

# La pharmacogénomique

Les recommandations pour l'Ontario

PROGRAMME PROVINCIAL DE GÉNÉTIQUE

MARS 2023

# Table des matières

Remerciements .....	1
Sommaire exécutif .....	2
Introduction .....	4
Contexte .....	4
Les tests PGx pour guider la sélection de médicaments .....	5
L'état actuel .....	6
Les principes directeurs .....	9
Les recommandations .....	10
La recommandation n° 1 : Utiliser un processus systématique pour élaborer des lignes directrices pour les tests pharmacogénomiques. ....	10
La recommandation n° 2 : Permettre des modes de prestation de services cliniques qui facilitent un accès rapide et équitable .....	13
La recommandation n° 3 : Normaliser les tests de laboratoire et les établissements de rapport pharmacogénomiques en Ontario. ....	15
La recommandation n° 4 : Optimiser l'utilisation avec l'éducation pour les patients, le public et les professionnels de la santé. ....	16
La recommandation n° 5 : Suivre le rendement par le biais d'indicateurs de la mesure de la qualité. ....	17
La discussion .....	19
Annexe A : Les paires d'intérêts pour les gènes pharmacocinétiques .....	20
Annexe B : Cadre d'évaluation rapide pour les tests pharmacogénétiques.....	25
Les acronymes.....	28
Glossaire .....	29
Les références .....	30

# Remerciements

Santé Ontario tient à souligner le dévouement et la contribution du Groupe de travail sur la pharmacogénomique (le Groupe de travail) à l'élaboration du présent rapport. Santé Ontario et le Groupe de travail tiennent à souligner l'examen et les commentaires détaillés de tous nos examinateurs externes, notamment les personnes, les conseillers en soins aux patients et aux familles, les cliniciens et les experts. Nous présentons un merci spécial au président de notre groupe de travail, Dr. Richard Kim, qui a dirigé et appuyé la création de ce document.

## Le Groupe de travail sur la pharmacogénomique

### Membres

**Richard Kim**, (président), pharmacologue clinique, London Health Sciences Centre

**June Carroll**, médecin de famille, clinicienne-scientifique, Mount Sinai Hospital

**Kelvin Chan**, observateur au nom du Comité directeur des médicaments contre le cancer du ministère de la Santé, Sunnybrook Health Sciences Centre

**George S. Charames**, généticien moléculaire, Mount Sinai Hospital

**Eyal Cohen**, observateur au nom du Comité d'évaluation des médicaments du ministère de la Santé, The Hospital for Sick Children

**Iris Cohn**, pharmacienne en pharmacogénomique, The Hospital for Sick Children

**Zoey Freedman**, conseillère en génétique, University Health Network

**Lei Fu**, biochimiste clinique, Sunnybrook Health Sciences Centre

**David Juurlink**, pharmacologue clinique, Sunnybrook Health Sciences Centre

**Bekim Sadikovic**, génétique moléculaire clinique, London Health Sciences Centre

**Ruud Verstegen**, pharmacologue clinique pédiatrique, The Hospital for Sick Children

**Melanie Zabawa**, pharmacienne communautaire, Ontario College of Pharmacists

### Santé Ontario

**Raymond Kim**, chef provincial, Programme provincial de génétique

**Kathleen Bell**, gestionnaire, Programme provincial de génétique

**Jennifer Hart**, gestionnaire, Programme de pathologie et de médecine en laboratoire

**Aaron Pollett**, chef provincial, Programme de pathologie et de médecine en laboratoire

**Rachel Healey**, chef de projet, Programme de pathologie et de médecine en laboratoire & Programme provincial de génétique

**Shany Lahan**, spécialiste principal, Programme de pathologie et de médecine en laboratoire

**Lyndee Yeung**, gestionnaire, Programme provincial de remboursement des médicaments

**Samuel Neumark**, étudiant diplômé, Programme de recherche translationnelle

**Mary Schmitz**, étudiante diplômée, Programme de recherche translationnelle

# Sommaire exécutif

La pharmacogénomique (PGx) examine l'effet de la variation génétique sur la réponse médicamenteuse. La PGx a été étudiée en profondeur pendant plusieurs décennies et les bienfaits des thérapies personnalisées basées sur les différences pharmacogénomiques sont largement acceptés (1).

Dans un système de soins de santé financé par l'État, les tests génétiques devraient être rentables, faciles à utiliser, accessibles, largement applicables et étayés par des données probantes. Bien qu'il y ait des tests PGx qui correspondent à une partie ou à l'ensemble de ces paramètres, la mise en œuvre clinique a été contestée par le manque d'expertise dans le domaine, la disponibilité limitée de spécialistes, les délais d'exécution des tests et le coût. Il existe également des données pharmacogénomiques limitées agrégées au niveau de la population pour prendre des décisions de financement public et de politiques. Dans ce contexte, la disponibilité et l'accès aux tests de PGx auto-payants ont explosé et ont été largement commercialisés auprès du public, des patients, des cliniciens et des compagnies d'assurance-maladie et d'assurance collective.

Le Programme provincial de génétique de Santé Ontario a été mis sur pied en 2021 pour assurer la prestation de services génétiques complets, coordonnés et fondés sur des données probantes pour les Ontariens. Il n'existe actuellement aucune organisation officielle de tests pharmacogénomiques en Ontario. L'expertise existe principalement au sein d'un petit groupe hautement spécialisé de pharmacologues cliniques, de pharmaciens et de cliniciens-chercheurs de la province, et en dehors de la portée traditionnelle des cliniciens de génétique de laboratoire et clinique.

À la demande de la Direction générale des laboratoires et des diagnostics du ministère de la Santé et avec des conseils du Comité consultatif provincial de la génétique, le Programme provincial de génétique convoqué le Groupe de travail sur la pharmacogénomique (Groupe de travail) en septembre 2022 afin d'élaborer une feuille de route pour les tests PGx en Ontario. Le Groupe de travail, en collaboration avec des cliniciens en soins de santé, des scientifiques de laboratoire, des administrateurs et des conseillers en soins, a élaboré cinq recommandations principales pour diriger l'orientation des tests PGx en Ontario :

- 1) Utiliser un processus systématique pour élaborer des lignes directrices pour les tests pharmacogénomiques.
- 2) Permettre des modes de prestation de services cliniques qui facilitent un accès rapide et équitable.
- 3) Normaliser les tests de laboratoire et les établissements de rapport pharmacogénomiques en Ontario.
- 4) Optimiser l'utilisation avec l'éducation pour les patients, le public et les professionnels de la santé.
- 5) Suivre le rendement par le biais d'indicateurs de la mesure de la qualité.

Dans le cadre de ces recommandations, le Groupe de travail a conçu des outils de planification et d'évaluation qui peuvent être utilisés pour appuyer la production de conseils et de produits

d'orientation clinique pour les tests PGx en Ontario. Il s'agit notamment d'une feuille de route, qui décrit la voie entre l'admission et la mise en œuvre et l'évaluation de nouveaux tests PGx; et d'un cadre d'évaluation, utilisé pour guider la prise de décisions dans le cadre de ce processus. Le Groupe de travail a également proposé la création d'un groupe d'experts en pharmacogénomique provincial permanent pour utiliser ces processus et ces outils; il a également fourni une première liste de paires de gènes médicamenteux qui pourraient aider à déterminer les priorités à évaluer par ce comité (voir l'annexe A : Les paires d'intérêts pour les gènes médicamenteux).

**REMARQUE :** Le présent rapport recommande la création d'un groupe d'experts permanent en PGx. Au moment de la publication (octobre 2024), un groupe permanent d'experts en PGx a été formé dans le cadre du Programme provincial de génétique.

# Introduction

## Contexte

De nombreux médicaments sont prescrits aujourd'hui selon des recommandations de dosage standard ou des lignes directrices cliniques établies. Toutefois, un médicament ou une dose qui peut aider un patient peut ne pas aider un autre patient. Pour certains, le médicament ou la dose peut même causer des dommages. Seul un certain nombre de patients répondent à un médicament donné « tel que prévu ». Les réponses variées à la même dose médicamenteuse peuvent être en partie attribuables à la **variabilité génétique**. La variabilité de la réponse médicamenteuse peut entraîner des conséquences graves comme l'échec du traitement ou des réactions indésirables à un médicament (2, 3).

**La pharmacogénétique** est l'étude de la façon dont la variabilité génétique d'un seul gène peut influencer sur la réponse à un médicament. L'étude de la façon dont la variabilité génétique dans plusieurs gènes affecte la réponse médicamenteuse est appelée la **pharmacogénomique (PGx)**. Certains utilisent les termes de manière interchangeable (2, 4, 5). Dans ce rapport, l'acronyme PGx sera utilisé pour représenter les deux termes.

Selon la variante génétique d'un patient, le médicament prescrit et d'autres facteurs, le patient peut (2) :

- Réagir **efficacement** au médicament
- Réagir **inefficacement** au médicament (p. ex. l'échec du traitement)
- Faire l'expérience d'une **réaction indésirable** au médicament

Le processus par lequel les médicaments sont absorbés, distribués, métabolisés et éliminés de l'organisme est appelé **la pharmacocinétique**. Ce processus est souvent médié par les enzymes et les transporteurs. Il n'est pas surprenant que la variation génétique qui affecte ces processus puisse entraîner une modification de la concentration d'un médicament dans l'organisme. De même, la variation génétique des cibles médicamenteuses, comme les récepteurs, peut moduler l'effet d'un médicament en modifiant l'action du médicament dans l'organisme. Ceci s'appelle **la pharmacodynamique** (2, 3, 6).

Les variants génétiques bien étudiés dans les gènes pharmacocinétiques et pharmacodynamiques ont tendance à être communs à toutes les populations. Ils ont également tendance à avoir de grandes dimensions d'effet. La plupart des gènes qui sont actuellement supposés influencer la réponse médicamenteuse sont des gènes pharmacocinétiques (2, 7).

Les phénotypes PGx peuvent varier en fonction de l'allèle ou des allèles de chaque personne. Pour les gènes pharmacocinétiques, les phénotypes typiques comprennent (2) :

- **Un mauvais métaboliseur** : Deux allèles de perte de fonction
- **Un métaboliseur intermédiaire** : Un allèle de perte de fonction
- **Un métaboliseur normal** : Des allèles de fonction normale

- **Un métaboliseur ultrarapide** : Des duplications de gènes ou allèles de gain de fonction

Il est important de noter que la réponse d'une personne à un médicament est complexe. Certaines variantes génétiques peuvent n'avoir aucune incidence sur la fonction des récepteurs, des transporteurs ou des enzymes qui jouent un rôle dans la réponse médicamenteuse. D'autre part, plusieurs variantes génétiques et protéines peuvent interagir pour influencer sur l'action médicamenteuse ou la concentration médicamenteuse dans l'organisme. En outre, la réponse aux médicaments peut dépendre de facteurs autres que les variantes génétiques. Il peut s'agir d'autres médicaments qu'un patient peut prendre, de constituants alimentaires comme le jus de pamplemousse et d'autres facteurs cliniques (2, 8).

## Les tests PGx pour guider la sélection de médicaments

Les tests PGx consistent à évaluer les variantes génétiques afin de prévoir leur incidence sur la réponse médicamenteuse. Les résultats d'un test PGx peuvent aider les praticiens à prescrire un médicament et/ou une dose personnalisée pour leur patient. L'application de la PGx à la gestion du patient est donc un exemple de **médecine de précision** (9).

Les tests PGx peuvent être utilisés comme une approche de tests large avant qu'un diagnostic ou une pharmacothérapie spécifique ne soit identifié (**tests préemptifs**). Les résultats de ces tests peuvent être regroupés dans le dossier médical électronique (DME.), où ils sont mis à la disposition des prescripteurs. Les tests PGx peuvent également être utilisés comme une approche ciblée après l'indication d'une pharmacothérapie (**tests réactifs**). Ce type de test peut être effectué avant la prescription d'un médicament à risque élevé ou après l'apparition d'une réaction indésirable à un médicament. Les tests préemptifs peuvent aider les prescripteurs à prendre des décisions opportunes qui maximisent l'efficacité d'un médicament et réduisent au minimum les réactions indésirables potentielles. Ils peuvent également limiter les périodes d'essai et d'erreur des médicaments et/ou des doses pendant le traitement et ainsi réduire le fardeau des soins de santé. Toutefois, les volumes de tests et les coûts associés d'une approche préemptive peuvent être plus élevés que ceux des tests réactifs (9-11). Les tests PGx ne devraient pas être utilisés pour le renouvellement d'un médicament dont les effets sont déjà bénéfiques à un patient et qu'il tolère bien.

De nombreux tests PGx sont déjà disponibles à l'achat par les Canadiens. À l'heure actuelle, on peut citer Pillcheck, Genecept Assay et TreatGxplus. Certains de ces tests sont offerts directement au consommateur, tandis que d'autres nécessitent une demande de la part d'un praticien. De même, les résultats de certains de ces tests sont livrés directement au patient, tandis que d'autres sont d'abord livrés au praticien (12-15). Pour les tests PGx auto-payables, le coût pour le patient peut aller d'environ 150 \$ CA à 2 300 \$ CA par test. Bien que les tests ne soient pas couverts par le financement public en Ontario, certaines compagnies d'assurance subventionnent les coûts de tests (15-17). Les entreprises qui offrent des tests PGx peuvent avoir besoin d'un écouvillon de joue, d'un échantillon de salive ou d'un échantillon de sang. Le délai de retour pour ces tests varie de 2 à 40 jours (15, 18). Lorsque des patients ou des familles présentent ces résultats à un praticien qui n'a pas demandé le test, le praticien pourrait avoir de la difficulté à comprendre et à appliquer ces résultats aux soins du patient.

Les tests PGx sont effectués en analysant des gènes uniques ou un panel de gènes. Un algorithme est ensuite utilisé pour prédire et signaler le ou les phénotypes PGx correspondants. Les rapports

destinés aux praticiens peuvent aussi offrir des outils d'aide à la décision, comme une liste de médicaments à éviter ou une modification de la posologie en fonction du génotype (8). Certaines entreprises se concentrent sur les paires médicaments-gènes dans le contexte de conditions spécifiques, comme la dépression. D'autres incluent une grande variété de paires de gènes-médicaments dans leurs algorithmes liés à une variété d'indications (p. ex. la douleur, les maladies cardiaques, etc.) (2, 13, 19).

Des lignes directrices qui fournissent des recommandations de prescription fondées sur le génotype sont actuellement disponibles pour certains médicaments. Il s'agit notamment de lignes directrices publiées par le Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) et le Dutch Pharmacogenetics Working Group (DPWG). La Food and Drug Administration (FDA) propose des recommandations de dosage similaires dans les étiquettes de certains médicaments approuvés (20-22). Il est important de noter qu'il peut y avoir une divergence entre les diverses lignes directrices cliniques publiées, ce qui peut entraîner une variabilité de la mise en œuvre.

## L'état actuel

La nature multidisciplinaire des tests PGx pose des défis pour leur mise en œuvre généralisée (23). À l'heure actuelle, en Ontario, il n'existe aucun cadre officiel ni aucune orientation sur la façon d'intégrer les tests PGx dans les opérations du système de santé existant, au-delà des établissements particuliers. Cette situation est semblable partout au Canada, où il n'y a pas de directives au niveau du système pour mettre efficacement en œuvre la PGx dans la pratique clinique. Bien qu'il existe très peu de documentation sur les cadres décisionnels ou les processus de mise en œuvre, il existe au Canada des initiatives visant à faire mieux connaître et à améliorer la science de la PGx. Par exemple, le Canadian Pharmacogenomics Network for Drug Safety (CPNDS) a été mis sur pied pour surveiller et réduire les réactions indésirables graves à un médicament chez les enfants et les adultes (24-26). En Ontario, le London Health Sciences Centre (LHSC), l'Hospital for Sick Children (SickKids), le Sunnybrook Health Sciences Centre et le Centre for Addiction and Mental Health (CAMH) sont des systèmes d'apprentissage en santé qui ont mis en œuvre avec succès un service de médecine personnalisée basé sur la pharmacogénomique pour leurs patients (27, 28). Un sommaire de haut niveau de leurs offres de services de PGx est fourni ci-dessous.

## Les systèmes d'apprentissage pharmacogénomique en santé, en Ontario

- Le **London Health Sciences Centre (LHSC)** offre des services de médecine personnalisée basés sur la pharmacogénomique, tant pour les patients hospitalisés que pour les patients externes. Une grande partie des patients observés se rapporte aux tests pharmacogénomiques pour certains médicaments de chimiothérapie utilisés pour traiter le cancer.
- À l'**Hospital for Sick Children (SickKids)**, des spécialistes de la Division de pharmacologie clinique et de toxicologie fournissent des consultations en pharmacogénomique dans un cadre de collaboration avec le professionnel de la santé responsable. Les patients aiguillés sont testés pour un panel multigène composé de variantes génétiques qui peuvent être utilisées pour prédire les réponses aux médicaments dans les domaines de la gestion de la douleur, de la santé mentale, de la cardiologie, de la gastroentérologie, des maladies infectieuses, de l'oncologie, des maladies auto-immunes et des troubles neurologiques.



- Le **Sunnybrook Health Sciences Centre** offre des tests pharmacogénétiques pour le *TPMT*, le *DPYD*, et plus encore par le biais du Precision Diagnostics and Therapeutics Program (Laboratory Medicine) aux patients et aux clients externes.
- Le **Centre for Addiction and Mental Health (CAMH)** abrite le Centre Tanenbaum pour la pharmacogénétique, qui sert de centre d'où les découvertes faites en laboratoire se traduisent en gros par des soins cliniques, en particulier dans la prescription de médicaments pour la maladie mentale.

L'Agence des médicaments du Canada et le Comité consultatif ontarien des technologies de la santé - Comité consultatif de dépistage génétique de l'Ontario (le Comité consultatif ontarien des technologies de la santé) ont effectué un nombre limité d'évaluations sur l'utilisation des tests PGx. D'après les données probantes recueillies dans le cadre d'études disponibles, les deux groupes ont conclu que les tests PGx pour les médicaments utilisés pour traiter la dépression majeure peuvent ne pas être cliniquement utiles ou rentables pour le moment. Le Comité consultatif ontarien des technologies de la santé a formulé des recommandations positives pour les tests pharmacogénétiques pour le *DPYD*, concluant que les tests pour le *DPYD* chez les patients qui ont planifié un traitement du cancer par la fluoropyrimidine peuvent aider à prévenir les réactions indésirables graves à un médicament et peuvent être rentables (8, 29, 30).

Santé Ontario a analysé deux ensembles de données administratives afin de déterminer le volume et le(s) type(s) de tests PGx actuellement demandés pour les tests dans les provinces et à l'étranger. D'après l'ensemble de données du Système de licence d'information des laboratoires du ministère de la Santé pour 2021, quatre laboratoires de l'Ontario offrent certains tests PGx qui sont autorisés à être effectués en Ontario. La disponibilité de ces tests dans certains laboratoires appuie principalement les tests propres à l'établissement, car il y a un manque d'admissibilité ou d'accès coordonnés à ces tests par les provinces.

Une analyse du ministère de la Santé de l'extérieur des données du Programme d'approbation préalable hors pays ou hors province pour les analyses de laboratoire et génétiques ont montré que moins de 50 demandes de tests PGx hors pays ont été présentées au cours de l'exercice 2020-2021. L'indication clinique la plus courante mentionnée était liée à des troubles de santé mentale ou de dépression, mais ces demandes ont été rejetées en raison d'une insuffisance de données probantes d'utilité clinique, conformément aux conclusions des études de l'Agence des médicaments du Canada et du Comité consultatif ontarien des technologies de la santé.

Une recherche en ligne de sources internationales accessibles au public révèle un manque considérable d'informations publiées sur la façon dont les administrations hiérarchisent les tests PGx pour les examiner ou prennent les décisions de financement qui s'y rattachent. Certaines ressources pertinentes ont été trouvées dans diverses juridictions, notamment les États-Unis, les Pays-Bas, la Suisse, la France, le Japon, l'Australie et le Royaume-Uni (21, 31-36).

En Europe, le consortium Ubiquitous Pharmacogenomics (U-PGx), composé de 16 organismes de santé et d'université dans 10 pays à travers le continent, travaille à l'étude et à l'amélioration des pratiques de mise en œuvre clinique de PGx (37). Le consortium U-PGx a récemment publié les résultats d'une étude de mise en œuvre d'un panel de PGx préemptif de 12 gènes dans sept pays

européens (l'Autriche, la Grèce, l'Italie, les Pays-Bas, la Slovénie, l'Espagne et le Royaume-Uni). Les patients âgés de 18 ans ou plus qui reçoivent une première ordonnance pour un médicament recommandé cliniquement dans les lignes directrices du groupe de travail néerlandais sur la pharmacogénétique (c.-à-d. le médicament index) dans le cadre de soins de routine étaient admissibles à l'inclusion. Ils ont constaté que la mise en œuvre d'un traitement guidée par génotype à l'aide de ce panel était possible et que les réactions indésirables à un médicament dans la population de patients admissibles (38) étaient considérablement réduites. Aux États-Unis, le Teachers' Retirement System of the State of Kentucky est associé à Coriell Life Sciences et à la Know Your Rx Coalition pour améliorer la santé des membres en offrant des tests pharmacogénomiques et une gestion complète des médicaments aux membres admissibles. L'évaluation des résultats des membres sur plusieurs années a révélé de multiples améliorations des résultats économiques et cliniques dans le monde réel (39). Les deux études ont démontré des facteurs économiques positifs pour les tests de PGx préemptifs.

Les voies de mise en œuvre de PGx varient selon les juridictions (40, 41). Toutefois, chaque juridiction internationale qui a mentionné les conseils cliniques a fait référence au Pharmacogenomics Knowledgebase (PharmGKB) ou à l'une de leurs sources d'annotation, comme le DPWG et le CPIC. Cela correspond aux données trouvées au Canada et aux États-Unis. Il semble que, globalement, ces trois sources constituent le fondement de l'orientation clinique pharmacogénomique.

# Les principes directeurs

À la demande de la Direction générale des laboratoires et des diagnostics du ministère de la Santé et avec des conseils du Comité consultatif provincial de la génétique, le Programme provincial de génétique a convoqué le Groupe de travail sur la pharmacogénomique (Groupe de travail) en septembre 2022 afin d'élaborer une feuille de route pour les tests pharmacogénomiques<sup>1</sup> en Ontario.

Pour appuyer l'élaboration de recommandations, le Groupe de travail a donné des avis sur les principes directeurs suivants pour les tests PGx :

- La contribution de la variation génétique à la réponse médicamenteuse est complexe, très multifactorielle et peut être influencée par d'autres médicaments (polypharmacie), le régime alimentaire et d'autres facteurs spécifiques au patient. Des scénarios cliniques complexes, y compris la polypharmacie, peuvent nécessiter une consultation spécialisée.
- Avant de demander un test PGx, les cliniciens devraient tenir compte de l'objectif du test et comprendre clairement comment le résultat sera interprété et comment la gestion du patient sera affectée par le résultat.
- Les tests de PGx devraient porter sur les médicaments pour lesquels on peut prévoir des effets indésirables (notamment la toxicité) ou une défaillance du traitement et les prévenir ou les éviter.
- Les tests PGx devraient être largement applicables à une vaste population panethnique. L'utilité clinique et l'applicabilité des tests de PGx dans diverses populations devraient être prises en compte dans la conception et/ou la mise en œuvre de nouveaux tests PGx (42, 43).
- Les tests PGx devraient avoir une capacité d'action et des directives cliniques connexes à utiliser.
- Si Santé Canada n'approuve pas d'autres thérapies médicamenteuses, qu'elles soient financées ou qu'elles soient disponibles pour utilisation, la planification de ces thérapies doit être effectuée en même temps que la planification de la mise en œuvre des tests PGx.
- Les laboratoires participants devraient offrir des tests standardisés, complets, fondés sur des données probantes et coordonnés dans toute la province.
- Les tests PGx ne devraient pas être financés s'il existe un médicament équivalent (c.-à-d. la mise en action et le coût du médicament) qui pourrait être prescrit et qui n'a pas d'incidence sur la PGx.
- Les tests PGx ne devraient pas être utilisés pour le renouvellement d'un médicament dont les effets sont déjà bénéfiques à un patient et qu'il tolère bien.
- L'utilité clinique d'un dépistage PGx proactif de la population en l'absence d'indication clinique n'est pas étayée par des données probantes, en ce moment.

---

<sup>1</sup> Dans ce contexte, la pharmacogénétique est définie comme des variantes génétiques affectant le métabolisme et la cinétique des médicaments (p. ex. les enzymes CYP450).

# Les recommandations

## La recommandation n° 1 : Utiliser un processus systématique pour élaborer des lignes directrices pour les tests pharmacogénomiques.

Le Groupe de travail recommande qu'un groupe d'experts en PGx soit établi dans le cadre du Programme provincial de génétique de Santé Ontario. Le modèle du groupe d'experts utilise une approche multidisciplinaire en matière d'analyse prospective, d'établissement des priorités et d'élaboration de conseils pour améliorer la qualité et normaliser la prestation des services. En partenariat avec le Programme provincial de génétique, le Programme de pathologie et de médecine en laboratoire de Santé Ontario assure la surveillance des tests génétiques en laboratoire, notamment la planification, la budgétisation, la mise en œuvre et la surveillance du rendement.

Le Groupe d'experts en PGx se composerait d'un responsable clinique et d'un groupe multidisciplinaire d'experts de toute la province. Une participation ad hoc d'un groupe diversifié d'experts cliniques peut être requise en fonction des tests PGx dont on discute. Les groupes de sous-spécialité pertinents pour l'adhésion ad hoc pourraient inclure l'oncologie, la gastroentérologie, la rhumatologie, l'immunologie et la pédiatrie complexe.

Les membres principaux d'un Groupe d'experts en PGx devraient comprendre :

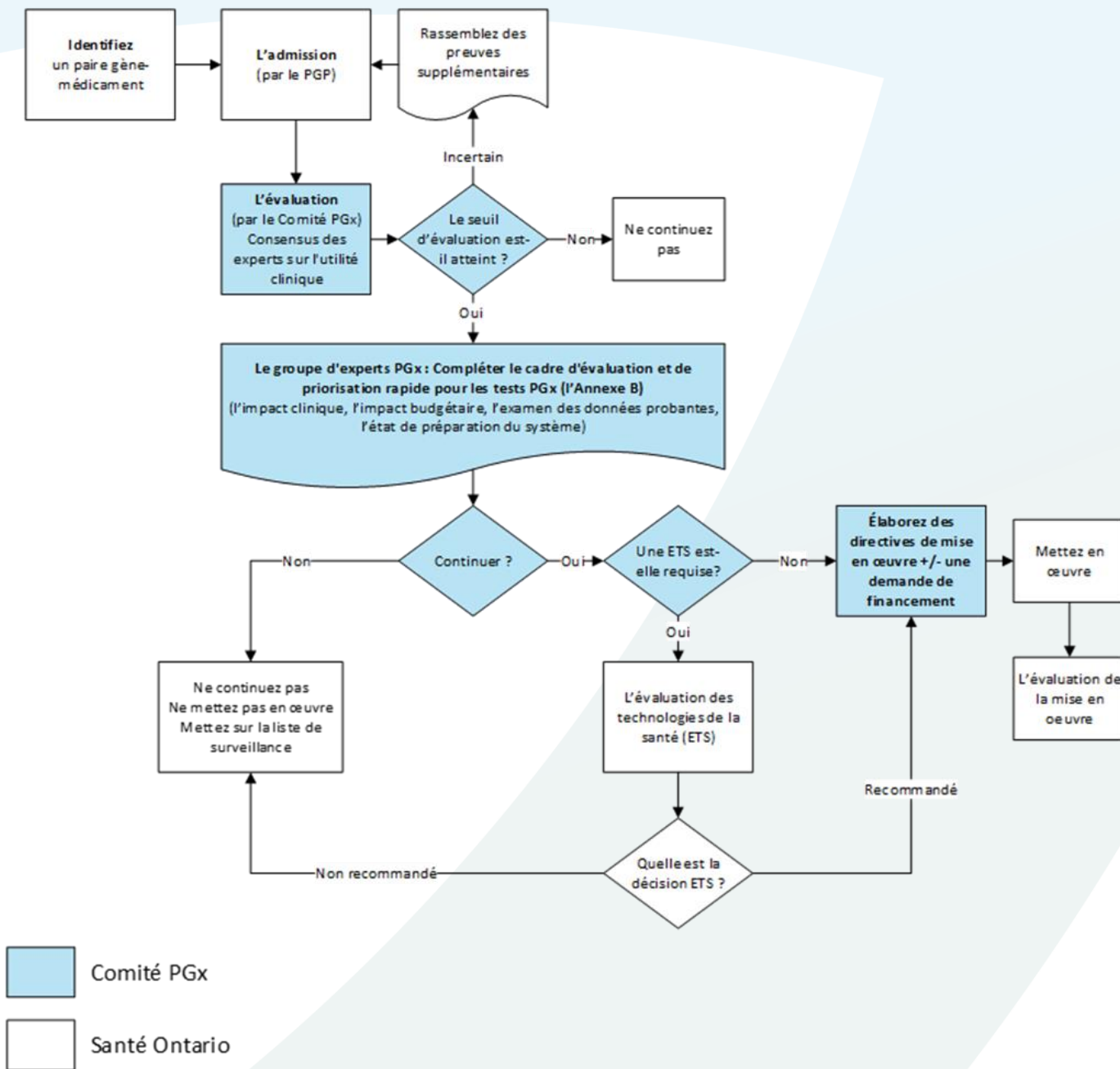
- Des pharmacologues cliniques pédiatriques et pour adultes
- Un pharmacien communautaire et/ou clinique
- Un clinicien de soins primaires
- Un généticien moléculaire clinique
- Un conseiller en génétique et/ou un généticien clinique
- Un biochimiste clinique
- Un spécialiste en informatique de la santé
- Du personnel de Santé Ontario

L'élaboration de lignes directrices du Groupe d'experts en PGx serait appuyée par le Tableau de référence en génétique des soins primaires et le Tableau de référence en génétique des patients et des aidants. Le Programme provincial de génétique assurerait également l'harmonisation des activités du Groupe d'experts dans tous les groupes d'experts du programme. Un examen au cas par cas, appuyé par des conseils d'experts cliniques, peut être nécessaire pour des scénarios cliniques rares impliquant un test PGx qui n'est pas associé à une ligne directrice clinique existante. Il existe un mécanisme par l'intermédiaire du ministère de la Santé un Programme d'approbation préalable hors pays et hors province pour évaluer ces demandes et prendre des décisions en matière de financement pour les tests hors pays ou hors province.

Le Groupe d'experts en PGx serait chargé d'examiner et d'évaluer les lignes directrices existantes, la documentation scientifique pertinente et la pertinence clinique des tests PGx. Ce groupe formulerait des recommandations consensuelles concernant l'utilité clinique et le financement public, et élaborerait des directives cliniques et des exigences techniques et analytiques pour les tests afin d'en

appuyer la mise en œuvre. Les activités recommandées par le Groupe d'experts en PGx sont décrites à la figure 1. Les activités décrites à la figure 1 visent à coordonner les autres processus de mise en œuvre, établis à Santé Ontario.

**Figure 1: Le schéma du processus pour les activités du Groupe d'experts en pharmacogénomique**



## Le schéma du processus pour les activités du Groupe d'experts en pharmacogénomique — Le sommaire des étapes :

- 1) **Identifier** : Un syndrome de gène médicamenteux est identifié et un test PGx est soumis à **Admission** par un processus transparent de mise en œuvre provinciale. Les tests peuvent être identifiés de façon générale par des partenaires du secteur de la santé qui peuvent comprendre des cliniciens, des groupes d'experts du Programme provincial de génétique, l'industrie, les patients/le public, le ministère de la Santé ou les programmes de Santé Ontario.
- 2) **Admission** : Le Programme provincial de génétique devient le site ou le groupe d'accueil pour l'admission formelle. L'auteur de la demande est chargé de fournir les éléments de preuve suivants avec sa présentation :
  - a. Un sommaire des directives cliniques existantes (p. ex. CIPC, PharmGKB, DPWG, CPNDS, RNPGx)
  - b. L'information connexe sur l'étiquetage des médicaments liés aux PGx (p. ex. Santé Canada ou la FDA)
  - c. Les recommandations applicables de la société clinique professionnelle
  - d. Le sommaire de la mise en action de la prescription
  - e. Le sommaire des besoins et de l'utilité cliniques
  - f. Le sommaire des mesures recommandées pour la mise en œuvre et des défis potentiels

Le Programme provincial de génétique évaluera les éléments de preuve fournis, étudiera toute question d'équité et d'accès, triera les présentations aux fins d'évaluation par le Groupe d'experts en PGx et engagera les partenaires du système de santé (p. ex. les programmes publics de médicaments de l'Ontario) au besoin.

- 3) **L'évaluation** : Le Groupe d'experts en PGx sera mis sur pied pour évaluer les tests PGx effectués dans le cadre du processus officiel d'admission. L'évaluation initiale comprend un consensus d'experts des membres du Groupe d'experts en PGx et un représentant des domaines spécialisés, si applicable ou au besoin.
  - a. **Un cadre d'évaluation et de priorisation rapides** — un cadre d'évaluation permettrait de suivre un processus documenté et normalisé pour répondre à un ensemble de questions/critères pour chaque test PGx. Les tests PGx doivent être évalués en fonction de la population de patients, du ou des médicament(s), des variantes géniques et de la maladie pour laquelle la pharmacothérapie est nécessaire. À l'aide d'un processus rapide de synthèse et d'examen des données probantes, le cadre tiendrait compte de l'incidence clinique, de l'incidence budgétaire élevée, des questions d'équité et d'accès et des facteurs de préparation du système (voir l'annexe B).
    - **Poursuivre? La décision** : La décision découlant du cadre d'établissement des priorités détermine si le test PGx doit être prioritaire pour une évaluation plus poussée et/ou une mise en œuvre provinciale. Le ministère de la santé sera informé à ce stade.
    - **Est-ce qu'une ETS est requise? La décision** : Si les tests PGx comportent un ou plusieurs éléments de données probantes contradictoires, complexes et

coûteuses, le Groupe d'experts en PGx peut décider qu'une analyse formelle d'ETS et/ou rentable complète est nécessaire pour appuyer la prise de décisions. Le Groupe d'experts en PGx pourrait décider qu'une ETS formelle n'est pas nécessaire en fonction de l'examen des éléments de données probantes et du consensus des experts.

- b. Élaborer des lignes directrices sur la mise en œuvre (notamment des lignes directrices cliniques) et une demande de financement fondée sur le volume (un processus d'environ 4 à 8 mois).
  - Ce processus serait dirigé par le personnel de Santé Ontario, avec la participation des membres du PGx Groupe d'experts, le Tableau de référence en génétique des soins primaires et le Tableau de référence en génétique des patients et des aidants.

4) **Mettre en œuvre** : Entreprendre la mise en œuvre à la suite des approbations requises de l'orientation (le Groupe d'experts de Santé Ontario/en PGx) et du financement (le ministère de la Santé de l'Ontario). La mise en œuvre nécessiterait :

- a. La validation et la licence de tests en laboratoire
- b. L'harmonisation de l'établissement de rapport et de l'interprétation des tests PGx parmi les laboratoires participants
- c. Les activités de transfert et d'échange de connaissances en consultation avec les groupes cliniques appropriés
- d. Un plan de communication
- e. Une stratégie d'atténuation
- f. L'engagement du Tableau de référence en génétique des soins primaires
- g. L'engagement du Tableau de référence en génétique des patients et des aidants

La mise en œuvre peut comprendre la conception et la mise à l'essai du test PGx dans les systèmes de santé d'apprentissage afin de recueillir des données et des données probantes réelles dans le but de mesurer l'incidence en Ontario et de réviser et d'affiner la mise en œuvre au besoin. La mesure nécessitera de lier les données des résultats des tests PGx aux ensembles de données administratives sur la santé. Le Groupe d'experts en PGx aiderait à définir les mesures de rendement liées aux résultats en matière de santé, à la valeur du système de santé, à la satisfaction du patient et à l'expérience du clinicien. Ces mesures serviraient à éclairer la collecte de données, l'évaluation et les initiatives d'amélioration. En définissant une méthode claire pour l'évaluation prospective, on pourrait alors cartographier une voie vers une mise en œuvre plus large (ou un désinvestissement).

5) **Évaluer** : Surveiller et évaluer les mesures et les résultats du rendement et de la qualité, et mettre en œuvre des modifications fondées sur les résultats, au besoin.

## La recommandation n° 2 : Permettre des modes de prestation de services cliniques qui facilitent un accès rapide et équitable

L'intégration des tests PGx dans les voies cliniques est essentielle pour assurer un accès opportun et équitable aux tests qui éclairent la planification et la gestion des traitements. Les considérations

relatives à la mise en œuvre clinique peuvent varier considérablement pour les tests PGx individuels, l'âge du patient et la maladie.

Bien que la plupart des médicaments pour un patient individuel soient prescrits par des cliniciens de soins primaires, les tests PGx peuvent offrir des avantages aux patients dans l'ensemble du système de soins de santé. Par exemple, les tests génétiques des spécimens tumoraux (les biomarqueurs) sont courants dans les populations d'oncologie, ils sont utilisés pour individualiser la planification de la chimiothérapie systémique. Toutefois, l'analyse PGx aux fins de l'utilisation des médicaments et de la dose est beaucoup moins fréquente dans d'autres établissements hospitaliers et ambulatoires. La disponibilité des services de consultation en PGx, qui sont fournis par des pharmaciens cliniciens ou des pharmaciens ayant une expertise en PGx, est très limitée.

Afin de favoriser un accès équitable aux tests PGx pour les patients admissibles, le Groupe de travail recommande ce qui suit :

- 1) Les décisions concernant les tests PGx et les ordonnances subséquentes devraient idéalement être prises dans un modèle de soins en équipe pour les personnes qui répondent aux critères d'admissibilité établis. Les tests PGx peuvent être commandés par divers prescripteurs de l'équipe de soins de santé s'ils relèvent de leur champ d'application. Cela peut inclure les pharmacologues cliniques, les cliniciens en soins primaires, les spécialistes et les pharmaciens. Les mesures de dosage et/ou de prescription devraient comprendre une réconciliation complète des médicaments et une consultation avec le prescripteur qui a une connaissance pertinente et actuelle de l'ensemble des antécédents médicaux du patient.
- 2) La province devrait offrir au prescripteur l'accès à une consultation avec un pharmacien clinique ou un pharmacien ayant une expertise en PGx. L'accès pourrait être facilité par diverses méthodes de communication, y compris les consultations électroniques, les consultations virtuelles et/ou les séries provinciales de soins multidisciplinaires.
- 3) Une stratégie numérique provinciale devrait être mise en œuvre afin de s'assurer que le rapport de laboratoire en PGx est disponible dans le DME de tous les endroits où un patient reçoit ses soins et qu'il est appuyé par les outils de soutien à la décision clinique.

Le besoin d'une approche préemptive ou réactive aux tests PGx variera selon l'indication clinique, toutefois, le Groupe de travail recommande que les circonstances suivantes justifient l'étude d'une approche préemptive aux tests PGx :

- 1) Les populations à risque élevé sur le plan médical, notamment les patients pédiatriques complexes, les patients atteints de cancer, les patients immunodéprimés et/ou ceux qui ont besoin d'une transplantation d'organe. On pourrait offrir un panel de gènes PGx ou un test PGx comprenant des variantes de gènes qui ont une incidence sur le métabolisme des médicaments



couramment prescrits pour la population de patients en question (p. ex. le traitement des infections fongiques chez les patients immunodéprimés).

- 2) Les tests PGx qui ont une incidence sur mise en action de la prescription, mais qui nécessitent un délai de renouvellement urgent, car le médicament ne peut être prescrit de manière sécuritaire sans le résultat du test.
- 3) Les tests PGx combinés à des analyses génétiques effectuées à d'autres fins avec le consentement éclairé du patient et/ou de l'aidant. Voici des exemples :
  - a. L'établissement de rapport des variantes de PGx comme résultats secondaires pour les patients admissibles au diagnostic de séquençage de l'exome ou du génome entier
  - b. L'établissement de rapport des variantes de PGx pertinentes pour les patients admissibles à des panneaux de gènes spécifiques à une maladie (p. ex. les variantes de PGx pour les médicaments antiépileptiques chez un patient admissible à un panneau de gènes héréditaire pour l'épilepsie)
- 4) Lorsqu'une approche préemptive améliore l'efficacité et la rentabilité des opérations en laboratoire, cet avantage potentiel doit être évalué en fonction des risques potentiels associés à la production d'information qui n'est pas nécessaire pour le traitement immédiat du patient et qui peut lui causer de la détresse et/ou de la confusion, et/ou peut nécessiter du temps/des ressources supplémentaires du clinicien.

À l'inverse, la recommandation du Groupe de travail est que les tests PGx préemptifs ne sont pas nécessaires dans les circonstances suivantes :

- 1) Le début de la pharmacothérapie qui peut attendre en toute sécurité jusqu'à ce que les résultats PGx soient disponibles dans un délai de laboratoire régulier.
- 2) Le début de la pharmacothérapie avant la PGx a lieu lorsque les bienfaits de la thérapie l'emportent sur les effets secondaires potentiels de la réponse médicamenteuse.

### **La recommandation n° 3 : Normaliser les tests de laboratoire et les établissements de rapport pharmacogénomiques en Ontario.**

Les laboratoires de l'Ontario ont une longue et fructueuse expérience de la prestation de services de dépistage génétique à la population de l'Ontario. L'un des premiers exemples est la mise en œuvre du dépistage chez les nouveau-nés dans les années 1960, avec des exemples plus récents comme la mise en œuvre du Programme provincial de génétique, du dépistage héréditaire du cancer et de Genome Sequencing Ontario. Les laboratoires de l'Ontario sont habitués aux lignes directrices et aux normes requises pour la mise en œuvre réussie des programmes de dépistage génétique, et l'approche des tests PGx ne devrait pas être différente (44).

À l'heure actuelle, la mise en œuvre des tests PGx en Ontario a été pilotée au niveau institutionnel, principalement par des programmes de recherche offrant des tests et des services cliniques connexes. L'exception à cette règle a été l'approbation récente des provinces, de tests pharmacogénétiques pour le *DPYD* financés par l'État, pour des particuliers, avant de commencer une chimiothérapie au fluorouracile. Au moment de l'établissement du présent rapport, la planification de la mise en œuvre de ce test est en cours. Lorsqu'on examine la façon dont les mises en œuvre de PGx au niveau de l'établissement pourraient se faire à l'échelle provinciale, il faut collaborer entre les laboratoires participants et établir des pratiques exemplaires pour les tests et l'établissement de rapport de PGx. Le Groupe de travail recommande que les laboratoires ontariens :

- Se conforment aux critères de tests PGx de laboratoire établis par Santé Ontario, qui comprennent les exigences d'homologation déterminées par le ministère de la Santé, et les normes d'accréditation établies par Accréditation Canada Diagnostics.
- Approuvent et suivent la norme technique de l'American College of Medical Genetics (ACMG) : *Les tests et l'établissement de rapports pharmacogénomiques cliniques : Une norme technique de l'American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG) (45)*.
- Utiliser des technologies de tests génétiques qui permettent de réanalyser les données génomiques au fur et à mesure que de nouvelles connaissances émergent.
- Participer à la planification provinciale avant et après la mise en œuvre, en collaboration avec les laboratoires d'analyse de Santé Ontario, afin de normaliser les exigences en matière de rapports et d'intégrer les commentaires des prescripteurs. Les rapports génétiques devraient fournir des preuves et une interprétation que les cliniciens peuvent utiliser pour prendre des décisions en matière de traitement.
- S'engager à mettre en œuvre des initiatives d'amélioration continue de la qualité, qui peuvent comprendre la contribution à des programmes éducatifs et/ou à des groupes ou des séries de discussion sur la PGx.

#### La recommandation n° 4 : Optimiser l'utilisation avec l'éducation pour les patients, le public et les professionnels de la santé.

Les prescripteurs peuvent avoir une connaissance et une confiance limitées dans l'utilisation des tests PGx, même s'ils reconnaissent les avantages potentiels pour les patients et le système de soins de santé. Il y a une lacune dans la disponibilité de ressources et d'outils clairs et fiables pour soutenir l'éducation du public, des patients et des professionnels de la santé. Bien qu'il soit important d'inclure le programme de pharmacogénomique dans les voies d'éducation formelles des cliniciens, il est important d'offrir une éducation « juste à temps » aux prescripteurs. Le soutien à la décision clinique devrait être intégré dans les DME, et des voies de consultation entre pairs devraient être établies. Afin d'optimiser l'adoption et l'utilisation appropriées des tests PGx, le Groupe de travail recommande les stratégies suivantes:

- Plaider pour l'intégration de l'éducation en PGx dans les programmes d'enseignement postsecondaire pour les médecins, les pharmaciens, les généticiens, les conseillers en génétique et tous les cliniciens prescripteurs, selon le cas.
- Planifier des offres de formation continue pour les prescripteurs déjà titulaires d'une licence dans leur domaine, notamment une ressource centralisée qui comprend de l'information éducative

pour les cliniciens et les patients. Cette ressource devrait comprendre un langage clair et concis et des éléments visuels et infographiques qui l'accompagnent, afin de réduire au minimum les obstacles liés au jargon linguistique et/ou génétique, ainsi que des renseignements continuellement mis à jour sur les tests PGx financés par l'État, notamment :

- L'admissibilité du patient
  - La justification et les données probantes pour les tests
  - Les instructions sur la commande et l'interprétation des tests
  - L'orientation clinique pour la gestion médicale basée sur les résultats
  - Les informations sur les personnes à contacter pour des questions sur l'un des points énumérés ci-dessus
- Promouvoir la collaboration entre collègues en encourageant l'identification d'un « champion » sur place ou en utilisant le système de consultation électronique (ou un service similaire) pour obtenir des conseils d'experts.
  - Élaborer un document de la Foire aux questions (FAQ) pour sensibiliser le public et les fournisseurs aux risques, aux avantages et aux limites des tests PGx, notamment les options d'autopaiement. Les renseignements de haute qualité sur l'utilité clinique des tests PGx peuvent appuyer la prise de décisions pour les personnes qui envisagent de payer en privé pour le service.
  - Planifier et mettre en œuvre des activités de transfert et d'échange de connaissances par des présentations à des conférences et à des communautés de pratique, à des collèges de réglementation et à des associations professionnelles, et par l'entremise de publications scientifiques.
  - Inclure une large représentation des personnes ayant une expérience vécue dans l'élaboration d'outils et de ressources pédagogiques en demandant leur participation par l'entremise des mécanismes existants de consultation en santé de l'Ontario.

## La recommandation n° 5 : Suivre le rendement par le biais d'indicateurs de la mesure de la qualité.

L'assurance de la qualité au niveau du système par le biais de la mesure et de l'évaluation devrait favoriser l'amélioration continue des tests PGx, notamment la prise en compte du désinvestissement des tests lorsque des données probantes d'utilité clinique n'ont pas été démontrées après la mise en œuvre. Le Groupe de travail recommande que la mesure soit adaptée au test en question, étant donné que la voie de mise en œuvre des tests PGx financés par la province pourrait être différente selon la paire de gènes pharmacocinétiques. Par exemple, si un projet pilote de mise en œuvre est recommandé, la collecte et l'analyse de données réelles pourraient être nécessaires pour appuyer une mise en œuvre plus large à l'échelle de la province. Pour tous les tests, la mesure et l'évaluation devraient comprendre des processus de collecte de données qui permettent aux établissements de rapport sur accès des patients aux tests, avec des mesures de délai, de sécurité et d'équité. Une fois ces mesures en place, l'accent devrait être mis sur l'établissement d'objectifs de gestion du rendement.

La nécessité de recueillir des données sur les résultats des tests à l'échelle provinciale s'étend au-delà de la portée des tests PGx pour inclure tous les tests génétiques. Une stratégie plus large pour la collecte, le stockage et l'utilisation de ces données est en cours d'élaboration à Santé Ontario. Bien que la collecte de données dans le monde réel, limitée dans le temps, puisse initialement être réalisable dans un cadre pilote sans la stratégie de données plus vaste en place, il ne s'agit pas d'une solution durable à l'échelle provinciale. La stratégie numérique en génétique de l'Ontario doit être mise en œuvre pour appuyer la mesure continue du rendement et de la qualité de toutes les analyses génétiques effectuées en Ontario, notamment les tests PGx.

# La discussion

Des tests PGx sont disponibles depuis des décennies en Ontario, démontrant qu'ils peuvent améliorer la capacité des prescripteurs de modifier les résultats des patients et d'améliorer la prise de décisions en matière de pharmacothérapie par le biais de programmes de recherche et de pharmacologie clinique basés sur des institutions. À l'échelle provinciale, il est difficile de savoir quels tests PGx devraient être offerts aux patients. Au niveau institutionnel, la mise en œuvre peut être ciblée sur des populations de patients spécifiques, adaptée à l'expertise des cliniciens disponibles responsables de la commande et de la gestion, et rendue possible par une infrastructure physique et numérique définie. La mise à échelle des enseignements tirés de ces modèles locaux ajoute de la complexité, et une approche méthodologique du processus décisionnel est nécessaire, ainsi qu'une évaluation de la préparation clinique au niveau du système.

Les recommandations contenues dans le présent rapport proposent une voie à suivre pour une approche provinciale de la mise en œuvre des PGx en Ontario, sous la direction du Programme provincial de génétique de Santé Ontario. Le Groupe de travail en PGx a recommandé que ces recommandations soient appliquées initialement aux tests PGx qui visent un groupe spécialisé de prescripteurs dans des systèmes de soins clairement définis afin de s'assurer que l'infrastructure clinique est en place pour l'appuyer. Un bon exemple de cela est le test pharmacogénétique pour le *DPYD*, qui est actuellement prévu pour la mise en œuvre provinciale dans le cadre de l'oncologie pour les patients atteints de cancer avant le début de la fluoropyrimidine. Le Groupe de travail a donné la priorité aux tests pharmacogénétiques pour le *TPMT* et le *NUDT15* avant d'entreprendre l'azathioprine et la mercaptopurine comme priorité pour la mise en œuvre provinciale pour des raisons similaires (c.-à-d. une prescription initiée par un spécialiste). On a obtenu un consensus grâce aux résultats des votes sur les paires de gènes pharmacocinétiques (annexe A) et aux discussions du Groupe de travail. Au fil du temps, les connaissances de la province sur les PGx en laboratoire et en clinique se développeront grâce à l'application de ces recommandations et à la création du Groupe d'experts en PGx, ce qui élargira les possibilités de mise en œuvre de PGx dans des modèles cliniques de technologies de soins et de tests supplémentaires. La production continue de données probantes pourrait être renforcée par des projets pilotes de mise en œuvre dans les systèmes de santé d'apprentissage et des collaborations stratégiques avec des partenaires de recherche.

# Annexe A : Les paires d'intérêts pour les gènes pharmacocinétiques

La liste des paires de gènes pharmacocinétiques qui se trouve ci-dessous a été présentée au Groupe de travail à titre d'options possibles pour la mise en œuvre provinciale, simulant les étapes « Identifier » et « Apprendre » de la feuille de processus (figure 1). La liste a été mise en forme en outil de vote pour que les membres du Groupe de travail votent sur chaque paire de gènes pharmacocinétiques, afin de donner la priorité aux options initialement envisagées. Les membres du Groupe de travail pourraient voter pour donner leur approbation (oui), ne pas la donner (non), ou s'abstenir de voter. Vous trouverez ci-dessous un sommaire des résultats des votes et des informations de base sur chaque paire de gènes pharmacocinétiques.

Gène(s)	Médicament(s)	Nombre de votes	Nombre d'approbation	Pourcentage d'approbation	Sommaire des commentaires
<i>TPMT, NUDT15</i>	Azathioprine et mercaptopurine	9	9	100 %	Aucun commentaire
<i>CYP2C19</i>	Clopidogrel	9	9	100 %	Aucun commentaire
<i>CYP3A5</i>	Tacrolimus	9	9	100 %	Aucun commentaire
<i>CYP2C19</i>	Inhibiteurs de pompe à protons : lansoprazole, dexlansoprazole, pantoprazole, oméprazole	9	8	89 %	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Principaux défis de mise en œuvre, comme généralement prescrits</li> <li>• Ne peut être testé que dans certains cas d'échec thérapeutique</li> <li>• Oui, mais il faudra beaucoup d'éducation de la part du grand groupe de prescripteurs</li> </ul>
<i>CYP2C9, VKORC1, CYP4F2</i>	Warfarine	8	7	88 %	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Uniquement si la chronologie le permet</li> <li>• <i>CYP4F2</i> peut avoir un effet très limité sur la warfarine</li> <li>• À quelle fréquence ce test sera-t-il pertinent à l'avenir, compte tenu de l'utilisation d'anticoagulants buccaux directs?</li> </ul>

Gène(s)	Médicament(s)	Nombre de votes	Nombre d'approbation	Pourcentage d'approbation	Sommaire des commentaires
<i>SLCO1B1</i> , <i>ABCG2</i>	Rosuvastatine	9	7	78 %	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Instances sélectionnées uniquement</li> <li>• Conseils cliniques publiés disponibles pour <i>SLCO1B1</i> et <i>CYP2C9</i>, mais non disponibles pour <i>ABCG2</i></li> </ul>
<i>SLCO1B1</i>	Atorvastatin	9	7	78 %	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Instances sélectionnées uniquement</li> </ul>
<i>SLCO1B1</i>	Simvastatin	9	6	67 %	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Aucune raison de prescrire ce médicament</li> </ul>
<i>CYP2D6</i>	Codéine et tramadol	9	4	44 %	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Principaux défis de mise en œuvre, comme généralement prescrits</li> <li>• Essais non nécessaires, nombreuses alternatives thérapeutiques</li> <li>• Il est à noter que les tests <i>CYP2D6</i> peuvent être plus difficiles d'un point de vue technique puisqu'ils comprennent des tests génotypes et des tests de nombre de copies</li> </ul>
<i>CYP2D6</i>	Ondansetron	9	3	33 %	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Il est à noter que les tests <i>CYP2D6</i> peuvent être plus difficiles d'un point de vue technique puisqu'ils comprennent des tests génotypes et des tests de nombre de copies</li> </ul>

### **TPMT ET NUDT15 — AZATHIOPRINE ET MERCAPTOPURINE**

L'azathioprine et la mercaptopurine sont des immunosuppresseurs utilisés pour gérer les maladies intestinales inflammatoires, d'autres maladies auto-immunes et les leucémies infantiles. Ils sont également utilisés pour prévenir les rejets de greffes rénales (46-48).

Les métabolites actifs de l'azathioprine et de la mercaptopurine sont des nucléotides de thioguanine (TGN). Les TGN sont métabolisés et inactivés par les enzymes carboxyurine méthyltransférase (TPMT) et nudix hydrolase 15 (NUDT15), par intermédiaire de son activité nucléotidique diphosphatase. Cependant, certaines variantes génétiques des gènes *TPMT* et *NUDT15* ont été associées à une réduction de l'activité enzymatique TPMT et NUDT15. Chez les personnes qui portent ces variantes, les doses conventionnelles d'azathioprine ou de mercaptopurine peuvent entraîner une accumulation de TGN. Cette accumulation peut accroître le risque de toxicité de la moelle osseuse (46-48).

### **CYP2C19 – CLOPIDOGREL**

Clopidogrel est un médicament antiplaquettaire utilisé pour réduire le risque de crise cardiaque et d'accident vasculaire cérébral. L'enzyme cytochrome P450 2C19 (CYP2C19) aide à convertir le clopidogrel en son métabolite actif (49).

Cependant, certaines variantes génétiques du *CYP2C19* ont été associées à une réduction de l'activité enzymatique. Les personnes qui transportent ces variantes convertissent le clopidogrel en métabolite actif moins efficacement. Cela peut réduire l'efficacité du clopidogrel (49).

### **CYP2C9, VKORC1, ET CYP4F2 – WARFARINE**

Warfarine est un anticoagulant utilisé dans la gestion des conditions thrombotiques. Il agit en bloquant les facteurs de coagulation qui dépendent de la vitamine K pour leur synthèse (50, 51).

Les facteurs génétiques et alimentaires interagissent pour modifier la dose de warfarine nécessaire pour réduire efficacement la coagulation. Des concentrations sanguines incorrectes de warfarine peuvent diminuer son efficacité ou conduire à des réactions indésirables. Par conséquent, la dose prescrite doit être adaptée à chaque patient (50, 51).

Les gènes qui peuvent influencer sur l'administration de la warfarine comprennent *VKORC1*, *CYP2C9* et *CYP4F2*. Les enzymes qu'ils codent supportent la fonction de la vitamine K et la métabolisation de la warfarine (50, 51).

### **CYP2D6 — CODÉINE ET TRAMADOL**

La codéine et le tramadol appartiennent à une classe de médicaments appelés analgésiques opioïdes. L'enzyme cytochrome P450 2D6 (CYP2D6) convertit la codéine et le tramadol en métabolites actifs (52, 53).

Il est possible que certaines variantes génétiques du *CYP2D6* soient associées à une réduction de l'activité enzymatique. Chez les personnes qui portent ces variantes, le plus souvent en raison de la



présence de copies supplémentaires du gène *CYP2D6*, une dose conventionnelle de codéine ou de tramadol peut limiter l'analgésie (52, 53).

D'autres variantes génétiques du gène *CYP2D6* peuvent augmenter l'activité *CYP2D6*. Chez les personnes qui portent ces variantes, une dose conventionnelle de codéine ou de tramadol peut augmenter le risque de réactions indésirables graves. Elles peuvent inclure une dépression respiratoire (52, 53).

### ***CYP3A5* — TACROLIMUS**

Le tacrolimus est un immunosuppresseur couramment utilisé après la transplantation d'organes ou de cellules souches. L'enzyme cytochrome P450 3A5 (*CYP3A5*) aide à métaboliser le tacrolimus (54).

Chez de nombreuses personnes, le *CYP3A5* est inactif en raison de la présence d'une variation génétique de perte de fonction commune dans ce gène. Toutefois, certaines personnes possèdent une variation génétique qui permet à *CYP3A5* de devenir actif. Chez ces patients, le tacrolimus est métabolisé plus rapidement. Cela affecte la concentration de tacrolimus dans le corps. Chez les personnes qui portent ces variantes, une dose conventionnelle de tacrolimus peut être inefficace (54).

### ***CYP2C19* — INHIBITEURS DE LA POMPE À PROTONS (IPP)**

Les inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) sont des médicaments utilisés pour réduire l'acidité gastrique. Parmi les IPP, on peut citer l'oméprazole, le lansoprazole et le pantoprazole (55, 56).

L'enzyme *CYP2C19* aide à métaboliser divers IPP. Chez certaines personnes, la variation génétique du gain de fonction du gène *CYP2C19* peut augmenter le taux de métabolisme de l'IPP. Chez ces personnes, une dose conventionnelle d'IPP peut ne pas être aussi efficace, parce que le médicament se décompose rapidement dans l'organisme. D'autres variantes du gène *CYP2C19* sont associées à la perte de la fonction enzymatique. Cette perte peut réduire le taux de métabolisation de l'IPP. Chez ces personnes, une dose conventionnelle d'IPP peut réduire l'acidité gastrique plus efficacement (55, 56).

### ***CYP2D6* — ONDANSETRON**

L'ondansétron est un antagoniste des récepteurs de 5-hydroxytryptamine de type 3 (5-HT<sub>3</sub>). Il sert à prévenir les nausées et les vomissements dus à une chimiothérapie, une radiothérapie ou une chirurgie (57).

*CYP2D6* est une enzyme qui aide à métaboliser l'ondansétron. Il est possible que certaines variantes génétiques du gène *CYP2D6* puissent augmenter le métabolisme de l'ondansétron. Chez les personnes qui portent ces variantes, une dose typique de tacrolimus peut être inefficace (57).

### ***SLCO1B1* ET *ABCG2* — STATINES**

Les statines sont des médicaments qui aident à réduire le cholestérol. Parmi les statines communément prescrites figurent la rosuvastatine, la simvastatine et l'atorvastatine (58).

L'absorption de toutes les statines dans le foie dépend d'un transporteur hépatique encodé par le gène *SLCO1B1*. L'absorption de la rosuvastatine dépend d'un transporteur d'efflux encodé par le gène *ABCG2*. Les variantes génétiques de ces gènes peuvent modifier la concentration de statines dans l'organisme et augmenter le risque de symptômes musculosquelettiques associés aux statines (SMAS) (58).

# Annexe B : Cadre d'évaluation rapide pour les tests pharmacogénétiques

## DES INFORMATIONS GÉNÉRALES

- La source de l'apport
- La date de l'examen
- Les membres du groupe de révision
- La paire de gènes pharmacocinétiques (notamment les variantes de gènes)
- L'état/l'indication (notamment la prévalence/l'incidence dans la population générale)
- Résumer le besoin de tests.
- L'auteur de la demande est chargé de fournir les éléments de preuve suivants avec sa présentation :
  - Le sommaire des directives cliniques existantes (p. ex. le CIPC, PharmGKB, le DPWG, le CPNDS, le GPNRx)
  - L'information connexe sur l'étiquetage des médicaments liés aux PGx (p. ex. Santé Canada ou la FDA)
  - Les recommandations applicables de la société clinique professionnelle
  - Le sommaire de la mise en action de la prescription
  - Le sommaire des besoins et de l'utilité cliniques
  - Le sommaire des mesures recommandées pour la mise en œuvre et des défis potentiels

## L'INCIDENCE CLINIQUE

- Dans quelle mesure les variantes génétiques à risque élevé sont-elles communes? (le nombre de personnes en Ontario)
  - La population générale en Ontario
  - La condition/l'indication spécifique
  - Les groupes ethniques spécifiques
- Les variantes génétiques sont-elles associées aux réactions indésirables à un médicament? Préciser.
- Les variantes génétiques ont-elles une incidence sur l'efficacité du médicament? Préciser.
- Quelle est la fréquence de la prescription du médicament? (le nombre de personnes en Ontario qui avaient reçu des ordonnances)

- Y a-t-il une mise en action de la prescription?
  - Tous les médicaments dirigés par PGx sont-ils financés par l'État? (Est-ce un financement privé?)
- Quelles sont les principales sources non génétiques de variabilité de la réponse aux médicaments?
  - La liste des interactions connues entre les médicaments
  - L'état de santé du patient (p. ex. la fonction hépatique, la fonction rénale, etc.)
  - Si elle est connue, indiquer la proportion de la réponse médicamenteuse qui est liée au PGx.
- Quelles sont les conclusions et/ou les répercussions éventuelles des tests? Par exemple, visitez : [ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8517135/#!po=22.7273](https://ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8517135/#!po=22.7273)
- Quelles sont les implications éthiques, juridiques ou psychosociales des tests?
- Quelles sont les répercussions des tests sur l'accès et l'équité?

### **L'INCIDENCE BUDGÉTAIRE**

- Le coût des tests sera calculé en fonction du coût par test et du nombre prévu de personnes admissibles au test
- L'incidence budgétaire des changements de l'utilisation des médicaments
  - L'évitement de coûts + le coût d'une autre thérapie
  - Le coût des dossiers en cours

### **LA SYNTHÈSE ET L'EXAMEN DES DONNÉES PROBANTES**

- Les lignes directrices publiées par le CIPC, le DPWG, PharmGKB, la FDA, le CPNDS et le RNPgX seront examinées et évaluées pour :
  - L'évaluation des preuves
  - L'orientation clinique
- D'autres sources de données probantes, si elles sont disponibles :
  - Des déclarations de position de sociétés médicales professionnelles
  - Des examens systématiques
  - Des analyses économiques ou de rentabilité publiées
  - Des essais de contrôle randomisés
  - Des preuves du monde réel
  - Des évaluations des technologies de la santé (ETS)

- Des évaluations de données probantes (Remarque : il faut poursuivre le travail pour définir les groupements d'évaluation de données probantes)
  - Fort
  - Modéré
  - Faible

## LA PRÉPARATION DU SYSTÈME

- Y a-t-il des laboratoires actuellement autorisés pour ce test dans la province (et/ou qui dirigent un groupe de recherche)?
- Les médicaments de substitution sont-ils disponibles et/ou financés?
- Existe-t-il des outils de soutien à la décision clinique?
- Les ressources en éducation des cliniciens sont-elles disponibles?
- Les ressources en éducation des patients sont-elles disponibles?
- Y a-t-il des défis potentiels associés à l'approche recommandée pour la mise en œuvre?

## LE SOMMAIRE DE LA DÉCISION DE LA COMMISSION

La recommandation de la Commission :

- Recommander une ETS complète
- Recommander une analyse de rentabilité
- Mettre en œuvre
- Mettre en œuvre un projet pilote pour la production de données probantes
- Ne pas mettre en œuvre
- Laisser sur la liste de surveillance
- Autre, veuillez décrire

Le niveau de priorité :

- Il est essentiel pour l'innocuité et l'efficacité des médicaments
- Il est utile pour guider la sélection des médicaments et des doses
- Il est potentiellement utile au cas par cas
- Les avantages ne sont pas clairs/les données probantes sont insuffisantes à l'appui de l'utilité clinique

## LA RECOMMANDATION FINALE

Inclure la recommandation et le niveau de priorité de la Commission.

# Les acronymes

ACMG	American College of Medical Genetics
CPIC	Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium
CPNDS	Canadian Pharmacogenomics Network for Drug Safety
DPWG	Dutch Pharmacogenetics Working Group
DME	Dossier médical électronique
ETS	Évaluation des technologies de la santé
FAQ	Foire aux questions
FDA	Food and Drug Administration
IPP	Inhibiteur de la pompe à protons
PGx	Pharmacogénétique/Pharmacogénomique
PharmGKB	Pharmacogenomics Knowledgebase
RNPGx	Réseau national de pharmacogénétique
SMAS	Symptômes musculosquelettiques associés aux statines
U-PGx	Ubiquitous Pharmacogenomics

# Glossaire

**Un allèle** — Une ou plusieurs variations de l'ADN à un endroit particulier du génome.

**L'analyse préemptive** — Le test PGx utilisé avant l'identification d'un diagnostic ou d'une pharmacothérapie spécifique. Les résultats de ces tests peuvent être regroupés dans le Dossier médical électronique (DME.), où ils sont mis à la disposition des prescripteurs.

**L'analyse de réactivité** — Le test PGx utilisé après l'indication d'une pharmacothérapie. Ce type de test peut être effectué avant la prescription d'un médicament à risque élevé ou après l'apparition d'une réaction indésirable à un médicament.

**Une réaction indésirable à un médicament** — Une réaction indésirable et nocive lors de l'utilisation typique d'un médicament.

**Un gène** — Des fragments d'ADN qui contiennent des instructions pour fabriquer des molécules nécessaires à la vie.

**Le génotype** — Les allèles trouvés à un endroit particulier du génome.

**La médecine de précision** — Une approche personnalisée de la gestion du patient qui tient compte des variations génétiques, des facteurs de vie et des différences environnementales.

**La pharmacocinétique** — Le processus par lequel les médicaments sont absorbés, distribués, métabolisés, et éliminés par le corps.

**La pharmacodynamique** — Les actions d'un médicament dans l'organisme.

**La pharmacogénétique** — L'étude de la façon dont la variabilité génétique d'un seul gène peut influencer sur la réponse à un médicament.

**La pharmacogénomique** — L'étude de la façon dont la variabilité génétique dans plusieurs gènes affecte la réponse médicamenteuse.

**Le phénotype** — Les caractéristiques ou la présentation clinique qui résultent d'un génotype particulier.

**La polypharmacie** — la multimorbidité et l'utilisation connexe de plusieurs médicaments.

# Les références

1. Medwid S, Kim RB. Implementation of pharmacogenomics: Where are we now? Br J Clin Pharmacol. 2022. (anglais seulement)
2. Roden DM, McLeod HL, Relling MV, Williams MS, Mensah GA, Peterson JF, et al. Pharmacogénomique. Lancet. 2019;394(10197):521-32. (anglais seulement)
3. Zhou Y, Lauschke VM. The genetic landscape of major drug metabolizing cytochrome P450 genes-an updated analysis of population-scale sequencing data. Pharmacogenomics J. 2022; 22(5-6) : 284-93. (anglais seulement)
4. Wang L, McLeod HL, Weinshilboum RM. Genomics and drug response. N Engl J Med. 2011;364(12):1144-53. (anglais seulement)
5. Kalow W. Pharmacogenetics and pharmacogenomics: origin, status, and the hope for personalized medicine. Pharmacogenomics J. 2006;6(3):162-5. (anglais seulement)
6. Relling MV, Evans WE. Pharmacogenomics in the clinic. Nature. 2015;526(7573):343-50. (anglais seulement)
7. Eichelbaum M, Ingelman-Sundberg M, Evans WE. Pharmacogenomics and individualized drug therapy. Annu Rev Med. 2006;57:119-37. (anglais seulement)
8. Ontario H. Multi-gene Pharmacogenomic Testing That Includes Decision-Support Tools to Guide Medication Selection for Major Depression: A Health Technology Assessment. Ont Health Technol Assess Ser. 2021;21(13):1-214. (anglais seulement)
9. Weinshilboum RM, Wang L. Pharmacogenomics: Precision Medicine and Drug Response. Mayo Clin Proc. 2017;92(11):1711-22. (anglais seulement)
10. Verbelen M, Weale ME, Lewis CM. Cost-effectiveness of pharmacogenetic-guided treatment: are we there yet? Pharmacogenomics J. 2017;17(5):395-402. (anglais seulement)
11. Keeling NJ, Rosenthal MM, West-Strum D, Patel AS, Haidar CE, Hoffman JM. Preemptive pharmacogenetic testing: exploring the knowledge and perspectives of US payers. Genet Med. 2019;21(5):1224-32. (anglais seulement)
12. Pillcheck: GeneYouIn Inc.; 2022 [Disponible auprès de : [pillcheck.ca](http://pillcheck.ca)].
13. Genecept Assay (Ontario): Dynacare; [Disponible sur : [dynacare.ca/specialpages/secondarynav/find-a-test/nat/genecept%c2%a0assay.aspx?sr=ont&st=&&lang=fr-ca](http://dynacare.ca/specialpages/secondarynav/find-a-test/nat/genecept%c2%a0assay.aspx?sr=ont&st=&&lang=fr-ca)].
14. TreatGx : Le principal système d'aide à la décision clinique pour la prescription de précision : GeneYouIn Inc.; 2021 [Disponible sur : [genxys.com/produit-treatgx/?lang=fr](http://genxys.com/produit-treatgx/?lang=fr)].
15. Maruf AA, Fan M, Arnold PD, Muller DJ, Aitchison KJ, Bousman CA. Pharmacogenetic Testing Options Relevant to Psychiatry in Canada: Options de tests pharmacogénétiques pertinents en psychiatrie au Canada. Can J Psychiatry. 2020;65(8):521-30.



16. My DNA: My DNA Life; 2019 [Disponible sur : [mydna.life/en-ca](http://mydna.life/en-ca).
17. 23andMe Pharmacogenetics Reports: What you should know: 23andMe Inc.; 2022 [Disponible sur : [23andme.com/en-ca/test-info/pharmacogenetics](http://23andme.com/en-ca/test-info/pharmacogenetics).
18. Pharmacogenomics: Cleveland Clinic; 2022 [Available from: [my.clevelandclinic.org/health/diagnostics/21093-pharmacogenomics](http://my.clevelandclinic.org/health/diagnostics/21093-pharmacogenomics).
19. Profils pharmaceutiques : BiogeniQ; 2022 [Disponible sur : <https://www.biron.com/fr/genetique/>.
20. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC): Stanford University; St. Jude Children's Research Hospital; 2022 [Disponible sur : [cpicpgx.org](http://cpicpgx.org).
21. DPWG : Dutch Pharmacogenetics Working Group Stanford University; 2022 [Disponible sur : [www.pharmgkb.org/page/dpwg](http://www.pharmgkb.org/page/dpwg).
22. Table of Pharmacogenomic Biomarkers in Drug Labeling: Food and Drug Administration (FDA); 2022 [Available from: [fda.gov/drugs/science-and-research-drugs/table-pharmacogenomic-biomarkers-drug-labeling](http://fda.gov/drugs/science-and-research-drugs/table-pharmacogenomic-biomarkers-drug-labeling).
23. Subasri M, Barrett D, Sibalija J, Bitacola L, Kim RB. Pharmacogenomic-based personalized medicine: Multistakeholder perspectives on implementational drivers and barriers in the Canadian healthcare system. Clin Transl Sci. 2021;14(6):2231-41. (anglais seulement)
24. The Canadian Pharmacogenomics Network for Drug Safety: The University of British Columbia; [Disponible sur : [cpnds.ubc.ca](http://cpnds.ubc.ca).
25. Loucks CM, Groeneweg G, Roy C, Lee DK, Rieder MJ, Lebel D, et al. Pharmacogenomic testing: Enhancing personalized medication use for patients. Can Fam Physician. 2020;66(4):241-3. (anglais seulement)
26. Carleton B, Poole R, Smith M, Leeder J, Ghannadan R, Ross C, et al. Adverse drug reaction active surveillance: developing a national network in Canada's children's hospitals. Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2009;18(8):713-21. (anglais seulement)
27. Pharmacogenetics: The Hospital for Sick Children (SickKids); 2022 [Available from: [sickkids.ca/en/care-services/clinical-departments/clinical-pharmacology-toxicology/pharmacogenetics](http://sickkids.ca/en/care-services/clinical-departments/clinical-pharmacology-toxicology/pharmacogenetics).
28. Tanenbaum Centre for Pharmacogenetics: Centre for Addiction and Mental Health (CAMH); 2023 [Disponible sur : [camh.ca/en/science-and-research/institutes-and-centres/tanenbaum-centre-for-pharmacogenetics](http://camh.ca/en/science-and-research/institutes-and-centres/tanenbaum-centre-for-pharmacogenetics).
29. Ontario H. DPYD Genotyping in Patients Who Have Planned Cancer Treatment With Fluoropyrimidines: A Health Technology Assessment. Ont Health Technol Assess Ser. 2021;21(14):1-186.
30. La pharmacogénomique pour orienter le traitement de la dépression : mise à jour 2021. 2021.
31. Swen JJ, Nijenhuis M, van Rhenen M, de Boer-Veger NJ, Buunk AM, Houwink EJJ, et al. Pharmacogenetic Information in Clinical Guidelines: The European Perspective. Clin Pharmacol Ther. 2018;103(5):795-801. (anglais seulement)

32. Wittwer NL, Meier CR, Huber CA, Meyer Zu Schwabedissen HE, Allemann S, Schneider C. Utilization of Drugs with Pharmacogenetic Dosing Recommendations in Switzerland: A Descriptive Study Using the Helsana Database. *Pharmacogenomics Pers Med.* 2022;15:967-76. (anglais seulement)
33. Lorient MA, Ciccolini J, Thomas F, Barin-Le-Guellec C, Royer B, Milano G, et al. [Dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD) deficiency screening and securing of fluoropyrimidine-based chemotherapies: Update and recommendations of the French GPCO-Unicancer and RNPgX networks]. *Bull Cancer.* 2018;105(4):397-407. (anglais seulement)
34. Agence des produits et Instruments médicaux pharmaceutiques (PMDA); [Disponible sur : [pmda.go.jp/english/index.html](https://pmda.go.jp/english/index.html)].
35. White C, Scott R, Paul CL, Ackland SP. Pharmacogenomics in the era of personalised medicine. *Med J Aust.* 2022;217(10):510-3. (anglais seulement)
36. Pharmacogenomics in Cancer Management: The Royal College of Pathologists; 2021 [Disponible sur : [www.rcpath.org/profession/publications/college-bulletin/april-2021/pharmacogenomics-in-cancer-management.html](http://www.rcpath.org/profession/publications/college-bulletin/april-2021/pharmacogenomics-in-cancer-management.html)].
37. Ubiquitous Pharmacogenomics (U-PGx) : Ubiquitous Pharmacogenomics (U-PGx); [Disponible sur : [upgx.eu](http://upgx.eu)].
38. Swen JJ, van der Wouden CH, Manson LE, Abdullah-Koolmees H, Blagec K, Blagus T, et al. A 12-gene pharmacogenetic panel to prevent adverse drug reactions: an open-label, multicentre, controlled, cluster-randomised crossover implementation study. *Lancet.* 2023;401(10374):347-56. (anglais seulement)
39. Jarvis JP, Peter AP, Keogh M, Baldasare V, Beanland GM, Wilkerson ZT, et al. Real-World Impact of a Pharmacogenomics-Enriched Comprehensive Medication Management Program. *J Pers Med.* 2022;12(3). (anglais seulement)
40. Cavallari LH, Weitzel KW, Elsey AR, Liu X, Mosley SA, Smith DM, et al. Institutional profile : University of Florida Health Personalized Medicine Program. *Pharmacogenomics.* 2017;18(5):421-6. (anglais seulement)
41. Cicali EJ, Lemke L, Al Alshaykh H, Nguyen K, Cavallari LH, Wiisanen K. How to Implement a Pharmacogenetics Service at your Institution. *J Am Coll Clin Pharm.* 2022;5(11):1161-75. (anglais seulement)
42. Goodman CW, Brett AS. Race and Pharmacogenomics-Personalized Medicine or Misguided Practice? *JAMA.* 2021;325(7):625-6. (anglais seulement)
43. Magavern EF, Gurdasani D, Ng FL, Lee SS. Health equality, race and pharmacogenomics. *Br J Clin Pharmacol.* 2022;88(1):27-33. (anglais seulement)
44. Caudle KE, Keeling NJ, Klein TE, Whirl-Carrillo M, Pratt VM, Hoffman JM. Standardization can accelerate the adoption of pharmacogenomics: current status and the path forward. *Pharmacogenomics.* 2018;19(10):847-60. (anglais seulement)
45. Tayeh MK, Gaedigk A, Goetz MP, Klein TE, Lyon E, McMillin GA, et al. Clinical pharmacogenomic testing and reporting: A technical standard of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG). *Genet Med.* 2022;24(4):759-68. (anglais seulement)

46. Relling MV, Schwab M, Whirl-Carrillo M, Suarez-Kurtz G, Pui CH, Stein CM, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium Guideline for Thiopurine Dosing Based on TPMT and NUDT15 Genotypes: 2018 Update. *Clin Pharmacol Ther.* 2019;105(5):1095-105. (anglais seulement)
47. Dean L. Azathioprine Therapy and TPMT and NUDT15 Genotype. In: Pratt VM, Scott SA, Pirmohamed M, Esquivel B, Kattman BL, Malheiro AJ, editors. *Medical Genetics Summaries.* Bethesda (MD)2012. (anglais seulement)
48. Dean L, Kane M. Mercaptopurine Therapy and TPMT and NUDT15 Genotype. In: Pratt VM, Scott SA, Pirmohamed M, Esquivel B, Kattman BL, Malheiro AJ, editors. *Medical Genetics Summaries.* Bethesda (MD)2012. (anglais seulement)
49. Dean L, Kane M. Clopidogrel Therapy and CYP2C19 Genotype. In: Pratt VM, Scott SA, Pirmohamed M, Esquivel B, Kattman BL, Malheiro AJ, editors. *Medical Genetics Summaries.* Bethesda (MD)2012. (anglais seulement)
50. Dean L. Warfarin Therapy and VKORC1 and CYP Genotype. In: Pratt VM, Scott SA, Pirmohamed M, Esquivel B, Kattman BL, Malheiro AJ, editors. *Medical Genetics Summaries.* Bethesda (MD)2012. (anglais seulement)
51. Sun X, Yu WY, Ma WL, Huang LH, Yang GP. Impact of the CYP4F2 gene polymorphisms on the warfarin maintenance dose: A systematic review and meta-analysis. *Biomed Rep.* 2016;4(4):498-506. (anglais seulement)
52. Dean L, Kane M. Codeine Therapy and CYP2D6 Genotype. In: Pratt VM, Scott SA, Pirmohamed M, Esquivel B, Kattman BL, Malheiro AJ, editors. *Medical Genetics Summaries.* Bethesda (MD)2012. (anglais seulement)
53. Dean L, Kane M. Codeine Therapy and CYP2D6 Genotype. In: Pratt VM, Scott SA, Pirmohamed M, Esquivel B, Kattman BL, Malheiro AJ, editors. *Medical Genetics Summaries.* Bethesda (MD)2012. (anglais seulement)
54. Birdwell KA, Decker B, Barbarino JM, Peterson JF, Stein CM, Sadee W, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) Guidelines for CYP3A5 Genotype and Tacrolimus Dosing. *Clin Pharmacol Ther.* 2015;98(1):19-24. (anglais seulement)
55. Dean L, Kane M. Codeine Therapy and CYP2C19 Genotype. In: Pratt VM, Scott SA, Pirmohamed M, Esquivel B, Kattman BL, Malheiro AJ, editors. *Medical Genetics Summaries.* Bethesda (MD)2012. (anglais seulement)
56. El Roubly N, Lima JJ, Johnson JA. Proton pump inhibitors: from CYP2C19 pharmacogenetics to precision medicine. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2018;14(4):447-60. (anglais seulement)
57. Bell GC, Caudle KE, Whirl-Carrillo M, Gordon RJ, Hikino K, Prows CA, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) guideline for CYP2D6 genotype and use of ondansetron and tropisetron. *Clin Pharmacol Ther.* 2017;102(2):213-8. (anglais seulement)
58. Cooper-DeHoff RM, Niemi M, Ramsey LB, Luzum JA, Tarkiainen EK, Straka RJ, et al. The Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium Guideline for SLCO1B1, ABCG2, and CYP2C9 genotypes and Statin-Associated Musculoskeletal Symptoms. *Clin Pharmacol Ther.* 2022;111(5):1007-21. (anglais seulement)

Avez-vous besoin de ces renseignements dans un format accessible? 1-877-280-8538, ATS 1-800-855-0511, [info@ontariohealth.ca](mailto:info@ontariohealth.ca).