

# Bases génétiques de pharmacogénétique et de pharmacogénomique



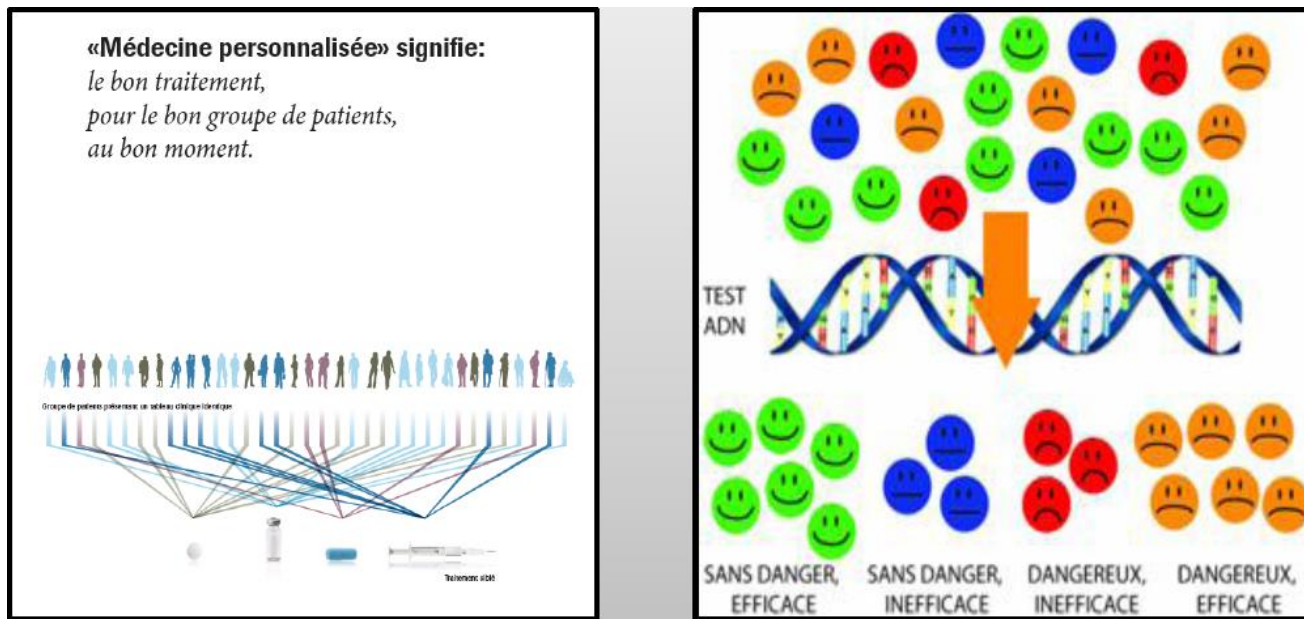
## Techniques de mise en évidence de variations génétiques

# Introduction

Médecine personnalisée = Médecine de précision adaptée aux caractéristiques du malade et de sa pathologie

Objectif : permettre le choix du meilleur traitement en termes de réponse/toxicité et de bénéfices/risques, éviter des traitements inutiles et améliorer la qualité de vie des patients.

= prescrire les « bons médicaments aux bons malades »



# Aspects génétique de la médecine de précision

Il convient de distinguer 2 aspects:

- Etude de la façon dont les caractéristiques génétiques de la cellule ou du tissu où s'exprime la maladie (cible du traitement) influencent la réponse au traitement, les effets indésirables.

Test: réalisé sur le tissu où s'exprime la maladie (variants somatiques)

→ Application oncologie+++

→ **Notion de pharmacogénomique**

- Etude de la façon dont le patrimoine génétique d'un individu va pouvoir influencer l'efficacité d'un médicament ou ses effets indésirables (action sur métabolisme du médicament, biodisponibilité)

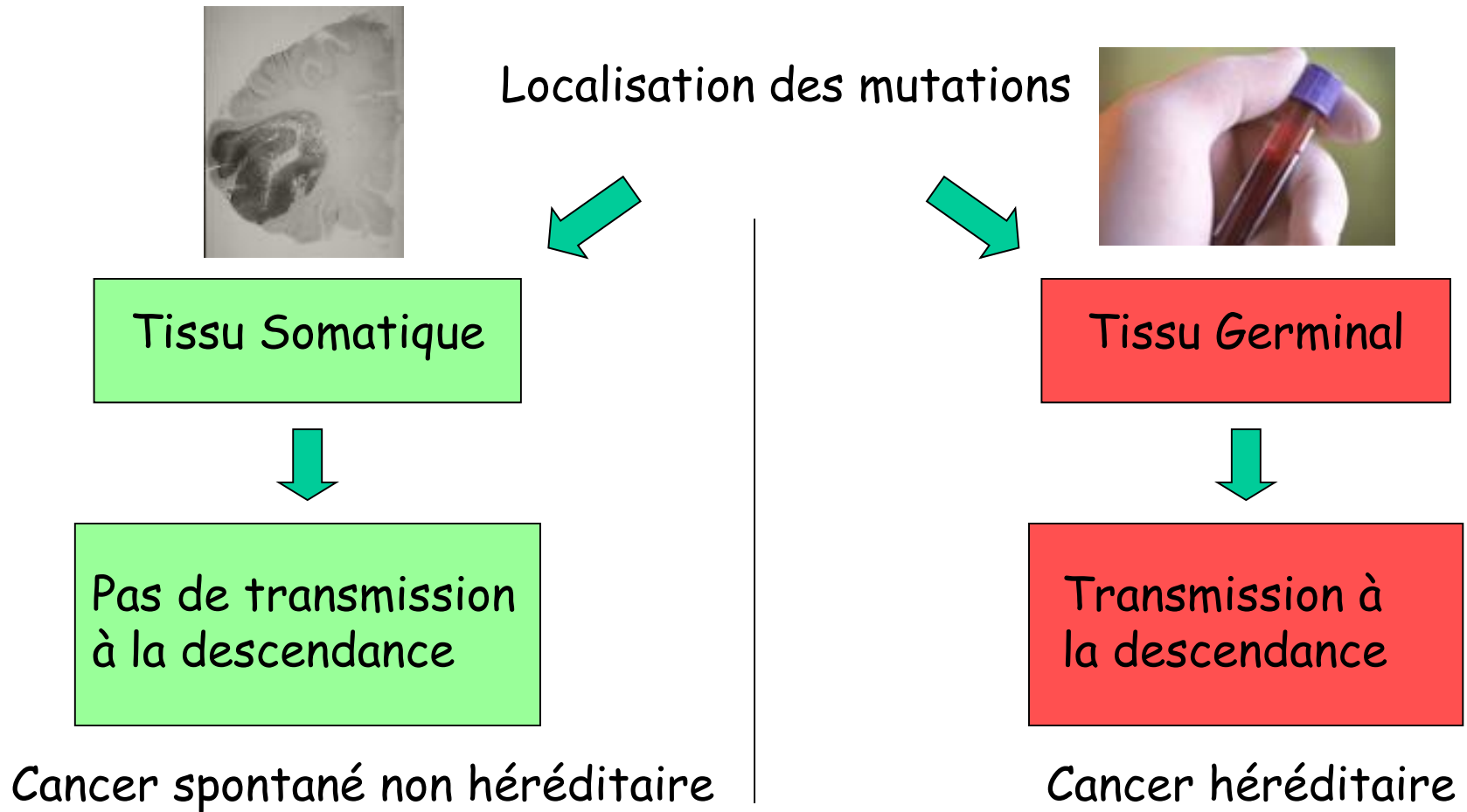
Test: réalisé sur un prélèvement sanguin (variations génétiques constitutionnelles)

→ **Notion de pharmacogénétique**

# Indications en oncologie +++

- 1) Sélection de patients pour une **thérapie ciblée** : molécules qui ciblent spécifiquement une protéine ou un mécanisme en cause dans la tumeur, comme un récepteur ou un facteur de croissance. Traitement adapté aux caractéristiques de la tumeur, pour une plus grande efficacité de la prise en charge.
- 2) Sélection de patients pour un **choix de traitement** en fonction de leur patrimoine génétique qui influence le métabolisme de médicaments, et donc la réponse au traitement ou l'apparition d'effets indésirables.

# Etudes moléculaires réalisées sur des tissus différents



**Un polymorphisme ou une mutation germinale se retrouve toujours au niveau du tissu tumoral, l'inverse n'est pas vrai !**

# Que va-t-on rechercher au niveau de l'ADN dans le cadre de thérapie ciblée ou de pharmacogénétique?

## 1) Polymorphismes

Variations subtiles de la séquence ADN résultant en de légères différences entre les individus qui ne sont pas responsables de maladies graves à elles seules.

Fréquent : 3 millions de variations par individu!

Effets peu important dans un état physiologique normal

Intérêt en pharmacogénétique ++

## 2) Mutations

Changements au sein de gènes qui ne rentrent pas dans la catégorie des variations normales

Rare (constitutionnel)

Induisent une maladie ou un risque accru de maladie

Recherche sur tissu (tumeur) car mutation acquise au niveau d'oncogènes ou de gènes suppresseurs de tumeurs.

## Séquence originale

TGTAC ATG TAT **ACG** **TCT** **CAA** TGA TCCA  
Met Tyr Ser Thr Gln Stop

## Mutations ponctuelles

↓  
TGTAC ATG TAT ACG TCT CAG TGA TCCA  
Met Tyr Ser Thr Gln Stop **Silencieuse** 

↓  
TGTAC ATG TAT ACG CCT CAA TGA TCCA  
Met Tyr Ser Pro Gln Stop **Faux-sens**

↓  
TGTAC ATG TAA ACG TCT CAA TGA TCCA  
Met Stop **Non-sens**

Rappel : une mutation peut être à l'état **hétérozygote**,  
**homozygote**, ou **hémizygote**

## Séquence originale

TGTAC ATG TAT ACG TCT CAA TGA TCCA  
Met Tyr Ser Thr Gln Stop

### Délétion

TGTAC ATG TAT ~~A~~ CGT CTC AAT GAT CCA  
Met Tyr Arg Leu Asn Asp Pro

Décalage du  
cadre de lecture  
(frameshift)

↓  
Stop prématuré  
souvent

TGTAC ATG TAT ~~ACG~~ TCT CAA TGA TCCA  
Met Tyr Thr Gln Stop

Délétion en phase

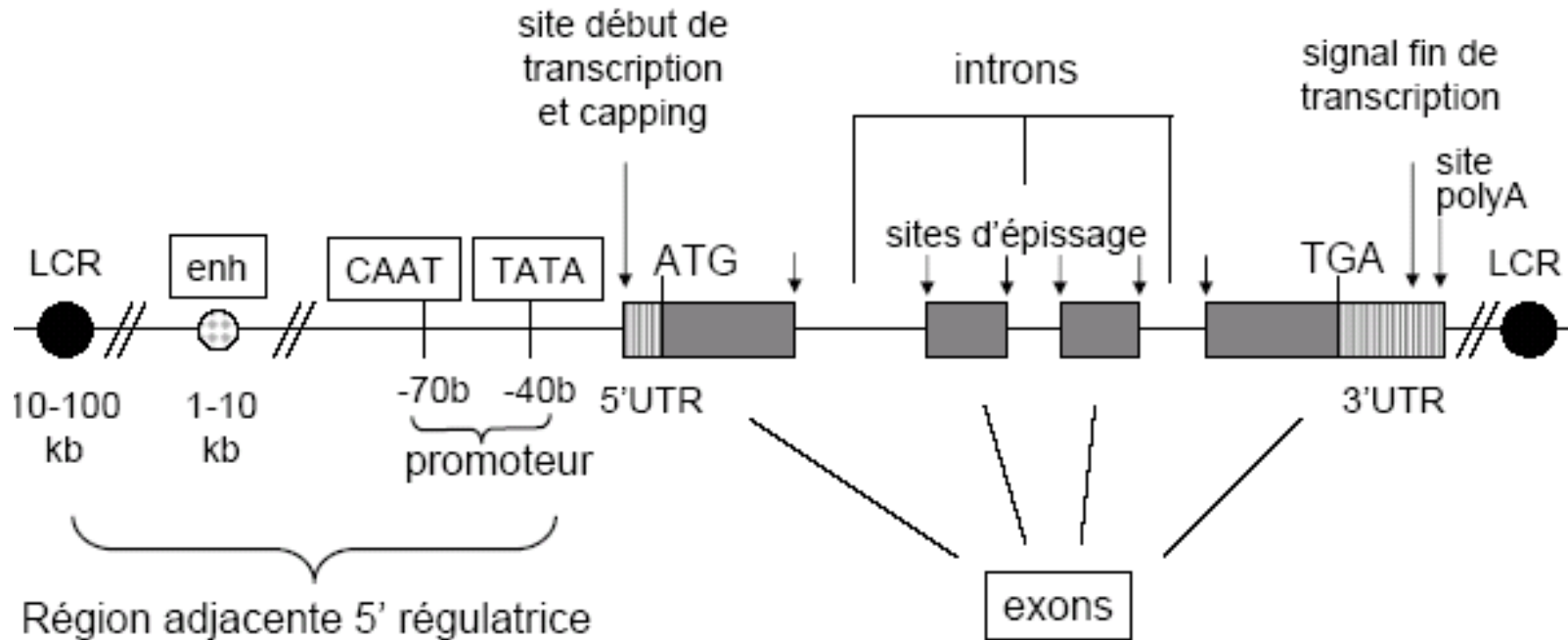
### Insertion

TGTAC ATG TAT ACG ~~A~~ ATC TCA ATG ATC CA  
Met Tyr Ser Ile Ser Met Ile

Décalage du  
cadre de lecture  
(frameshift)

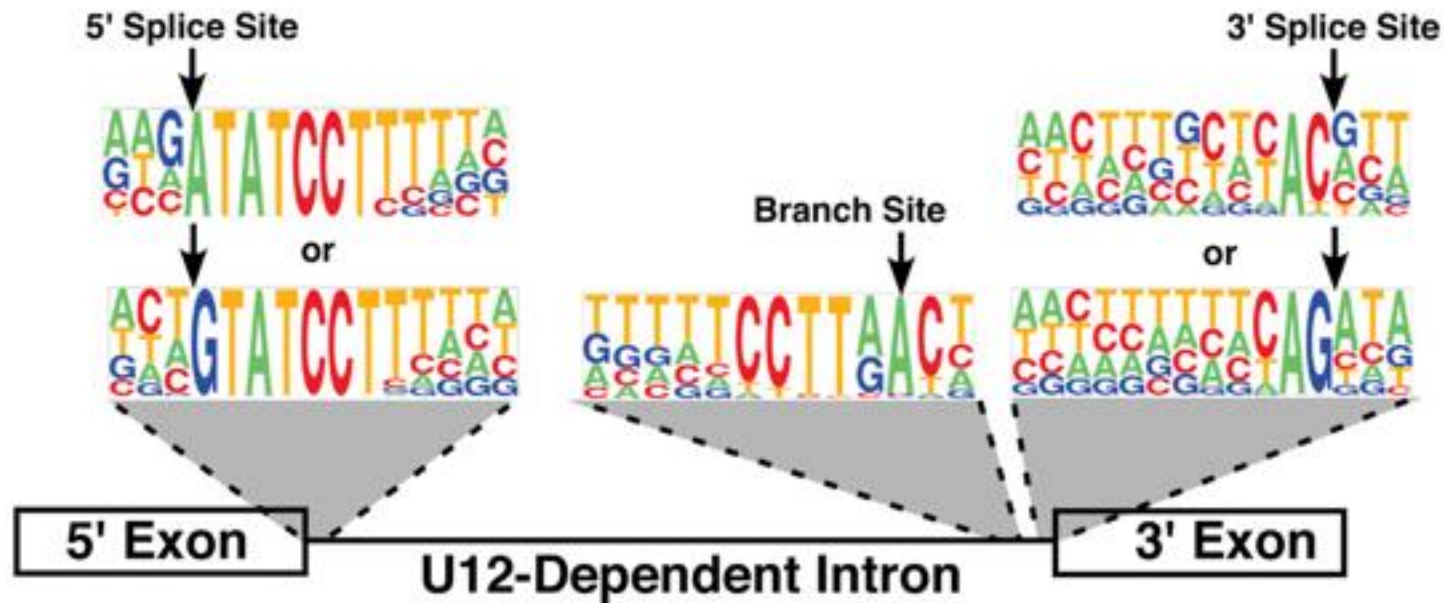


# Les mutations ou polymorphismes ne se situent pas seulement dans les régions codantes !!!



Les mutations et polymorphismes ne se limitent pas à des changements de bases : CNV, délétions, duplications, Modifications épigénétiques (méthylation).

# Mutations fréquentes dans les sites d'épissage (accepteurs du donneurs d'exon)



- Etude des jonctions introns-exons indispensables
- Des sites de branchement
- Interprétation parfois difficile (étude ARNm)

# Nomenclature pour les variations nucléotidiques

**p.R117H** ou **p.Arg117His** arginine remplacée par histidine en 117

**p.G542X** ou **p.Gly542Stop** glycine remplacée par codon stop en 542

**c.1162G>A** guanine remplacée par adénine en position 1162

**c.621+1G>T** (ou **IVS4+1G>T**) G remplacé par T à la première base de l'intron 4 ; l'exon 4 finit à nt 621

**p.508del** délétion de la phénylalanine 508

**c.6232-6236del** ou **c.6232-6236delATAAG** délétion de 5 nucléotides démarrant au nucléotide 6232

**c.409-410insC** insertion de C entre les nucléotides 409 et 410

# **Le génome humain est très polymorphique**

On savait depuis longtemps que le génome d'une espèce, constant dans son ensemble, présentait un certain degré de variabilité inter-individuelle.

Le séquençage entier du génome humain a complètement confirmé ce fait, à un point tel qu'environ chaque individu de notre espèce diffère d'un autre sur environ 0.1% de son génome (note : différence entre humain et chimpanzé = 1%!!).

Cette variabilité, compatible avec un fonctionnement normal de l'organisme n'est cependant pas sans conséquences physiologiques.

Les polymorphismes les plus fréquents : SNPs

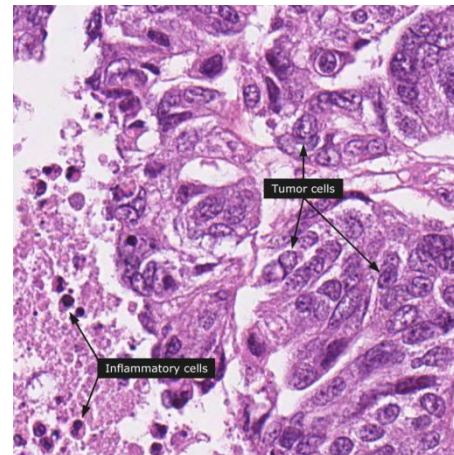
# **POLYMORPHISMES NUCLEOTIDIQUES SIMPLES (SNPs)**

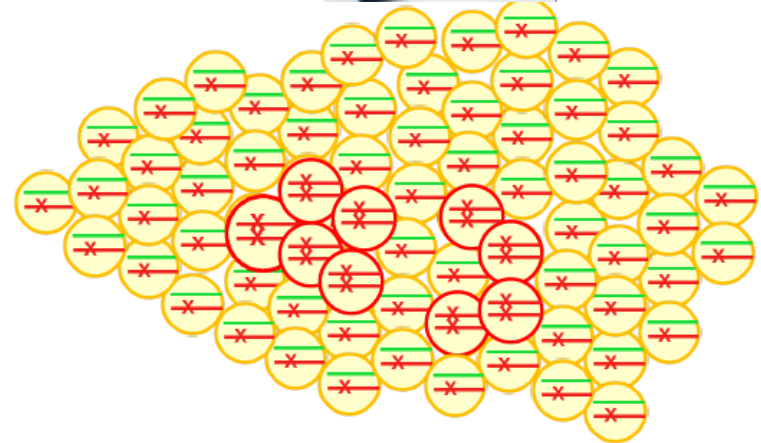
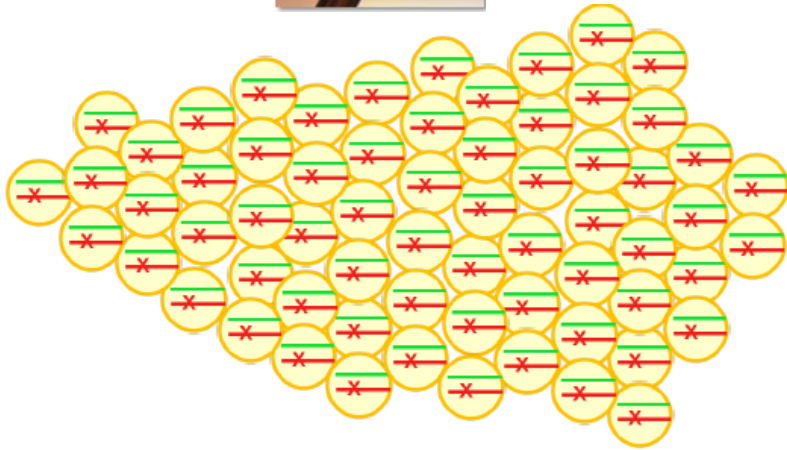
- On appelle SNP toute variation sur une simple paire de base apparaissant chez plus de 1% de la population générale et compatible avec une physiologie normale.
- On estime en moyenne qu'il y a au minimum un SNP tous les 1000 paires de bases, donnant ainsi un potentiel de plus de 3 millions de SNPs sur le génome humain.
- La répartition des SNPs est inégale sur le génome:
  - elle est plus fréquente dans les régions non codantes.
  - dans les régions non codantes, les zones régulatrices seront moins polymorphiques.
  - dans les gènes, les exons seront moins variables que les introns.
  - dans les exons, le polymorphisme se voit moins fréquemment sur des séquences codant des domaines fonctionnels protéiques.
- Les SNPs sont souvent en cause pour la différence individuelle dans la métabolisation des médicaments.

# Mise en évidence d'un SNP ou d'une mutation nucléotidique : Technique de référence : séquençage Sanger

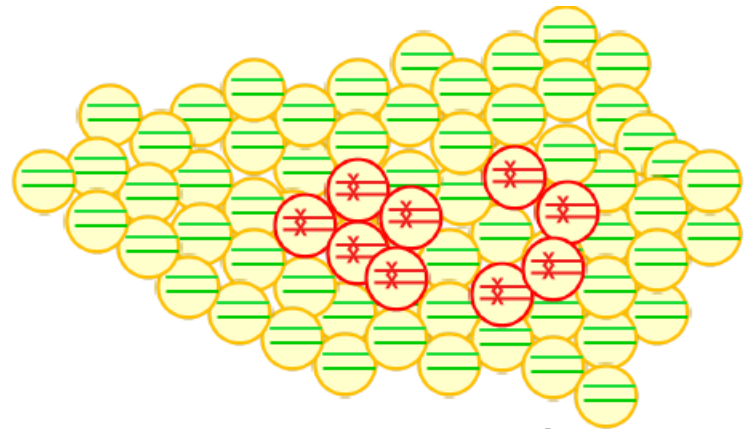
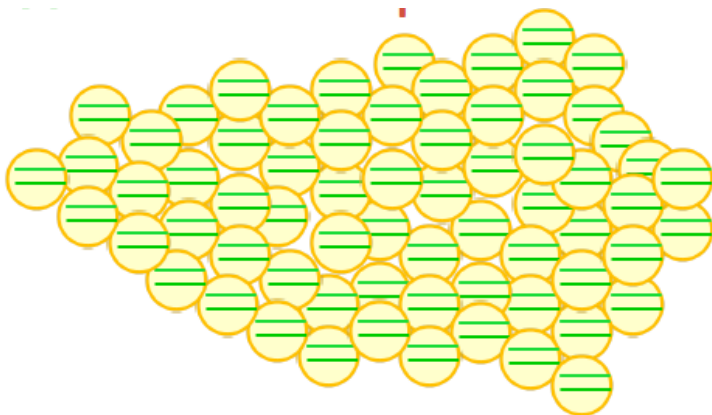
- Applicable aux mutations connues comme inconnues
- Détection fluorescente grâce à une PCR utilisant des ddNTPs marqués par des fluorochromes (1 fluorochrome par base)
- Avantages :
  - ✓ théoriquement 100% des mutations détectées
  - ✓ utilisation de séquenceurs automatiques

**Adapté pour la recherche de variations constitutionnelles mais pas toujours pour des variations uniquement tumorales car manque de sensibilité**

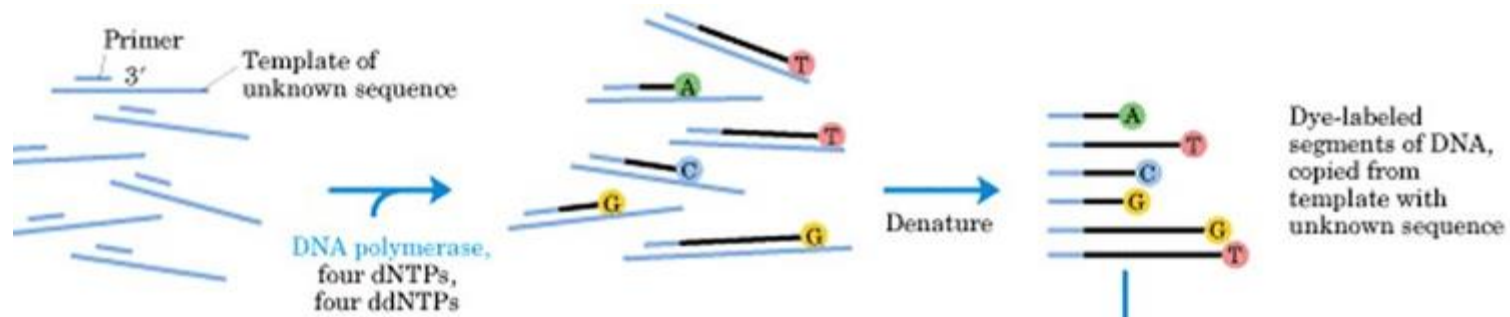




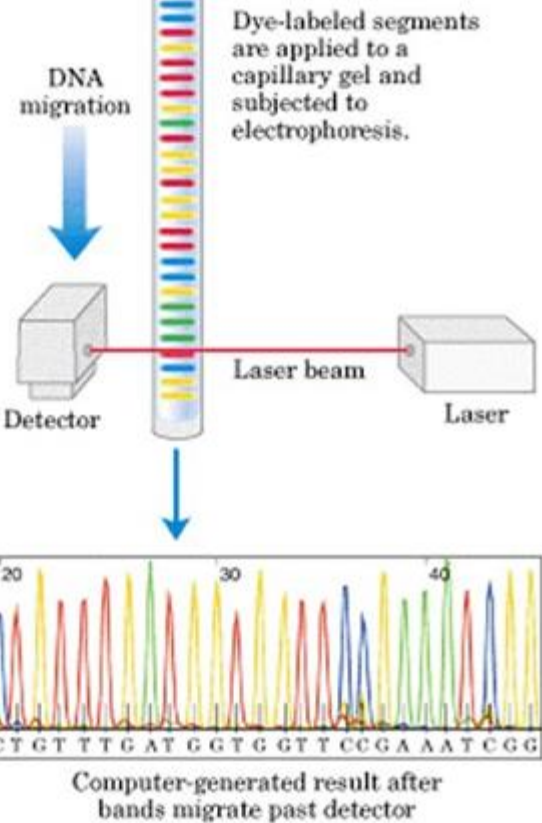
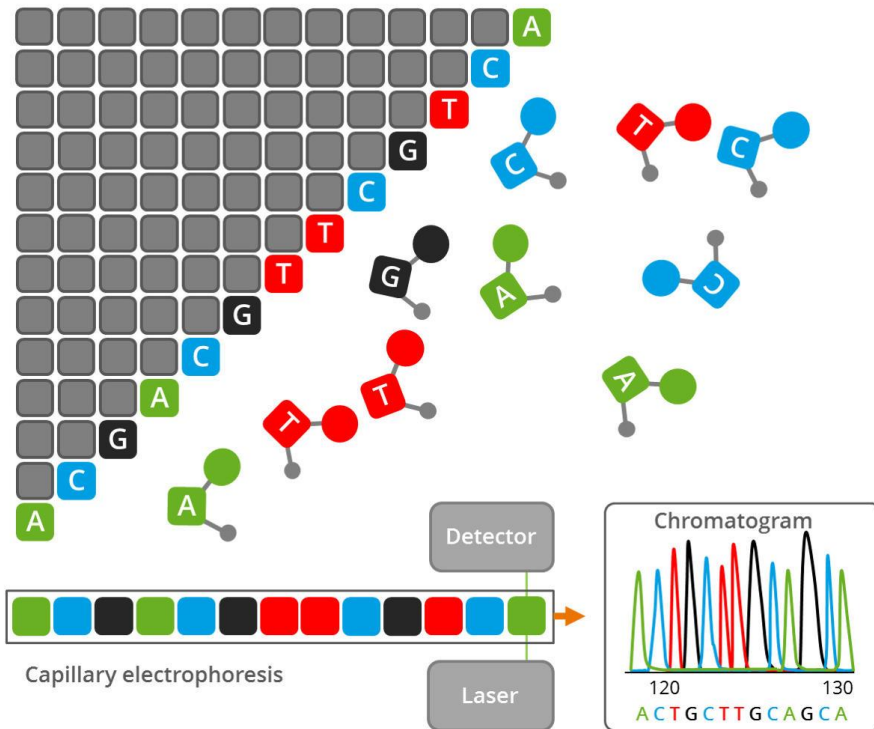
Mutation constitutionnelle : Toutes les cellules sont mutées



Mutation exclusivement tumorale : seule les cellules tumorales sont mutées



PCR containing fluorescent, chain-terminating dideoxynucleotide triphosphates



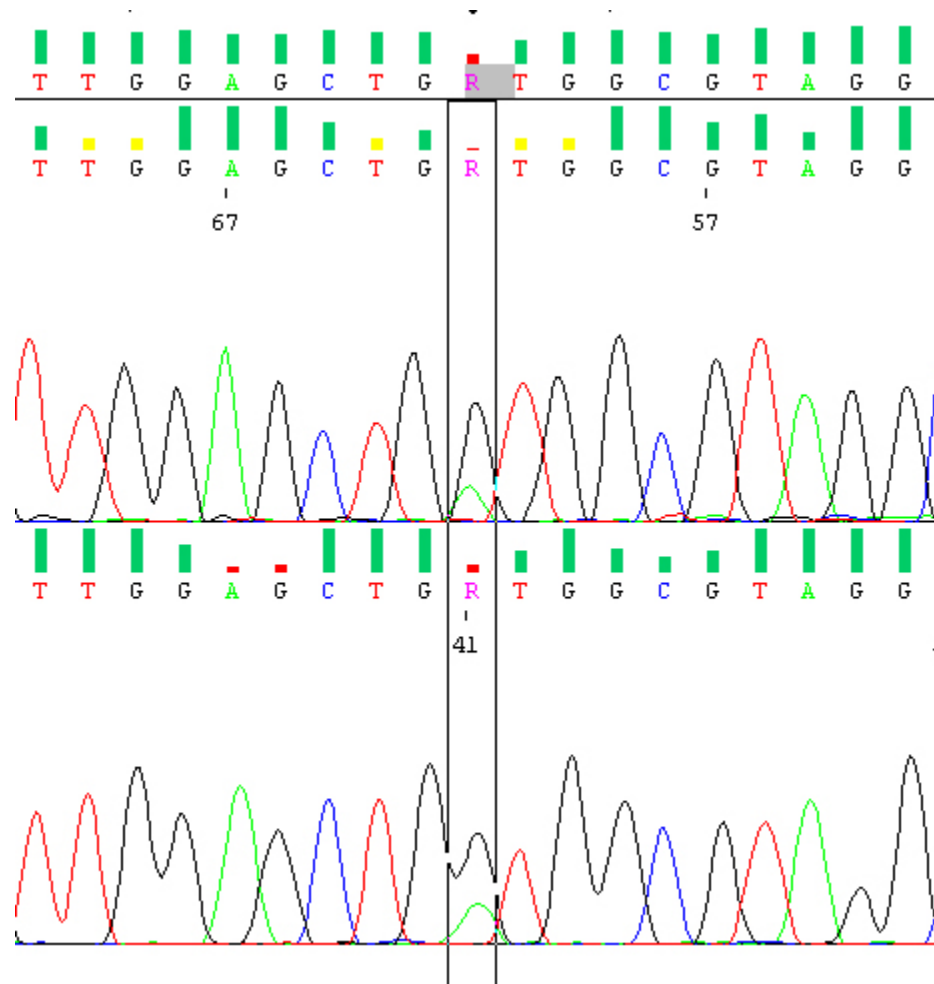


# sensibilité du séquençage Sanger insuffisante parfois pour les analyses tumorales

L'analyse de la tumeur  
Implique une notion de  
sensibilité

**Mutation**  
**c.35G>A p.Gly12Asp**  
**Gène *KRAS***

Sensibilité du séquençage  
20 % d'allèles mutés



Autres techniques plus sensibles développées :

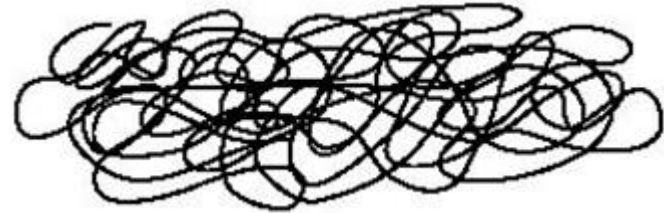
- . PCR allèle-spécifique, PCR digitale
- . NGS (Next Generation Sequencing)

# Le séquençage nouvelle génération (NGS) :

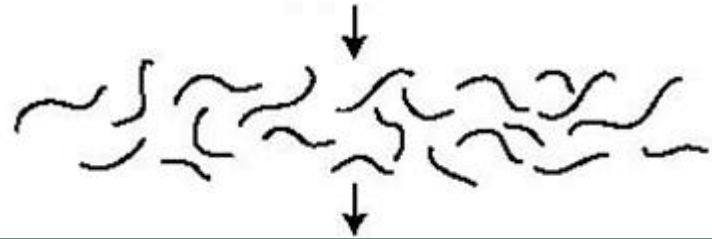
## Notions rapides

Approche « *shotgun* », on séquence la cible en une seule étape, par petits fragments, puis on assemble par bioinformatique (alignement) puis on compare par rapport à la séquence de référence, encore par bioinformatique

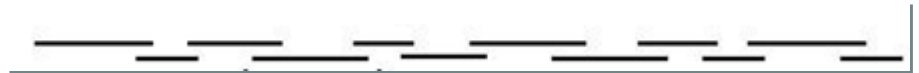
ADN génomique



**Fragmentation**  
puis **enrichissement**

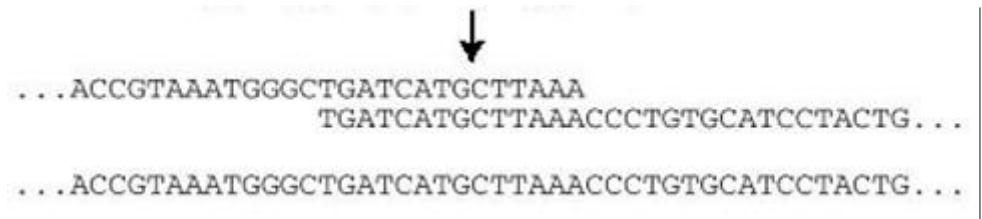


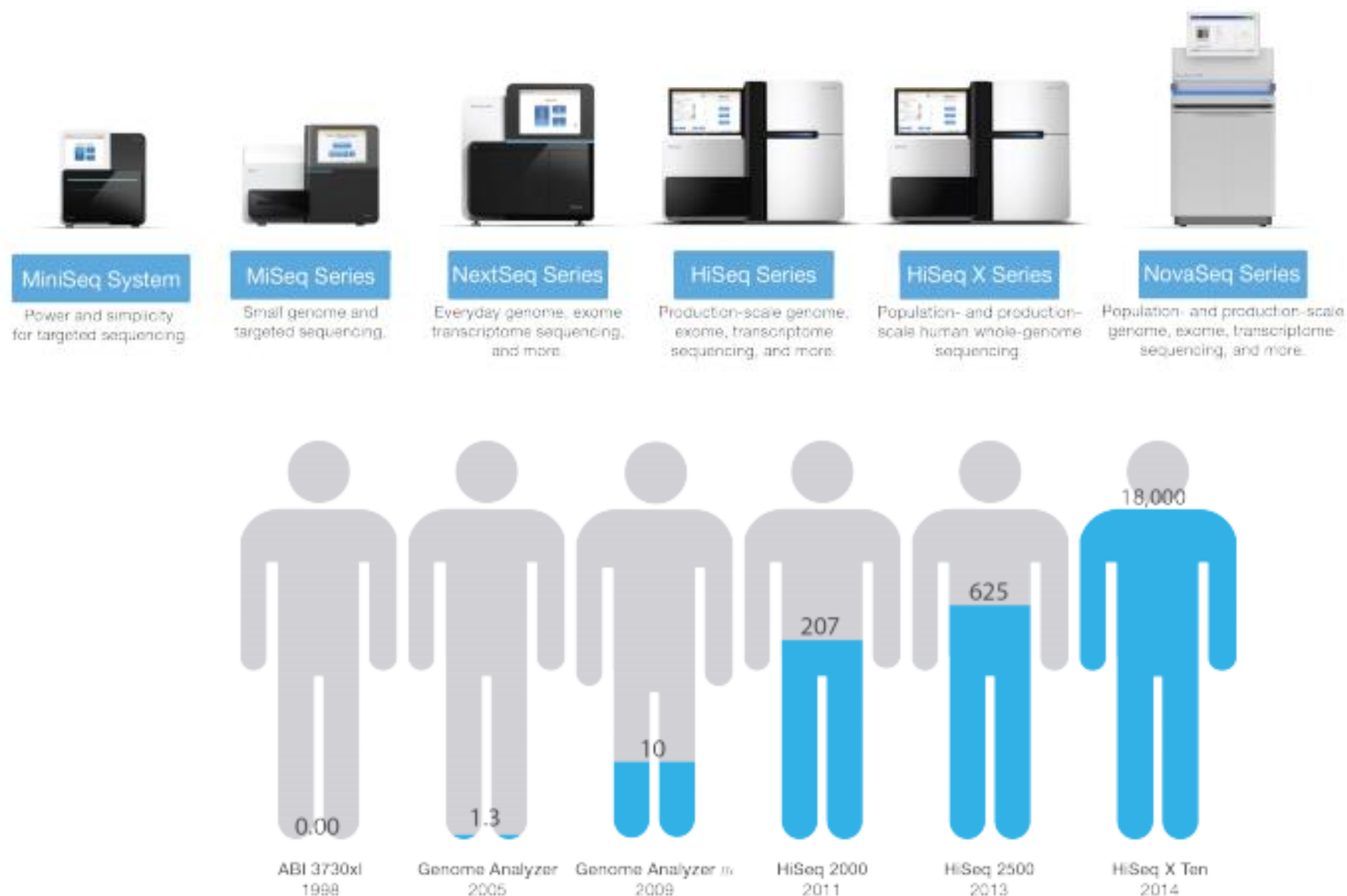
Séquençage de l'ensemble des fragments en un seul temps  
(**séquençage massif parallèle**)



**Analyse bioinformatique**

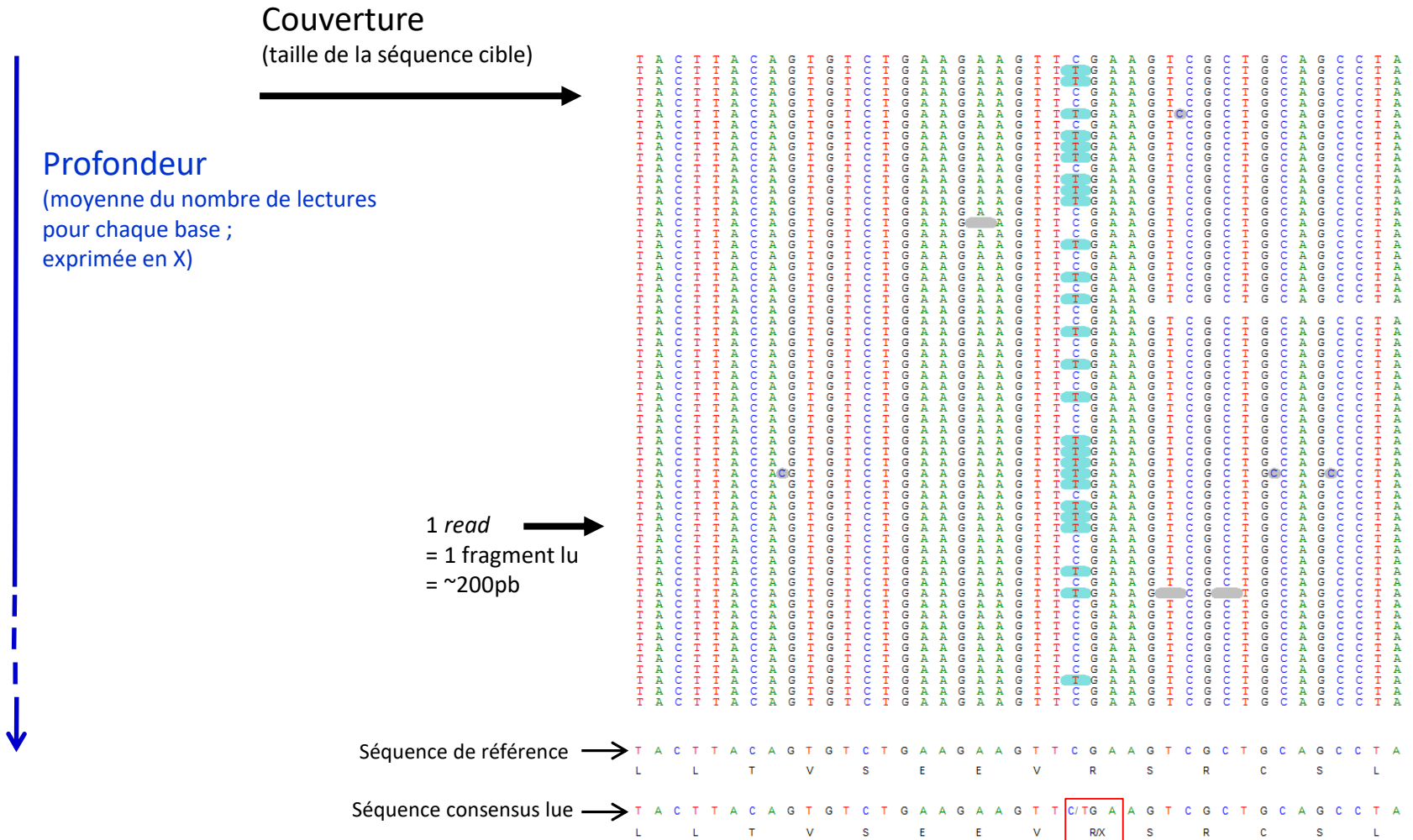
Assemblage par alignement sur la séquence de référence, puis analyse





**Figure 2: Human Genome Sequencing Over the Decades**—The capacity to sequence all 3.2 billion bases of the human genome (at 30x coverage) has increased exponentially since the 1990s. In 2005, with the introduction of the Illumina Genome Analyzer System, 1.3 human genomes could be sequenced annually. Nearly 10 years later, with the Illumina HiSeq X Ten fleet of sequencing systems, the number has climbed to 18,000 human genomes a year.

# Les notions indispensables pour comprendre le NGS



La sensibilité dépendra de la profondeur de couverture en NGS  
Le NGS permet aussi de tester des gènes complets à la différence de techniques ciblées comme la PCR quantitative ou digitale.

# Pour respecter les paramètres de validation en accord avec un seuil de détection de VAF (Variant Allele Frequency) à 10%

- Profondeur de couverture minimale à **500 reads** pour que le variant puisse être vu au minimum sur 50 reads.
- il faut un **pourcentage de cellules tumorales au minimum de 30%** pour être sûr de voir un variant allélique.

→ si pas d'autres choix:

on le passe quand même en séquence.

- . Si il y a un variant retrouvé, il est rendu au prescripteur.
- . Par contre si pas de variant retrouvé: test non contributif, demande de nouveau prélèvement

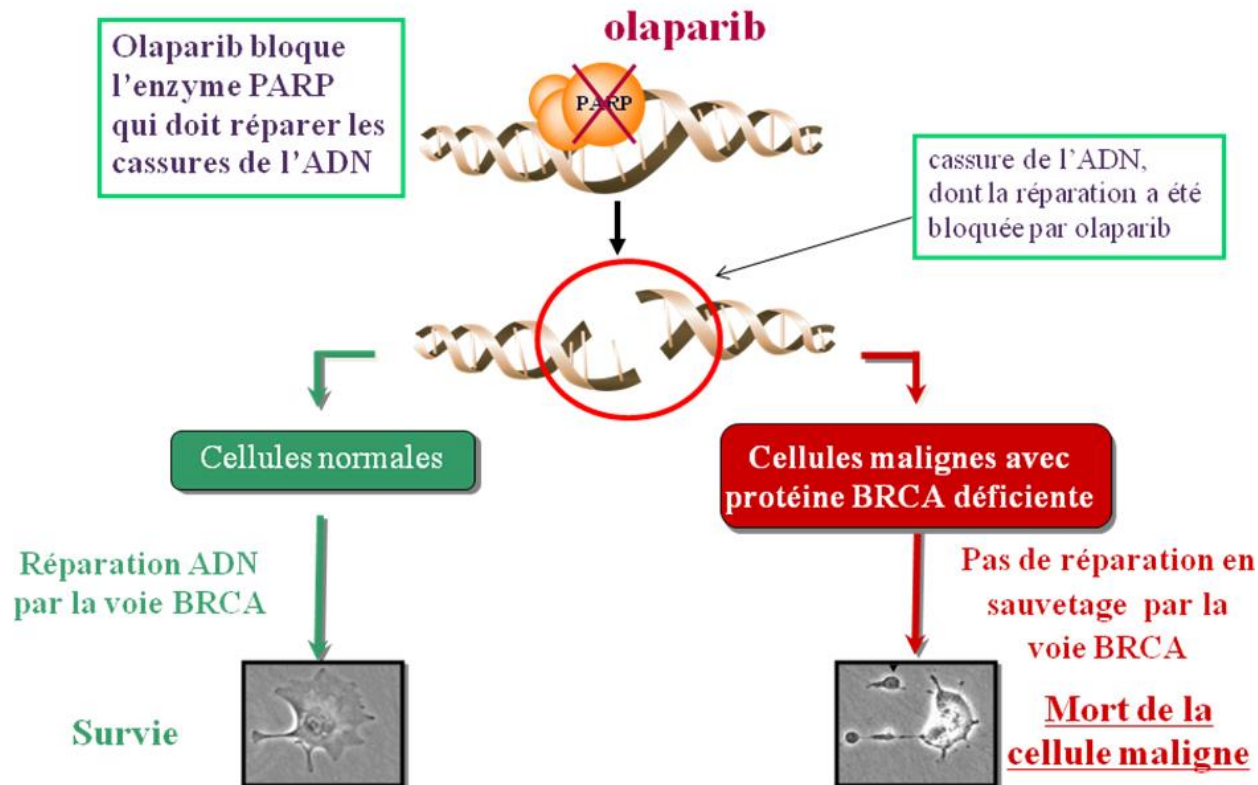
**Illustration d'utilisation du NGS pour  
Une application en thérapie ciblée**

**Recherche de mutations dans les gènes BRCA1 et BRCA2  
chez les femmes avec cancer de l'ovaire séreux de haut grade**

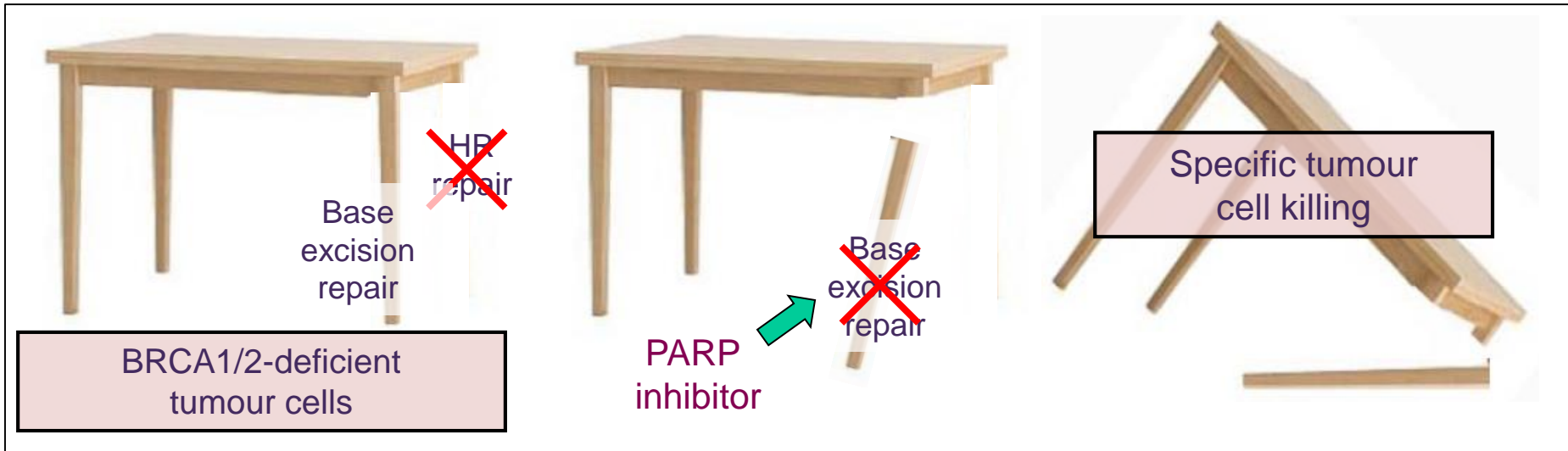
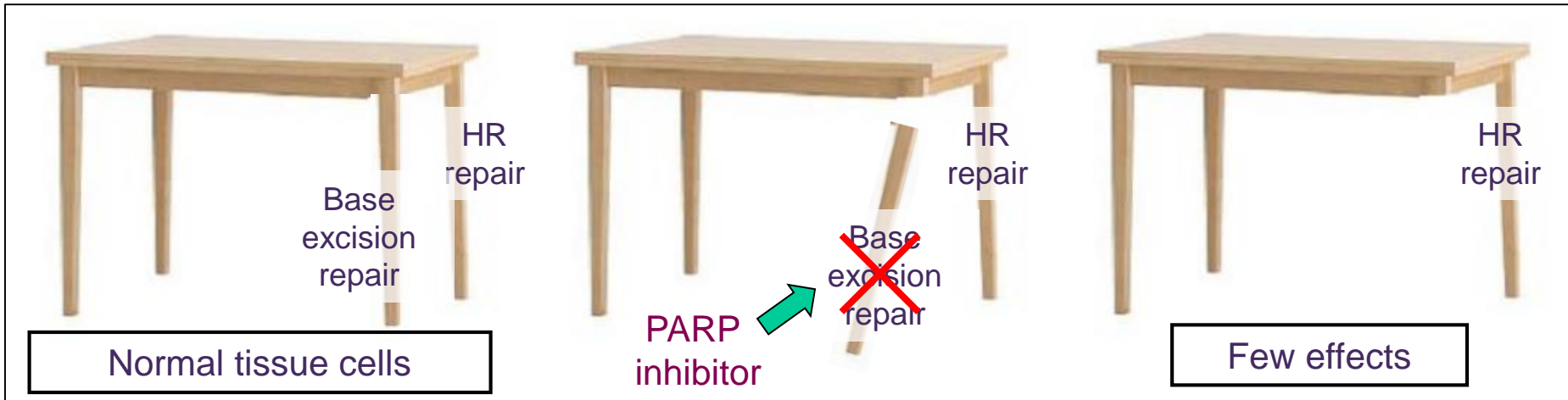
Patientes avec cancer de l'ovaire séreux de haut-grade muté *BRCA1* ou *BRCA2* éligibles pour traitement par anti-PARP (AMM).

## Thérapeutique spécifique: *Les inhibiteurs de PARP1 (OLAPARIB)*

La PolyADP ribose polymerase (PARP): enzyme majeure de la voie de réparation des cassures de l'ADN simple brin



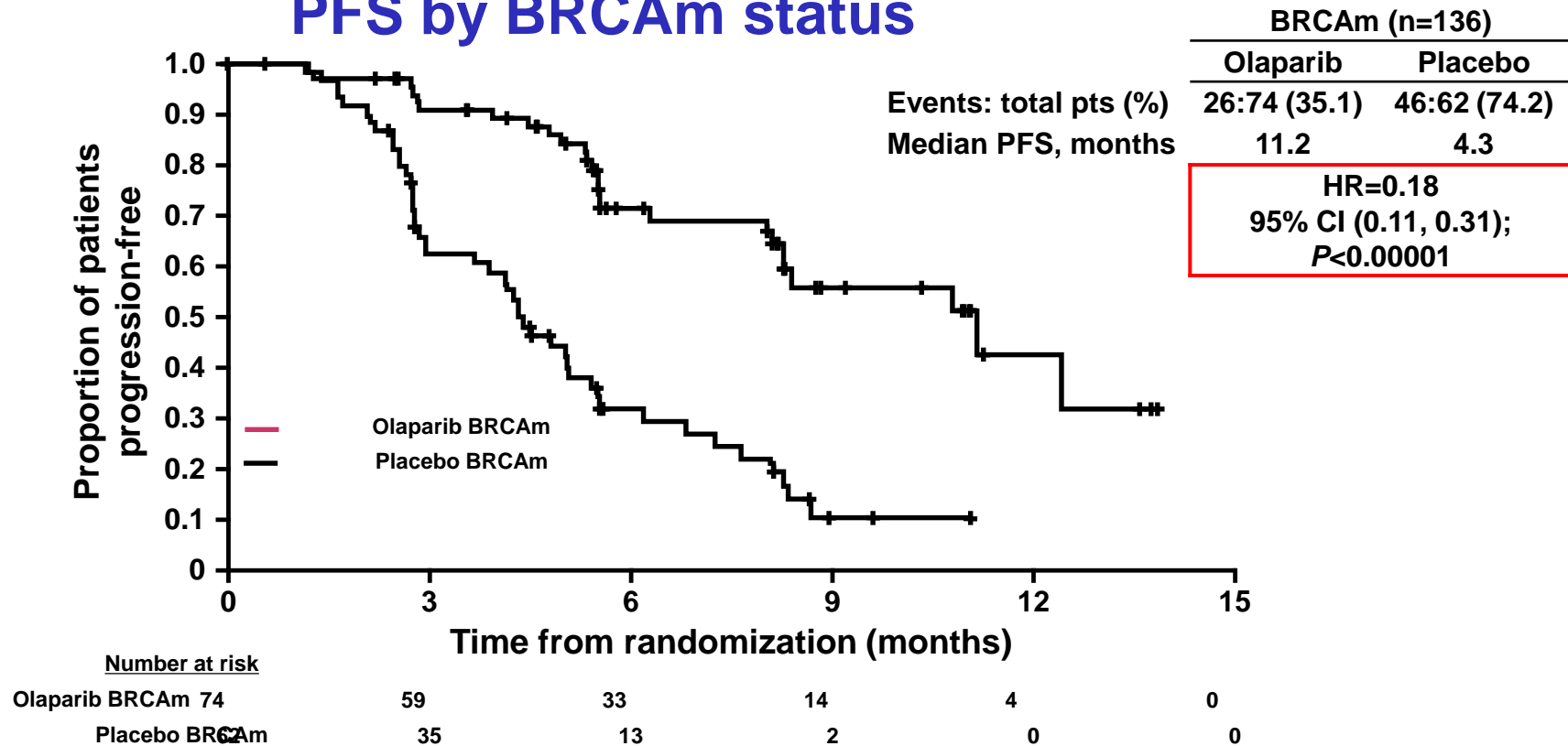
Recherche d'une mutation constitutionnelle ou somatique de *BRCA*





**Study 19.** A Phase II, randomised double-blind, multicentre study to assess the efficacy of olaparib in the treatment of patients with platinum-sensitive serous ovarian cancer following treatment with two or more platinum-containing regimens

## PFS by BRCAm status



- 82% reduction in risk of disease progression or death with olaparib

# Exemple de résultat : mutation exclusivement somatique

6N						
	Gene	Name	Coverage	AA Change	HGVS nomenclature	mut Effect
	BRCA1	BRCA1-E10b-BRCA	50% (148) [0% (0) / 50% (148)]	S -> S (694)	c.2082C>T	polymorphisme
	BRCA1	BRCA1-E10b-BRCA	47% (319) [48% (157) / 47% (162)]	L -> L (771)	c.2311T>C	polymorphisme
	BRCA1	BRCA1-E10b-BRCA	52% (396) [51% (228) / 54% (168)]	P -> L (871)	c.2612C>T	polymorphisme
	BRCA1	BRCA1-E10b-BRCA	48% (397) [52% (233) / 44% (164)]	E -> G (1038)	c.3113A>G	polymorphisme
	BRCA1	BRCA1-E10b-BRCA	48% (150) [0% (0) / 48% (150)]	K -> R (1183)	c.3548A>G	polymorphisme
	BRCA1	BRCA1-E11-BRCA	11% (52) [0% (0) / 11% (52)]		c.4185+21_4185+22delTG	homopolymère
	BRCA1	BRCA1-E12-BRCA	55% (343) [53% (154) / 57% (189)]	S -> S (1436)	c.4308T>C	polymorphisme
	BRCA1	BRCA1-E16-BRCA	53% (446) [54% (202) / 51% (244)]	S -> G (1613)	c.4837A>G	polymorphisme
	BRCA2	BRCA2-E02-BRCA	100% (858) [100% (452) / 100% (406)]	5' UTR	c.-26G>A	polymorphisme
	BRCA2	BRCA2-E10-BRCA	31% (168) [0% (0) / 31% (168)]		c.1909+22delT	homopolymère
	BRCA2	BRCA2-E11-M	100% (663) [100% (276) / 100% (387)]	K -> K (1132)	c.3396A>G	polymorphisme
	BRCA2	BRCA2-E11-M	52% (366) [51% (196) / 53% (170)]	L -> L (1356)	c.4068G>A	polymorphisme
	BRCA2	BRCA2-E11-M	91% (791) [0% (0) / 91% (791)]		c.6841+80_6841+83delTTAA	polymorphisme
6T						
	Gene	Name	Coverage	AA Change	HGVS nomenclature	mut Effect
	BRCA1	BRCA1-E10b-BRCA	67% (2159) [0% (0) / 67% (2159)]	[STOP] AA 373 (E10b/447)	c.1105delG	MUTATION
	BRCA1	BRCA1-E10b-BRCA	85% (2643) [0% (0) / 85% (2643)]	S -> S (694)	c.2082C>T	polymorphisme
	BRCA1	BRCA1-E10b-BRCA	84% (5831) [84% (2831) / 84% (3000)]	L -> L (771)	c.2311T>C	polymorphisme
	BRCA1	BRCA1-E10b-BRCA	85% (5584) [85% (3220) / 85% (2364)]	P -> L (871)	c.2612C>T	polymorphisme
	BRCA1	BRCA1-E10b-BRCA	85% (6564) [85% (2981) / 85% (3583)]	E -> G (1038)	c.3113A>G	polymorphisme
	BRCA1	BRCA1-E10b-BRCA	83% (2059) [0% (0) / 83% (2059)]	K -> R (1183)	c.3548A>G	polymorphisme
	BRCA1	BRCA1-E11-BRCA	11% (463) [0% (0) / 11% (463)]		c.4185+21_4185+22delTG	homopolymère
	BRCA1	BRCA1-E12-BRCA	84% (5807) [83% (2628) / 84% (3179)]	S -> S (1436)	c.4308T>C	polymorphisme
	BRCA1	BRCA1-E16-BRCA	82% (7221) [82% (3238) / 82% (3983)]	S -> G (1613)	c.4837A>G	polymorphisme
	BRCA2	BRCA2-E02-BRCA	99% (7113) [100% (3771) / 99% (3342)]	5' UTR	c.-26G>A	polymorphisme
	BRCA2	BRCA2-E10-BRCA	36% (1391) [0% (0) / 36% (1391)]		c.1909+22delT	homopolymère
	BRCA2	BRCA2-E11-M	99% (5612) [99% (2239) / 99% (3373)]	K -> K (1132)	c.3396A>G	polymorphisme
	BRCA2	BRCA2-E11-M	80% (3931) [79% (2126) / 81% (1805)]	L -> L (1356)	c.4068G>A	polymorphisme
	BRCA2	BRCA2-E11-M	92% (5190) [0% (0) / 92% (5190)]		c.6841+80_6841+83delTTAA	polymorphisme



# La difficulté n'est pas forcément dans la technique mais dans l'interprétation !

- Absence de mutations récurrentes au niveau constitutionnel et somatique dans les gènes
- Difficultés d'interprétation des variants “faux sens”
  - Effet sur l'épissage – délétion totale ou partiel d'un exon
  - Effet sur la fonction de la protéine

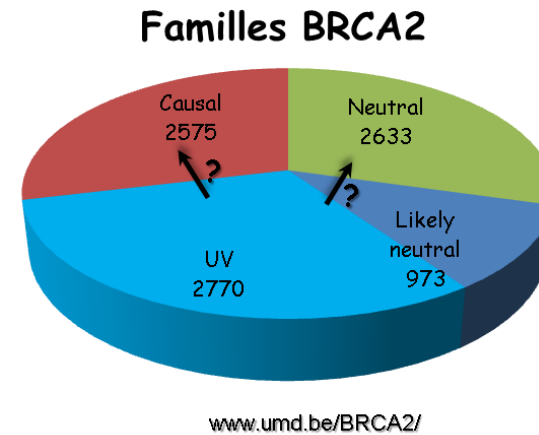
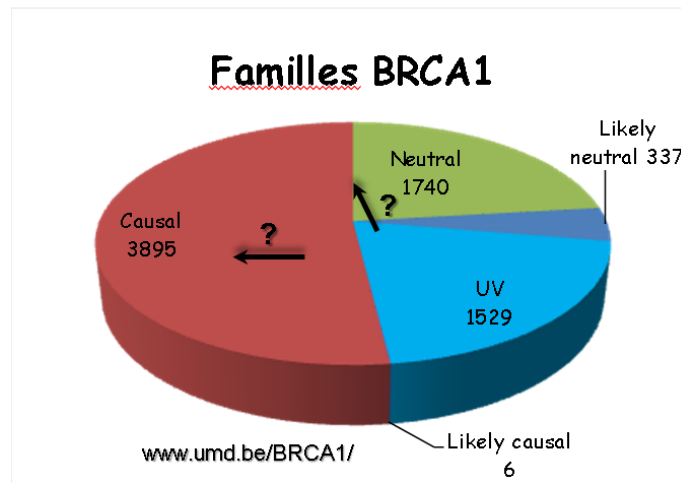
Possibilité d'avoir des **variants de signification inconnue**



# Exemple : proportion de VSI non négligeable dans les gènes BRCA

UMD-BRCA1	Familles	Different variants
1 - Neutral	1740	100
2 - Likely Neutral	337	61
3 - UV	1529	932
4 - Likely causal	6	1
5 - Causal	3895	718

UMD-BRCA2	Familles	Different variants
1 - Neutral	2633	107
2 - Likely Neutral	973	92
3 - UV	2770	1485
4 - Likely causal	0	0
5 - Causal	2575	724



(Caputo S. et al., NAR, 2012)

Données base UMD BRCA  
UV



CLINICIENS  
MALHEUREUX !

Données INCa 2013 : BRCA1 et BRCA2

9,9 % de mutations délétères (avec réarrangements)

7 % d'UV !



# Evolution : Notion de « BRCAness » ou HRness

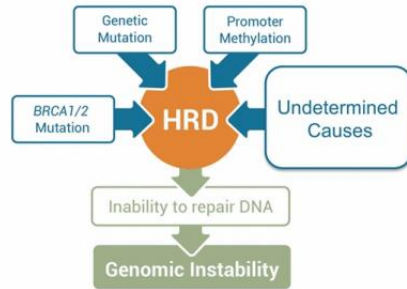
- Ensemble des modifications génétiques et épigénétiques conséquences d'un déficit de la réparation des cassures double brin de l'ADN par recombinaison homologue
- Phénotype semblable à celui observé en cas d'inactivation de BRCA1 ou BRCA2 ; sensibilité cellulaire aux alkylants et aux inhibiteurs de PARP

## Inactivation de gènes impliqués dans la réparation des cassures double brin de l'ADN par recombinaison homologue

- 390 carcinomes ovariens
- Recherche des mutations sur 30 genes dont 13 genes de la voie de recombinaison homologue
  - 32% mutés : 24% constitutionnelles, 9% somatique
- Mutations prédictives de la sensibilité au platine et de la survie globale

# Evolution : test d'instabilité génomique

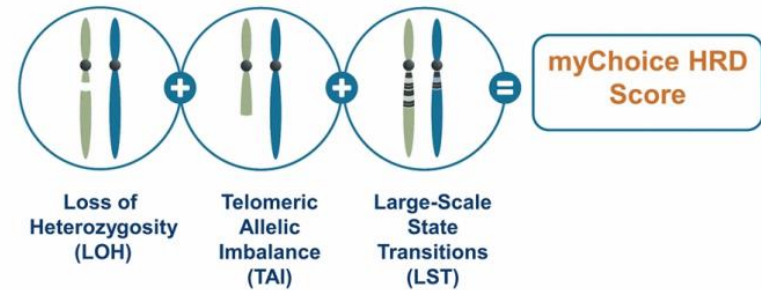
Most Causes of Homologous Recombination Deficiency (HRD) Are Unknown



- When the HR pathway is disrupted by **gene mutations**, **promoter methylation** or **unidentified causes**, the HR pathway stops working leading Homologous Recombination Deficiency or HRD
- Tumors with HRD are unable to repair themselves effectively after sustaining damage, leading to genomic instability

Copyright © 2015 Myriad Genetics, Inc., all rights reserved. www.Myriad.com

myChoice HRD Score Results From the Combined Analysis of Three Different Biomarkers



myChoice HRD Identifies the Most Patients with Ovarian Cancer Potentially Eligible for a Drug



1&2 - Yates et al. Annals of Oncology (2014) 3&4 - Norquist et al. SGO 2016

Copyright © 2015 Myriad Genetics, Inc., all rights reserved. www.Myriad.com

9



# Nombreux tests plus ciblés que pour les anti-PARP

Pathologie	Biomarqueur	Nombre de patients testés	Pourcentage de patients présentant une altération moléculaire	Thérapies ciblées associées
Cancer du sein	Amplification d'HER2	10 832	19,7 %	Trastuzumab Pertuzumab Lapatinib
Cancer de l'estomac	Amplification d'HER2	770	23,5 %	Trastuzumab
Cancer colorectal	Mutations de KRAS	21 923	43,7 %	Panitumumab Cetuximab
	Mutations de NRAS	17 814	5,2 %	Panitumumab Cetuximab
GIST	Mutations de KIT	1 218	65,5 %	Imatinib
	Mutations de PDGFRA	1 083	15,4 %	Imatinib
Cancer du poumon	Mutations d'EGFR	28 563	13,4 %	Gefitinib Erlotinib Afatinib Osimertinib
	Translocation d'ALK	12 434	3,1 %	Crizotinib Ceritinib
	Translocation de ROS1	17 680	1,0 %	Crizotinib
Mélanome	Mutation de BRAF V600	5 583	37,2 %	Vemurafenib Dabrafenib Cobimetinib

Leucémies	Détection de BCR-ABL	10 263	16,7 %	Imatinib Dasatinib Nilotinib Bosutinib Ponatinib
	Mutations d'ABL	1 014	22,4 %	Imatinib Dasatinib Nilotinib Bosutinib Ponatinib
Leucémie lymphoïde chronique	Mutation de TP53	2 309	1 %	Idelalisib
Ovaire	Mutation somatique de BRCA	1 608	12,6 %	Olaparib

**2017 :**  
**42 thérapies ciblées dans**  
**18 types de cancers**

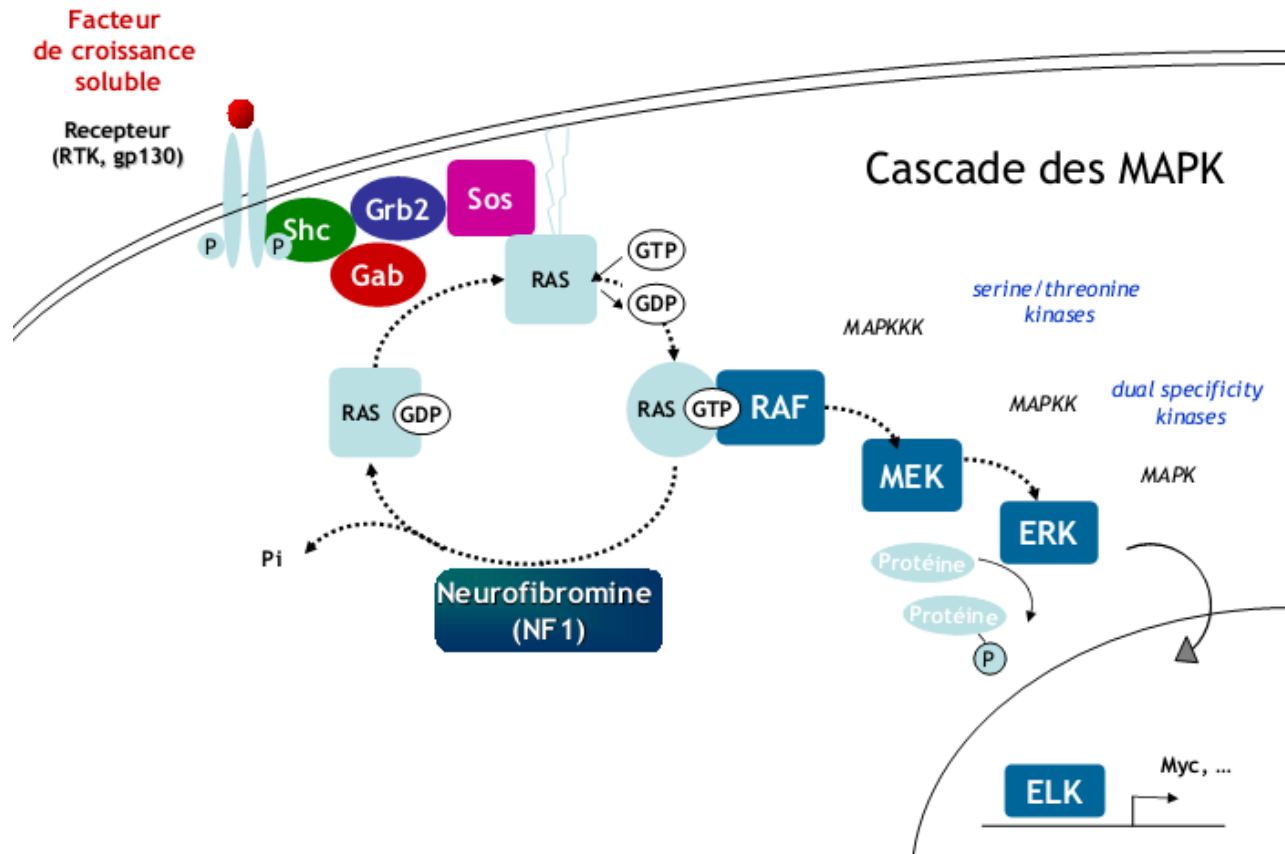
En 2016, les plateformes de génétique moléculaire des cancers ont réalisé 140 000 tests déterminants l'accès à une thérapie ciblée pour 83 000 patients. En particulier, plus de 28000 patients avec un cancer du poumon ont bénéficié d'une recherche de mutation d'EGFR, 22 000 patients avec un cancer colorectal ont eu accès au test *RAS* et une recherche de mutation de *BRAF* a été effectuée pour 5 000 patients atteints d'un mélanome.



## Exemple : Mutations des proto-oncogènes *KRAS* et *NRAS* et traitement anti-EGFR dans le cancer colorectal métastatique

KRAS, NRAS: proto-oncogènes, codent protéines K-Ras et N-Ras

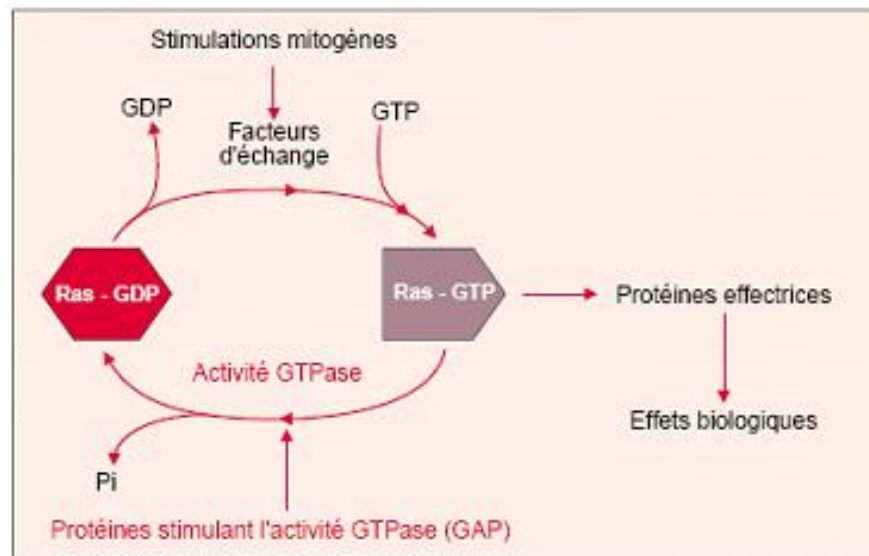
Protéines Ras : intervient dans la voie Ras/Raf/MAPKinases



# Mutations de *KRAS* et *NRAS* au niveau somatique: sur des hot-spot mutationnels

(codons 12, 13, 59, 61, 117, 146)

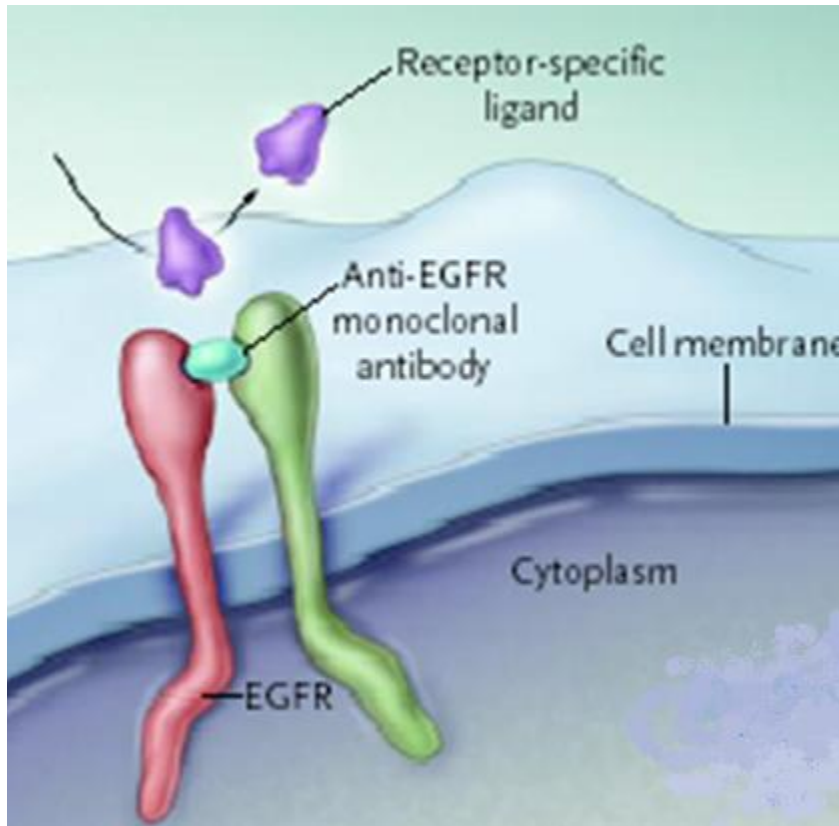
Il s'agit de mutations faux-sens sur des hot-spot mutationnels, générant une augmentation de la forme activée de Ras, via l'altération de l'activité GTPasique intrinsèque de la protéine



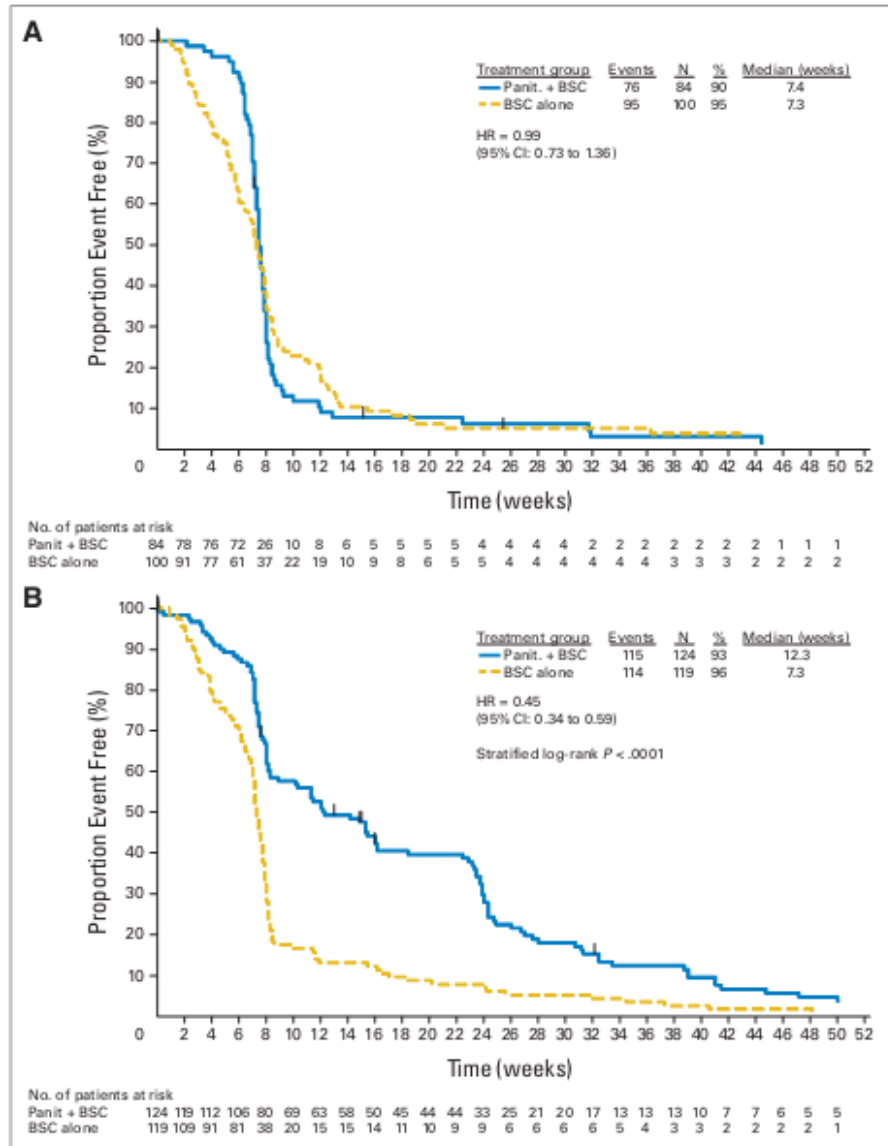
Les anticorps monoclonaux anti-EGFR utilisés dans le traitement du cancer colorectal métastatique:

cetuximab (AC monoclonal chimérique)

panitumumab (AC monoclonal humain)



# Réponse objective au traitement et durée de vie sans progression corrélées à l'absence de mutation de *KRAS* ou *NRAS*



Amado et al, J Clin Oncol 2008:

A: groupe *KRAS* muté

B: groupe *KRAS* sauvage

⇒ Efficacité du Panitumumab en monothérapie dans le CCR métastatique est confiné aux patients avec des tumeurs *KRAS* sauvage

⇒ Et depuis

Douillard et al. NEJM, 2013: patients avec CCR métastatique

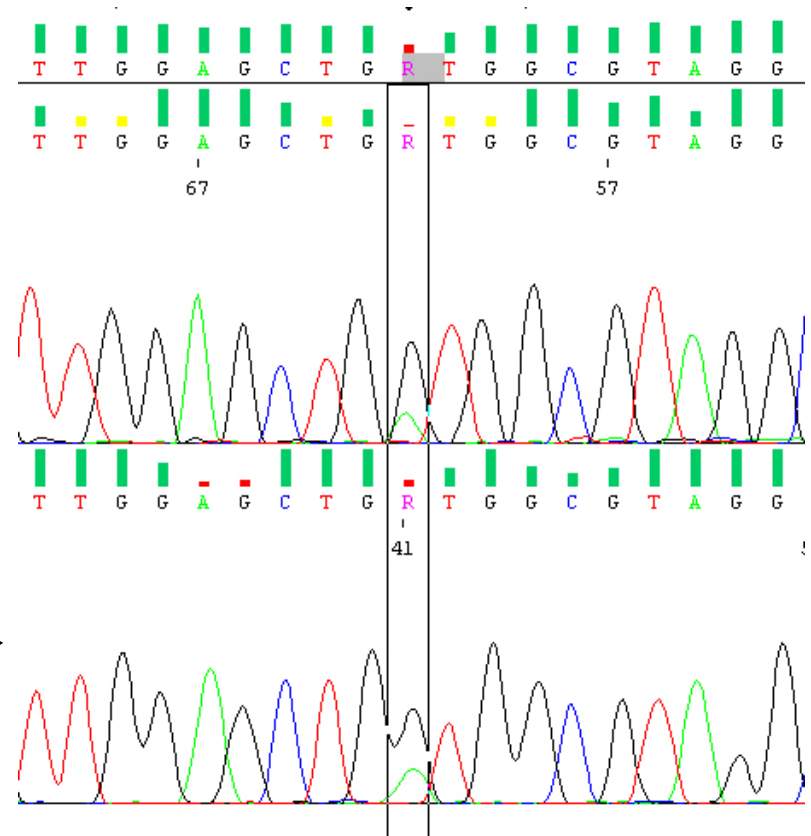
Mutations de *KRAS* (exon 2, 3, 4) ou *NRAS* (exons 2, 3, 4): 52% des cas (1060 patients)

Etude du statut KRAS et NRAS pré-requis obligatoire avant traitement: **traitement anti-EGFR administré si KRAS et NRAS sauvages (non mutés)**

→ sur tissu congelé ou paraffiné, sur tumeur primitive ou métastase

PCR+ séquençage Sanger

**Mutation c.35G>A  
p.Gly12Asp**



# Quelques exemples de pharmacogénétique

Table 1 | **Examples of germline genetic variants associated with cancer-drug-induced phenotypes**

Drug	Mechanism of action	Cancer type (or types)	Genes	Variants	Phenotype	Type of study	Evidence
Mercaptopurine	Antimetabolite that inhibits purine nucleotide synthesis (involved in DNA replication)	Paediatric acute lymphoblastic leukaemia	<i>TPMT</i>	rs1142345 rs1800460 rs1800462 rs1800584	Myelosuppression	Candidate gene	FDA label recommends genotyping
Irinotecan	Inhibits topoisomerase I (involved in DNA replication and transcription)	Colorectal, lung	<i>UGT1A1</i>	rs8175347	Neutropoenia, diarrhoea	Candidate gene	FDA label recommends genotyping
Tamoxifen	Inhibits the oestrogen receptor	Hormone-receptor-positive breast	<i>CYP2D6</i>	rs16947 rs1065852 rs28371706 rs28371725 rs35742686 rs3892097 rs5030655 rs5030656 rs59421388 rs61736512	Tamoxifen metabolism, progression-free and overall survival	Candidate gene	Conflicting results may be due to study design and quality control; studies are ongoing
Methotrexate	Antimetabolite that inhibits folic acid metabolism (involved in DNA replication)	Paediatric acute lymphoblastic leukaemia	<i>SLCO1B1</i>	rs11045879	Methotrexate clearance, gastrointestinal toxicity	GWAS	Association was genome-wide-significant; replicated in multiple cohorts; <i>in vitro</i> functional evidence

# TPMT et traitement par Thiopurines

Thiopurines: antimétabolites, propriétés cytotoxiques et immunosuppressives

Azathioprine (Imurel®) → utilisé dans le traitement de maladies inflammatoires chroniques de l'intestin MICI (Maladie de Crohn, polyarthrite rhumatoïde...) et la prévention du rejet de greffe

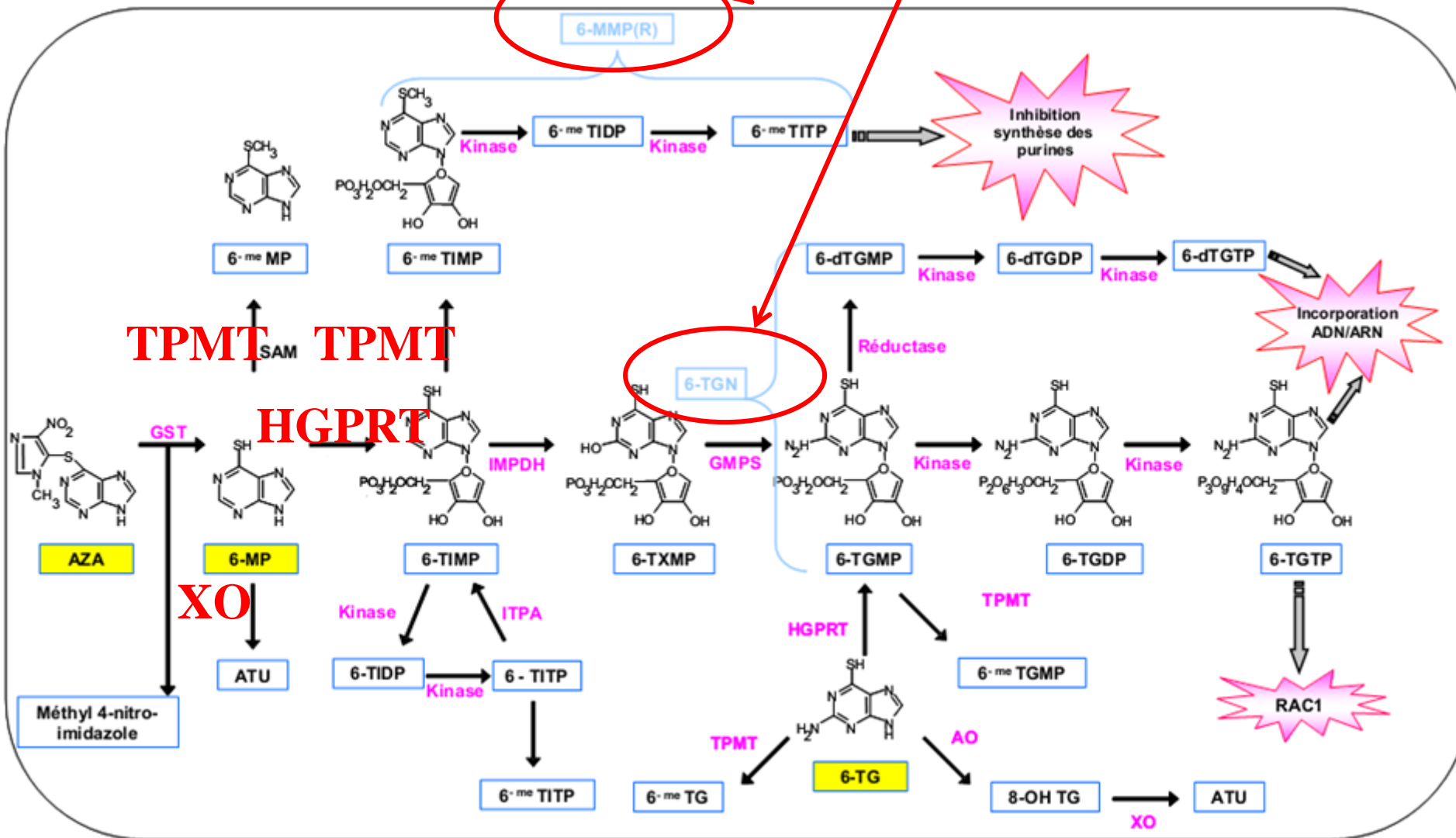
6-mercaptopurine (Purinethol®): traitement de certaines leucémies (LAL de l'enfant notamment)

## **Risque de toxicité hématologique (myélosuppression) :**

- ❑ due à l'accumulation des métabolites actifs cytotoxiques de ces molécules: les thioguanine nucléotides (TGN)
- ❑ risque de toxicité dose-dépendante particulièrement élevé pour les patients ayant un déficit d'activité enzymatique pour la TPMT (thiopurine S-méthyltransférase)

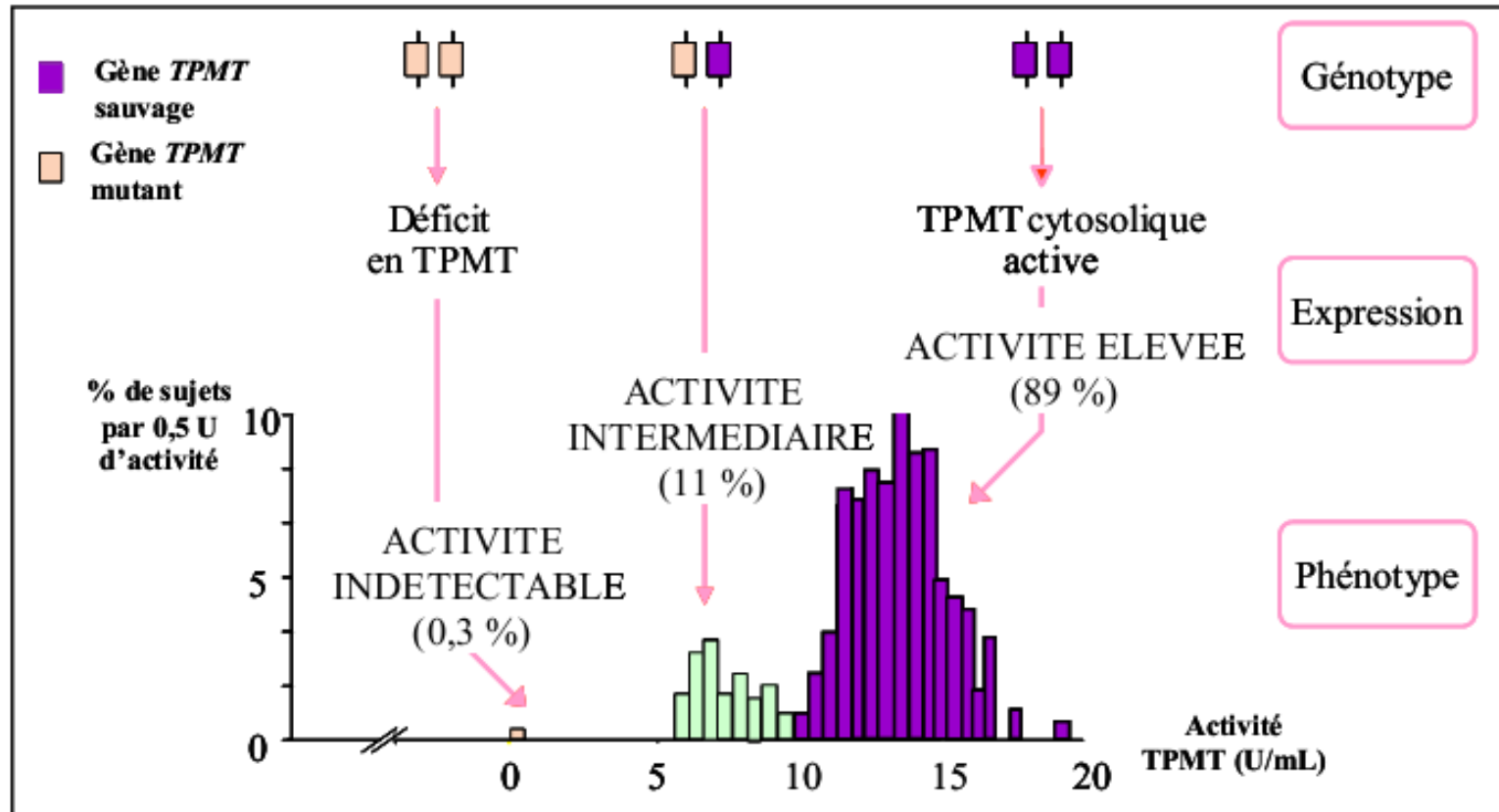
# Métabolisme des thiopurines

Métabolites actifs





10 % de la population a un phénotype TPMT  
(méthylateur) intermédiaire  
0,3 % de la population a un phénotype TPMT  
(méthylateur) lent



## Dépistage des méthylateurs (TPMT) lents et intermédiaires avant le début du traitement:

- Par phénotypage : dosage de l'activité TPMT des globules rouges
- Et/ou par génotypage: recherche des polymorphismes les plus fréquents

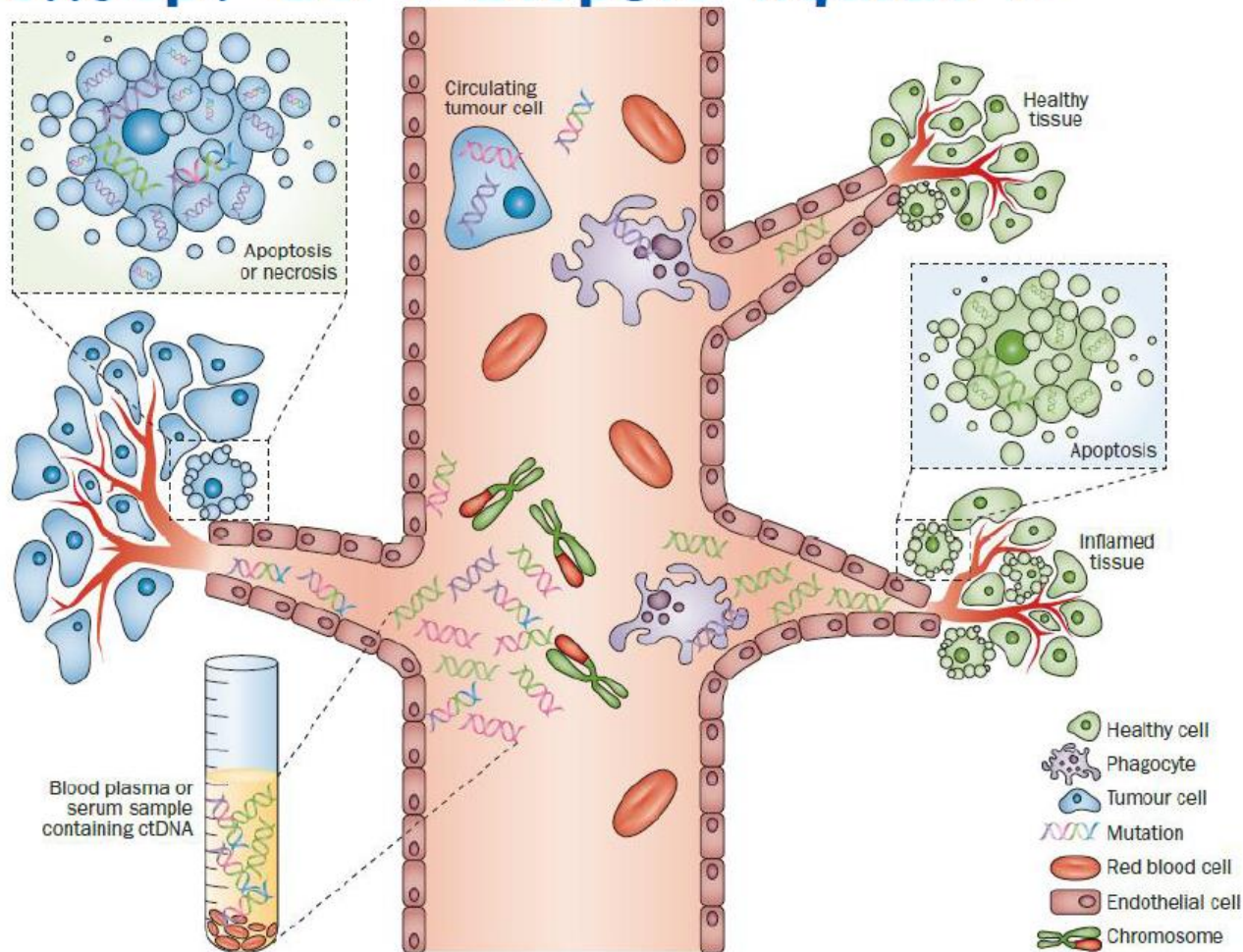
### **Adaptation du traitement: recommandations en fonction des pathologies**

exemple de recommandations d'après Relling et al, Clinical Pharmacology and Therapeutics, 2011: 6-MP et Azathioprine

- Hétérozygotes ou activité intermédiaire: administration de 30 à 70% de la dose complète de traitement , surveillance/adaptation
- Homozygotes variants ou activité faible ou nulle: alternative thérapeutique ou administration de 10% de la dose complète, surveillance/adaptation

# ADN TUMORAL CIRCULANT

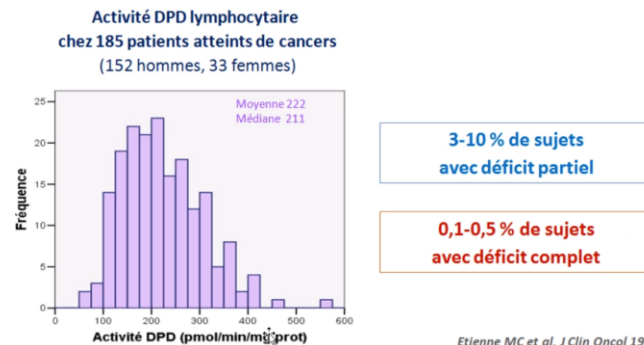
## Concept de « biopsie liquide »



Crowley et al, Nat Rev Clin Oncol 2013

# Ne pas penser qu'au génotypage

- Importance du **phénotypage** seul ou en combinaison avec génotypage
- Exemple :
  - Fluoropyrimidines (5FU, capécitabine)
  - 80 000 patients traités par an (400 à 800 décès par EI)
  - Déficit en DPD (gène DPYD) -> Toxicité précoce



- Mesure de l'uracilémie plus sensible que génotypage DPYD qui ne teste pas tous les variants pour mesurer activité DPD

# MERCI POUR VOTRE ATTENTION

