

Pharmacogénomique et aide à la prescription médicamenteuse

Dr EVRIM JACCARD^a, Dre CLAIRE REDIN^b, Pr FRANÇOIS GIRARDIN^c, Pr GÉRARD WAEBER^d, Pr JACQUES FELLAY^b et Pr PETER VOLLENWEIDER^a

Rev Med Suisse 2020; 16: 2259-63

Suite aux progrès de la pharmacogénomique (PGx), le paradigme qui veut qu'une dose unique d'un médicament soit extrapolée à l'ensemble d'une population est appelé à évoluer. Une personnalisation de la prescription médicamenteuse en fonction de déterminants génomiques individuels permettrait d'augmenter l'efficacité et la tolérance aux traitements. En Suisse, tout médecin peut réaliser des tests PGx validés pour cinq médicaments actionnables qui sont: l'abacavir, la carbamazépine, les thiopurines (azathioprine), les fluoropyrimidines (5-fluoro-uracile, capecitabine) et l'irinotécan. Une telle approche présuppose que les données PGx soient partagées avec des cliniciens formés et que des outils d'aide à la prescription puissent les orienter.

Pharmacogenomics: a toolbox to improve drug prescription

As a result of advances in pharmacogenomics (PGx), the paradigm that a single dose of a drug is extrapolated to an entire population is set to change. Personalising drug prescriptions according to individual genomic determinants would make it possible to increase the effectiveness and tolerance of treatments. In Switzerland, any doctor can prescribe validated PGx tests for five actionable drugs: abacavir, carbamazepine, thiopurines [azathioprine], fluoropyrimidines [5-FU, capecitabine] and irinotecan. Such an approach presupposes that PGx data are shared with trained clinicians and that prescribing aids can guide them.

INTRODUCTION

Le séquençage du génome humain, qui s'est achevé en 2003, a permis d'intégrer une nouvelle dimension de thérapeutique de précision à la médecine clinique. La génomique consiste à intégrer les informations obtenues du génome de l'individu dans sa prise en charge clinique. Son champ d'application s'élargit significativement, y compris en prévention primaire pour la stratification du risque de développer une maladie, dans le domaine de l'oncologie et la prise en charge ciblée des maladies rares, ou encore pour augmenter la sécurité et l'efficacité des prescriptions médicamenteuses.¹ Ce dernier aspect revêt une importance particulière puisque les effets indésirables médicamenteux (EIM) représentent une importante cause d'admission aux urgences (5-10% en Suisse comme à l'étranger) et de mortalité intrahospitalière (5^e cause aux États-Unis entre 1990 et 2010).¹⁻³

^aService de médecine interne, Département de médecine, CHUV, 1011 Lausanne,

^bUnité de médecine de précision, Département des laboratoires, CHUV,

1010 Lausanne, ^cService de pharmacologie clinique, Département de médecine,

CHUV, 1011 Lausanne, ^dDépartement de médecine, CHUV, 1011 Lausanne

evrim.jaccard@chuv.ch | peter.vollenweider@chuv.ch

claire.redin@chuv.ch | jacques.fellay@chuv.ch

francois.girardin@chuv.ch | gerard.waeber@chuv.ch

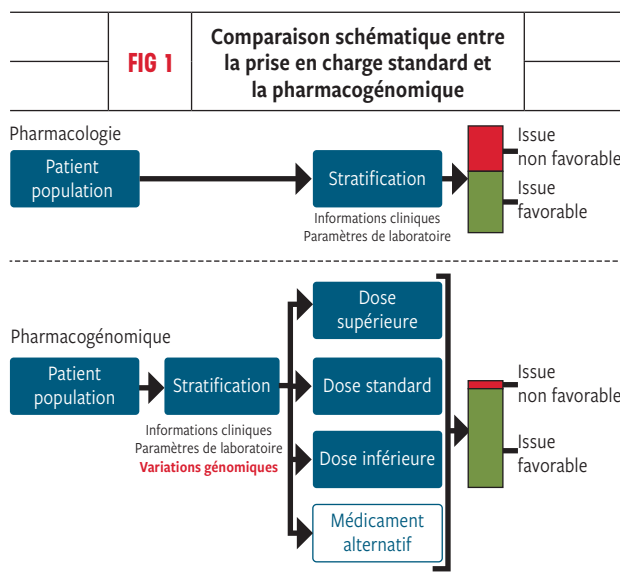
La PGx (abréviation utilisée dans cet article pour désigner indifféremment la pharmacogénétique et la pharmacogénomique) repose sur l'utilisation d'informations tirées du génome afin d'individualiser la prescription médicamenteuse dans le but d'augmenter la proportion de patients qui prennent le bon médicament, à la bonne dose, prescrit au bon patient, en minimisant les EIM et en optimisant l'utilisation des ressources disponibles (avec comme indicateur de performance le ratio différentiel de coût-efficacité ou Incremental Cost-Effectiveness Ratio (ICER)) (figure 1).⁴

VIGNETTE CLINIQUE

Une jeune femme adoptée d'origine cambodgienne se rend dans un centre d'urgences en raison de brûlures mictionnelles où une infection urinaire basse est diagnostiquée. Les informations figurant dans son dossier sont intégrées dans le système informatisé de l'hôpital. Y figure l'information sur un variant dans le gène codant pour la glucose-6-phosphate déshydrogénase (G6PD) responsable d'une diminution marquée de l'activité de cette enzyme (60% de l'activité normale). Ce variant avait été mis en évidence lors d'une analyse génomique effectuée chez 23andMe afin de retrouver ses parents biologiques, puis confirmé par un test ciblé. Lorsque le médecin urgentiste suggère un traitement de nitrofurantoïne (Furadantine) dans le système de prescription de l'hôpital, il reçoit une alerte disant que le traitement choisi est contre-indiqué chez les personnes avec déficit en G6PD. Le système redirige le médecin vers une liste de traitements contre-indiqués parmi lesquels figurent également le triméthoprim et le sulfaméthoxazole (Bactrim). Un traitement de fosfomycine (Monuril) est prescrit comme alternative.

IMPORTANCE DE LA PHARMACOGÉNOMIQUE/ PHARMACOGÉNÉTIQUE

Les recommandations de dosage pour un médicament donné sont typiquement dérivées de la réponse moyenne, mesurée dans une population sélectionnée lors d'essais cliniques. Il y a toutefois une grande variabilité interindividuelle dans la réponse aux traitements allant d'une absence totale d'effet à une réponse exagérée, voire une overdose (par exemple codéine chez une mère allaitante et intoxication mortelle chez le nouveau-né qui est métaboliseur ultrarapide de la codéine en morphine avec dépression respiratoire).⁵ Étant donné que les facteurs génétiques sont responsables d'une fraction significative de la variabilité interindividuelle dans la réponse aux médicaments, la PGx est une opportunité pour améliorer l'utilité, la sécurité, optimiser l'adéquation et l'efficacité des traitements.⁴ Les variants génétiques influencent les méca-



(Adaptée de réf. 4).

nismes d'action aussi bien pharmacodynamiques que pharmacocinétiques, comme la bioactivation, la métabolisation, l'élimination et ces variants sont retrouvés dans des gènes codant pour des enzymes clés, tels thiopurine méthyltransférase (TPMT) et nudix hydrolase 15 (NUDT15) pour l'azathioprine ou le cytochrome P450 2D6 (CYP2D6) (métabolisation de la plupart des antipsychotiques, antidépresseurs, bêtabloquants, de l'hydrocodone, l'oxycodone, et bioactivation de prodrogues comme la codéine ou le tamoxifène).

L'une des idées préconçues sur les tests pharmacogénétiques est qu'ils concernent avant tout des médicaments rares et coûteux, comme ceux utilisés dans le traitement du cancer. Cependant, des études récentes, effectuées respectivement chez > 7 millions de vétérans américains et > 44000 participants de la biobanque estonienne, démontrent le contraire: dans les deux études, plus de 99% des individus étaient porteurs d'au moins un variant actionnable;^{6,7} > 50% des vétérans avaient reçu au moins un médicament «à risque» pour lequel le niveau d'évidence en faveur de son actionnabilité est élevé, et > 10%, trois médicaments ou plus.⁷ Une étude danoise relevait que 25% des médicaments qui avaient été prescrits à sa population en 2017 en ambulatoire étaient actionnables, un chiffre allant jusqu'à 62% chez les 45 à 79 ans.⁸ Le **tableau 1** définit quelques termes et notions élémentaires.

PHARMACOGÉNOMIQUE/PHARMACOGÉNÉTIQUE: ÉTAT DES LIEUX

Les tests génétiques sont utilisés depuis une vingtaine d'années pour anticiper la propension individuelle aux effets indésirables graves dans un certain nombre de situations emblématiques: 1) porteurs de variants dans les gènes *Ryanodine Receptor 1* (RYR1) et *Calcium Voltage-Gated Channel Subunit Alpha1 S* (CACNA1S) qui sont à risque accru d'hyperthermie maligne lorsqu'ils sont exposés à des anesthésiques inhalés ou à la succinylcholin; 2) porteurs de variants réduisant la fonction de la G6PD (cf. vignette clinique) qui ont une haute incidence d'anémie hémolytique lorsqu'ils sont exposés à

TABLEAU 1	Lexique des termes clés pour comprendre la pharmacogénomique/ pharmacogénétique
------------------	--

IMG: interaction médicament-gène; PC: pharmacocinétique; PD: pharmacodynamique; PGx: pharmacogénomique/pharmacogénétique.

- **Variant**: position variable du génome pouvant ou non être associé à une pathologie
- **Actionnabilité**: probabilité d'effet clinique consécutif au choix du traitement ou à une adaptation de sa dose en fonction de l'effet pharmacologique d'un variant
- **Pharmacocinétique (PC)**: variabilité dans l'absorption, la distribution, le métabolisme et l'élimination d'un médicament
- **Pharmacodynamique (PD)**: variabilité dans l'action du médicament non attribuable à des différences de PC (par exemple: changement de l'affinité du médicament pour son récepteur)
- **Pharmacogène**: gène dont on a constaté qu'il jouait un rôle dans la PC, la PD, ou les deux aspects de la réponse aux médicaments
- **Variant PGx actionnable**: variant génétique influençant la PC ou la PD d'un ou de plusieurs médicaments
- **Médicament actionnable**: médicament dont la PD ou la PC sont influencées par un ou plusieurs variants et pour lequel un ajustement de dose pourrait être nécessaire (quand il ne faut pas considérer un traitement alternatif)
- **Interaction médicament-gène (IMG)**: interaction entre un médicament et le produit d'un gène (par exemple sa protéine) menant à des altérations de sa PC/PD
- **Test PGx préemptif**: réalisation prospective, donc précédant la prescription d'un médicament à risque, d'un test PGx
- **Test PGx réactif**: réalisation a posteriori d'un test PGx chez des patients, une fois la prescription pour un médicament à risque établie

certaines médicaments dont la rasburicase, certains antimallergiques ou antibiotiques et 3) porteurs de HLA-B*57:01 qui ont un risque élevé de développer une réaction d'hypersensibilité sévère à l'abacavir.⁹ En raison de l'explosion du nombre d'interactions médicament-gène (IMG) rapportées, plusieurs initiatives visant à faciliter l'adoption de la PGx en clinique et/ou orienter les cliniciens ont vu le jour (**tableau 2**) et mené à la création de registres pour les organiser. Parmi les registres les plus complets, on peut citer ceux du «Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium» (CPIC: cpicpgx.org/genes-drugs/), du Dutch Pharmacogenetics Working Group (DPWG), ainsi que la Pharmacogenomics Knowledge Base (PharmGKB) (www.pharmgkb.org/) maintenus par l'université de Stanford. À titre d'exemple, le site PharmGKB recense 83 médicaments associés à des IMG, et pour lesquels des directives claires ont été édictées par les sociétés savantes (CPIC ou DPWG par exemple). Le **tableau 3** regroupe quelques médicaments actionnables fréquemment prescrits pour lesquels des directives cliniques existent.

L'adoption à plus large échelle de la PGx est fortement dépendante de trois éléments clés complémentaires, soit: 1) l'accumulation d'évidences scientifiques démontrant son utilité clinique; 2) la disponibilité des résultats des tests PGx, idéalement de manière préemptive plutôt que réactive¹⁰ et 3) un rapport coût-efficacité acceptable comparant la prise en charge habituelle (standard of care) à la nouvelle approche pharmacogénomique, justifiant la prise en charge de ces tests par l'assurance maladie de base (LAMal).

PHARMACOGÉNOMIQUE/PHARMACOGÉNÉTIQUE: ENJEUX ET BARRIÈRES

Ces dernières années, l'adoption de la PGx en clinique est restée relativement anecdotique. Les raisons sont multiples

**PREMIER ET SEUL ANALOGUE
DU GLP-1 ORAL AU MONDE**

Pour en savoir plus sur les
avantages de RYBELSUS®,
consultez le site www.rybelsus.ch

DÉPART VERS DE NOUVEAUX HORIZONS

**Pour les patients adultes
souffrant de diabète de type 2**



**Réduction du taux d'HbA_{1c} et
réduction du poids significativement
supérieures par rapport à Januvia®,
Jardiance® et Victoza®^{1§}**



**Avec RYBELSUS® jusqu'à 7 patients sur 10
ont obtenu un taux cible d'HbA_{1c} < 7%¹**

RYBELSUS®
semaglutide tablets

GLP-1 = glucagon-like peptide-1

Référence: 1. RYBELSUS® Information professionnelle. www.swissmedinfo.ch

Information professionnelle abrégée Rybelsus® C: Sémaglutide 3 mg, 7 mg, 14 mg par comprimé. **I:** Rybelsus® est utilisé chez les adultes pour le traitement du diabète de type 2 insuffisamment contrôlé en complément d'un régime alimentaire et d'une activité physique: – en monothérapie, lors de contre-indication ou d'intolérance à la metformine; – en association avec d'autres médicaments hypoglycémisants. Voir la rubrique «Efficacité clinique» concernant les résultats des associations étudiées dans les essais cliniques et la sécurité cardiovasculaire. **PO:** La dose initiale de Rybelsus® est de 3 mg une fois par jour. Après un mois de traitement, la dose devra être augmentée à une dose d'entretien de 7 mg une fois par jour. Si après au moins un mois de traitement l'effet hypoglycémiant est insuffisant avec 7 mg (dose d'entretien), la dose peut être augmentée à une dose d'entretien maximale de 14 mg une fois par jour. Aucune adaptation de la dose n'est nécessaire chez des patients âgés, ni lors d'insuffisance hépatique ou rénale. Rybelsus® est un comprimé pour administration par voie orale une fois par jour. Rybelsus® doit être pris à jeun et être avalé entier avec de l'eau (jusqu'à un demi-verre d'eau équivalent à 120 ml). Les patients doivent attendre au moins 30 minutes avant de manger, de boire ou de prendre d'autres médicaments. **CI:** Hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients selon la «Composition». **PR:** Rybelsus® ne doit pas être utilisé chez les patients diabétiques de type 1 ou pour le traitement d'une acidocétose diabétique. L'utilisation d'agonistes des récepteurs du GLP-1 peut être associée à des effets indésirables gastro-intestinaux. En cas de suspicion de pancréatite, Rybelsus® doit être arrêté. Les patients traités par Rybelsus® en association à une sulfonylurée ou à une insuline peuvent présenter une augmentation du risque d'hypoglycémie. Les patients présentant des antécédents de rétinopathie diabétique doivent faire l'objet d'un suivi attentif. **IA:** Le sémaglutide retarde la vidange gastrique ce qui est susceptible d'influencer le taux d'absorption des médicaments administrés par voie orale de façon concomitante. **EI:** Très fréquents: hypoglycémie en cas d'utilisation avec insuline ou sulfonylurée, nausées, diarrhée. **Fréquents:** hypoglycémie en cas d'utilisation avec d'autres ADO, diminution de l'appétit, complications de la rétinopathie diabétique, vomissements, douleurs abdominales, distension abdominale, constipation, dyspepsie, gastrite, reflux gastro-œsophagien, flatulences, lipase augmentée, amylase augmentée, fatigue. **Occasionnels:** augmentation de la fréquence cardiaque, éructations, lithiase biliaire, perte de poids. **Rares:** réactions anaphylactiques. **P:** 3 mg: emballages de 30 comprimés. 7 mg: emballages de 30 et 90 comprimés, 14 mg: emballages de 30 et 90 comprimés (B). Version 1.0. Vous trouverez des informations détaillées sur www.swissmedinfo.ch.

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire. Pour plus d'informations, voir l'Information professionnelle Rybelsus® sur www.swissmedinfo.ch.

§RYBELSUS® n'est pas indiqué pour la réduction du poids.

CH20RYB00026



Novo Nordisk Pharma AG
Thurgauerstrasse 36/38
8050 Zurich

Téléphone: 044 914 11 11
Téléfax: 044 914 11 00
www.novonordisk.ch

RYBELSUS®
semaglutide tablets

TABLEAU 2 Liste de registres et ressources éducatives clés

*Projet soutenu par l'université de Genève, les HUG, le CHUV, l'université de Lausanne (UNIL), Unisanté, l'Inselspital, Health2030 et l'École polytechnique fédérale de Lausanne (EPFL).

CPIC: Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium; DPWG: Dutch Pharmacology Working Group; FDA: Food and Drug Administration; IMG: interaction médicament-gène; PGx: pharmacogénomique/pharmacogénétique; PharmGKB: Pharmacogenomics Knowledge Base; PharmVar: Pharmacogene Variation; U-PGx: Ubiquitous Pharmacogenomics.

Institution/Entité; Nom	Lien (URL)	Description
PharmGKB, Standford, États-Unis	www.pharmgkb.org/guidelineAnnotations	Liste l'ensemble des IMG et leurs directives internationales associées (par exemple par le CPIC ou le DPWG). Nombreux liens vers des ressources éducatives
Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC), Standford, États-Unis	cpicpgx.org/genes-drugs/	Partenariat entre PharmGKB et le Pharmacogenomics research network. Ressources complémentaires à celles de PharmGKB. Consortium publiant des guidelines cliniques
Ubiquitous Pharmacogenomics (U-PGx, EU) and Dutch Pharmacology Working Group (DPWG)	upgx.eu/guidelines/	Équivalent du CPIC en Europe. Lien vers un cours Coursera online sur la médecine personnalisée et la PGx
US Food and Drug Administration (FDA)	www.fda.gov/medical-devices/precision-medicine/table-pharmacogenetic-associations	Recommandations de test PGx et mises en garde associées à 107 médicaments
Pharmacogene Variation (PharmVar) Consortium	www.pharmvar.org/	Base de données de variants PGx, spécialement axée sur les haplotypes/diplotypes
My Drug Genome, Vanderbilt, États-Unis	www.mydruggenome.org	Ressources éducatives sur la pharmacogénomique
Frontliners*, Suisse	www.frontliners.ch	Formation postgraduée en médecine de précision et PGx destinée aux professionnels de la santé de premier recours qui sera progressivement déployée dès 2021

TABLEAU 3 Interactions médicament-gène impliquant les prescriptions les plus fréquentes

Le tableau mentionne celles pour lesquelles des guidelines ont été édictées par le CPIC ou le DPWG.

En gras: IMG actuellement couvertes par les assurances maladie en Suisse.

*IMG; ^aDirective CPIC; ^bDirectives DPWG restituées aux patients et cliniciens dans le programme PREDICT de l'université de Vanderbilt aux États-Unis.

ATC: antidépresseurs tricycliques; CPIC: Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium; CYP: cytochrome; DPWG: Dutch Pharmacology Working Group; G6PD: glucose-6-phosphate déshydrogénase; HLA: Human Leukocyte Antigen; IMG: interactions médicament-gène; NUDT15: nudix hydrolase 15; TPMT: thiopurine méthyltransférase; UGT1A1: UDP glucuronosyltransférase 1 A1; VKORC1: Vitamin K Epoxide Reductase Complex.

Gène	Médicaments d'intérêt pour le praticien
CYP2C19	Clopidogrel ^{a,b,*} , citalopram ^{a,b,*} , escitalopram ^{a,b,*} , lansoprazole ^{a,b} , oméprazole ^{a,b} , pantoprazole ^{a,b} , sertraline ^{a,b,*} , ATC ^a
CYP2C9	Célécoxib ^a , warfarine ^{a,b,*}
CYP2D6	ATC ^{a,b} , codéine ^{a,b,*} , fluvoxamine ^{a,*} , halopéridol ^b , métoprolol ^b , ondansétron ^{a,*} , paroxétine ^{a,b,*} , tamoxifène ^{a,b} , tramadol ^{b,*} , venlafaxine ^b , zuclopenthixol ^b
CYP3A5	Tacrolimus ^{a,b,*}
DPYP	Capécitabine^{a,b}, fluoro-uracile^{a,b}
NUDT15	Azathioprine ^{a,b} , mercaptopurine ^{a,b}
SLCO1B1	Atorvastatine ^b , simvastatine ^{a,b,*}
TPMT	Azathioprine^{a,b}, mercaptopurine^{a,b}
UGT1A1	Irinotécane^b
CYP4F2	Warfarine ^{a,*}
VKORC1	Warfarine ^{a,b,*} , acénocoumarol ^b
G6PD	Rasburicase ^{a,*}
HLA-A	Carbamazépine^a
HLA-B	Abacavir^{a,b}, allopurinol^{a,*}, carbamazépine^a, flucloxacilline^b

et on peut citer: la difficulté d'agrèger, de contrôler et d'interpréter des résultats de recherche afin d'aboutir à une liste unique d'IMG faisant consensus; les défis liés à l'information éclairée du patient, afin d'obtenir son consentement en amont du génotypage; la difficulté à générer des données fiables et de manière préemptive puis à en informer le patient en retour.¹⁰ Il incomberait ensuite à ce dernier de rendre ou non ses données accessibles via son dossier électronique et/ou de consentir à leur intégration dans son dossier médical électronique (DME), permettant ainsi aux cliniciens (infirmier-ère, pharmacien-ne, médecin) d'y accéder de manière sécurisée et décentralisée. Les défis liés à l'intégration de telles données dans le DME et aux aides à la prescription qu'il est nécessaire de fournir aux cliniciens sont abordés dans un autre article de cette série. L'adoption de la PGx en clinique dépendra aussi fortement de son acceptation générale par les patients et les professionnels de santé. Les cliniciens qui n'auraient que peu de connaissances de la génétique en général¹¹ devront être formés à l'interprétation et à l'utilisation de telles données avec un soutien par des outils d'aide à la décision, actuellement en cours de développement. De tels outils permettront aussi de partager des directives cliniques.¹² Il sera également essentiel d'informer la population et les principaux décideurs (y compris assureurs et responsables politiques) de l'utilité clinique de la PGx afin que son acceptation se renforce et que sa prise en charge soit assurée.

PHARMACOGÉNOMIQUE/PHARMACOGÉNÉTIQUE DANS LE MONDE ET EN SUISSE: QUO VADIS?

Les évidences s'accroissent en faveur de l'utilisation de tests PGx au moment de la prescription d'un médicament actionnable, en particulier chez les patients à risque d'EIM (patients âgés, situations de polymédication).^{8,9,11} Des études récentes ont en outre démontré la rentabilité du dépistage PGx par

panels par rapport aux tests sur gène unique,¹³ ou encore des économies effectuées dans certaines situations cliniques, avec ou sans test PGx.^{14,15} Ces évidences proviennent souvent de quelques grands centres ou consortia disposant d'un programme de recherche visant l'implémentation de la PGx en clinique. On peut notamment citer le consortium européen Ubiquitous Pharmacogenomics (U-PGx), le consortium américain Electronic Medical Records and Genomics (eMERGE) Network dont l'université de Vanderbilt et son programme PREDICT font partie. Ce dernier recherche par exemple la présence de 33 variants dans 8 gènes avec restitution d'informations aux patients et cliniciens pour une liste de 16 médicaments (marqués d'un astérisque dans le **tableau 3**). En Suisse, à ce jour, les tests PGx réactifs dans le cadre de prescriptions concernent 5 médicaments actionnables (abacavir, carbamazépine, thiopurines (azathioprine, 6-mercaptopurine), fluoropyrimidines (5-fluoro-uracile, capécitabine), irinotécane) et sont couverts par les caisses maladie (version 3.0 de la liste publiée par la Société suisse de pharmacologie et toxicologie cliniques (SSPTC) du 11 juillet 2019, voir aussi **tableau 3**).

La démocratisation en cours des tests PGx dans le monde et en Suisse met en lumière le besoin de formation des cliniciens qui est indispensable à l'acceptation et la mise en pratique de la PGx. Celui-ci a conduit à l'émergence d'un projet multi-institutionnel visant à mettre sur pied un programme de formation post-gradué en médecine génomique et PGx qui sera déployé dès 2021 en Suisse (**tableau 2**). Il permettra aux praticiens de première ligne (infirmier-ère de pratique avancée, pharmacien-ne, médecin), les *Frontliners*, de développer des compétences innovantes et disruptives.

CONCLUSION

La PGx, dont l'utilité clinique est démontrée dans un nombre croissant de situations, a le potentiel d'augmenter l'efficacité et la sécurité des médicaments. L'extension des modalités de

remboursement en clinique reste à définir. Les critiques initiales sur ses coûts deviennent moins pertinentes au fur et à mesure de la démonstration de sa rentabilité, que ce soit pour des panels PGx ou pour des tests réactifs versus préemptifs. Pour faciliter son adoption en Suisse, il est essentiel d'identifier comme prioritaire le développement de la PGx en médecine interne générale. La loi et l'ordonnance sur les analyses génétiques donnent en effet à tout médecin la compétence de réaliser les tests pharmacogénétiques validés par la SSPTC, et de transmettre les résultats aux patients. L'implication des services de génétique et de pharmacologie clinique n'est pas obligatoire en soi, même s'il est évidemment toujours utile de pouvoir faire appel aux spécialistes en cas de doute. Cette transition permettra d'accompagner les questionnements éthiques majeurs, étroitement liés au domaine des tests génétiques et d'augmenter la prescription de ces tests et leur acceptation par les patients.

Conflit d'intérêts: Les auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêts en relation avec cet article.

IMPLICATIONS PRATIQUES

- À mesure que son champ d'application s'élargira, la pharmacogénomique/pharmacogénétique (PGx) constituera un nouvel outil à même de réduire le nombre d'admissions aux urgences ou la mortalité intrahospitalière liée aux effets indésirables médicamenteux
- La sensibilisation de la population et la formation des cliniciens sont essentielles à l'implémentation de la PGx dans la routine clinique
- Dès la fin 2021, les cliniciens auront la possibilité d'acquérir des compétences innovantes en participant à une formation postgraduée en médecine de précision et PGx dans le cadre du projet *Frontliners*

1 *Manolio TA, et al. Opportunities, resources, and techniques for implementing genomics in clinical care. *Lancet* 2019;394:511-20.

2 Bouvy JC, De Bruin ML, Koopmanschap MA. Epidemiology of adverse drug reactions in Europe: a review of recent observational studies. *Drug Saf* 2015;38:437-53.

3 Wasserfallen JB, et al. Rate, type, and cost of adverse drug reactions in emergency department admissions. *Eur J Intern Med* 2001;12:442-7.

4 Alessandrini M, Chaudhry M, Dodgen TM, Pepper MS. Pharmacogenomics and Global Precision Medicine in the Context of Adverse Drug Reactions: Top 10 Opportunities and Challenges for the Next Decade. *Omics J Integr Biol* 2016;20:593-603.

5 Koren G, Cairns J, Chitayat D, Gaedigk A, Leeder SJ. Pharmacogenetics of morphine poisoning in a breastfed neonate of a codeine-prescribed mother. *Lancet* 2006;368:704.

6 Reisberg S, et al. Translating genotype data of 44,000 biobank participants into clinical pharmacogenetic recommendations: challenges and solutions. *Genet Med* 2019;21:1345-54. DOI: 10.1038/s41436-018-0337-5.

7 Chanfreau-Coffinier C, et al. Projected Prevalence of Actionable Pharmacogenetic Variants and Level A Drugs Prescribed Among US Veterans Health Administration Pharmacy Users. *JAMA Netw Open* 2019;2:e195345.

8 Lunenburg CATC, Hauser AS, Ishtiak-Ahmed K, Gasse C. Primary Care Prescription Drug Use and Related

Actionable Drug-Gene Interactions in the Danish Population. *Clin Transl Sci* 2020;13:798-806.

9 **Roden DM, et al. Pharmacogenomics. *Lancet Lond Engl* 2019;394:521-32.

10 Weitzel KW, Cavallari LH, Lesko LJ. Preemptive Panel-Based Pharmacogenetic Testing: The Time is Now. *Pharm Res* 2017;34:1551-5.

11 Krebs K, Milani L. Translating pharmacogenomics into clinical decisions: do not let the perfect be the enemy of the good. *Hum Genomics* 2019;13:39.

12 Hinderer M, et al. Integrating clinical decision support systems for pharmacogenomic testing into clinical routine – a scoping review of designs of user-system interactions in recent system development. *BMC Med Inform Decis Mak*

2017;17:81.

13 Van Driest SL, et al. Clinically actionable genotypes among 10,000 patients with preemptive pharmacogenomic testing. *Clin Pharmacol Ther* 2014;95:423-31.

14 Deenen MJ, et al. Upfront Genotyping of DPYD*2A to Individualize Fluoropyrimidine Therapy: A Safety and Cost Analysis. *J Clin* 2016;34:227-34.

15 Saldivar JS, et al. Initial assessment of the benefits of implementing pharmacogenetics into the medical management of patients in a long-term care facility. *Pharmacogenomics Pers Med* 2016;9:1-6.

* à lire

** à lire absolument