche multidisciplinaire
- Harmonisation des nomenclatures
- Confrontation signatures locales et systémiques
- Scores, algorithmes et modèles explicables
- Usage de l'IA, mais garantie humaine obligatoire

→ Décision thérapeutique et validation

Recommandation 4 : Standardisation

- Labellisation de la technique et d'évaluation externe
- Annotation selon les bases de données reconnues
- Prise en compte des facteurs confondants
- Traçabilité du stockage
- Accès aux données (Principes FAIR)

→ Renforce l'interopérabilité et la comparabilité

Données de sortie: Stratification des patients – Prédiction efficacité et toxicité – Ajustement de dose et suivi thérapeutique – Biomarqueurs compagnons – Drug Discovery

Recommandations #1

Méthodologie

Constitution de
bases de
données fiables

- Définition et stringence phénotypique des cohortes **modélisation/réplication** externe (prise en compte des biais bio-cliniques et analytiques à développer)
- favoriser les approches collaboratives (nationales, européennes/internationales) = simplification réglementaire pour l'import/export des prélèvements biologiques et la PI
- Critères de non inclusion (âge, sexe, critères nutritionnels...)
- Taille des effectifs à adapter sur la base de données antérieures ou d'une étude exploratoire (distinction des situations maladies rares)
- Interopérabilité
- Pré-définir les critères de validation des modèles mathématiques (démarche transversale et multidisciplinaire)

➔ Demande via le PNMR4 = preuve d'une maladie rare → requalification = LEVIER D'INNOVATION

Recommandations #2

Pré-analytique

Assurer fiabilité
et
reproductibilité
des analyses

- Sensibiliser les professionnels aux contraintes pré-analytiques et de stabilité
- Traçabilité des prélèvements biologiques → privilégier les CRB
- Considérer les prélèvements avec le minimum de traitements pré-analytiques
- Favoriser les micro-prélèvement et les auto-prélèvements (suivis longitudinaux, études d'événements significatifs)
- Accessibilité aux tissus frais non traités et favoriser la complémentarité systémique et locale
- Chaîne du froid

Recommandations #3

Analytique

Renforcer la
reproductibilité des
résultats

- Sensibiliser les professionnels aux contraintes/performances de chaque technique analytique (méthodes séparatives, MS, RMN,...) en fonction des objectifs
- Sensibiliser les professionnels aux contraintes/performances de chaque approche analytique (ciblée et non ciblée) en fonction des objectifs
- Il n'est pas recommandé d'aller jusqu'au déploiement sans identification moléculaire
- Privilégier une approche ciblée en imagerie par spectrométrie de masse
- Privilégier une approche ciblée pour valider une signature métabolomique en spectrométrie de masse
- Echantillon de référence (NIST)
- Validation de méthode

Recommandations #4

Standardisation

Renforcer
l'interopérabilité et
la comparabilité

- Méthodologie
 1. Approche ciblée avec EEQ → COFRAC soin
 2. Approche ciblée sans EEQ → échanges inter-laboratoires
 3. Approche non Ciblée → se rapprocher des réseaux et des sociétés savantes
- Annotation des bases de données
- Prise en compte des facteurs confondants (âge, sexe, genre, critères nutritionnels, ethnies...)
- Standardisation
- Favoriser la traçabilité du stockage et l'accès à la donnée métabolomique

Recommandations #5

Interprétation

Validation et
décision
thérapeutique

- Confrontation multidisciplinaire : chimie, biologie et clinique
- Confronter les signatures métabolomiques systémiques et locales
- Constitution de groupes d'experts via les sociétés savantes cliniques et biologiques pour définir les indications et les bénéfices cliniques
- Standardisation des nomenclatures (Human Metabolome Data Base-HMDB, Lipid Maps...)
- Faciliter l'interprétation à l'aide de groupes phénotypiques (scores, algorithmes, modèles mathématiques, IA...)
- Rendre explicable le modèle mathématique → garantie humaine
- Aide à la décision pour le développement de candidats médicaments

Recommandations #6

Organisation

Faciliter leur
déploiement

- Création des groupes d'experts au sein des sociétés savantes transdisciplinaires
- S'appuyer et renforcer les réseaux des LBMR (Garantie d'interopérabilité)
- Anticipation des démarches de certification : aide à la prise en charge des coûts et accompagnement réglementaire
- Création de centres experts : plateforme mutualisée dans les laboratoires d'analyses médicales afin de garantir un accès équitable sur le territoire
- Valorisation : études médico-économiques, publications, brevets, kits analytiques, biomarqueurs compagnons, SMR, associations de malades...

La pharmaco-métabolomique et métabolomique est un outil en médecine de précision actuel à forte valeur ajoutée, amené à se développer :

1. Standardisation & infrastructures

- Protocoles nationaux harmonisés (collecte, traitement, stockage)
- Biobanques dédiées appuyées sur CRB et réseaux FR/EU
- Centres experts régionaux (qualité, standardisation, mutualisation)

2. Données & validation

- Bases de données intégrées (métabolome + clinique + réponse thérapeutique)
- Validation multicentrique des signatures métabolomiques
- Valorisation des données selon principes **FAIR**

3. Intégration clinique

- Outils d'aide à la décision (modèles explicables, multi-omiques)
- Formation interdisciplinaire (clinique, bioinformatique, biostatistique)

4. Dimension sociétale

- Implication des patients (recherche participative)
- Garantir éthique, sécurité et confidentialité des données