

# short-Riport 54

Aarau · Berne · Bienne · Brugg · Brunnen · Buchs · Delémont · Fribourg · Liebefeld · Lugano · Pregassona · Schaffhouse\*  
Soleure · Saint-Gall · Vaduz\* · Zurich-Nord

Juin 2018

[www.risch.ch](http://www.risch.ch)

## Pharmacogénétique – fondement, indication, réalisation

Depuis janvier 2017, la caisse-maladie propose des analyses pharmacogénétiques.

La pharmacogénétique (PGx) étudie l'influence des facteurs héréditaires sur l'efficacité des médicaments. Cette analyse des gènes vise à déterminer la réponse du patient à une thérapie, à éviter les effets médicamenteux indésirables et à définir la meilleure posologie ou la meilleure association de médicaments possible pour un patient.

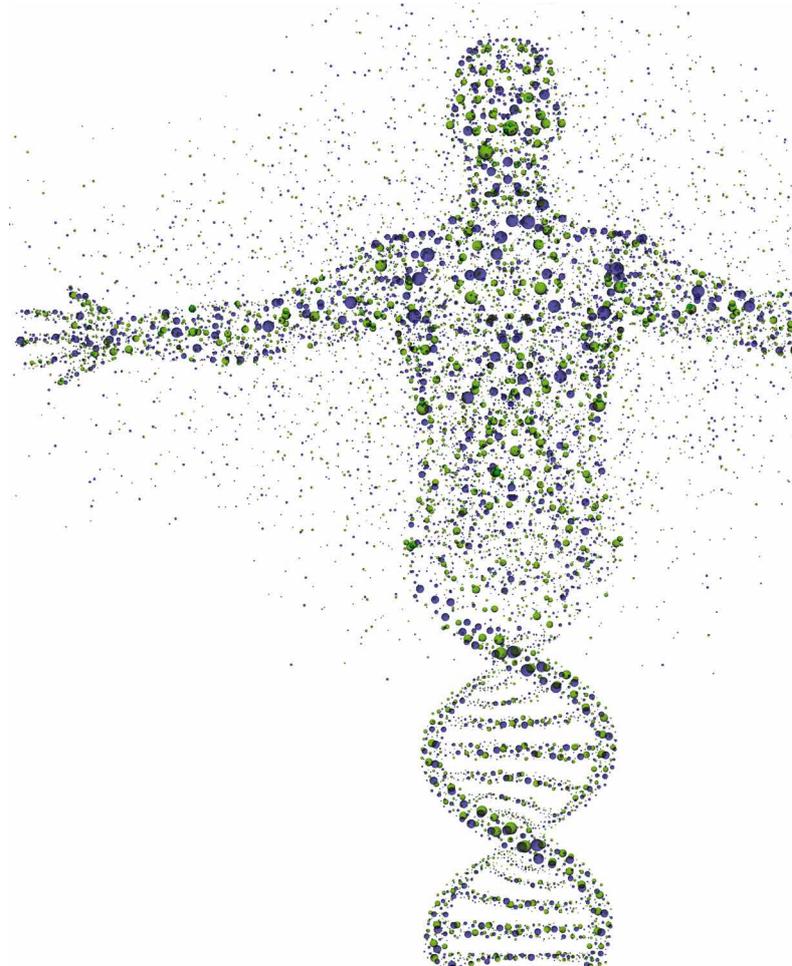
### Fondements

Chez l'être humain, les médicaments sont métabolisés via des systèmes d'enzymes complexes. Autrement dit, ils sont généralement transformés de sorte à être éliminés plus facilement de l'organisme. Certains médicaments, appelés prodrogues ou promédicaments, ne sont transformés en substance active par les enzymes qu'une fois dans l'organisme (par ex. tamoxifène, clopidogrel, cf. ci-dessous). Certaines variantes de gènes codants peuvent entraîner des enzymes qui ne présentent aucune activité, une activité réduite ou encore une activité accrue. Outre les enzymes, les protéines porteuses, les récepteurs et autres cibles médicamenteuses peuvent avoir une influence sur l'efficacité du traitement. Là encore, les variantes génétiques de ce type de biomolécules peuvent avoir un impact significatif sur l'efficacité des médicaments.

### Exemples de cas: tamoxifène (CYP2D6), clopidogrel (CYP2C19)

Les cytochromes P450 (Cyp) appartiennent à une importante famille d'enzymes du métabolisme des médicaments. L'enzyme CYP2D6 se trouve principalement dans le foie et participe au métabolisme de 20 à 25 % des médicaments. Le **tamoxifène**, utilisé en traitement palliatif et adjuvant du cancer du sein, est administré sur une longue période. Il est tout d'abord transformé par la CYP2D6 en endoxifène actif, condition indispensable pour déployer son effet contre la croissance des tumeurs hormono-dépendantes.

Une personne peut avoir deux copies normales du gène *CYP2D6* et ainsi fabriquer des enzymes actives normales. Le profil de ce génotype est qualifié de «Normal Metabolizer» (NM). Dans l'exemple du tamoxifène, cette personne transformera le médicament en quantité suffisante de métabolites actifs.



En revanche, d'autres allèles ou duplications du gène CYP2D6 peuvent entraîner une activité enzymatique réduite ou accrue. Ainsi, le tamoxifène ne sera pas du tout métabolisé, ou plus lentement («Poor Metabolizer» et «Intermediate Metabolizer») ou beaucoup plus rapidement («Ultrarapid Metabolizer») que la normale. Conséquences possibles: des effets indésirables médicamenteux par surdosage ou l'inefficacité du médicament par sous-dosage.

Dans l'antiagrégant **clopidogrel**, le mécanisme est similaire, à cela près que l'activation dans l'organisme s'effectue via le cytochrome CYP2C19. Chez les patients avec un phénotype CYP2C19 Poor Metabolizer (PM), cette activation ne se fait pas; il n'y a donc aucun effet antiagrégant. Ce profil de métabolisation peut avoir de lourdes conséquences pour le patient car le trai-



tement par clopidogrel comporte un risque accru d'accidents cardiovasculaires.

Dans ces deux cas, les analyses pharmacogénétiques permettent d'ajuster la posologie du médicament en fonction des besoins spécifiques du patient avant même le début de la thérapie.

### **Quand l'analyse pharmacogénétique s'impose-t-elle et est-elle prise en charge par l'assurance-maladie?**

L'analyse des gènes qui peuvent impacter l'efficacité d'un médicament ou la survenue d'effets indésirables est prise en charge par la caisse-maladie. En font partie les allèles/gènes suivants: *HLA-B\*5701* (**abacavir**), *HLA-A\*3101* et *HLA-B\*1502* (carbamazépine), *TPMT* (**6-mercaptopurine**, **azathioprine**), *DPYD* (**5-fluoruracile**, **capécitabine**) et *UGT1A1* (irinotécan). Ce groupe peut faire l'objet de commandes par tout médecin indépendamment de son titre de spécialiste, dans l'idéal avant la première application pour éviter de graves effets indésirables médicamenteux. Tout autre marqueur pharmacogénétique sera uniquement prescrit par des médecins détenant un titre fédéral de formation postgraduée en pharmacologie clinique et toxicologie.

Vous trouverez une liste des combinaisons médicaments-gènes courantes cliniquement significatives et suffisamment documentées au lien suivant [www.risch.ch/pharmacogenetique](http://www.risch.ch/pharmacogenetique).

### **Déroulement**

En tant que médecin, vous donnez des explications au patient, vous remplissez le formulaire de commande (déclaration de consentement incluse) et réalisez un prélèvement de sang sur EDTA. Une fois l'échantillon reçu, soit nous procédons à l'analyse pharmacogénétique directement, soit nous transmettons votre demande à un spécialiste partenaire en pharmacologie clinique. Celui-ci examine votre demande, vous contacte le cas échéant pour obtenir des informations complémentaires et prescrit l'analyse pharmacogénétique en cas d'indication concordante. Si le patient assume lui-même les coûts, tout ordre d'examen pharmacogénétique peut être passé par un médecin. Vous recevrez le résultat dans un délai de 8 jours ouvrés, avec une interprétation détaillée du génotype élaborée par notre partenaire de coopération Sonogen.

### **Pour toute question sur les analyses pharmacogénétiques**

nous ou notre partenaire Sonogen nous ferons un plaisir de vous conseiller personnellement (TEL 058 523 34 60 Génétique Liebefeld, TEL 043 508 69 36 Sonogen).

### **Responsables du contenu**

Dr. phil. nat. Michael Perny · Génétique médicale · centre des laboratoires médicaux Dr Risch  
Dr. phil. nat. Katja Ludin · Génétique médicale FAMH · centre des laboratoires médicaux Dr Risch  
Karl-Dietrich Hatz, MD, MBA, Sonogen AG · Badenerstrasse 808 · 8048 Zurich