

Intolérance aux statines

Traitement par statines personnalisé et optimisé grâce au génotypage *SLCO1B1*

**labor
team**

! L'essentiel en bref

La réduction du taux de cholestérol est une étape importante dans la prévention des maladies cardiovasculaires. Les statines sont un groupe de médicaments pouvant jouer un rôle précieux dans ce processus en réduisant la production de cholestérol dans le foie. Bien que les statines soient généralement bien tolérées, des effets secondaires peuvent parfois se produire comme des douleurs musculaires ou une faiblesse musculaire. Le génotypage *SLCO1B1* permet de personnaliser le traitement et d'adapter la dose de manière individuelle, de réduire les effets secondaires indésirables et d'optimiser l'efficacité du traitement.

Ce test peut être proposé si un traitement par statines est envisagé pour abaisser le taux de cholestérol, s'il existe des antécédents familiaux ou si le patient prend déjà des statines et que des effets secondaires apparaissent.

De nos jours, les maladies cardiovasculaires font partie des principaux risques pour la santé et le contrôle du cholestérol joue un rôle crucial dans la prévention. Les statines sont des médicaments largement utilisés dans le traitement de l'hypercholestérolémie, toutefois tout le monde ne réagit pas de la même façon au traitement.

Notre test génétique visant à étudier le génotype du gène *SLCO1B1* est un moyen innovant d'individualiser le traitement par statines et d'en maximiser la tolérance. Cette brochure explique comment le génotypage *SLCO1B1* peut contribuer à améliorer la sécurité et l'efficacité du traitement par statines, à minimiser les effets secondaires et à ajuster le traitement avec précision.



Problèmes musculaires liés au traitement par statines

Les statines sont une classe de médicaments principalement connus comme étant des inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase. Elles sont principalement utilisées dans la régulation du métabolisme du cholestérol dans l'organisme. Elles agissent en inhibant l'HMG-CoA réductase, l'enzyme impliquée dans la synthèse hépatique du cholestérol. Cela entraîne une diminution de la production de cholestérol et une augmentation de l'absorption du cholestérol LDL présent dans le sang.

L'utilisation de statines peut avoir des effets secondaires même si la plupart des gens tolèrent bien ces médicaments. Les effets secondaires les plus fréquents des statines sont des atteintes musculaires (douleurs et faiblesse musculaires), également connues sous le nom de SMAS. Les SMAS, symptômes musculaires associés aux statines (en anglais SAMS « Statin-Associated Muscle Symptoms »), comprennent des symptômes tels que des douleurs musculaires, une faiblesse musculaire, une rigidité musculaire ou des lésions musculaires. Les chiffres concernant la fréquence des symptômes musculaires dans le traitement par statines sont variables et vont de 7 à 29 %. [1]

Causes génétiques des SMAS

Certaines personnes peuvent être plus sensibles aux douleurs musculaires induites par les statines en raison de leur prédisposition génétique (polymorphisme du gène *SLCO1B1*). Le gène *SLCO1B1* est un gène codant pour le transporteur hépatique OATP1B1 (organic anion transporting polypeptide 1B1). Ce transporteur joue un rôle important dans l'absorption de différentes substances, y compris des statines, dans les cellules hépatiques. Certains variants génétiques du gène *SLCO1B1* peuvent entraîner une dégradation plus lente des statines et la persistance de concentrations plus élevées de ces médicaments dans l'organisme. Cela peut augmenter le risque de douleurs musculaires et d'autres effets secondaires. [2]



Le variant génétique le plus connu est *SLCO1B1**5 (rs4149056, c.521T>C, Val174Ala). Les personnes porteuses de cette variante peuvent avoir une capacité réduite d'absorption hépatique des statines, ce qui peut conduire à des concentrations sanguines de statines plus élevées. Par rapport aux personnes ne présentant pas ce variant du gène (génotype TT), les porteurs hétérozygotes (TC) présentent un risque 4,5 fois plus élevé de SMAS, tandis que les porteurs homozygotes (CC) ont, eux, un risque 17 fois plus élevé. [3]

Méthode de mesure

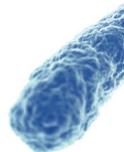
Après l'isolement automatisé de l'ADN génomique humain, une partie du gène *SLCO1B1* est spécifiquement amplifiée par PCR, puis la constellation d'allèles est déterminée à l'aide de l'analyse des courbes de fusion.

Dans quels cas faut-il effectuer l'analyse ?

Le génotypage du gène *SLCO1B1* peut être utile dans certaines situations pour évaluer plus précisément le risque individuel de douleurs musculaires liées aux statines et pour mieux individualiser le traitement par statines.

Voici quelques situations dans lesquelles le génotypage du gène *SLCO1B1* peut être envisagé :

- Symptômes : si une personne a déjà présenté des douleurs musculaires ou une faiblesse musculaire sous traitement par statines, un génotypage du gène *SLCO1B1* peut aider à déterminer si des facteurs génétiques sont éventuellement en cause.
- Antécédents familiaux : s'il existe des cas de symptômes musculaires induits par les statines dans la famille, un génotypage du gène *SLCO1B1* peut permettre de mieux évaluer le risque individuel.
- Risque accru : les personnes présentant certains facteurs de risque, comme un traitement par statines fortement dosé, la prise de médicaments inhibant la dégradation des statines dans le foie ou des antécédents de maladie hépatique, peuvent présenter un risque accru de douleurs



musculaires induites par les statines. Dans ce type de cas, le génotypage peut aider à évaluer le risque et à ajuster le traitement.

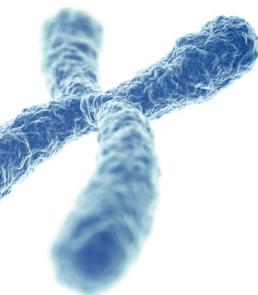
- Au début d'un traitement par statines : le génotypage peut permettre de déterminer le type de statine le mieux adapté et le bon dosage.

Informations fournies par les résultats

Selon la constellation génotypique, le rapport d'analyse de laboratoire sera commenté différemment. Les résultats de laboratoire vous donneront les informations suivantes sur les trois constellations possibles:

- Génotype TT : rien n'indique une réduction de l'élimination des statines d'origine génétique ; pas d'indication pour une réduction de la dose.
- Génotype TC (porteurs hétérozygotes) : un porteur hétérozygote présente un variant génétique de *SLCO1B1* associé à une activité de transport diminuée. Risque accru d'effets secondaires musculaires sous simvastatine/atorvastatine/pravastatine. Il est recommandé d'éviter la dose maximale de 80 mg. En l'absence de réponse au traitement sous des doses plus faibles, il est recommandé de passer à une autre statine (voir la ligne directrice).
- Génotype CC (porteurs homozygotes) : un porteur homozygote présente un variant génétique associé à une activité de transport réduite. Risque fortement accru d'effets secondaires musculaires sous simvastatine/atorvastatine/pravastatine. Il est recommandé d'éviter les dose ≥ 40 mg. En l'absence de réponse au traitement sous des doses plus faibles, il est recommandé de passer à une autre statine (voir la ligne directrice).

Les effets du polymorphisme du gène *SLCO1B1* sur les concentrations plasmatiques des statines ne sont pas les mêmes pour tous les principes actifs : la simvastatine est



associée à l'effet le plus important, suivie de l'atorvastatine, de la pravastatine, de la rosuvastatine et enfin de la fluvastatine, qui présente l'impact le plus faible. [4,5]

Pour obtenir la liste des directives cliniques actuelles et des informations sur les médicaments pour lesquels le génotype *SLCO1B1* est pertinent, ainsi que des aides à l'interprétation des résultats des tests, veuillez consulter le site <https://www.pharmgkb.org/gene/PA134865839>.

Numéro de profil	90640, commande y compris déclaration de consentement*
Prix	CHF 138.60, prestation obligatoire**
Matériel	Sang EDTA, 1 ml
Durée de l'analyse	2 jours

*Avant d'effectuer un diagnostic génétique, il est nécessaire que la patiente ou le patient bénéficie d'un conseil génétique et reçoive des informations complètes sur la procédure. En outre, une déclaration de consentement écrite pour les analyses génétiques doit être fournie conformément à la loi sur l'analyse génétique humaine (LAGH) en vigueur.

**Selon la liste d'analyses de l'OFSP et la liste de la SSPTC, la prise en charge des coûts par la caisse maladie est soumise aux limitations suivantes: [6,7]

- 1) Uniquement en cas d'indication d'administration d'un médicament ou en cas de survenue d'un effet secondaire médicamenteux ou d'une baisse ou absence d'efficacité lors d'un traitement par un médicament pour lequel il existe un lien scientifiquement établi entre des effets indésirables médicamenteux significatifs (y compris des effets toxiques) ou une baisse ou absence d'efficacité thérapeutique et les mutations génétiques étudiées.
- 2) Uniquement si les mutations génétiques recherchées ne servent pas à établir un diagnostic, à rechercher une prédisposition à une maladie génétique ou à effectuer un typage HLA (typage tissulaire), sans lien avec l'administration du médicament.
- 3) Prescription de l'analyse par tous les médecins, indépendamment de leur titre de formation postgrade, conformément à la « Liste de la Société Suisse de Pharmacologie et Toxicologie Cliniques (SSPTC) des analyses pharmacogénétiques courantes que peuvent prescrire tous les médecins sans distinction du titre de spécialité », version 3.0 du 11.07.2019 (www.bag.admin.ch/ref).
- 4) Pour les médicaments qui ne figurent pas sur la liste de la SSPTC, prescription de l'analyse uniquement par des médecins titulaires d'un titre postgrade fédéral en pharmacologie et toxicologie cliniques selon la loi fédérale du 23 juin 2006 sur les professions médicales universitaires (Loi sur les professions médicales, LPMéd ; RS 811.11).



Bibliographie

- (1) Tuteja S, Rader D. SLCO1B1 and statin therapy. Getting the GIST of pharmacogenetic testing, *Circ Genom Precis Med*. 2018;11/9:e002320. <https://doi.org/10.1161/CIRCGEN.118.002320>
- (2) Pasanen M K, Neuvonen M, Neuvonen P J, Niemi M. SLCO1B1 polymorphism markedly affects the pharmacokinetics of simvastatin acid. *Pharmacogenetics and genomics*. 2006;16/12:873–879. <https://doi.org/10.1097/01.fpc.0000230416.82349.90>
- (3) Search Collaborative Group. Link E, Parish S, Armitage J, Bowman L, Heath S, Matsuda F, Gut I, Lathrop M, Collins R. SLCO1B1 variants and statin-induced myopathy - a genomewide study. *The New England Journal of Medicine*. 2008;359:789-799.
- (4) Niemi M, Pasanen M K, Neuvonen P J. Organic anion transporting polypeptide 1B1: a genetically polymorphic transporter of major importance for hepatic drug uptake. *Pharmacological reviews*. 2011;63/1:157-181. <https://doi.org/10.1124/pr.110.002857>
- (5) Niemi M. Transporter pharmacogenetics and statin toxicity. *Clinical pharmacology and therapeutics*. 2010;87/1:130-133. <https://doi.org/10.1038/clpt.2009.197>
- (6) OFSP, Liste des analyses, édition du 1^{er} novembre 2023 (2023, 21.11). <https://www.bag.admin.ch/bag/fr/home/versicherungen/krankenversicherung/krankenversicherung-leistungen-tarife/Analysenliste.html>
- (7) OFSP, Liste des analyses pharmacogénétiques courantes, version 3.0 du 11.07.2019 (2023, 21.11.): <https://www.bag.admin.ch/bag/fr/home/gesetze-und-bewilligungen/gesetzgebung/gesetzgebung-versicherungen/gesetzgebung-krankenversicherung/kvg/referenzdokumente-zur-klv-und-deren-anhaenge.html>





labor team w ag

Blumeneggstrasse 55
9403 Goldach
+41 71 844 45 45
info@team-w.ch
www.laborteam.ch