

Un test pharmacogénétique pour réduire les effets indésirables médicamenteux?
Prof. Caroline Samer, pharmacologie et toxicologie clinique

Certains patients peuvent déjà répondre à cette question, comme on a pu le voir dans un jeu télévisé allemand, qui mentionne justement [l'étude du jour](#).

La pharmacogénétique c'est l'étude de l'influence des variations génétiques sur la réponse médicamenteuse.

Il y a environ 20 gènes dont les variants ont un impact sur plus de 100 médicaments. Cela concerne 20% des patients aux USA, et couvre de nombreuses spécialités.

L'impact peut être énorme, puisque 50% des patients > 65ans vus dans la prochaine année pourraient bénéficier d'une adaptation génétique de leurs dosages.

Médicaments	Fréquence du polymorphisme	Risque
codéine	CYP2D6 (20%)	Inefficacité/ toxicité
statines	SLCO1B1 (1-15%)	Myopathies
clopidogrel	CYP2C19 (7-10%)	Réduction efficacité
acénocoumarol warfarine	VKORC1 (30%) CYP2C9 (3-20%)	Saignements
tacrolimus	CYP3A5 (20%)	50% réduction dose initiale
azathioprine et 6MP	TPMT (6%)	Myélotoxicité

[Une étude](#) sur plus de 10'000 patients montre que 91% des patients sont porteurs d'au moins un des variants mentionnés dans ce tableau.

Les recommandations pharmacogénétiques ne sont pas triviales. Pour un métaboliseur rapide, une dose de venlafaxine devrait être doublée, alors qu'elle devrait être diminuée à 20% chez un métaboliseur lent.

[PharmGKB](#) est un site qui rassemble toutes les recommandations pharmacogénétiques, et c'est justement leur consortium Hollandais qui est à l'origine de l'étude du jour.

Elle est financée à hauteur de 15 mio d'euros par Horizon 2020 et se passe dans 7 pays européens et divers types de centres; hospitaliers, communautaires, pharmacies.

Inclusion: > 18ans, 1ère prescription d'un médicament index (12 derniers mois)

Exclusion: tests génétiques antérieurs pour le médicament index, moins de 7j de traitement, insuffisance rénale ou hépatique sévère

42 médicaments index sont inclus → analgésiques, AVK, statines, anti-épileptiques, antipsychotiques, anticancéreux....

Il y a un plafonnement de recrutement à 10% des patients sous un médicament.

Intervention: Prescription guidée par le génotype sur la base d'un panel pharmacogénétique de 12 gènes (50 variants) comparés aux soins standards.

Issue primaire: Effets indésirables médicamenteux (**EIMs**), cliniquement pertinents et causals dans les 12 semaines de suivi.

→ contact téléphonique à 0,4,12 semaines pour un questionnaire avec une infirmière, et auto-évaluation en ligne à 2 et 8 semaines.

Les EIMs sont évalués par des pharmacologues en termes de sévérité et de causalité, et seuls les effets indésirables sévères et cliniquement pertinents sont inclus.

Résultats

Entre Mars 2017 et Juin 2020, 41 000 patients sont évalués, 7000 sont inclus, 3'300 intègrent le groupe pharmacogénétique et 3600 le groupe de soins standards.

Caractéristiques des patients

L'âge médian est de 58 ans, peu de différence entre les deux groupes, bien qu'il y a une différence dans le nombre de co-médications.

93.5% des patients sont porteurs d'au moins un variant génétique, jusqu'à 7 variants, dont ¼ avec 3 variants.

25.2% des patients sont porteurs d'un variant actionnable: Porteur d'un variant génétique qui nécessiterait une adaptation de leur traitement.

Drug	% of patients using drug	Frequency (n)	Actionable (n)	Percentage
Atorvastatin	10%	716	204	28.5%
Clopidrogel	8.9%	619	172	27.8%
Tacrolimus	6.8%	472	56	11.9%
Simvastatin	6.3%	435	132	30.3%
Capecitabine	5.9%	410	14	3.4%
Sertraline	5.8%	403	122	30.3%
Tramadol	5.5%	379	183	48.3%

A droite, *percentage*: % de patients avec un variant actionnable.

28,5 % des patients sous atorvastatine ont un variant qui met à risque pour une toxicité.

L'issue primaire montre plus de 10 000 évènements chez 3300 patients. Après évaluation de la causalité et de la sévérité, ils passent à 3096 évènements chez 1563 patients.

L'analyse primaire est faite uniquement chez les patients avec un variant actionnable et trouve 29% d'effets indésirable dans le groupe contrôle contre 21% dans le groupe intervention, soit un odds ratio de 0.7

L'analyse chez tous les patients montre les mêmes résultats.

[Anne Holbrook](#) commente l'étude dans les annales de la médecine interne, et trouve un NNT de 15 (12 à 22).

Limitations

- essai ouvert et pragmatique de mise en oeuvre:
 - biais de suivi et d'évaluation pas exclus
 - Limité à la 1ère prescription, résultats de test génétique dans les 7j
 - Recommandations pharmacogénétiques sont suivies à la discrétion du prescripteur (70% des cas suivis)
 - Évolution des recommandations pharmacogénétiques durant les 4 années d'étude (p.e. oxycodone)
- Plus de perdus de vue dans le groupe intervention
- EIMs auto-déclarés mais pas objectivés et leur Causalité est évaluée sans aveugle
- Ne reflète pas la vraie vie à cause du plafonnement à 10%
- Pas de prise en compte des interactions médicamenteuses et pas d'analyse d'efficacité des traitements.

Forces

- 1ère étude montrant la faisabilité de l'utilisation clinique d'un panel pharmacogénétique de manière préemptive
- Englobe une diversité de systèmes de santé en Europe et un large éventail de spécialités.

Les tests pharmacogénétiques sont remboursés en suisse depuis 2017, pour tout médicaments qui se trouve dans la liste de la société suisse de pharmacologie: abacavir, carbamazépine, 6-mercaptopurine, azathioprine, 5-FU, capecitabine, irinotecan.

Tous les autres examens pharmacogénétiques doivent être prescrits par un pharmacologue... qui peuvent être contactés au 022 372 99 23 (consultations sur RDV). Les patients reçoivent une carte avec leur profil pharmacogénétique.

Pour en savoir plus, un [MOOC](#) est disponible sur la plateforme coursera.

