



Disponible en ligne sur

**ScienceDirect**  
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

**EM|consulte**  
www.em-consulte.com



## PHARMACOGÉNÉTIQUE

# La pharmacogénétique au service du soin en France : une discipline qui évolue !

*Pharmacogenetics for patient care in France: A discipline that evolves!*

**Chantal Barin-Le Guellec<sup>a,\*</sup>, Nicolas Picard<sup>b</sup>,  
Hugo Alarcán<sup>a</sup>, Melody Barreau<sup>c</sup>,  
Laurent Becquemont<sup>d</sup>, Sylvie Quaranta<sup>e</sup>,  
Jean-Christophe Boyer<sup>f</sup>, Marie-Anne Lorient<sup>g</sup>,  
pour le réseau national de pharmacogénétique  
(RNPGx)**

<sup>a</sup> Inserm U1248, laboratoire de biochimie et biologie moléculaire, université de Tours, CHU de Tours, 2, boulevard Tonnellé, 37044 Tours cedex, France

<sup>b</sup> Inserm U1248, service de pharmacologie et toxicologie, université de Limoges, CHU de Limoges, 87042 Limoges, France

<sup>c</sup> Inserm U1107, Service de pharmacologie, université d'Auvergne, CHU de Clermont-Ferrand, 63001 Clermont-Ferrand, France

<sup>d</sup> CESP/Inserm U1018, Centre de recherche clinique, hôpital Bicêtre, université Paris Sud, 94275 Le Kremlin-Bicêtre, France

<sup>e</sup> Laboratoire de pharmacocinétique et toxicologie, CHU Timone, 13005 Marseille, France

<sup>f</sup> Laboratoire de biochimie et biologie moléculaire, CHU Carémeau, 30000 Nîmes, France

<sup>g</sup> Inserm U1144, service de biochimie, hôpital européen Georges-Pompidou, université Paris Descartes, 75015 Paris, France

Reçu le 15 mai 2019 ; accepté le 24 septembre 2019

Disponible sur Internet le 30 octobre 2019

### MOTS CLÉS

Pharmacogénétique ;  
Réseau national de  
pharmacogénétique ;  
Dépistage  
pré-thérapeutique ;

**Résumé** La pharmacogénétique, dont les concepts sont connus depuis longtemps, est une discipline émergente en ce qui concerne son intégration dans la prise en charge thérapeutique des patients. Ces dernières années ont vu se multiplier les initiatives pour en favoriser une large diffusion auprès des cliniciens et on constate que les autorités de santé intègrent de plus en plus ces notions dans les libellés de médicaments. En France, le réseau national de pharmacogénétique hospitalière (RNPGx) œuvre à la promotion de ces activités, tant auprès des acteurs de santé (biologistes, cliniciens) que des autorités de santé. Cet article fait un état des lieux

\* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : [chantal.barin-leguellec@univ-tours.fr](mailto:chantal.barin-leguellec@univ-tours.fr) (C. Barin-Le Guellec).

Résumé des caractéristiques du produit ;  
Éthique ;  
Séquençage à haut débit

de la situation actuelle en France, l'année 2018 ayant été un tournant majeur, et des avancées récentes dans ce domaine en termes d'offres de réalisation des analyses, de transmission de résultats ou d'évolutions technologiques et présente les perspectives d'évolution pressenties dans un futur proche, allant d'une recherche pharmacogénétique ciblée à une éventuelle pharmacogénétique « pré-emptive ».

© 2019 Société française de pharmacologie et de thérapeutique. Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

## KEYWORDS

Pharmacogenetics;  
Réseau national de pharmacogénétique;  
Pretherapeutic screening;  
Drug label;  
Ethics;  
Next generation sequencing

**Summary** Pharmacogenetics, which concepts are known for a long time, is entering a new period at least as far as its practical applications for patients are concerned. In recent years there have been more and more initiatives to promote widespread dissemination, and health authorities are increasingly incorporating these concepts into drug labels. In France, the national network of pharmacogenetics (RNPgX) works to promote these activities, both with health actors (biologists, clinicians) and health authorities. This article reviews the current situation in France and the milestones of the year 2018. It highlights recent advances in this field, in terms of currently recommended analyses, sharing of information or technological developments, and the prospects for future developments in the near future from targeted pharmacogenetics to eventually preemptive approaches.

© 2019 Société française de pharmacologie et de thérapeutique. Published by Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

## Abréviations

ANPGM	Association nationale des praticiens de génétique moléculaire
ARS	Agence régionale de santé
CPIC	consortium international pour l'implémentation clinique de la pharmacogénétique
DPD	dihydropyrimidine déshydrogénase
DPWG	<i>Dutch pharmacogenetic working group</i>
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
GPCO	groupe de pharmacologie clinique oncologique
HAS	Haute autorité de santé
INCa	Institut national du cancer
MERRI	missions d'enseignement, de recherche, de référence et d'innovation
NGS	<i>next generation sequencing</i>
RCP	résumé des caractéristiques du produit
RIHN	référentiel des actes innovants hors nomenclature
RNPgX	réseau national de pharmacogénétique hospitalière
TPMT	thiopurine S-méthyltransferase

## La pharmacogénétique aujourd'hui en France

L'année 2018 a constitué un tournant pour la pharmacogénétique en France avec, chronologiquement, trois événements marquants : l'inclusion, dans le résumé des caractéristiques du produit de l'azathioprine, de la nécessité d'effectuer le dépistage du déficit génétique en thiopurine S-méthyltransferase (TPMT) avant le début du traitement

afin d'identifier ces sujets à très haut risque de toxicité hématologique [1], la perspective mentionnée dans le rapport du Comité consultatif national d'éthique de promouvoir des tests de pharmacogénétique pré-emptive [2] et enfin, la publication conjointe de l'Institut national du cancer (INCa) et de la Haute autorité de santé (HAS) concernant le dépistage systématique du déficit en dihydropyrimidine déshydrogénase (DPD) et ses modalités pratiques de mise en œuvre dans le cadre des chimiothérapies comportant des fluoropyrimidines [3]. Ces événements illustrent la vitalité de cette discipline, dont les acteurs sont réunis en France au sein du réseau national de pharmacogénétique hospitalière (RNPgX), tant pour faire reconnaître officiellement les pratiques actuelles que pour œuvrer à son développement dans le contexte des évolutions sociétales et de la création de plateformes génomiques à visée diagnostique dans le cadre du plan « France Médecine Génomique 2025 ».

La pharmacogénétique s'intéresse aux conséquences des variations génétiques constitutionnelles sur la réponse aux médicaments afin de développer des tests simples permettant d'identifier les individus pouvant présenter une réponse thérapeutique inappropriée. Les applications pratiques de la pharmacogénétique concernent des classes pharmacologiques diverses (immunosuppresseurs, anticancéreux, psychotropes, antithrombotiques...), le risque recherché étant soit une inefficacité thérapeutique (CYP2D6 et tamoxifène, CYP2C19 et antidépresseurs...), soit des effets indésirables dose-dépendants (UGT1A1 et irinotécan, DPYD et fluorouracile...) ou non dose-dépendants (HLA\*57:01 et réactions d'hypersensibilité). La caractérisation des facteurs prédictifs de la réponse aux médicaments a pour objectifs à la fois d'améliorer la prise en charge

thérapeutique individuelle et de diminuer les coûts d'hospitalisations liés aux effets indésirables ou à une inefficacité des traitements médicamenteux. En France, le RNPgX, à l'instar du consortium international pour l'implémentation clinique de la pharmacogénétique (CPIC) ou du *Dutch pharmacogenetic working group* (DPWG) qui publient depuis une dizaine d'années des « guidelines » régulièrement mises à jour, a rédigé une série de recommandations sur l'utilisation des tests pharmacogénétiques en graduant le niveau de preuve et la gravité des risques sous-jacents [4].

Celles-ci ont permis de définir une liste de « pharmacogènes » ayant un degré élevé de validation clinique pour la prise en charge thérapeutique. Ces mises au point du RNPgX, publiées dans un numéro spécial de la revue *Thérapie* en 2017, présentent l'état actuel des recommandations pour certains médicaments anticancéreux [5,6], immunosuppresseurs [7], antidépresseurs [8] ou de la sphère cardio-vasculaire [9], ainsi que certaines réactions d'hypersensibilité médicamenteuse [10].

L'intégration des informations relatives à la pharmacogénétique dans les notices de certains médicaments ou dans des tableaux de recommandations disponibles en ligne montre l'importance qu'accordent à ces tests les principales agences du médicament nationales ainsi que diverses sociétés savantes (Tableau 1). Certains libellés français des « résumés des caractéristiques du produit » (RCP) mentionnent la possibilité et/ou l'obligation légale de réaliser un examen de pharmacogénétique avant l'administration du médicament. Ils précisent alors que la posologie pourra être adaptée ou le traitement contre-indiqué si le patient est porteur d'un variant génétique ou d'un phénotype associé à une anomalie de réponse au médicament. Or, en l'absence d'obligation légale à réaliser certains tests, et du fait d'une méconnaissance par les prescripteurs des modalités d'utilisation de la pharmacogénétique, la grande majorité des patients devant recevoir les médicaments concernés ne bénéficie pas de la réalisation du dépistage. À ce jour en France, l'obligation légale de réaliser un test génotypique ou phénotypique avant l'initiation d'un traitement concerne un nombre limité de médicaments, incluant l'abacavir (allèle HLAB\*5701), les fluoropyrimidines (uracilémie plasmatique) et l'éliglustat (gène *CYP2D6*), tandis que de simples recommandations à effectuer le dépistage, explicites ou implicites, sont beaucoup plus nombreuses et concernent par exemple les thiopurines (gènes *TPMT* et *NUDT15*) ou encore la codéine (gène *CYP2D6*) [Tableau 1]. Une grande disparité est observée selon les agences nationales, la *Food and Drug Administration* (FDA) étant celle qui pointe le plus souvent le risque pharmacogénétique dans les labels des médicaments, parfois même sous forme de « warnings » figurant en tête de libellé.

Ainsi, sur la base des mentions figurant dans les RCP ou sur celle des « recommandations d'experts » émanant de diverses sociétés savantes internationales ou nationales, la réalisation des tests pharmacogénétiques concernerait tout patient devant recevoir les médicaments concernés, et ceci quel que soit son lieu de vie et de prise en charge. Comme nous le verrons plus tard, la réalité des pratiques est actuellement bien loin de cet objectif.

## Comment ces tests sont-ils concrètement mis en œuvre actuellement en France ?

La pharmacogénétique entre dans le champ d'application de l'arrêté du 27 mai 2013 définissant les règles de bonnes pratiques applicables à l'examen des caractéristiques génétiques d'une personne à des fins médicales [11]. Selon l'arrêté, la pharmacogénétique intervient suite à une « prescription à visée d'adaptation thérapeutique chez une personne malade » soit pour les médicaments dont le RCP indique la « nécessité de réaliser un examen de pharmacogénétique », soit lorsque la « validité et l'utilité clinique » de l'examen ont fait l'objet d'études et ont été « reconnues par au moins plusieurs publications dans des revues à comité de lecture ou par des recommandations professionnelles ». Les tests de pharmacogénétique reposent sur des explorations génotypiques et/ou phénotypiques, ces dernières étant préférées à l'analyse complète du génome en cas de mutations rares ou lorsque l'influence du génotype est modulée par des facteurs non génétiques (Tableau 2).

Une cinquantaine de laboratoires de biologie médicale publics ou privés proposent d'ores et déjà des tests en routine sur le territoire national [12]. Les analyses pharmacogénétiques sont actuellement effectuées de manière ciblée, c'est-à-dire, en lien avec une prescription médicamenteuse particulière. Les tests basés sur le génotype sont réalisés sur prescription médicale selon l'arrêté du 27 mai 2013 définissant les « règles de bonnes pratiques applicables à l'examen des caractéristiques génétiques d'une personne à des fins médicales » qui, par le terme « médecins » limite implicitement cette prescription aux seuls médecins diplômés, à l'exclusion des internes en médecine [11]. Le prescripteur doit délivrer une information préalable, complète et compréhensible et devra obtenir le consentement signé par le patient. Les tests sont le plus souvent effectués à visée de dépistage pré-thérapeutique et les demandes portent alors sur le/les couple(s) « gène-médicament » correspondant(s) au(x) médicament(s) que le patient va recevoir. Ces tests peuvent également être réalisés *a posteriori* pour documenter une réponse thérapeutique inappropriée (efficacité insuffisante ou effets indésirables). Ils permettent ainsi de choisir ou de réorienter une stratégie thérapeutique ou de réaliser un ajustement posologique pour chaque patient (Fig. 1).

Les praticiens responsables de ces examens possèdent un agrément pour la génétique, sont pour la plupart membres de l'Association nationale des praticiens de génétique moléculaire (ANPGM) et ont acquis une expertise reconnue dans l'interprétation des analyses de pharmacogénétique. L'activité de pharmacogénétique en soins courants fait l'objet d'une déclaration annuelle auprès de l'Agence de la biomédecine et des Agences régionales de santé (ARS) et entre dans le champ de l'accréditation COFRAC garantissant la qualité des résultats rendus aux cliniciens.

En 2017, plus de 22 000 patients ont bénéficié d'un examen de pharmacogénétique selon les chiffres déclarés à l'Agence de la biomédecine par les laboratoires réalisant ces tests, ce qui représente 5,6 % de l'activité nationale de génétique moléculaire [12]. Ces chiffres montrent que, si la pharmacogénétique est une activité reconnue, le nombre de patients qui en bénéficient est très

**Tableau 1** Médicaments pour lesquels une information relative à la pharmacogénétique figure dans le label (liste limitée aux gènes constitutionnels, ce tableau ne liste pas les cibles moléculaires somatiques impliquées dans la réponse à certains médicaments).

Médicament	Gène	Impact potentiel, motif du dépistage	FDA	EMA	PMDA
Abacavir	HLA-B*5701	Hypersensibilité	Test obligatoire	Test obligatoire	Simple information
Allopurinol	HLA-B*5801	Hypersensibilité	—	—	À considérer
Amifampridine	NAT2	Risque de surdosage	À considérer	—	—
Amitriptyline	CYP2D6	Risque de surexposition	À considérer	—	—
Aripiprazole	CYP2D6	Risque de surexposition	À considérer	À considérer	—
Atazanavir/r	CYP2C19	Risque en cas de co-administration de voriconazole	—	Test recommandé	À considérer
Atomoxétine	CYP2D6	Risque de surexposition	À considérer	—	À considérer
Azathioprine, 6-mercaptopurine, thioguanine	TPMT (et NUDT15)	Neutropénie	Test recommandé	Test recommandé	À considérer
Belinostat	UGT1A1	Risque de surexposition	À considérer	—	—
Brexpiprazole	CYP2D6	Risque de surexposition	À considérer	—	—
Brivaracétam	CYP2C19	Risque de surexposition	À considérer	—	—
Capécitabine	DPYD (uracilémie plasmatique)	Risque de surexposition et décès	À considérer	Test obligatoire (France)	À considérer
Carbamazépine	HLA-B*1502 et HLA-A*3103	Hypersensibilité, réactions cutanées fatales	Test obligatoire	—	À considérer
Carisoprodol	CYP2C19	Risque de surexposition	À considérer	—	—
Carvedilol	CYP2D6	Risque de surexposition	À considérer	—	—
Célécoxib	CYP2C9	Risque de surexposition	À considérer	—	À considérer
Cevimeline	CYP2D6	Risque de surexposition	À considérer	—	—
Chloroquine	G6PD	Risque d'hémolyse	À considérer	—	—
Chlorpropamide	G6PD	Risque d'hémolyse	À considérer	—	—
Citalopram	CYP2C19	Risque de surexposition	À considérer	—	—
Clobazam	CYP2C19	Risque de surexposition	À considérer	—	—
Clomipramine	CYP2D6	Risque de surexposition	À considérer	—	—
Clopidogrel	CYP2C19	Non réponse	À considérer	À considérer	À considérer
Clozapine	CYP2D6	Risque de surexposition	À considérer	—	—
Codéine	CYP2D6	Surdosage opiacé chez les métaboliseurs ultrarapides (MUR)	À considérer	À considérer	À considérer
Dapsone	G6PD	Risque d'hémolyse	À considérer	—	À considérer

Tableau 1 (Continued)					
Médicament	Gène	Impact potentiel, motif du dépistage	FDA	EMA	PMDA
Darifénacine	CYP2D6	Risque de surexposition	À considérer	À considérer	—
Désipramine	CYP2D6	Risque de surexposition	À considérer	—	—
Deutetrabenazine	CYP2D6	Risque de surexposition	À considérer	—	—
Dexlansoprazole	CYP2C19	Risque de surexposition	À considérer	—	—
Dextrométhorphan /quinidine	CYP2D6	Risque de surexposition	Test recommandé	À considérer	—
Diazépam	CYP2D6 et CYP3A4	Risque de surexposition	À considérer	—	—
Dolutegravir	UGT1A1	Risque de surexposition	À considérer	—	—
Donézépil	CYP2D6	Risque de surexposition	À considérer	—	—
Doxépine	CYP2D6 et CYP2C19	Risque de surexposition	À considérer	—	—
Dronabinol	CYP2C9	Risque de surexposition	À considérer	—	—
Duloxétine	CYP2D6 et CYP1A2	Risque de surexposition	À considérer	—	—
Efavirenz	CYP2B6	Risque de surexposition	À considérer	—	À considérer
Eliglustat	CYP2D6	Moindre efficacité	Test obligatoire	Test obligatoire	Test obligatoire
Erythromycine	G6PD	Risque d'hémolyse	À considérer	—	—
Escitalopram	CYP2C19 et CYP2D6	Risque de surexposition	À considérer	—	À considérer
Esoméprazole	CYP2C19	Risque de surexposition	À considérer	Information	—
Fésotérodine	CYP2D6	Risque de surexposition	À considérer	À considérer	À considérer
Flibansérine	CYP2C19 (et CYP2D6 et 2C9)	Risque de surexposition	À considérer	—	—
Fluoro-uracile	DPYD (uracilémie plasmatique)	Risque de surexposition et décès	À considérer	Test obligatoire (France)	À considérer
Flurbiprofène	CYP2C9	Risque de surexposition	À considérer	—	—
Fluvoxamine	CYP2D6	Risque de surexposition	À considérer	—	—
Glibenclamine	G6PD	Risque d'hémolyse	À considérer	—	—
Glimépiride	G6PD	Risque d'hémolyse	À considérer	À considérer	—
Glipizide	G6PD	Risque d'hémolyse	À considérer	—	—
Iloperidone	CYP2D6	Risque de surexposition	À considérer	—	—
Imipramine	CYP2D6	Risque de surexposition	À considérer	—	—
Irinotécan	UGT1A1	Risque de surexposition	À considérer	—	Test recommandé
Lidocaïne	G6PD	Risque d'hémolyse	À considérer	—	—
Lofexidine	CYP2D6	Risque de surexposition	À considérer	—	—

Tableau 1 (Continued)

Médicament	Gène	Impact potentiel, motif du dépistage	FDA	EMA	PMDA
Mirabegron	CYP2D6	Risque de surexposition	À considérer	—	—
Nalidixique(acide)	G6PD	Risque d'hémolyse	À considérer	—	—
Nitrofurantoïne	G6PD	Risque d'hémolyse	À considérer	—	—
Norfloxacine	G6PD	Risque d'hémolyse	À considérer	—	—
Nortriptyline	CYP2D6	Risque de surexposition	À considérer	—	—
Oméprazole	CYP2C19	Risque de surexposition	À considérer	—	—
Oxcarbazépine	HLA-B*1502	Hypersensibilité, réactions cutanées fatales	Test recommandé	—	—
Pantoprazole	CYP2C19	Risque de surexposition	À considérer	—	—
Peg-interferon a2B	IL28B	Efficacité	À considérer	—	—
Perphénazine	CYP2D6	Risque de surexposition	À considérer	—	À considérer
Phénytoïne	HLA-B*1502	Hypersensibilité, réactions cutanées fatales	Test recommandé	—	—
Phénytoïne	CYP2C9 et CYP2C19	Risque de surexposition	À considérer	—	—
Pimozide	CYP2D6	Risque de surexposition	Test obligatoire	—	—
Primaquine	G6PD	Risque d'hémolyse	Test obligatoire	—	—
Probénécide	G6PD	Risque d'hémolyse	Test obligatoire	—	—
Propafénone	CYP2D6	Risque de surexposition	À considérer	—	—
Quinine	G6PD	Risque d'hémolyse	Test obligatoire	—	—
Rabéprazole	CYP2C19	Risque de surexposition	À considérer	—	À considérer
Ranolazine	CYP2D6	Risque de surexposition	—	À considérer	—
Rasburicase	G6PD	Risque d'hémolyse	Test obligatoire	—	À considérer
Rosuvastatine	SLCO1B1	Risque de surexposition	À considérer	—	—
Succinylcholine	BCHE	Risque effets majorés/prolongés	À considérer	—	—
Sulfadiazine	G6PD	Risque d'hémolyse	Test obligatoire	—	—
Sulfaméthoxazole	G6PD	Risque d'hémolyse	Test obligatoire	—	—
Tamoxifène	CYP2D6	Risque efficacité réduite	À considérer	—	—
Tamsulosine	CYP2D6	Risque de surexposition	À considérer	—	—
Tétrabénazine	CYP2D6	Risque de surexposition	Test obligatoire	—	À considérer
Thioridazine	CYP2D6	Risque efficacité réduite	À considérer	—	—
Ticagrelor	CYP2C19	Risque efficacité réduite	—	À considérer	—
Tramadol	CYP2D6	Surdosage opiacé chez les métaboliseurs ultrarapides (MUR)	À considérer	À considérer	À considérer
Trimipramine	CYP2D6	Risque de surexposition	À considérer	—	—



Tableau 1 (Continued)

Médicament	Gène	Impact potentiel, motif du dépistage	FDA	EMA	PMDA
Venlafaxine	CYP2D6	Risque de surexposition	À considérer	—	—
Voriconazole	CYP2C19	Risque de surexposition	À considérer	Information	À considérer
Warfarine	CYP2C9 et VKORC1	Équilibre INR	À considérer	—	—

FDA : Food and Drug Administration ; EMA : European Medical Agency ; PMDA : Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (Japon).

Tableau 2 Validité des tests génotypiques pour prédire le phénotype.

Enzyme	Concordance génotype-phénotype	Principales méthodes de phénotypage
TPMT	Très bonne concordance pour le statut déficitaire, mais le génotype ne détecte pas les métaboliseurs rapides et ultra-rapides	<i>Ex vivo</i> : mesure de l'activité enzymatique sur globules rouges
DPYD	Très nombreux variants et mutations rares, phénotypage préférable	<i>In vivo</i> : uracilémie, ratio dihydrouracile/uracile
CYP1A2 CYP2D6	Mauvaise concordance, phénotypage préférable Scores d'activité prédits selon le génotype mais existence de conversions phénotypiques avec certaines interactions médicamenteuses	<i>In vivo</i> : test à la caféine, approche cocktail <sup>a</sup> <i>In vivo</i> : test au dextrométhorphan, approche cocktail <sup>a</sup>
CYP2C19	Scores d'activité prédits selon le génotype	<i>In vivo</i> : test à l'oméprazole ou à la S-mephenytoïne, approche cocktail <sup>a</sup>
CYP3A4	Mauvaise concordance, phénotypage préférable	<i>In vivo</i> : clairance du midazolam, test respiratoire à l'erythromycine
CYP3A5	Définition des statuts « expresseurs » ou « non expresseurs » sur la base d'un polymorphisme contrôlant l'expression de la protéine	—
G6PD	Très nombreux variants et mutations rares, phénotypage préférable	<i>Ex vivo</i> : mesure de l'activité enzymatique sur globules rouges
NAT2	Très nombreux variants et mutations rares, phénotypage préférable	<i>In vivo</i> : test à la caféine, approche cocktail <sup>a</sup>

<sup>a</sup> Association de plusieurs substrats test, chacun étant spécifique de diverses enzymes de phase I ou II et de transporteurs.

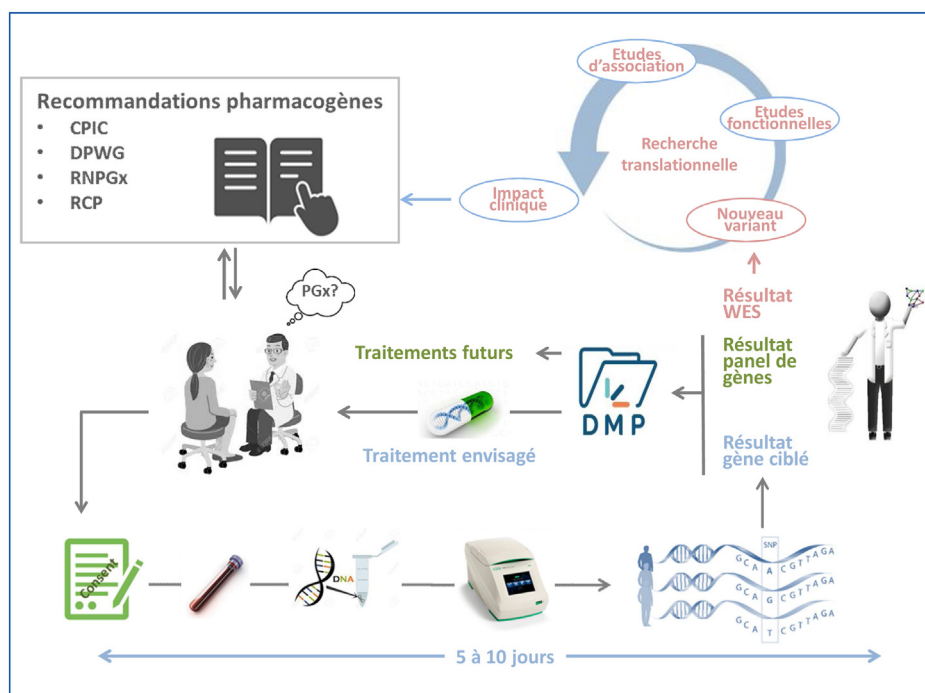
largement inférieur à celui de la population cible, constituée des patients recevant les traitements concernés (anticancéreux, immunosuppresseurs mais aussi médicaments d'usage très courant comme les anticoagulants, les antidépresseurs ou les hypocholestérolémiants). Cette inégalité d'accès aux tests pharmacogénétiques au plan national repose davantage sur une méconnaissance de leur intérêt par les médecins prescripteurs que sur des raisons scientifiques ou organisationnelles.

## Quels défis pour l'avenir ?

### Garantir l'offre de réalisation des analyses pharmacogénétiques à l'ensemble de la population

Cette disparité d'accès aux tests pose pourtant la question cruciale de l'égalité des soins et des moyens permettant

de la promouvoir. Les freins au déploiement large des tests de pharmacogénétique sont d'origine multifactorielle. Les contraintes organisationnelles sont souvent mises en avant par les prescripteurs comme l'indique une récente enquête menée par le groupe de pharmacologie clinique oncologique (GPCO) et le RNPGx concernant la pratique du dépistage des déficits en DPD par les oncologues [13]. Cet argument n'est pourtant sous-tendu par aucune réalité puisque plus de cinquante laboratoires en France proposent des tests de pharmacogénétique et seraient en capacité d'en effectuer en plus grand nombre. Les contraintes pré-analytiques liées au génotypage sont très faibles puisque les échantillons sanguins ou l'ADN extrait sont stables et qu'ils peuvent être acheminés vers les laboratoires dans des délais compatibles avec l'obtention du résultat. Les aspects réglementaires, incluant la signature d'un consentement éclairé par le patient, ne constituent qu'une faible contrainte, commune à tout examen des caractéristiques génétiques à des fins médicales. Aucune étude n'a rapporté le taux de refus de consentement pour ce type d'analyse



**Figure 1.** Processus de prescription et de réalisation d'une analyse de pharmacogénétique et lien avec la recherche translationnelle. CPIC : consortium international pour l'implémentation clinique de la pharmacogénétique ; DMP : dossier médical partagé ; DPWG : *Dutch pharmacogenetic working group* ; RCP : résumé des caractéristiques du produit ; RNPgX : réseau national de pharmacogénétique hospitalière.

mais on peut raisonnablement penser que la plupart des patients seraient favorables à la réalisation d'un examen leur procurant un bénéfice individuel potentiel, comme l'attestent d'ailleurs les études à large échelle menées dans d'autres pays [14,15]. Les aspects budgétaires, incluant la non-prise en charge de la plupart de ces tests par l'Assurance maladie, constituent probablement le verrou le plus important à ce jour. Ainsi, hormis les rares tests obligatoires pris en charge par l'assurance maladie, un nombre limité fait actuellement partie de la « liste complémentaire » de la nomenclature et d'autres sont effectués au titre du référentiel des actes innovants hors nomenclature (RIHN) [Tableau 3]. Ils ne sont donc pour la plupart pas remboursés par la sécurité sociale et ne peuvent être prescrits qu'à des patients pris en charge par des établissements de santé publics ou privés, ceux-ci pouvant bénéficier d'une compensation financière de ces actes au titre de l'enveloppe « missions d'enseignement, de recherche, de référence et d'innovation » (MERRI). La réalité est en fait moins favorable puisque nombre d'établissements privés refusent encore de proposer ce test, le remboursement effectif des MERRI ne couvrant qu'une fraction de ces dépenses, de l'ordre de 50 %.

Le manque de connaissance de l'utilité clinique de ces tests par les prescripteurs semble être une difficulté supplémentaire qui freine leur large diffusion [16]. Cette raison est par exemple mise en avant par les oncologues français [13] mais l'expérience montre qu'ils sont néanmoins susceptibles de se mobiliser à l'image de la récente consultation coordonnée par l'INCa/HAS autour du dépistage des déficits en DPD à laquelle plusieurs experts cliniciens ont participé pour aboutir à la recommandation publiée en décembre 2018 [3] et confortée en avril 2019 par l'ANSM avec le caractère

obligatoire du dépistage [17]. Des efforts pédagogiques restent néanmoins nécessaires pour faire connaître les applications de la pharmacogénétique et favoriser leur prescription.

### Favoriser la transmission des résultats à tous les professionnels de santé

Les examens de pharmacogénétique étant encadrés par le décret cité plus haut relatif aux « examens des caractéristiques génétiques d'une personne [...] à des fins médicales », les textes portant sur la diffusion des résultats de biologie « génétique » s'y appliquent [11]. À l'heure de l'informatisation des dossiers médicaux dans les établissements de santé, le libellé du texte précisant que « Le laboratoire qui réalise l'examen de génétique doit transmettre le résultat et le compte rendu au prescripteur » pose des problèmes d'application. La première difficulté tient au fait que les comptes rendus « papiers » ne sont plus comme auparavant regroupés dans un dossier physique et qu'ils sont difficilement intégrables au dossier informatisé. Ainsi, même envoyés directement au prescripteur, ceux-ci peuvent ne pas être facilement disponibles au moment de la prescription. La seconde difficulté tient à la cible même prévue par le texte, à savoir le prescripteur lui-même. En effet, les résultats de pharmacogénétique peuvent être nécessaires à plusieurs professionnels de santé impliqués dans la prise en charge du patient : médecin, pharmacien clinicien et pharmacien hospitalier, pharmacologue, biologiste. Le résultat d'examens pharmacogénétiques peut constituer une réelle urgence pour une bonne prise en charge thérapeutique des patients ; il peut aussi être crucial pour l'interprétation de dosages sanguins de médicaments ou de tests



**Tableau 3** Modalités de prise en charge des tests de pharmacogénétique en France.

Actes inscrits à la nomenclature des actes de biologie médicale et d'anatomo-pathologie			
Code	Libellé	Cotation (B, euros)	Commentaire
1180	Groupages tissulaires : Phénotype HLA Classe I	102,6	
500	Dosage de l'activité de la dihydropyridine deshydrogenase par une méthode chromatographique pour ajustement d'un traitement par fluoropyrimidines (ex : 5-fluorouracile)	40,5	Test de phénotypage
Actes inscrits sur la liste complémentaire d'actes de biologie médicale et d'anatomo-pathologie			
Code	Libellé	Cotation (BHN, euros)	Remarque
M101	Génotypage du cytochrome P450 3A5 pour ajustement de la dose d'un traitement comprenant du tacrolimus en transplantation	78,3	
M103	Génotypage de la thiopurine-s-méthyl-transférase (TPMT) pour ajustement de la dose d'un traitement comprenant un médicament thiopurinique	110,7	
M104	Génotypage de l'uridine diphosphate-glucuronosyl-transférase 1A1 (UGT1A1) pour ajustement de la dose d'un traitement comprenant de l'irinotécan	78,3	
M118	Génotypage du cytochrome P450 2D6 dans le cadre d'une prescription d'eluglistat ou de tamoxifène	78,3	
J103	Activité TPMT (Thio-purine-méthyl transférase) érythrocytaire	67,5	Test de phénotypage
N906	Détection de mutations ponctuelles par Sanger	153,9	
Actes inscrits sur la liste des référentiel des actes innovants hors nomenclature de biologie et d'anatomo-pathologie (RIHN)			
Code	Libellé	Cotation (BHN, euros)	
N903	PCR ADN simplex fluorescente et analyse sur séquenceur automatique	37,8	
N350	Forfait séquençage haut débit (NGS) < 20 kb	882,9	Ce forfait concerne un nombre limité de maladie héréditaires pour lesquelles cet examen est nécessaire au diagnostic (cf. arbres décisionnels de l'ANPGM). Il n'est actuellement pas applicable à la Pharmacogénétique mais servirait de base à la cotation d'un futur panel de pharmacogénétique

phénotypiques réalisés par d'autres biologistes. L'équipe médicale dans son ensemble doit donc pouvoir disposer du résultat sans intermédiaire pour éviter une transmission orale du résultat susceptible d'être incomplète ou erronée. Dans plusieurs institutions hospitalières de par le monde, le dossier patient électronique est aujourd'hui alimenté par les résultats de pharmacogénétique ce qui permet d'envoyer des alertes aux prescripteurs en fonction des médicaments à administrer aux patients, et ainsi de choisir le médicament le plus adapté et d'en ajuster la dose en fonction du patient [18–21].

Ce type d'initiative est par exemple développé aux Pays Bas par le réseau national des pharmacogénéticiens (*Dutch Pharmacogenetics Working Group*, DPWG) en collaboration avec le ministère de la santé, en prenant appui sur le « Z-index », l'équivalent français du dictionnaire Vidal®. Le RNPGx souligne donc l'importance de la mise à disposition des résultats dans les dossiers informatisés des patients

pour faciliter le suivi thérapeutique et améliorer la sécurité d'emploi des médicaments (Fig. 1). Il est par ailleurs favorable au développement de consultations dédiées à la pharmacogénétique pour exposer les conséquences pharmacologiques auxquelles le patient est exposé à titre personnel mais aussi pour proposer d'étendre les analyses aux autres membres de la famille en cas de variation génétique pouvant conduire à un événement potentiellement grave suite à l'administration d'un médicament.

### S'adapter aux évolutions technologiques et sociétales

L'approche actuelle, se limitant à l'analyse ciblée d'un faible nombre de variations génétiques sur prescription médicale spécifique, va rapidement évoluer avec la disponibilité des techniques de séquençage haut débit (*next generation sequencing*, NGS) au profit d'une analyse

Tableau 4 Avantages et limites des principaux outils de biologie moléculaire utilisés en pharmacogénétique.		
Outil	Avantages	Limites
<i>Séquençage</i>		
Sanger	Rapide et peu coûteux Séquençage gène entier possible Méthode de géotypage sans a priori ADN témoins non indispensables  Technique considérée comme le <i>gold-standard</i>	Faible résolution Erreurs en début de séquence Long si analyse du gène entier Test coûteux si le nombre de fragments à analyser augmente Peu adapté à la détection des insertions/délétions, duplications et amplifications de gène entier
Pyroséquençage	Rapide et peu coûteux Kits commerciaux	Fragments séquencés court (50–60 pb) Recherche mutations ciblées uniquement
Taille de fragments (Genescan®)	Détection facile des insertions-délétions de petite taille ou taille moyenne	Variations ponctuelles de séquence non détectables Pas adapté à la détection des duplications et amplifications de gène entier Recherche de variations ciblées uniquement
<i>PCR en temps réel</i>		
Sondes Taqman (discrimination allélique)	Kits commerciaux optimisés  Très rapide (< 2H)	Variations ciblées uniquement  Relativement coûteux Inclusion d'ADN témoins (contrôle de qualité interne) indispensable à chaque analyse
<i>High Resolution Melt (HRM)</i>	Rapide et peu coûteux	Variations ciblées uniquement  Importance de disposer d'échantillons témoins pour calibrer les courbes Moindre spécificité que les analyses utilisant des sondes Peut justifier un contrôle du résultat par séquençage sanger
<i>Séquençage haut débit</i>		
Panel NGS ( <i>next generation sequencing</i> )	Rapide compte-tenu du multiplexage possible Séquençage entier de pharmacogènes pré-sélectionnés	Coûteux  Évolution du panel au cours du temps nécessitant des mises au point techniques
<i>Whole Exome Sequencing (WES)</i>	Relativement rapide  Séquençage exome entier	Coûteux  Absence de couverture des zones introniques et du promoteur Analyse bioinformatique complexe
<i>Whole Genome Sequencing (WGS)</i>	Relativement rapide (3 jours)  Séquençage génome entier	Coûteux  Analyse bioinformatique complexe Peu adapté à des analyses nécessitant une réponse rapide ou analyses en grande série Interprétation des résultats à partir des mutations inconnues

globale et quasi exhaustive, s'intéressant simultanément à toutes les variations de gènes potentiellement en lien avec la réponse à un médicament. En effet, les outils de biologie moléculaire classiques se limitent le plus souvent à la recherche de quelques variations de séquence ciblées (Tableau 4). Les techniques alternatives de détection de ces variations par PCR en temps réel, permettant une mise

au point rapide et une certaine automatisation via des kits commerciaux, sont également limitées à la recherche des variants d'intérêt les plus fréquents. En effet, il est estimé que 30–40 % de la variabilité génétique de la pharmacocinétique des médicaments est due à la présence de variants rares, présent chez moins de 1 % de la population entraînant ainsi un risque de faux négatifs [22]. Le séquençage ciblé se

heurt également à une limite importante liée à l'origine ethnique des patients puisque les variations de séquence d'intérêt varient en fonction des populations analysées [16].

L'utilisation du séquençage à haut débit, qui semble inexorable, va radicalement changer la manière d'utiliser les résultats pharmacogénétiques au profit du patient. Ainsi, avec l'avènement des panels de « pharmacogènes » ou plus généralement de l'analyse globale du génome (exomes, génome entier), l'avenir semble devoir se dessiner selon deux orientations distinctes :

- dans le premier cas, les modalités de prescription restent identiques à ce qu'elles sont aujourd'hui, à savoir la recherche d'une variation génétique ciblée pour une prescription médicamenteuse donnée. Avec les panels, le génotype du patient sera bien sûr disponible pour le gène d'intérêt dans le cadre du traitement envisagé mais il le sera aussi pour d'autres pharmacogènes dont le lien avec un autre médicament est établi. La question qui se pose alors est de savoir si, et comment, ces données complémentaires disponibles seront utilisées en lien avec des médicaments que le patient pourra recevoir dans le futur. Notons que le problème particulier des « données incidentes » que rencontrent les généticiens dans le cadre du séquençage à haut débit (analyse d'exomes ou génome entier), risque moins de se poser en pharmacogénétique puisque les gènes inclus dans les panels sont justement ciblés sur ces applications. Néanmoins, on ne peut pas exclure la mise en évidence de variants rares, dont l'impact fonctionnel et/ou les conséquences thérapeutiques seraient à établir, et qui justifieraient d'être explorés au-delà du patient index (Fig. 1). La mise en commun de données de séquençage NGS générées par le RNPGx via l'utilisation de ce panel favorisera le développement de cette recherche translationnelle ;
- dans le second cas, compte-tenu du coût avéré de l'iatrogénie médicamenteuse, il pourrait être mis en place des programmes de pharmacogénétique dite « préemptive » pour lesquels les patients ayant donné leur consentement bénéficieraient d'un dépistage systématique de l'ensemble des pharmacogènes d'intérêt à l'occasion d'une première prescription médicamenteuse ou à l'admission dans un service hospitalier, indépendamment du traitement envisagé ou en cours. L'information ainsi générée serait intégrée dans le dossier médical informatisé et partagée avec tous les professionnels de santé prenant en charge le patient (Fig. 1). Cette analyse génétique élargie permettrait d'informer les patients à risque d'effets indésirables médicamenteux potentiellement graves voire mortels et d'anticiper ainsi la survenue d'accidents prévisibles, actuellement ou au cours de leur vie entière. L'expérience acquise par d'autres pays utilisant ce type d'approche montre que l'analyse d'un nombre limité de « pharmacogènes » (parfois moins de 5) permet de mettre en évidence une anomalie justifiant de modifier la thérapeutique chez plus de 90 % des patients et d'identifier jusqu'à 5 % de patients à haut risque d'effets indésirables [23]. Ces taux très élevés d'identification de patients à risque s'expliquent par la prévalence élevée des polymorphismes de « pharmacogènes » dans la population générale et par le grand nombre de médicaments d'usage courant concernés. Les programmes de

pharmacogénétique préemptive ne sont pas préconisés à ce jour et leur adoption soulèverait un certain nombre de questions éthiques puisque ces données figureraient dans le dossier médical/pharmaceutique des patients, voire sur une carte à puce individuelle. Ces outils auraient cependant l'avantage de garantir une traçabilité de l'information pharmacogénétique sous une forme facilement accessible aux médecins qui auront la responsabilité des traitements futurs de l'individu concerné.

Le RNPGx a établi collégalement une liste de 44 pharmacogènes dits « actionables », c'est-à-dire pouvant donner lieu à une modification de l'attitude thérapeutique, justifiant d'être intégrés dans un panel NGS. Pour chacun, la nature des variations à rechercher ou des régions à séquencer a pu être définie précisément [24]. Néanmoins, la tâche qui attend maintenant les professionnels du RNPGx est de s'approprier les outils permettant l'interprétation du grand nombre de données générées par ces approches à haut débit, tout en gardant à l'esprit la compatibilité avec une activité clinique de routine pour permettre au final, une implémentation réussie de la pharmacogénétique.

## Conclusion

Dans de nombreuses institutions de par le monde le choix de la stratégie thérapeutique s'appuie désormais sur la connaissance issue de la réalisation d'analyses pharmacogénétiques. En France, plusieurs de ces tests sont proposés dans le cadre de la prise en charge médicamenteuse des patients, mais avec de grandes disparités, tant pour les médicaments ciblés que pour les patients pouvant en bénéficier. Regroupant au sein d'un réseau les professionnels responsables de la réalisation de ces tests au sein des laboratoires de biologie (pharmacologie, biochimie, hématologie, immunologie...), le RNPGx s'est donné pour missions de favoriser le déploiement de ces tests par l'élaboration de recommandations, la structuration de cette activité au plan national, la concertation avec les tutelles et des actions de communications scientifiques. L'intégration de la pharmacogénétique dans l'arsenal des analyses dédiées à la médecine de précision constitue un enjeu de santé publique pour la sécurisation des traitements à l'échelle individuelle et la diminution des coûts de l'iatrogénie médicamenteuse à l'échelle de la société.

## Déclaration de liens d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

## Références

- [1] Ministère des solidarités et de la santé. Résumé des caractéristiques du produit « azathioprine »; 2019. <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr> [Consulté le 21 octobre 2019].
- [2] Comité consultatif national d'éthique. Rapport des Etats généraux de la bioéthique 2018; 2018. <https://www.cne-ethique.fr/fr/actualites/le-rapport-des-etats-generaux-de-la>

- bioethique-2018-version-editee-est-en-ligne [Consulté le 21 octobre 2019].
- [3] Haute autorité de santé. Recherche de déficit en dihydroypyrimidine déshydrogénase en vue de prévenir certaines toxicités sévères survenant sous traitement comportant des fluoropyrimidines. INCa, HAS; 2018. [https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_2891090/fr/methodes-de-recherche-d-un-deficit-en-dihydroypyrimidine-deshydrogenase-visant-a-prevenir-certaines-toxicites-severes-associees-aux-traitements-incluant-une-fluoropyrimidine-5-fluorouracile-ou-capecitabine](https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2891090/fr/methodes-de-recherche-d-un-deficit-en-dihydroypyrimidine-deshydrogenase-visant-a-prevenir-certaines-toxicites-severes-associees-aux-traitements-incluant-une-fluoropyrimidine-5-fluorouracile-ou-capecitabine) [Consulté le 21 octobre 2019].
- [4] Picard N, Boyer JC, Etienne-Grimaldi MC, Barin-Le Guellec C, Thomas F, Lorient MA. Pharmacogenetics-based personalized therapy: levels of evidence and recommendations from the French Network of Pharmacogenetics (RNPGx). *Therapie* 2017;72(2):175–83.
- [5] Quaranta S, Thomas F. Pharmacogenetics of anti-cancer drugs: state of the art and implementation—recommendations of the French National Network of Pharmacogenetics. *Therapie* 2017;72(2):205–15.
- [6] Lehmann-Che J, Poirot B, Boyer JC, Evrard A. Cancer genomics guide clinical practice in personalized medicine. *Therapie* 2017;72(4):439–45.
- [7] Woillard JB, Chouchana L, Picard N, Lorient MA. Pharmacogenetics of immunosuppressants: state of the art and clinical implementation—recommendations from the French National Network of Pharmacogenetics (RNPGx). *Therapie* 2017;72(2):285–99.
- [8] Quaranta S, Dupouey J, Colle R, Verstuyft C. Pharmacogenetics of antidepressant drugs: state of the art and clinical implementation—recommendations from the French National Network of Pharmacogenetics. *Therapies* 2017;72(2):311–8.
- [9] Lamoureux F, Duflot T. Pharmacogénétique en cardiovasculaire : état des connaissances et des pratiques—recommandations du Réseau national de pharmacogénétique (RNPGx). *Therapies* 2017;72(2):245–55.
- [10] Negrini S, Becquemont L. Pharmacogenetics of hypersensitivity drug reactions. *Therapie* 2017;72(2):231–43.
- [11] Ministère des affaires sociales et de la santé. Arrêté du 27 mai 2013 définissant les règles de bonnes pratiques applicables à l'examen des caractéristiques génétiques d'une personne à des fins médicales. JORF n° 0130; 2013. <https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000027513617&categorieLien=id>. [Consulté le 21 octobre 2019].
- [12] Agence de la biomédecine. Rapport médical et scientifique de l'assistance médicale à la procréation et de la génétique humaine en France; 2017. <https://www.agence-biomedecine.fr/annexes/bilan2017/donnees/diag-post/01-genetique/synthese.htm> [Consulté le 21 octobre 2019].
- [13] Lorient MA, Masskouri F, Carni P, Le Malicot K, Moreau M, Girault C, et al. Intérêts et limites de la recherche du déficit en dihydroypyrimidine déshydrogénase dans le suivi des patients traités par fluoropyrimidines : résultats des deux enquêtes nationales de pratiques professionnelles auprès des médecins prescripteurs et des biologistes. *Bull Cancer* 2019;106:759–75, <http://dx.doi.org/10.1016/j.bulcan.2019.04.013> [<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0007455119302255>, Consulté le 21 octobre 2019].
- [14] Haddy CA, Ward HM, Angley MT, McKinnon RA. Consumers' views of pharmacogenetics-A qualitative study. *Res Social Adm Pharm* 2010;6:221–31.
- [15] Haga S, O'Daniel J, Tindall G, Lipkus I, Agans R. Survey of U.S. public attitudes towards pharmacogenetic testing. *Pharmacogenomics J* 2012;12:197–204.
- [16] Mukerjee G, Huston A, Kabakchiev B, Piquette-Miller M, van Schaik R, Dorfman R. User considerations in assessing pharmacogenomic tests and their clinical support tools. *NPJ Genom Med* 2018;3:26.
- [17] ANSM. Chimiothérapies à base de 5-FU ou capecitabine : recherche obligatoire du déficit en DPD avant tout traitement - Point d'Information; 2019. <https://www.ansm.sante.fr/S-informer/Actualite/Chimiotherapies-a-base-de-5-FU-ou-capecitabine-recherche-obligatoire-du-deficit-en-DPD-avant-tout-traitement-Point-d-Information>. [Consulté le 21 octobre 2019].
- [18] Peterson JF, Bowton E, Field JR, Beller M, Mitchell J, Schildcrout J, et al. Electronic health record design and implementation for pharmacogenomics: a local perspective. *Genet Med* 2013;15(10):833–41.
- [19] Blagec K, Koopmann R, Crommentuijn-van Rhenen M, Holsappel I, van der Wouden CH, Konta L, et al. Implementing pharmacogenomics decision support across seven European countries: the Ubiquitous Pharmacogenomics (U-PGx) project. *J Am Med Inform Assoc* 2018;25(7):893–8.
- [20] Bank PCD, Swen JJ, Guchelaar HJ. Implementation of Pharmacogenomics in Everyday Clinical Settings. *Adv Pharmacol* 2018;83:219–46.
- [21] Caraballo PJ, Bielinski SJ, St Sauver JL, Weinshilboum RM. Electronic medical record-integrated pharmacogenomics and related clinical decision support concepts. *Clin Pharmacol Ther* 2017;102(2):254–64.
- [22] Swen JJ, Nijenhuis M, van Rhenen M, de Boer-Veger NJ, Buunk AM, Houwink EJJ, et al. Pharmacogenetic information in clinical guidelines: the European perspective. *Clin Pharmacol Ther* 2018;103(5):795–801.
- [23] Van Driest SL, Shi Y, Bowton EA, Schildcrout JS, Peterson JF, Pulley J, et al. Clinically actionable genotypes among 10,000 patients with preemptive pharmacogenomic testing. *Clin Pharmacol Ther* 2014;95(4):423–31.
- [24] Picard N, Barin-Le Guellec C, Cunat S, De Beaumais T, Evrard A, Fonrose X, et al. A consensual panel for next-generation sequencing in pharmacogenetics: proposal from the French national network of pharmacogenetics (RNPGx). *Fundam Clin Pharmacol* 2019;33(S1):17 [abstract CO-048].