ASSOCIATION DES RESPONSABLES DE LABORATOIRE · SUISSE ROMANDE

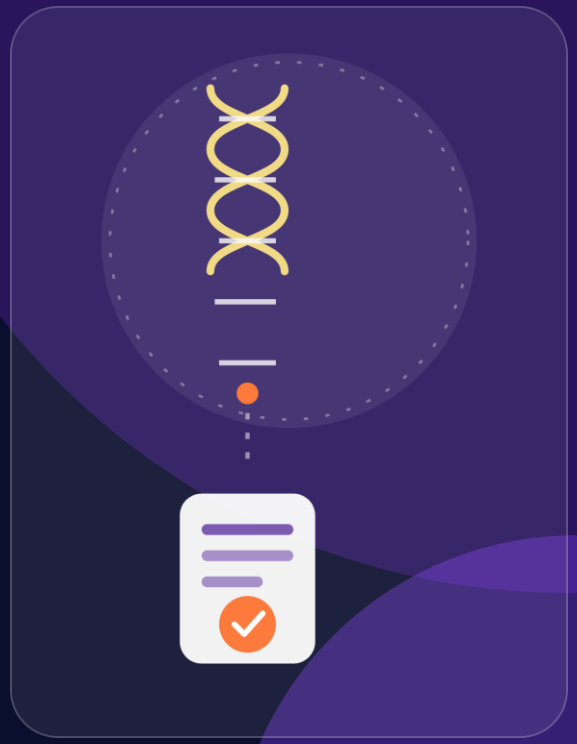
Pharmacogénétique : *du génotype à la décision thérapeutique*

Comment un variant génétique devient une décision de prescription.

Florent Badiqué

01 octobre 2026

Yverdon-les-Bains



AVANT DE COMMENCER

- **« Je ne bois pas de café après 15h — sinon je ne dors plus. »**

  Le CYP1A2 dégrade la caféine plus ou moins vite selon les personnes.

- **« Un verre de vin rouge, et j'ai déjà les joues en feu. »**

  Un variant du gène ALDH2 ralentit l'élimination de l'acétaldéhyde, un métabolite toxique de l'alcool.

- **« Docteur, donnez-moi autre chose que la codéine — elle ne me soulage presque pas. »**

  Elle doit être activée en morphine par l'enzyme CYP2D6, dont l'activité varie fortement d'une personne à l'autre.

Pourquoi êtes-vous déjà spécialiste en pharmacogénétique ?

AU PROGRAMME

- Chiffres clés
- Un peu d'histoire, puis les bases moléculaires
- Quatre cas patients, quatre spécialités
- La pharmacogénétique en Suisse aujourd'hui
- Méthodes analytiques, du prélèvement au résultat
- Vers la pharmacogénomique — un changement d'échelle
- Bien interpréter pour décider, et ce qu'il faut retenir

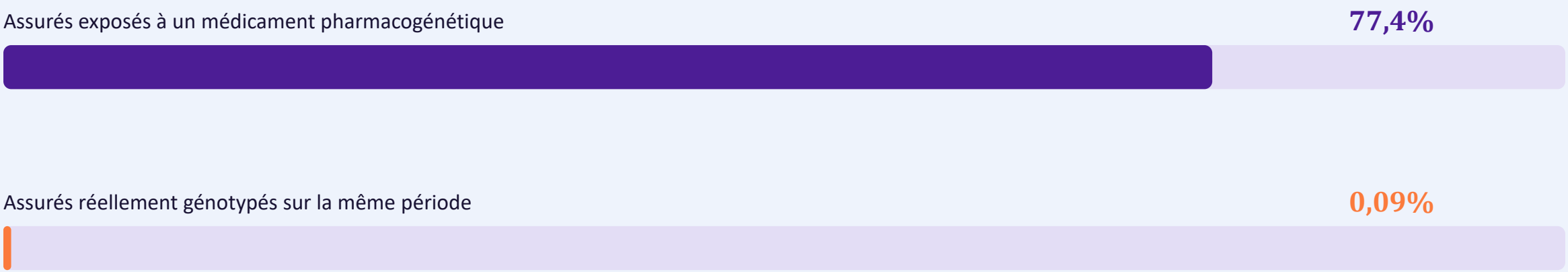
78,7%

des assurés suisses ont pris, en cinq ans, au moins un médicament à profil pharmacogénétique connu.

Wittwer et al., Pharmacogenomics and Personalized Medicine, 2022 — base de données Helsana, ~1,2 million d'assurés (15% de la population suisse), 2016–2020. Sept gènes concentrent plus de 95% des interactions gène-médicament potentielles : CYP2C19, CYP2C9, CYP2D6, SLCO1B1, HLA-B, MT-RNR1, VKORC1.

01 — L'ANGLE MORT

Un fossé entre l'exposition et le dépistage



↑ *817 personnes sur 894'748 — à peine visible à cette échelle.*

Le potentiel est immense, l'usage reste marginal entre 2017 et 2021.

Source : Wittwer et al., Drug Safety, 2025 — base Helsana, 894'748 assurés suivis en continu 2017–2021, 1'536 tests remboursés sur la période.

2,3 – 7%

des hospitalisations en Suisse sont liées à un effet indésirable médicamenteux.

Beeler et al., hospitalisations liées aux ADR en Suisse 2012–2019, Drug Safety, 2023. Au Royaume-Uni : 6,5% des admissions aiguës, >2,2 milliards de livres/an (Magavern et al., PLOS Medicine, 2025). Aux États-Unis, les ADR seraient la 3ᵉ cause de décès après les maladies cardiovasculaires et le cancer (American Society of Pharmacovigilance, 2025).

97,3%

des patients d'une cohorte hospitalière suisse portent au moins un variant pharmacogénétique actionnable — c'est-à-dire avec un effet assez documenté pour changer une prescription.

Hodel et al., Clinical and Translational Science, 2024 — cohorte hospitalière suisse, n=1'533 patients polymédiqués (≥30 médicaments prescrits sur le dossier). À l'échelle de la population générale : 99,5% des individus portent au moins un variant actionnable (UK Biobank — McInnes et al., Clinical Pharmacology & Therapeutics, 2020). La variabilité n'est pas l'exception, elle est la règle.

1,3 Md€

de coût annuel minimum pour les hospitalisations dues à un effet indésirable médicamenteux, en France.

Aucune étude suisse ne chiffre spécifiquement ce coût. Chiffre français, le plus robuste à ce jour — Laroche et al., étude IATROSTAT-ECO, British Journal of Clinical Pharmacology, 2025.

≈25%

de risque en moins d'effet indésirable médicamenteux cliniquement pertinent, quand le traitement est guidé par un dépistage pharmacogénétique réalisé avant la prescription.

Essai PREPARE (Swen et al., The Lancet, 2023), 7 pays européens, ~7'000 patients, panel pré-emptif de 12 gènes (50 allèles) : 21,5% (628/2923) d'effets indésirables dans le bras génotypé contre 28,6% (934/3270) dans le bras contrôle — soit une réduction relative du risque d'environ 25% (odds ratio 0,70). Chez les patients avec une interaction gène-médicament réellement actionnable, l'écart est similaire : 21% contre 27,7%.



02

D'où vient la pharmacogénétique

Une discipline née d'observations cliniques inexpliquées, longtemps avant qu'on puisse les nommer.

Du favisme à la naissance de la pharmacogénétique

Favisme

Dans l'Antiquité, Pythagore déconseille déjà la consommation de fèves. La raison ne sera identifiée que des siècles plus tard : un déficit enzymatique héréditaire.

1959

Friedrich Vogel forge le terme « pharmacogénétique » : chez de vrais jumeaux, la pharmacocinétique de l'antipyrine est presque identique ; chez de faux jumeaux, elle varie largement.

1962

Werner Kalow publie le premier ouvrage de référence du domaine, qui fonde la discipline.



La consommation de fèves, déjà déconseillée par Pythagore : premier indice non expliqué du favisme.



Vrais jumeaux, même prescription : le principe derrière l'étude de Vogel, 1959.

Source : PGxRC — History of Pharmacogenetics ; Relling & Evans, Nature, 2015

03

Les bases moléculaires

CYP450, gènes de phase II, et comment un génotype devient un phénotype clinique.



03 — LE PARCOURS DU MÉDICAMENT, EN IMAGE

Trois moments où le génotype fait la différence

Le foie active ou désactive, une enzyme de conjugaison termine le travail, les reins et la bile éliminent — à chaque étape, une protéine dont l'activité dépend du génotype.



Phase I — le CYP450 hépatique oxyde, réduit ou hydrolyse la molécule.



Phase II — une enzyme de conjugaison (UGT, TPMT…) la rend soluble.



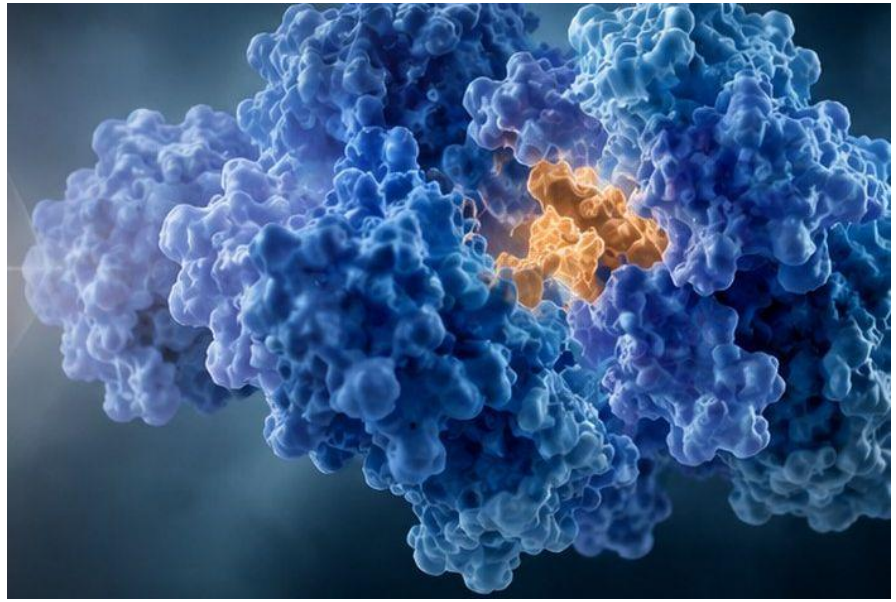
Élimination — reins et bile évacuent le métabolite conjugué.

Le génotype règle la vitesse à laquelle chaque protéine de ce trajet fait son travail.

CYP450 : la famille d'enzymes qui active et désactive vos médicaments

Une superfamille d'hémoprotéines qui catalyse la première étape d'oxydation des médicaments : le métabolisme de phase I.

- 57 gènes CYP humains, répartis en 18 familles et 44 sous-familles.
- Localisation principale : réticulum endoplasmique des hépatocytes.



Une enzyme CYP450 (bleu) avec son substrat — le médicament — lié dans le site actif (orange). Impliquées dans 90 à 95% des réactions du métabolisme des xénobiotiques.

Source : Esteves, Rueff & Kranendonk, Journal of Xenobiotics, 2021

Comprendre la nomenclature : CYP2D6*4, décortiqué

RACINE
CYP

FAMILLE
2

SOUS-FAMILLE
D

GÈNE, ALLÈLE
6, *4

Variant désigné par PharmVar.

Sur 57 gènes, une quinzaine (familles 1, 2 et 3) réalisent 70 à 80% du métabolisme de phase I des médicaments ; quatre gènes à eux seuls — CYP1A2, CYP2C9, CYP2D6, CYP3A4/5 — en représentent environ 72%.

Source : Esteves, Rueff & Kranendonk, Journal of Xenobiotics, 2021 ; PharmVar.org

Cinq vitesses de « moteur », cinq conduites à tenir

Le même gène règle la vitesse à laquelle une enzyme transforme le médicament, sur un curseur continu : de trop lente à trop rapide.

PM	IM	NM	RM	UM
Métaboliseur lent (« poor »)	Métaboliseur intermédiaire	Métaboliseur normal	Métaboliseur rapide	Métaboliseur ultra-rapide
Codéine : pas d'effet antalgique (pas assez activée)	Clopidogrel : activation partielle, sur-risque après stent	Réponse attendue, dose standard du RCP	Tamoxifène : bonne conversion en métabolite actif	Codéine : sur-conversion en morphine, risque de surdosage

03 — L'AUTRE VERSANT DU MÉTABOLISME

Phase II : phase de conjugaison / élimination

Cette étape conjugue le médicament (ou son métabolite de phase I) à une molécule hydrosoluble, dans le foie, pour le rendre éliminable par les reins ou la bile.

UGT1A1 · IRINOTÉCAN

Glucuronidation réduite (variant *28) : métabolite actif SN-38 non éliminé → neutropénie sévère.

TPMT · THIOPURINES

Méthylation réduite (azathioprine, 6-MP) : accumulation toxique → myélotoxicité sévère, parfois létale.

Foie, puis reins et bile : une conjugaison plus lente, c'est moins d'élimination et plus de toxicité.

Source : CPIC — UGT1A1/irinotécan ; TPMT-NUDT15/thiopurines

03 — UN MÉCANISME DIFFÉRENT

Le HLA : quand la toxicité passe par le système immunitaire

Deux couples gène-médicament s'expliquent non pas par une enzyme trop lente ou trop rapide, mais par une présentation antigénique modifiée aux lymphocytes T.

HLA-B*57:01 · ABACAVIR

Traitement antirétroviral du VIH.
Hypersensibilité sévère dans les 6 premières semaines : dépistage obligatoire avant toute prescription.

HLA-B*15:02 · CARBAMAZÉPINE

Traitement de l'épilepsie et des douleurs neuropathiques.
SJS/TEN, surtout documenté en population d'origine asiatique.

Ces deux couples sont donc classés « obligatoire » : le dépistage précède la première prise du médicament.

Source : Illing et al., Nature, 2012 ; Yun et al., J Allergy Clin Immunol, 2011 ; Mallal et al., PREDICT-1, NEJM, 2008

04

Quatre cas, quatre spécialités

Noms fictifs, situations construites à partir de profils réels : cardiologie, psychiatrie, neurologie, oncologie.

CAS 1 · CARDIOLOGIE

Daniel, 58 ans : un stent qui ne doit pas se thromboser



Daniel

58 ans · post-infarctus

Infarctus la semaine dernière, stent posé en urgence. On lui prescrit du clopidogrel pour éviter qu'il se bouche.

INDICATION

Le clopidogrel doit d'abord être activé dans le foie par le CYP2C19.

PROBLÉMATIQUE

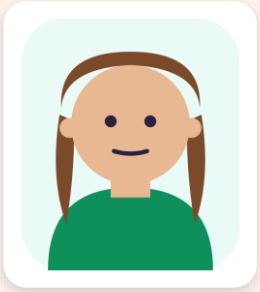
Daniel est métaboliseur lent : son CYP2C19 n'active pas le médicament, le stent reste menacé.

SOLUTION

Passage direct au ticagrelor, actif sans CYP2C19 — sans ce test, la thrombose n'aurait été découverte qu'après coup.

CAS 2 · PSYCHIATRIE — CAS RÉEL DE LABORATOIRE

Maria, 41 ans : le gène derrière l'échec thérapeutique



Maria

41 ans · dépression

Dépression diagnostiquée. Sertraline 50 à 100 mg/j — aucune amélioration après deux mois.

INDICATION

Épisode dépressif, sertraline en première intention, jusqu'à 100 mg/j.

RÉSULTAT

Test pharmacogénétique : CYP2D6 ultra-rapide, CYP2C19 normal.

SOLUTION

Passage à l'escitalopram : premiers signes d'amélioration.

Pourquoi le changement de molécule fonctionne

La sertraline est métabolisée surtout par le CYP2D6 : chez Maria, ultra-rapide, elle est éliminée trop vite pour agir. L'escitalopram dépend surtout du CYP2C19 — normal chez elle — d'où l'amélioration observée.

Cas clinique réel, dé-identifié · Pharmacology Group, Sonic Suisse

CAS 3 · NEUROLOGIE (1/2)

Sophie, 34 ans, et sa toute première prescription

Sclérose en plaques diagnostiquée depuis 4 mois. Sa neurologue veut prescrire le siponimod (Mayzent®).



Sophie Meier

34 ans · SEP récente



Dre Aeschbacher

Neurologue

INDICATION

SEP récente, siponimod envisagé — l'information officielle impose un génotypage CYP2C9 avant la toute première prise.

PROBLÉMATIQUE

Résultat : CYP2C9 *1/*3 — capacité de dégradation réduite du médicament.

SOLUTION

Dose démarrée directement à 1 mg/j au lieu de 2 mg/j — sans tâtonnement.

Vignette illustrative · posologie réelle : NCBI Medical Genetics Summaries ; notice Mayzent® (FDA)

CAS 3 · NEUROLOGIE (2/2)

Toute la logique de dosage de Sophie, en un tableau

Génotype CYP2C9	Dose d'entretien
*1/*1, *1/*2, *2/*2	2 mg/j — dose standard
*1/*3, *2/*3 (cas de Sophie)	1 mg/j — dose réduite de moitié
*3/*3	Contre-indiqué

Ce test a été conçu avec le médicament — pas ajouté après coup. Sans génotype, pas de première prescription.

CAS 4 · ONCOLOGIE

Robert, 68 ans : bilan avant chimiothérapie



Robert

Adénocarcinome colorectal

Adénocarcinome colorectal métastatique. Protocole FOLFIRI envisagé : 5-FU + irinotécan.

INDICATION

Bilan pharmacogénétique systématique avant chimiothérapie à base de 5-FU et d'irinotécan.

PROBLÉMATIQUE

DPYD hétérozygote → DPD réduite. UGT1A1 *28/*28 → conjugaison réduite.

SOLUTION

5-FU à dose réduite, vigilance renforcée sur l'irinotécan, réévaluation précoce après le premier cycle.

05

Où en est la Suisse

Un remboursement clair pour un noyau de couples gène-médicament — et un mouvement pour l'élargir.

Les couples reconnus par la SSPTC (Société Suisse de Pharmacologie et Toxicologie Cliniques) — tout médecin peut prescrire

Indication	Médicament(s)	Gène(s)	Prescription
VIH (antirétroviral)	Abacavir	HLA-B*57:01	Tout médecin
Épilepsie, douleur neuropathique	Carbamazépine	HLA-A*31:01, HLA-B*15:02	Tout médecin
MICI (maladies inflammatoires chroniques de l'intestin), leucémies	Thiopurines	TPMT	Tout médecin
Cancers (chimiothérapie)	Fluoropyrimidines	DPYD	Tout médecin
Cancer colorectal (chimiothérapie)	Irinotécan	UGT1A1	Tout médecin

Source : liste des analyses (LA), positions 6500.50/.51/.53/.56, annexe 3 OPAS (OFSP) ; liste SSPTC des analyses pharmacogénétiques courantes, version 3.0, 11.07.2019

05 — ET POUR LES AUTRES GÈNES ?

Analyse des autres gènes dans le cadre de la pharmacogénétique

Tout gène peut être analysé : la liste des analyses (LA) couvre l'acte, quelle que soit la méthode utilisée.

La règle actuelle

Quatre positions LA couvrent l'analyse pharmacogénétique, selon la méthode : prescription par tout médecin si le couple figure dans la liste SSPTC. Pour tout autre gène, il faut à la fois une indication clinique claire **et** une prescription explicite par un spécialiste en pharmacologie et toxicologie cliniques.

6500.50	PCR temps réel / courbe de fusion
6500.51	PCR + électrophorèse
6500.53	SSP-PCR (ARMS)
6500.56	Séquençage ciblé

Source : OFSP — liste des analyses (LA), positions 6500.50/.51/.53/.56 ; liste SSPTC, version 3.0, 11.07.2019

06

De l'analyse à la décision

En Suisse aujourd'hui, l'analyse ciblée reste la norme — gène par gène ou panel restreint, jamais un séquençage exhaustif par défaut.

06 — LE PARCOURS

4 étapes pour arriver à la décision clinique

01

Indication

Un doute clinique : échec de la thérapie, effet indésirable, marge thérapeutique étroite.

02

Analyse labo

Extraction de l'ADN, génotypage : ce sont les 5 prochaines slides.

03

Interprétation

Le génotype brut devient un phénotype métabolique exploitable.

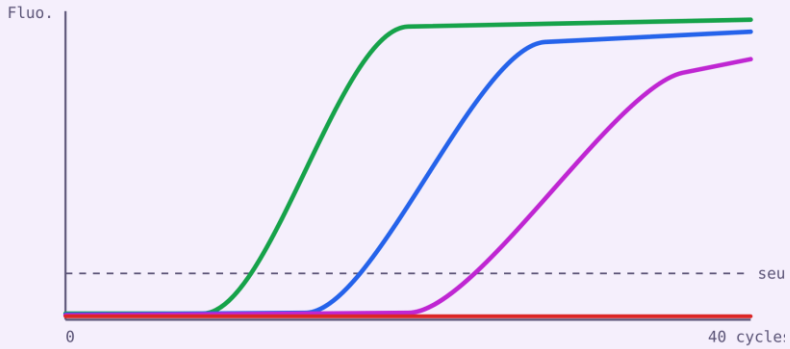
04

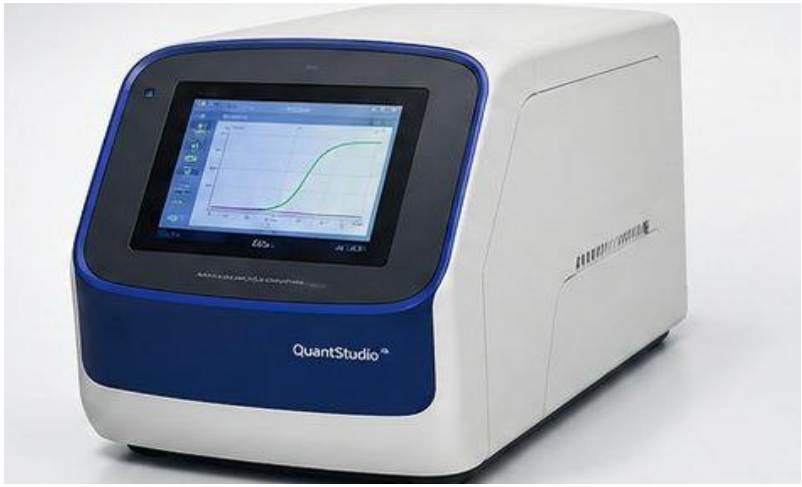
Décision

Ajustement de dose ou changement de molécule, au cas par cas.

PCR en temps réel : le réflexe du quotidien

- Sonde fluorescente spécifique d'un allèle, amplification et lecture en temps réel.
- Un run = un ou quelques variants ciblés, résultat en quelques heures, coût minime.



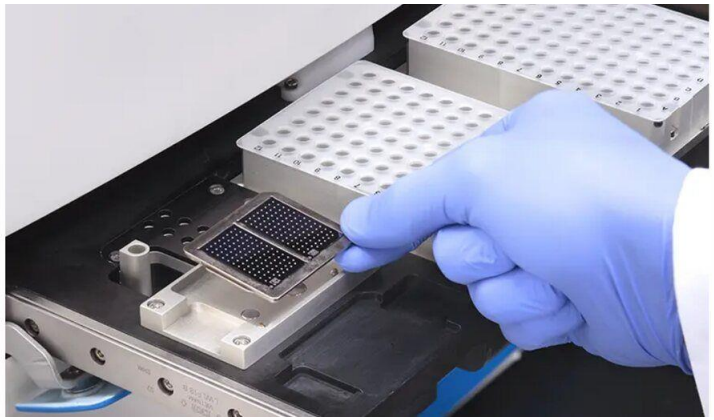


Amplification et lecture du signal en temps réel, cycle après cycle.

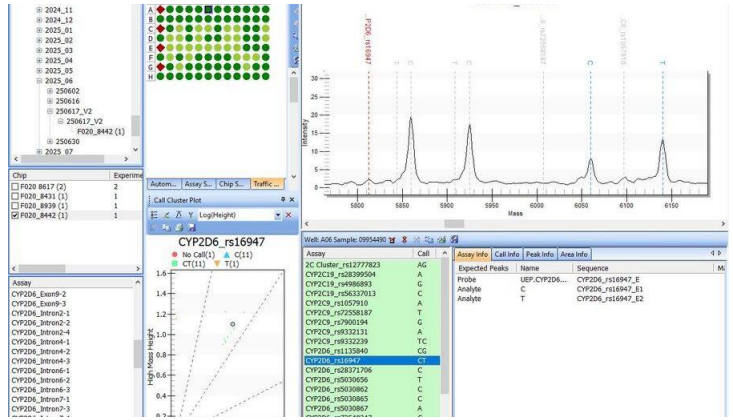
Spectrométrie de masse : un panel entier en un run



Système MassARRAY (Agena Bioscience)



Chargement de la puce SpectroCHIP®



Logiciel TyperAnalyzer : appel d'un variant CYP2D6

- De 10 à 80 gènes environ en un seul passage, selon le panel utilisé.

Source : Agena Bioscience · Korins et al., validation d'un panel MALDI-ToF, 2020

Puces et panels NGS

Puces de génotypage

Milliers de variants, plusieurs centaines de gènes couverts. Lecture optique, contenu figé, coût très bas en série.

Panel NGS ciblé

Séquençage ciblé multiplexé, quelques dizaines à une centaine de gènes selon le panel.

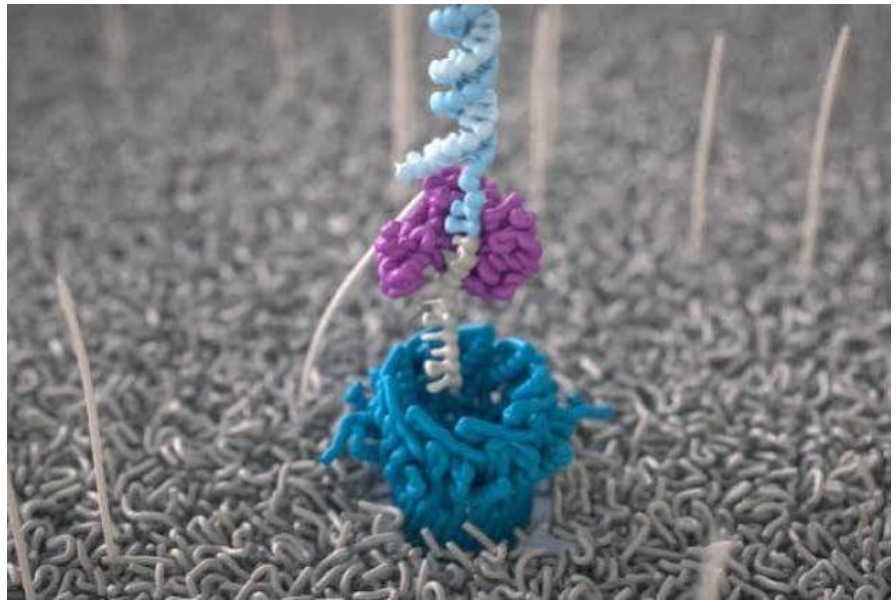


Séquenceur NGS utilisé pour les panels pharmacogénétiques ciblés.

Source : Technologies for Pharmacogenomics, a Review, Genes (MDPI), 2020

Séquençage long reads

- Utile face aux pseudogènes (ex. : CYP2D6/CYP2D7).
- Détecte les délétions, duplications et allèles hybrides.
- Phase l'allèle entier : distingue un variant sur un seul chromosome (intermédiaire) de deux allèles distincts (lent).



Le séquençage par nanopore lit le brin d'ADN en continu, sur toute sa longueur : c'est ce qui permet de phaser un allèle entier.

Source : Frontiers in Genetics, 2025 (long-read pharmacogenomics)

Quelle méthode pour quel besoin ?

Besoin clinique	Méthode	Pourquoi
Test réactif, un gène, urgence	PCR temps réel (TaqMan)	Résultat en heures, coût minime
Panel pharmacogénétique de routine (dizaines de gènes)	Spectrométrie de masse (MassARRAY)	Multiplexage élevé, robustesse clinique éprouvée
Panel pharmacogénétique de routine (dizaines de gènes)	NGS ciblé	Multiplexage élevé, robustesse clinique éprouvée
Dépistage à large échelle / population	Puce de génotypage	Coût par échantillon très bas en grande série
Gène structurellement complexe (CYP2D6…)	Séquençage long-read	Seule méthode à phaser l'allèle entier

Exemple de résultat : un compte-rendu interprété, pas un génotype brut

L'effet d'un gène ne se lit jamais seul : toujours avec l'indication clinique et le médicament prescrit.

Gène	Génotype	Phénotype prédit	Effet
CYP2C19	*1/*2	Métaboliseur intermédiaire	Métabolisme ralenti
CYP3A5	*3/*3	Non-exprimeur	Métabolisme très lent
CYP4F2	*1/*3	Métaboliseur intermédiaire	Métabolisme ralenti
OPRM1	118AG	Fonction diminuée	Efficacité réduite
POR	*1/*28	Fonction augmentée	Métabolisme rapide
SLCO1B1	*1/*5	Fonction diminuée	Efficacité réduite
VKORC1	-1639G>A	Fonction diminuée	Efficacité augmentée

Exemple réel dé-identifié : panel de 14 gènes par spectrométrie de masse — seuls les résultats significatifs sont montrés, les gènes en métabolisme normal sont omis.

Source : compte-rendu réel dé-identifié, panel pharmacogénétique 14 gènes par spectrométrie de masse (MassARRAY)

06 — STRATÉGIE DE TEST

Quand tester, et pour qui ?

Réactif, ciblé

Déclenché par une prescription précise (ex. CYP2C19 avant clopidogrel). Résultat en quelques jours — le modèle suisse actuel, liste OFSP.

Préemptif, individuel

Résultat acquis une fois pour un patient, réutilisable à vie.

Préemptif, population

Panel large, indépendant de toute prescription en cours. Financement encore émergent en Suisse (ex. Helsana PRIMEO).

Source : Peruzzi et al., Br J Clin Pharmacol, 2025 (mise en œuvre du préemptif)

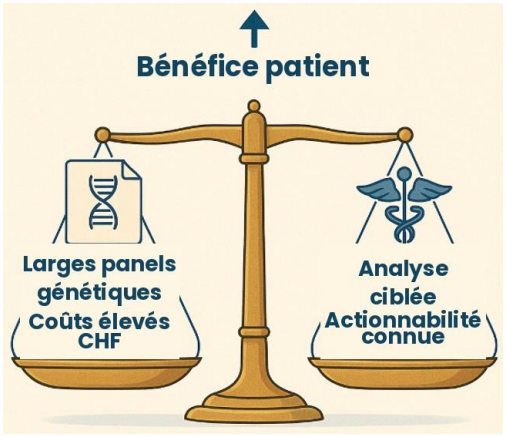
07

Regard vers demain

Le bon calibre d'analyse aujourd'hui, l'échelle qui s'ouvre demain.

CPIC, DPWG : sociétés savantes qui publient les recommandations de référence en pharmacogénétique.

Panels larges ou analyse ciblée : la vraie question est le bénéfice patient



Analyse ciblée

Actionabilité démontrée (CPIC, DPWG), remboursée aujourd'hui.

Panels larges

Coûts non remboursés, bénéfice clinique grandissant, pas encore recommandé.

07 — UN CHANGEMENT D'ÉCHELLE

De la pharmacogénétique à la pharmacogénomique



<100 SNP (pharmacogénétique) — >30 millions de paires de bases (pharmacogénomique)

D'un grain de sable à la lune : même logique, échelle radicalement différente.

Source : Académie nationale de médecine ; Wikipédia, « Pharmacogénomique »

07 — L'ÉCART, CHIFFRÉ

Un panel de 16 gènes en moyenne, un potentiel de 18'000

16 vs 18'000

gènes par panel aujourd'hui — contre le total de gènes humains jugés potentiellement actionnables.

- 217 médicaments disposent aujourd'hui d'une information pharmacogénétique actionnable (listés par la FDA et/ou CPIC) — ils représentent 18% des médicaments réellement prescrits.
- Séquençage à bas coût et bio-informatique ouvrent la voie, sans remplacer les tests ciblés d'aujourd'hui.

Source : Personalized Medicine Coalition, analyse FDA/CPIC, juillet 2024 · Moyer et al., Ann Lab Med, 2025 · panel interne, Pharmacology Group, Sonic Suisse

08

De l'interprétation à la décision thérapeutique

Un résultat génétique n'est jamais une décision en soi : il doit être interprété à la lumière du médicament, de l'indication et de la méthode utilisée.

08 — INTERPRÉTER SELON LE MÉDICAMENT (1/2)

Le même profil, trois décisions différentes selon le médicament

« Métaboliseur lent CYP2D6 » ne veut pas dire la même chose pour chaque prescription : l'interprétation dépend de ce que le gène fait à ce médicament précis.

PRODROGUE

Codéine

CYP2D6 lent → morphine jamais produite ↓ effet

→ Changer de molécule

PRODROGUE

Tamoxifène

CYP2D6 lent → moins d'endoxifène actif ↓ effet

→ Alternative ou surveillance

MOLÉCULE ACTIVE

Tricycliques

CYP2D6 lent → la molécule s'accumule ↑ risque

→ Réduire la dose

Même génotype, trois lectures différentes : tout dépend de ce que le CYP2D6 fait à ce médicament.

08 — INTERPRÉTER SELON LA MÉTHODE (2/2)

Même résultat écrit, pas forcément le même métabolisme

PATIENTE A

CYP2D6 *1/*1 — « normal »

Résultat exact : aucun variant, métabolisme réellement normal.

PATIENT B

CYP2D6 *1/*1 — « normal »

Même rapport — mais porteur d'un gène hybride CYP2D6/2D7 non recherché par le panel ciblé. Métabolisme réel : ultra-rapide ou réduit.

Pas une erreur de labo : une limite de méthode — même compte-rendu écrit, génotypes réellement différents.

LE LIEN AVEC LA PHARMACOGÉNOMIQUE

Un séquençage plus large teste aussi les variants structuraux hors du panel ciblé — de quoi changer la décision. Résultat négatif = « pas testé », pas « pas présent ».

Source : Frequency of Undetected CYP2D6 Hybrid Genes, Drug Metabolism and Disposition ; PharmVar Tutorial on CYP2D6 Structural Variation, Clin Pharmacol Ther, 2023

09 — CONCLUSION

Potentiellement toutes les spécialités — la pharmacogénétique concerne tout le monde

Les travaux actuels convergent : pharmacogénétique et pharmacogénomique changent déjà la décision thérapeutique, dans toute discipline qui prescrit — en voici quelques exemples.

Oncologie

Tamoxifène, fluoropyrimidines, irinotécan

CYP2D6 · DPYD · UGT1A1

Cardiologie

Clopidogrel, AVK, statines

CYP2C19 · CYP2C9/VKORC1 · SLCO1B1

Psychiatrie

Antidépresseurs, neuroleptiques

CYP2D6 · CYP2C19

Neurologie

Siponimod, carbamazépine

CYP2C9 · HLA-B

Infectiologie

Abacavir, éfavirenz

HLA-B · CYP2B6

Antalgie & anesthésie

Codéine, tramadol

CYP2D6

Gastro-entéro. & rhumato.

Azathioprine (MICI, maladies auto-immunes)

TPMT · NUDT15

09 — CONCLUSION

Une spécialité jeune, un enjeu pour chaque patient

Notre profil génétique est propre à chacun : il influence notre quotidien, et plus encore notre réponse aux médicaments — quelle que soit la spécialité qui prescrit.

Aujourd'hui

De nouvelles positions dans la liste des analyses permettent de tester, avec une indication clinique, potentiellement tout gène pertinent — là où seuls 5 couples étaient reconnus jusqu'ici.

Pour l'instant

Les analyses restent principalement ciblées, gène par gène ou panel restreint.

La prochaine étape, déjà proche

Coût de l'analytique en baisse, meilleure compréhension du génome et des métabolismes, besoins des nouvelles thérapies innovantes : des panels élargis pour toute la population — une approche pharmacogénomique.

MERCI DE VOTRE ATTENTION

Questions & discussion

Florent Badiqué

RÉFÉRENCES

Sources et recommandations citées

- CPIC — Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium.
- PGxRC — History of Pharmacogenetics : Motulsky (1957), Vogel (1959), Kalow (1962).
- Relling & Evans, « Pharmacogenomics in the clinic », Nature, 2015.
- McInnes et al., UK Biobank, Clinical Pharmacology & Therapeutics, 2020.
- Hodel et al., prévalence des variants actionnables, cohorte hospitalière suisse, Clinical and Translational Science, 2024.
- Wittwer et al., utilisation de médicaments PGx en Suisse, base Helsana, Pharmacogenomics and Personalized Medicine, 2022.
- Wittwer et al., dépistage pharmacogénétique en ambulatoire en Suisse, données Helsana, Drug Safety, 2025.
- Esteves, Rueff & Kranendonk, rôle central du CYP450, Journal of Xenobiotics, 2021.
- Illing et al., répertoire de peptides du soi modifié par l'abacavir, Nature, 2012.
- Yun et al., interaction directe HLA-B/carbamazépine, J. Allergy and Clinical Immunology, 2011.
- Dépistage des variants BCHE, blocage neuromusculaire prolongé sous succinylcholine, PGPM, 2020.
- Li & Bluth, pharmacogénomique des enzymes et transporteurs, PGPM, 2011.
- Klomp et al., phénoconversion du métabolisme des CYP450, revue systématique, JCM, 2020.
- Fréquence des gènes hybrides CYP2D6 non détectés, Drug Metabolism and Disposition.
- Turner et al., PharmVar — variation structurale du CYP2D6, CPT, 2023.
- Gaedigk et al., recommandations conjointes AMP/CAP/DPWG/ESPT pour le génotypage CYP2D6, JMD, 2021.
- IA et multi-omique en pharmacogénomique, Mayo Clinic Proceedings: Digital Health, 2025.
- Stargazer — appel d'allèles à partir du séquençage NGS, Genetics in Medicine, 2019.
- Mallal et al., PREDICT-1, NEJM, 2008.
- Siponimod & CYP2C9, Medical Genetics Summaries, NCBI.
- Swen et al., essai PREPARE, The Lancet, 2023.
- Magavern et al., pharmacogenetics & pharmacovigilance au Royaume-Uni, PLOS Medicine, 2025.
- Beeler et al., hospitalisations liées aux ADR en Suisse 2012–2019, Drug Safety, 2023.
- Laroche et al., fardeau économique des hospitalisations pour EIM en France, IATROSTAT-ECO, BJCP, 2025.
- OFSP — liste des analyses (LA), annexe 3 OPAS.
- SSPT/SSCPT (SGKPT) — liste des couples gène-médicament.
- Jeiziner et al., Swiss drug labels, Pharmacogenomics Journal, 2020.
- Moyer et al., Annals of Laboratory Medicine, 2025.
- Helsana, brochure produits & prestations 2025/26 (test pharmacogénétique, assurance complémentaire PRIMEO).
- Leveraging long-read sequencing for pharmacogenomic testing, Frontiers in Genetics, 2025.
- Peruzzi et al., mise en œuvre du panel préemptif, British Journal of Clinical Pharmacology, 2025.
- SPHN — Swiss Personalized Health Network.
- Pharmacogénomique, Wikipédia (d'après Académie nationale de médecine).

Contenu à visée pédagogique — vérifier CPIC / DPWG / SSPT et la liste OFSP en vigueur.

ANNEXE — SLIDE OPTIONNELLE (QUESTIONS / DISCUSSION)

Neuf couples gène–médicament à connaître

Gène	Médicament(s)	Impact clinique	Niveau de preuve
CYP2C19	Clopidogrel, IPP	Échec antiplaquettaire	CPIC A
CYP2D6	Codéine, tramadol, tamoxifène	Sur/sous-dosage	CPIC A
CYP2C9+VKORC1	Warfarine (AVK)	Dose initiale	CPIC A
CYP2C9	Siponimod (SEP)	Dose ÷2 si IM ; CI si *3/*3	Obligatoire
DPYD	5-FU, capécitabine	Toxicité sévère à létale	Recommandé
TPMT/NUDT15	Azathioprine, 6-MP	Myélotoxicité sévère	CPIC A
UGT1A1	Irinotécan	Neutropénie sévère	CPIC A
HLA-B*57:01	Abacavir	Hypersensibilité sévère	Obligatoire
HLA-B*15:02	Carbamazépine	Stevens-Johnson / NET	Ciblé

CPIC A : recommandation de grade A (preuve forte) du Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium.

Niveaux de preuve : CPIC · DPWG

ANNEXE — SLIDE OPTIONNELLE (QUESTIONS / DISCUSSION)

Le génotype ne prédit pas toujours le métabolisme du jour

Le résultat génétique est stable à vie. L'activité enzymatique réelle varie selon ce que le patient prend au même moment : la phénoconversion.

37%

des patients en cancer avancé, génétiquement normaux pour CYP2C19, se comportent en réalité comme métaboliseurs lents (inflammation, interactions).

38%

des patients âgés génétiquement normaux pour CYP2C19 montrent la même conversion, liée à la polymédication.

Un inhibiteur, une inflammation ou une insuffisance hépatique peut transformer transitoirement un métaboliseur normal génétique en métaboliseur lent phénotypique : le génotype dit ce qui est possible, le contexte clinique dit ce qui se passe réellement.

Source : Klomp et al., Phenoconversion of Cytochrome P450 Metabolism — A Systematic Review, Journal of Clinical Medicine, 2020

ANNEXE — SLIDE OPTIONNELLE (QUESTIONS / DISCUSSION)

L'intelligence artificielle change déjà l'interprétation

Les outils algorithmiques comblent une partie des limites qu'on vient de voir — sans remplacer le jugement clinique.

Appel d'allèles assisté

Des logiciels comme Stargazer modélisent, depuis le séquençage complet, les variants structuraux du CYP2D6 — manqués par un panel ciblé classique.

Aide à la décision augmentée

Modèles multi-omiques pour affiner la réponse prédite ; premiers assistants LLM pour interroger les guidelines CPIC/DPWG en langage naturel (PGxQA, 2025).

Prudence de mise

Plus de 80% des données d'entraînement viennent de populations européennes ou est-asiatiques : un modèle de dosage de warfarine a déjà produit des doses incorrectes chez des patients d'ascendance africaine.

L'IA aide à lire un génome plus complexe — elle ne remplace pas la question clinique : qu'est-ce que ce résultat change pour ce patient, avec ce médicament, aujourd'hui ?

Source : Artificial Intelligence and Multi-Omics in Pharmacogenomics — A New Era of Precision Medicine, Mayo Clinic Proceedings: Digital Health, 2025 ; Stargazer, Genetics in Medicine, 2019