

## Introduction

- Le Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC®) est un consortium international de volontaires qui évaluent, trient et partagent de l'information relatives à l'utilisation pertinente et fondée sur les preuves de tests pharmacogénomiques.

## Objectifs

- Décrire les informations et recommandations trouvées dans les monographies canadienne, étatsunienne et française des médicaments influencés par les gènes en se basant sur les lignes directrices du CPIC.

## Méthode

- Il s'agit d'une étude descriptive transversale.
- À partir des recommandations du CPIC de niveau A, nous avons identifié les couples médicament-mutation ; 23 couples ont été identifiés.
- Pour chaque couple médicament-mutation, nous avons consulté trois sources de données soit la banque de données des produits pharmaceutiques (BDPP) pour le Canada, le Résumé caractéristique du produit (RCP) pour la France et la monographie de Micromedex pour les États-Unis.
- Afin d'optimiser la recherche nous avons recherché l'information à partir du nom générique de la molécule plutôt que du nom commercial.
- Afin de retracer l'information relative au gène, nous avons recherché les chaînes de caractère suivantes: « CYP », « polymorphisme », « gene » ainsi que le nom du gène applicable au couple médicament-mutation.
- Afin de retracer l'information, nous avons consulté les sections relatives aux contre-indications et aux précautions ; dans le cas de la base de données Micromedex, nous avons également consulté les sections: « Dose adjustment » « Adult dosing » « Contre-indications » « Adverse effects » « Precautions » « Blackbox warning ».
- Afin de qualifier la nature de la recommandation relative à la réalisation de tests de pharmacogénomique, nous avons utilisé l'échelle suivante:
  - A: Aucune recommandation
  - B: Mention partielle ou complète du gène et pas de test suggéré
  - C: Mention explicite du gène à cibler et test suggéré
- Les sources de données extraites ont été validées par deux assistants de recherche (CF, GM) de façon indépendante. Les divergences ont été discutées avec le pharmacien chercheur (JFB).
- Seules des statistiques descriptives ont été effectuées.

## Résultats

Tableau 1: Recommandations relatives aux tests de pharmacogénomique

Nom générique, gène	États-Unis Nature de la recommandation	Canada Nature de la recommandation	France Nature de la recommandation
Ivacaftor, CFTR	C	C	C
Tacrolimus, CYP3A5	B	B	B
Efavirenz, CYP2B6	B	B	B
Voriconazole, CYP2C19	B	B	B
Warfarine, CYP4F2, VKORC1, CYP2C9	B	B	B
Clopidogrel, 2C19	C	B	C
Phénytoïne, CYP2C9 et HLA-B	B	C	B
Atomoxetine, CYP2D6	C	C	Non commercialisé
Codeïne, CYP2D6	B	B	B
Ondansétron, CYP2D6	A	B	B
Tamoxifène, CYP2D6	B	B	B
Escitalopram, Fluvoxamine, CYP2D6 et CYP2C19	A	B	B
Amitriptyline, clomipramine, CYP2D6, CYP2C19	B	B	A
Fluoropyrimidines (fluorouracile), DPYD	B	B	C
Rasburicase, G6PD	C	C	B
Carbamazépine, HLA-A, HLA-B	C	C	C
Abacavir, HLA-B	C	C	C
Allopurinol, HLA-B	B	B	C
ribavirine, IFNL3	A	A	B
Succinylcholine, RYR1, CACNA1S	A	A	A
Simvastatine, SLCO1B1	A	A	C
Mercaptopurine, TPMT, NUDT15	C	C	C
Atazanavir, UGT1A1	B	B	B

Tableau 2: Scores utilisés pour décrire les recommandations

Scores	Nature de la recommandation	Critères d'attribution
A	Aucune recommandation	Aucun test génétique explicitement mentionné ou suggéré et gène
B	Mention partielle ou complète du gène et pas de test suggéré	Aucun test génétique explicitement mentionné ou suggéré, gène concerné identifié partiellement ou
C	Mention explicite du gène à cibler et test suggéré	Test génétique explicitement mentionné, suggéré ou recommandé, gène

### Remarques :

- Lorsque le médicament est contre-indiqué en cas de déficit du gène concerné mais qu'aucun test n'est explicitement suggéré, un score B est attribué.
- Lorsque l'existence d'un test est mentionnée mais que celui est explicitement non recommandé, un score B est attribué.
- Même si le test suggéré ne concerne qu'une partie spécifique de la population, un score C est attribué.

Tableau 3: Statistiques des recommandations par pays

Recommandations par Pays	A	B	C
Canada	3/23 (13,0%)	13/23 (56,5%)	7/23 (30,5%)
France	2/22 (9,1%)	12/22 (54,5%)	8/22 (36,4%)
Etats Unis	5/23 (21,7%)	11/23 (47,8%)	7/23 (30,5%)

### Exemple de recommandations applicables à l'allopurinol

- L'analyse met en évidence des recommandations variables entre les trois autorités réglementaires.
- Canada (B): « L'allèle HLA-B\*5801 a été identifié comme un facteur de risque génétique du syndrome de Stevens-Johnson et de la nécrolyse épidermique toxique associés à l'allopurinol. Toutefois, l'utilité du génotypage comme outil de dépistage pour la prise de décisions liées au traitement par l'allopurinol n'a pas été établie » (BDPP Santé Canada).
- États-Unis (B): « Contre-indications - Carriers of HLA-B\*58:01 allele due to significant increased risk of severe cutaneous adverse reaction » (Micromedex USA).
- France (C): « On a montré que l'allèle HLA-B\*5801 est associé avec le risque de développement d'un syndrome d'hypersensibilité associé à l'allopurinol, ainsi qu'au syndrome de Stevens-Johnson (SSJ) et à l'érythrodermie bulleuse avec épidermolyse. » .... « Le dépistage du HLA-B\*5801 doit être envisagé avant l'instauration d'un traitement par allopurinol dans les sous-groupes de patients connus pour présenter une prévalence élevée de cet allèle ».... « Si un génotypage du HLA-B\*5801 n'est pas disponible pour les patients d'origine chinoise Han, thaïe ou coréenne, il convient d'évaluer soigneusement les bénéfices et les risques possibles avant d'instaurer le traitement. L'utilisation d'un génotypage n'a pas été démontrée dans les autres populations de patients » (RCP France).

## Discussion/conclusion

- Cette étude descriptive met en évidence le fait qu'une majorité des monographies du Canada, de la France et des ÉUA évoque l'existence de mutations à prendre en compte dans l'utilisation des médicaments mais une minorité (de 30,5% à 36,4%) suggère explicitement le recours à un test de pharmacogénomique tel que proposé par le consortium CPIC.
- Il revient au fabricant de mettre à jour sa monographie lorsque de nouvelles données sont disponibles ; une telle mise à jour est peut être moins probable lorsque la molécule est copiée et qu'il existe plusieurs fabricants.
- La pharmacogénomique est en émergence et il serait utile de répéter cette étude au fil du temps.
- Les cliniciens peuvent utiliser différentes sources de données pour monitorer l'utilisation des médicaments et ils devraient être conscients des écarts entre les différentes sources.