

Compte-rendu

# Le screening pharmacogénétique bientôt en pratique clinique ?

## Mots-clés

Screening, PREPARE, génétique, gènes

A 12-gene pharmacogenetic panel to prevent adverse drug reactions: an open-label, multicentre, controlled, cluster-randomised crossover implementation study

J. J. Swen et al., The Lancet, 04.02.2023

[10.1016/S0140-6736\(22\)01841-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)01841-4)

## Introduction

L'efficacité d'un médicament est liée notamment à l'activité des gènes codant pour les enzymes, les transporteurs ou les cibles de ces drogues. Des variations de ces gènes dans la population entraînent une pharmacocinétique et pharmacodynamique variable. Le Dutch Pharmacogenetics Working Group (DPWG) a répertorié environ 100 paires de gène-médicament avec des recommandations de modification de prescription en découlant lors de présence de variants génétiques. L'étude PREPARE investigate l'utilité clinique d'une stratégie d'aide à la prescription guidée par les recommandations génotypiques de ces guidelines.

## Méthode

Etude d'implémentation multicentrique (différents types de lieux de soins, 7 pays européens) randomisée en cluster (pays). **Inclusion** :  $\geq 18$  ans suivi par un médecin traitant (MT), première prescription d'un traitement (ttt) pour lequel il y a un variant génétique connu avec une recommandation de modification de prescription (surtout diminution de dose ou contre-indication) selon le DPWG. **Exclusion** : test génétique effectué préalablement impliquant les variants d'intérêt, moins de 7 jours de ttt, insuffisance rénale chronique de grade 5 ou hépatique Child-C. **Intervention** : groupe interventionnel avec screening sanguin ou salivaire de 50 variants génétiques actionables lors de l'administration d'un ttt d'intérêt. Résultat transmis en 7 jours avec recommandations de modification de prescription si présence d'un variant, sans obligation. Groupe contrôle avec prescription standard des ttt d'intérêt et screening génétique effectué en fin de suivi. **Issue primaire** : incidence d'effets indésirables cliniquement relevant à 12 semaines.

## Résultats

6'944 patient.e.s inclus, dont 48% dans groupe intervention, 51% de femmes, âge médian 58 ans. 39 ttt d'intérêt avec entre autres et par ordre de fréquence : atorvastatine, clopidogrel, tacrolimus, antidépresseurs. 25% des participants avaient un variant actionnable pour leur ttt d'intérêt dont la majorité pour atorvastatine, tramadol et clopidogrel. Analyse en intention de traiter montrant une **diminution de 30% des effets indésirables dans le groupe interventionnel** (OR 0.7, IC 95% 0.61-0.79,  $p < 0.0001$ ). 70% des recommandations de modification de ttt ont été suivies par le MT.

## Discussion

Cette étude prospective d'implémentation pragmatique dans 7 pays européens montre une réduction significative des effets indésirables en utilisant un screening génétique standardisé et harmonisé d'aide à la prescription dans divers lieux de soins (hôpitaux, centres de soins, pharmacies). 95% des participants totaux avaient un variant

généétique actionable, même si pas forcément lié à leur ttt d'intérêt initial et près de 13% des participants ont eu un 2ème ttt avec variant actionable durant le follow-up, soulignant le potentiel effet multiple de cette stratégie. L'efficacité des ttt n'a cependant pas été évaluée en raison de la complexité méthodologique. Notons également l'absence d'analyse de coût-efficacité. Finalement, l'exclusion des participants n'ayant pas de médecin traitant souligne l'importance de ce rôle dans l'implémentation de stratégie d'optimisation clinique.

## Conclusion

Le screening génétique pour certains traitements prévalents permet une pharmacothérapie plus sûre et semble réalisable dans une diversité de contextes de soins européen.

Date de publication	Auteurs
07.03.2023	