



**DR RISCH**

Votre laboratoire - aujourd'hui et demain

**SONOGEN XP**



## **Pharmacogénétique**

Informations destinées au corps médical



## Qu'est-ce que la pharmacogénétique ?

La pharmacogénétique étudie l'influence de la génétique humaine sur l'efficacité individuelle des médicaments. Chaque individu peut réagir de manière très différente à un médicament. Un médicament peut aider telle personne et se révéler inefficace ou provoquer de graves effets secondaires chez une autre. La manière dont un individu réagit dépend entre autres de son profil génétique, qui peut être analysé à l'aide de tests pharmacogénétiques.

## Comment se déroule précisément le métabolisme des médicaments ?

Des systèmes enzymatiques complexes sont responsables du métabolisme des médicaments. Ils transforment les médicaments de telle manière que le corps puisse plus facilement les éliminer. Certains médicaments ne sont convertis en leur forme active par les enzymes qu'après avoir été ingérés (ce que l'on appelle les « promédicaments »). Les variants dans les gènes codants de ces enzymes (on parle ici de PNS, pour « polymorphismes nucléotidiques simples ») peuvent entraîner une activité enzymatique réduite ou accrue et influencer ainsi le métabolisme des médicaments et, partant, leur concentration et leur efficacité.

# Quelle est l'utilité des analyses pharmacogénétiques ?

## La raison d'être de la pharmacogénétique

**30 %**

D'effets indésirables  
médicamenteux en moins

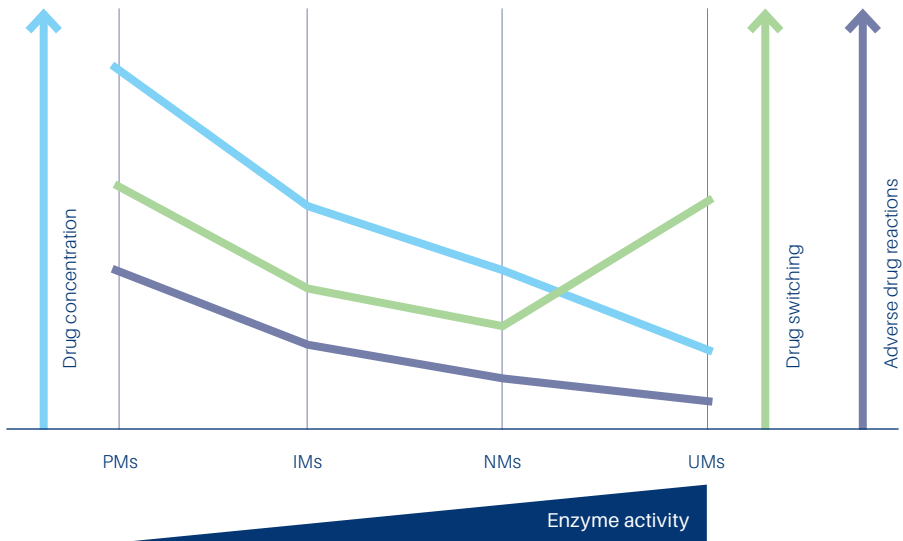
Une étude internationale publiée dans Lancet en 2023 (Swen et al.)<sup>1</sup> a démontré que les tests pharmacogénétiques peuvent réduire de 30 % l'incidence des effets indésirables médicamenteux. Une étude nationale (Beeler et al. 2023)<sup>2</sup> a révélé que les effets secondaires médicamenteux ont entraîné le même nombre d'hospitalisations (32'000) que les crises cardiaques (31'000). Il existe aussi de nombreuses études qui montrent que la prise en compte des caractéristiques génétiques de la patiente ou du patient améliore l'efficacité de certains médicaments, dont les antalgiques et les psychotropes.

## Quels phénotypes métaboliques distingue-t-on ?

On distingue quatre types principaux de métabolisme (ou « phénotypes ») :

- **NM - type normal de métabolisme (normal metabolizer)**. Les deux allèles d'un gène ne présentent pas de variants génétiques (par rapport au génome de référence) et l'activité enzymatique est « normale ».
- **IM - type intermédiaire de métabolisme (intermediate metabolizer)**. L'un des allèles d'un gène présente un variant génétique, qui entraîne une activité moindre de l'enzyme codée. L'activité enzymatique est globalement « ralentie ».
- **PM - type de métabolisme fortement ralenti (poor metabolizer)**. Les deux allèles présentent des variants génétiques (ou il y a une perte totale de gènes), ce qui entraîne une activité enzymatique fortement diminuée ou absente.
- **UM - type ultrarapide de métabolisme (ultrarapid metabolizer)**. La présence de duplications de gènes, c'est-à-dire plus de copies de gènes que les deux habituellement présentes, conduit à un métabolisme fortement accéléré.

En plus des enzymes, les protéines de transport, les récepteurs et d'autres structures cibles des médicaments influencent également leur action. Encore une fois, des variants génétiques peuvent affecter l'action des médicaments.



### Exemple psychiatrie - escitalopram, rispéridone, vortioxétine :

Des études ont exploré la relation entre la concentration des médicaments et la probabilité de changement de traitement chez les patients ayant reçu de l'escitalopram (un substrat du *CYP2C19*), de la rispéridone ou de la vortioxétine (substrats du *CYP2D6*). Il est apparu qu'un changement de médicament est plus fréquent avec les phénotypes extrêmes PM et UM, probablement en raison de l'obtention de concentrations médicamenteuses trop élevées ou trop faibles. Une capacité accrue concernant le métabolisme des médicaments entraîne des concentrations de médicaments plus faibles et un risque moindre de développer un effet indésirable (EI) chez les phénotypes UM recevant une posologie standard. Inversement, dans le cas du phénotype PM, une activité métabolique plus faible se traduit par des concentrations médicamenteuses plus élevées et un risque accru d'EI.<sup>4</sup>

### Quelle est la fréquence de ces anomalies génétiques ?

Presque chaque personne possède un ou plusieurs variants génétiques qui influencent le métabolisme des médicaments. Dans une étude rassemblant plus de 1'000 patients, 99% d'entre eux présentaient au moins un variant génétique pouvant avoir un impact sur l'efficacité des médicaments<sup>3</sup>. L'incidence des différents variants génétiques peut varier considérablement selon les populations.

## Quels sont les gènes concernés ?

À ce jour, plus de 20 gènes ayant des effets cliniquement significatifs sur le métabolisme des médicaments ont été identifiés. Les principaux sont *CYP2D6*, *CYP2C9* et *CYP2C19* de la famille d'enzymes des cytochromes P450.

**99 %**

Des patients présentent au moins un variant génétique influençant le métabolisme de leurs médicaments.<sup>3</sup>

## Pour quels médicaments la pharmacogénétique peut-elle être utile ?

Une liste exhaustive (accessible via le code QR) précise quels médicaments peuvent influencer quels gènes. Les spécialistes en génétique médicale de Dr Risch et INTLAB SA mettent régulièrement à jour ce panel et cette liste. Grâce au panel pharmacogénétique actuel, la tolérance d'autres médicaments pourra être évaluée en cas de nouvelles découvertes (nouveaux médicaments autorisés, p. ex.).

Exemples de médicaments couramment prescrits pour lesquels la pharmacogénétique joue un rôle important pour déterminer leur efficacité et le risque d'effets indésirables médicamenteux :

- Clopidogrel (Plavix)
- Antidépresseurs
- Tamoxifène
- 5-FU
- Tramadol

## Notre offre

En coopération avec INTLAB SA, Dr Risch propose un test pharmacogénétique qui couvre les marqueurs pharmacogénétiques cliniquement significatifs et évidents. Un profil pharmacogénétique est établi à partir du résultat de l'analyse génétique, et des recommandations sont formulées pour toutes les combinaisons médicaments-gènes concernées.

La sélection des variants génétiques dépend de leur signification clinique et des preuves scientifiques disponibles, sélectionnées et évaluées selon les informations professionnelles officielles des médicaments et les directives d'organisations nationales et internationales spécialisées, telles que le CPIC (Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium) et le Dutch Pharmacogenetics Working Group. Le panel pharmacogénétique proposé comprend une large gamme de combinaisons médicaments-gènes pertinentes, offrant une vision détaillée de la capacité génétique de chaque patient à métaboliser les médicaments. Cette approche contribue significativement à améliorer les résultats des traitements tout en réduisant les risques d'effets indésirables graves liés aux médicaments. Sur demande, il est également possible d'analyser des gènes ou marqueurs spécifiques.

Le génotypage est réalisé au département de génétique humaine/pharmacogénétique sur le site de Berne-Liebefeld. L'interprétation des résultats ainsi que l'établissement du profil pharmacogénétique (profil PGx) et d'un rapport détaillé, avec des informations sur le traitement médicamenteux, sont confiés à INTLAB SA et à son système expert SONOGEN XP. Seuls les gènes impliqués dans le métabolisme des médicaments sont analysés. Aucun séquençage de génome entier n'est réalisé pour ce panel pharmacogénétique.

Nous disposons désormais d'un test rapide *CYP2C19* qui permet une détection fiable et rapide des allèles \*1, \*2, \*3 et \*17 les plus fréquents et cliniquement significatifs. Grâce à cette méthode de diagnostic in vitro certifiée CE basée sur la technique LAMP, l'analyse peut être réalisée quotidiennement, et les résultats sont généralement disponibles dans un délai d'un jour ouvrable. Quelques exemples de médicaments où ce gène joue un rôle important : clopidogrel, IPP, voriconazole et antidépresseurs de la classe des ISRS (notamment citalopram, escitalopram et sertraline).

## Remboursement des coûts et prescription

L'analyse de gènes particuliers significatifs pour l'efficacité d'un médicament ou la survenue d'effets indésirables médicamenteux est prise en charge par les caisses-maladie depuis le 1<sup>er</sup> janvier 2017. C'est le cas des variants et combinaisons médicaments-gènes suivants : HLA-B\*57:01 (abacavir), HLA-A\*31:01 et HLA-B\*15:02 (carbamazépine), *TPMT* (6-mercaptopurine, azathioprine), *DPYD* (5-fluorouracil, capécitabine), *UGT1A1* (irinotécan). Les coûts pour l'intégralité du panel ne diffèrent guère de ceux d'une analyse de gènes particuliers.

Les demandes concernant ces marqueurs pharmacogénétiques peuvent être soumises, indépendamment d'une spécialisation médicale, par tout médecin ou par tout pharmacien ou pharmacienne avant une prescription, lors d'une suspicion d'échec thérapeutique ou en cas d'apparition d'effets indésirables médicamenteux. Une analyse d'autres marqueurs pharmacogénétiques peut également être remboursée par la caisse-maladie, pour autant qu'une prescription ait été établie par une ou un médecin titulaire d'une formation postgrade en pharmacologie clinique et toxicologie. Le laboratoire Dr Risch se tient à disposition pour servir d'intermédiaire et de conseiller sur demande pour faciliter la mise en relation.

Le panel pharmacogénétique complet peut être demandé en prestation payante par tout médecin ou pharmacien après avoir fourni un conseil génétique à la patiente ou au patient. Une déclaration de consentement écrite est requise et est transmise avec la demande une fois le conseil effectué.

## Informations complémentaires

## Références

- 1 Swen JJ, van der Wouden CH, Manson LE, Abdullah-Koolmees H, Blagec K, Blagus T, Böhringer S, Cambon-Thomsen A, Cecchin E, Cheung KC, Deneer VH, Dupui M, Ingelman-Sundberg M, Jonsson S, Joefield-Roka C, Just KS, Karlsson MO, Konta L, Koopmann R, Kriek M, Lehr T, Mitropoulou C, Rial-Sebbag E, Rollinson V, Roncato R, Samwald M, Schaeffeler E, Skokou M, Schwab M, Steinberger D, Stingl JC, Tremmel R, Turner RM, van Rhenen MH, Dávila Fajardo CL, Dolžan V, Patrinos GP, Pirmohamed M, Sunder-Plassmann G, Toffoli G, Guchelaar HJ; Ubiquitous Pharmacogenomics Consortium. A 12-gene pharmacogenetic panel to prevent adverse drug reactions: an open-label, multicentre, controlled, cluster-randomised crossover implementation study. *Lancet*. 4 février 2023 ;401(10374):347-356. doi : 10.1016/S0140-6736(22)01841-4. Erratum in : *Lancet*. 26 août 2023 ;402(10403):692. doi : 10.1016/S0140-6736(23)01742-7. PMID : 36739136.
- 2 Beeler PE, Stammschulte T, Dressel H. Hospitalisations Related to Adverse Drug Reactions in Switzerland in 2012-2019 : Characteristics, In-Hospital Mortality, and Spontaneous Reporting Rate. *Drug Saf*. août 2023 ;46(8):753-763. doi : 10.1007/s40264-023-01319-y. Epub 19 juin 2023. PMID : 37335465; PMCID : PMC10344833.
- 3 Ji, Y. et al. (2016) Preemptive Pharmacogenomic Testing for Precision Medicine : A Comprehensive Analysis of Five Actionable Pharmacogenomic Genes Using Next-Generation DNA Sequencing and a Customized CYP2D6 Genotyping Cascade. *The Journal of molecular Diagnostics*. 18(3), 438-445., 95(4), 423-432. <https://doi.org/10.1016/j.jmoldx.2016.01.003>
- 4 Nach Jukic M, Milosavljević F, Molden E, Ingelman-Sundberg M. Pharmacogenomics in treatment of depression and psychosis : an update. *Trends Pharmacol Sci*. déc 2022 ;43(12):1055-1069. doi : 10.1016/j.tips.2022.09.011. Epub 25 oct 2022. PMID : 36307251.