

# PRÉ-SCREENING SUR ADN TUMORAL DE PHARMACOGÈNES AU SEIN D'UN PANEL PAN-CANCERS

Un pas vers une pharmacogénétique préemptive en  
oncologie ?

TRAN Vinh-Hoang-Lan Julie

Roseline TANG, Yahia ADNANI, Victor GONDRAN-TELLIER, Angelo PACI &  
Etienne ROULEAU

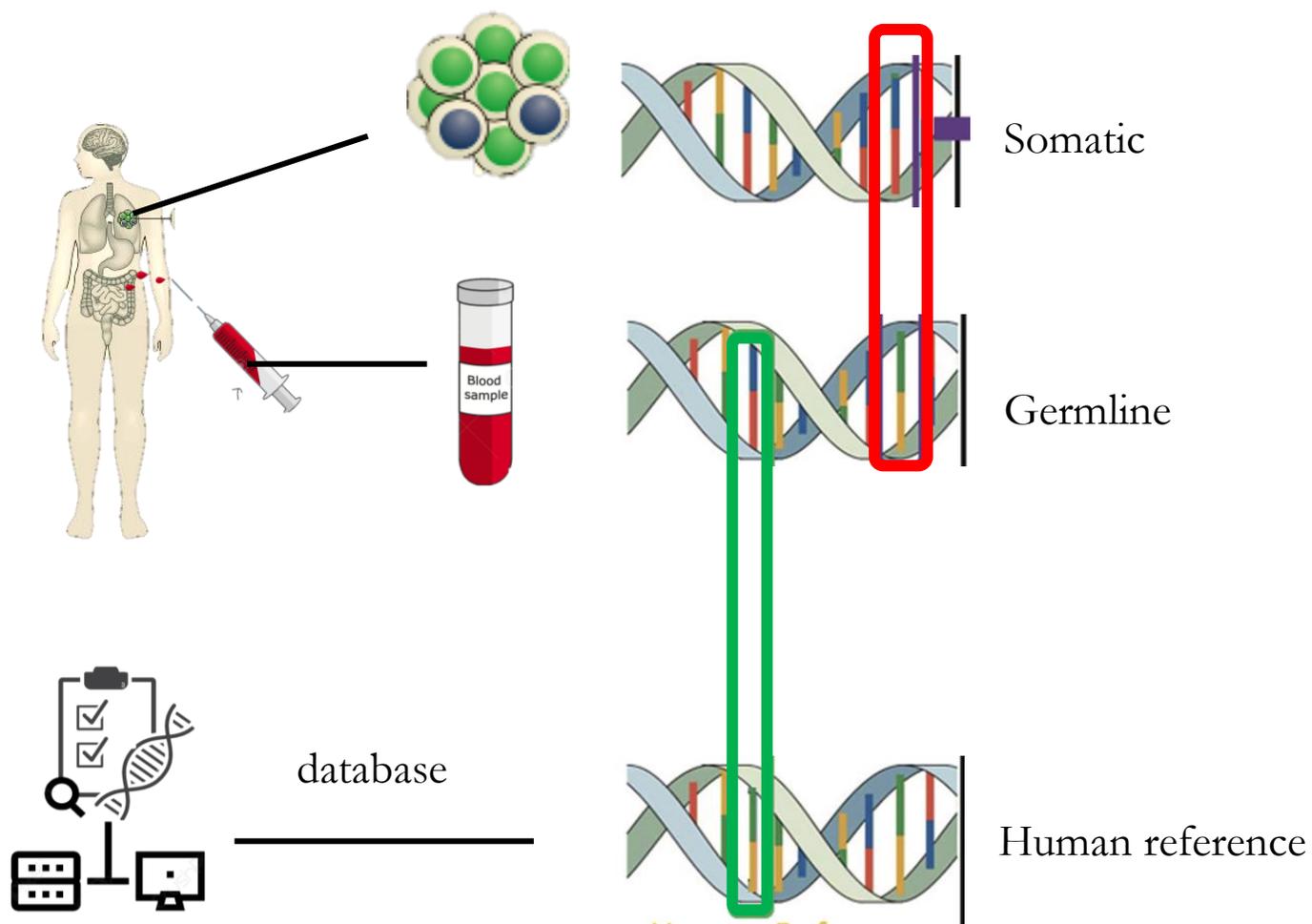




EUROPEAN MEDICINES AGENCY  
SCIENCE MEDICINES HEALTH

**Pharmacogénétique** : influence des variations de la séquence en **ADN** sur la réponse aux médicaments

**Pharmacogénomique** : étude des **conséquences** des variations de **l'ADN** et de **l'ARN** sur la réponse aux médicaments



## Pharmacogénomique :

- altération tumorale
- utiles au diagnostic
- conséquences thérapeutiques = actionnables

## Pharmacogénétique :

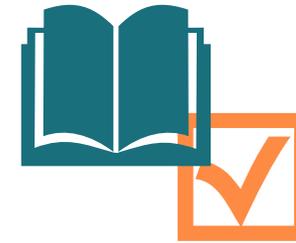
- Polymorphismes (variations neutres)
- Présentes > 1% des individus
- Non pathogène (caractéristique de l'individu)
- Susceptibilité aux médicaments

# Pharmacogénétique et pharmacogénomique : une implémentation clinique à deux vitesses...

# Pharmacogénétique : quelques freins à son implémentation en clinique



Cliniciens peu  
informés /  
sensibilisés

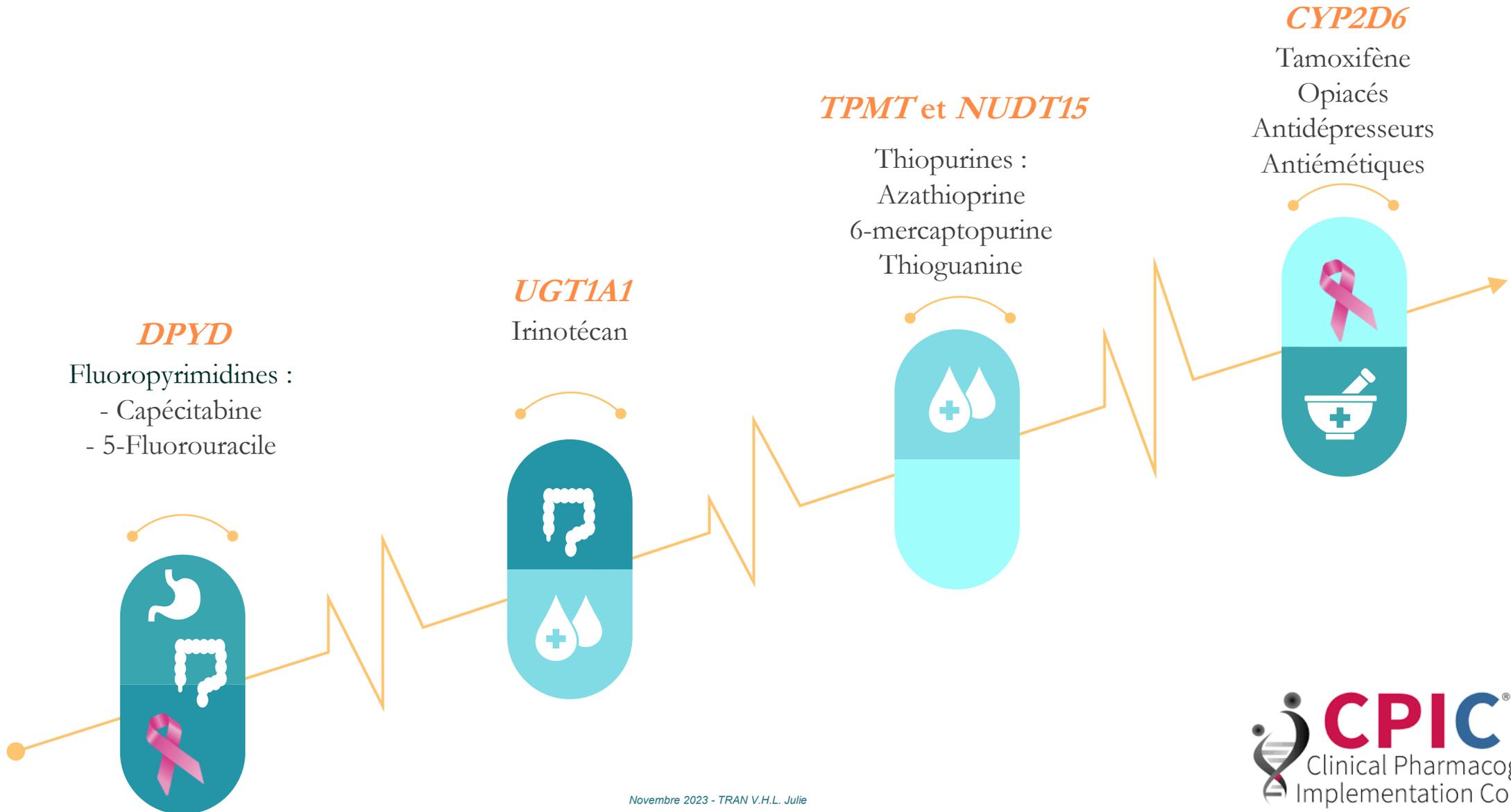


Pas de consensus – conseil  
thérapeutique clair



Absence de  
remboursement  
de ces tests

# Des pharmacogènes d'intérêt en oncologie aujourd'hui....



# Est-il possible de préscreener des pharmacogénotypes actionnables sur la tumeur pour orienter la prescription pharmacogénétique ?



- Etude des gènes de pharmacogénétique au niveau de la tumeur en même temps que le grand panel des tumeurs solides
- Selon les résultats, possibilité d'orienter le clinicien vers une prescription pharmacogénétique (génétique constitutionnelle) pour confirmer le préscreening

01 Intégration de la pharmacogénétique au sein d'un panel de génétique des tumeurs solides : rationnel ?

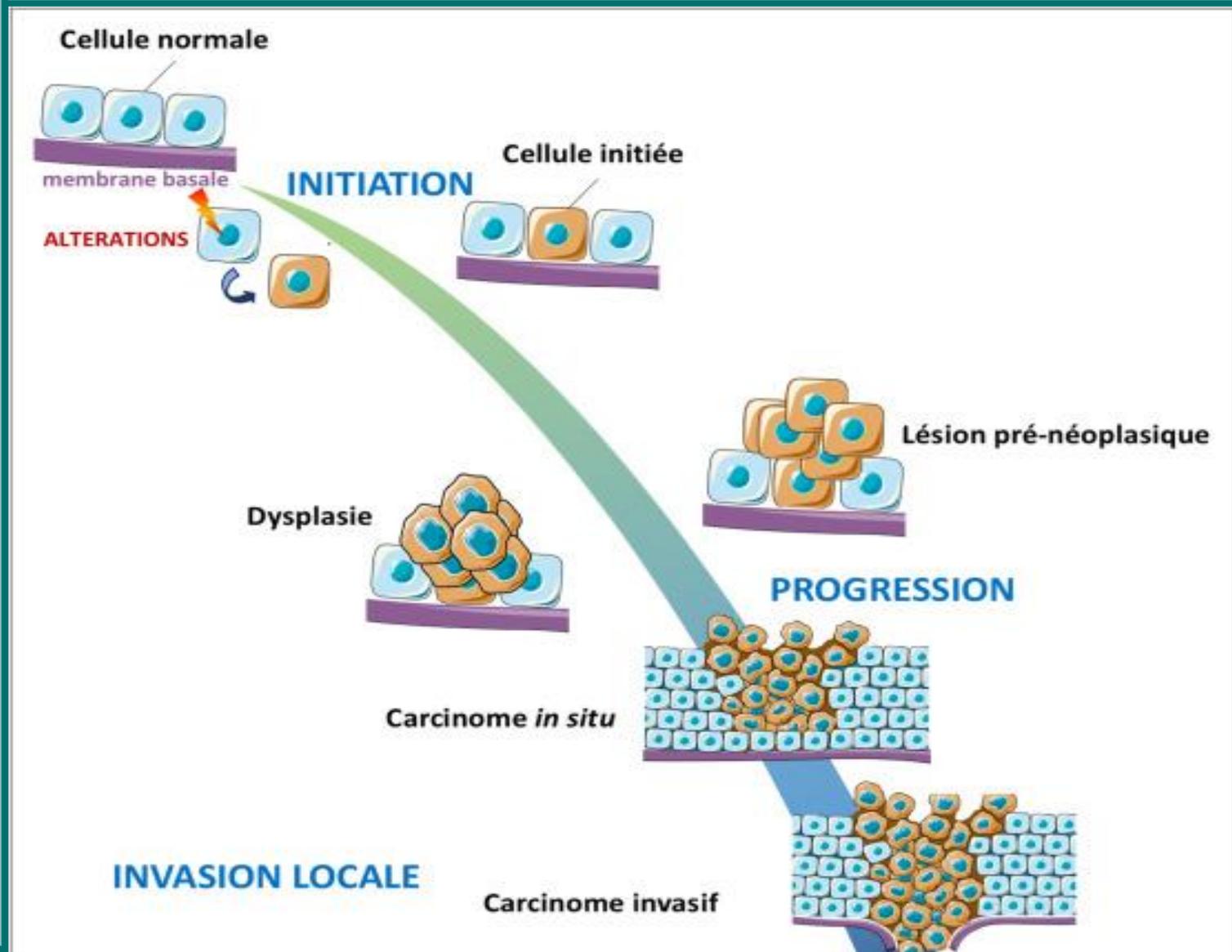
02 Pharmacogénotypes entre ADN tumoral et ADN constitutionnel : quel degré de concordance ?

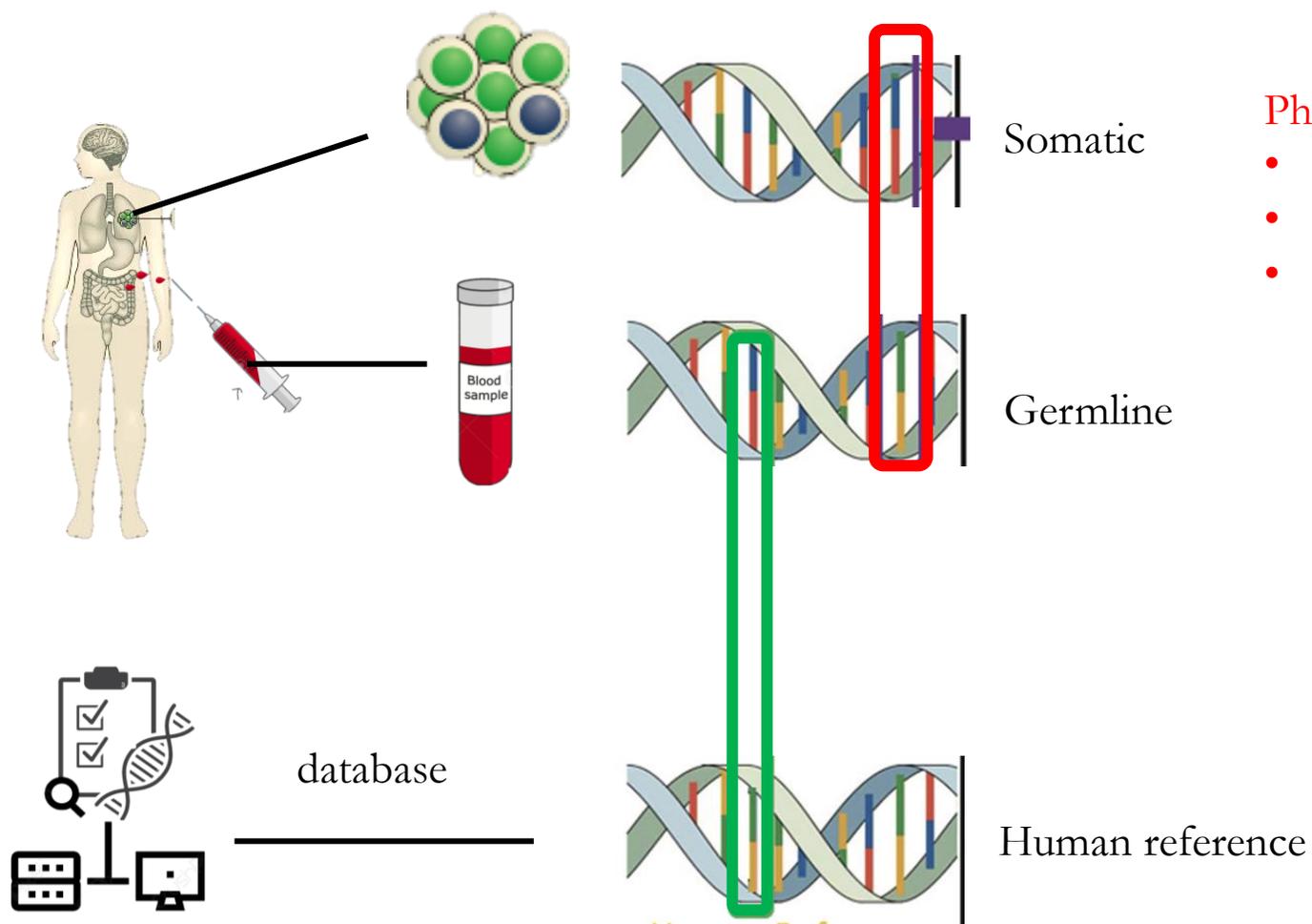
03 Intégration de la pharmacogénétique au sein d'un panel de génétique des tumeurs solides : degré d'actionnabilité ?

04 Intégration de la pharmacogénétique au sein d'un panel de génétique des tumeurs solides : quelles précautions ?

# 01 Intégration de la pharmacogénétique au sein d'un panel de génétique des tumeurs solides : rationnel

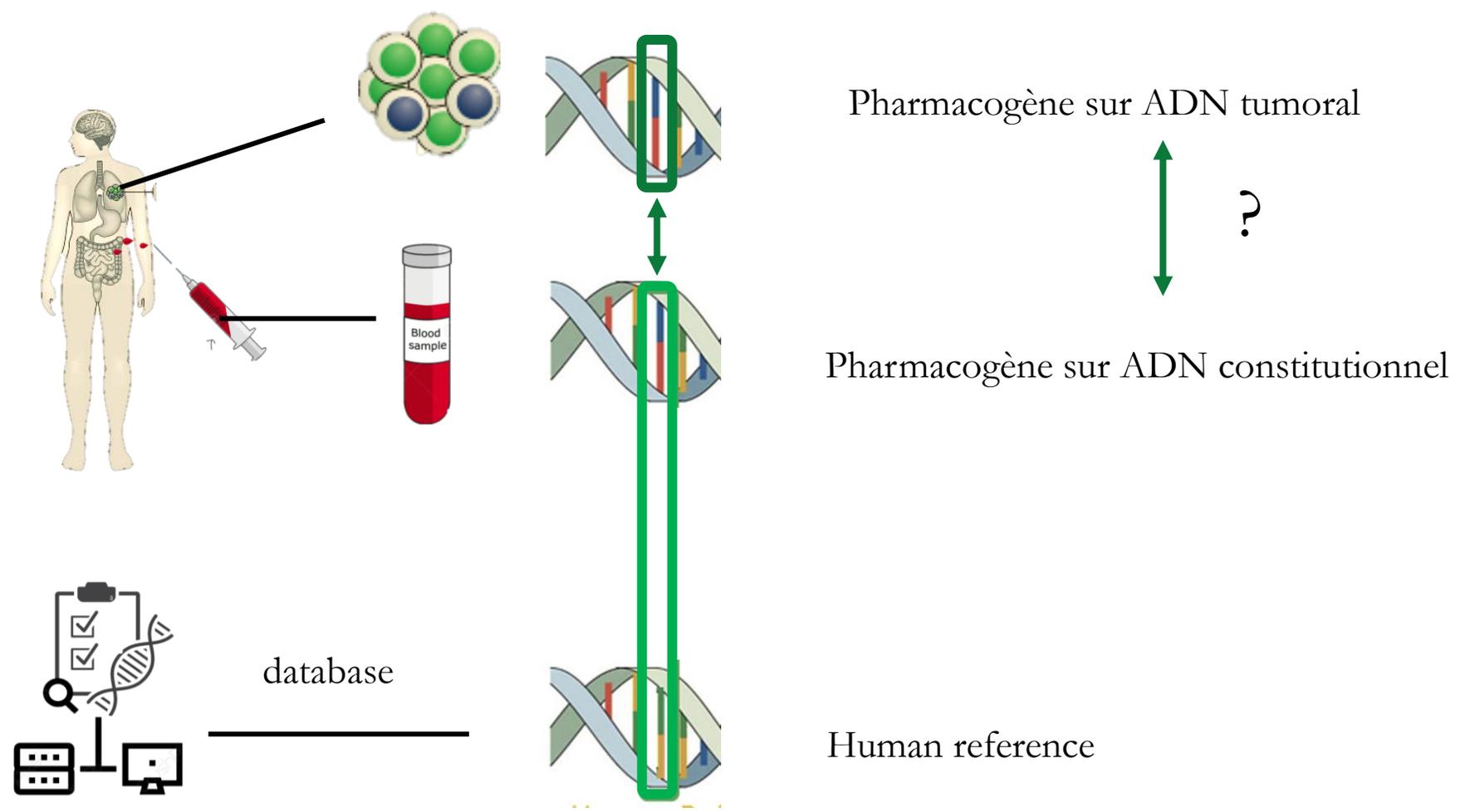
# Une cellule tumorale porte le patrimoine génétique d'une cellule normale





### Pharmacogénomique :

- altération tumorale
  - utiles au diagnostic
  - conséquences thérapeutiques = actionnables
- « **DRIVER** » est pathogène (oncogénique) : modifie la fonction d'une protéine et favorise le développement du cancer.
  - « **PASSENGER** » : a priori – pas d'effet direct sur le développement d'une tumeur. Elle semble «accompagner» de manière fortuite et opportuniste les mutations pathogènes.



## 02 Pharmacogénotypes entre ADN tumoral et ADN constitutionnel : quel degré de concordance ?



ARTICLE

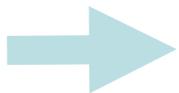
Sequencing of genes of drug response in tumor DNA and implications for precision medicine in cancer patients

Nancy Gillis<sup>1,2</sup>, Amy S. Etheridge<sup>1,2</sup>, Sushant A. Patil<sup>3</sup>, D. Neil Hayes<sup>4,5,6</sup>, Michele C. Hayward<sup>5</sup>, J. Todd Auman<sup>3</sup>, Joel S. Parker<sup>5,7</sup> and Federico Innocenti<sup>1,5</sup>

© The Author(s), under exclusive licence to Springer Nature Limited 2023

METHODE ET MATERIELS

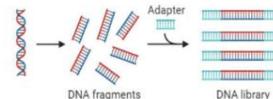
flash frozen tumor



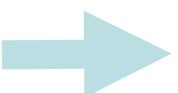
1 - DNA extraction



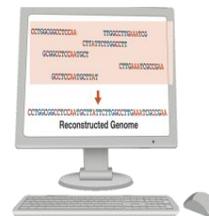
2 - Library preparation with Agilent SureSelectXT Target Enrichment



3 - Sequencing with HiSeq 2000, HiSeq 2500, HiSeq4000, or NextSeq500. (Illumina).



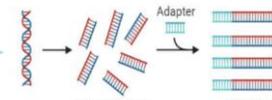
4 - Bioinformatic analysis : BWA-MEM, ABRA, SAMTools, Variant identification FreeBayes



1 - DNA extraction



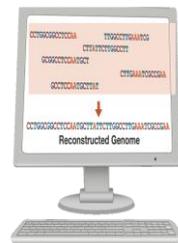
2 - Library preparation with Agilent SureSelectXT Target Enrichment



3 - Sequencing with HiSeq 2000, HiSeq 2500, HiSeq4000, or NextSeq500. (Illumina).



4 - Bioinformatic analysis : BWA-MEM, ABRA, SAMTools, Variant identification FreeBayes



Concordance entre ADN tumoral et ADN constitutionnel ?



ARTICLE

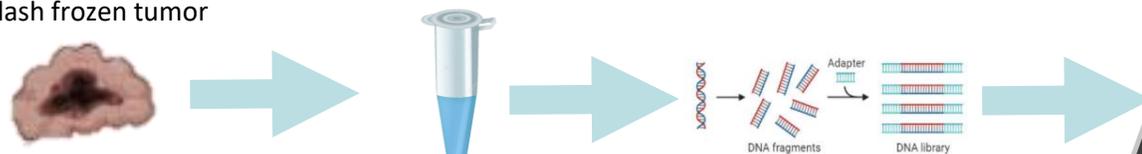
Sequencing of genes of drug response in tumor DNA and implications for precision medicine in cancer patients

Nancy Gillis<sup>1,2</sup>, Amy S. Etheridge<sup>1,2,3</sup>, Sushant A. Patil<sup>3</sup>, D. Neil Hayes<sup>4,5,6</sup>, Michele C. Hayward<sup>5</sup>, J. Todd Auman<sup>3</sup>, Joel S. Parker<sup>5,7</sup> and Federico Innocenti<sup>1,5</sup>

© The Author(s), under exclusive licence to Springer Nature Limited 2023

METHODE ET MATERIELS

flash frozen tumor



1 - DNA extraction

2 - Library preparation with Agilent SureSelectXT Target Enrichment

3 - Sequencing

HiSeq 2500, HiSeq 4000, NextSeq500. (Illumina)

*21 genes of drug response captured by targeted sequencing*

*ABCB1 ADRB2 COMT  
CYP2A6 CYP2B6  
CYP2C19 CYP2C8 CYP2C9  
CYP2D6 CYP3A4 CYP3A5  
DPYD G6PD GSTP1 ITPA  
NAT2 SLCO1B1 SULT1A1  
TPMT UGT1A1 VKORC1*

Concordance between genotype calls obtained from matched tumor and blood DNA ?

ARTICLE

# Sequencing of genes of drug response in tumor DNA and implications for precision medicine in cancer patients

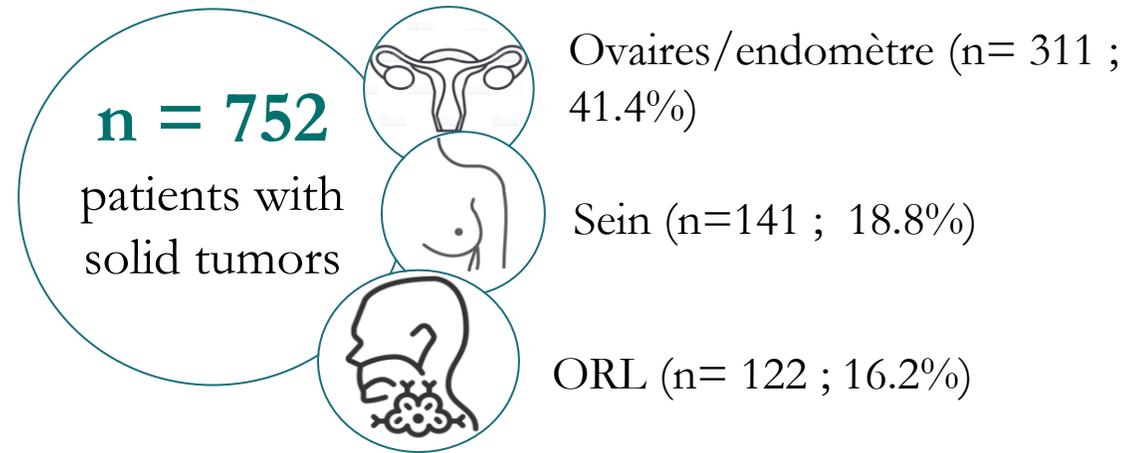
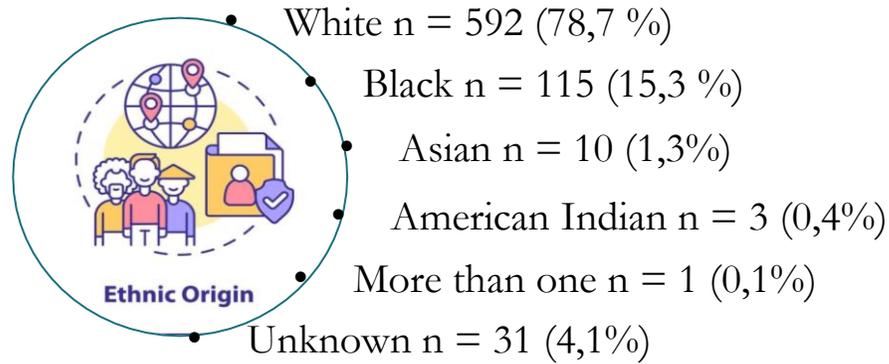
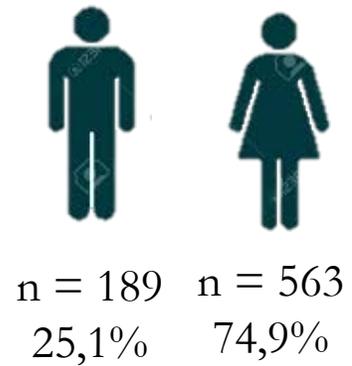
Nancy Gillis<sup>1,2</sup>, Amy S. Etheridge<sup>1,8</sup>, Sushant A. Patil<sup>3</sup>, D. Neil Hayes<sup>4,5,6</sup>, Michele C. Hayward<sup>5</sup>, J. Todd Auman<sup>3</sup>, Joel S. Parker<sup>5,7</sup> and Federico Innocenti<sup>1,5</sup>

© The Author(s), under exclusive licence to Springer Nature Limited 2023

Check for updates



## RESULTATS





ARTICLE

Sequencing of genes of drug response in tumor DNA and implications for precision medicine in cancer patients

Nancy Gillis<sup>1,2</sup>, Amy S. Etheridge<sup>1,2,3</sup>, Sushant A. Patil<sup>3</sup>, D. Neil Hayes<sup>4,5,6</sup>, Michele C. Hayward<sup>5</sup>, J. Todd Auman<sup>3</sup>, Joel S. Parker<sup>5,7</sup> and Federico Innocenti<sup>1,5</sup>

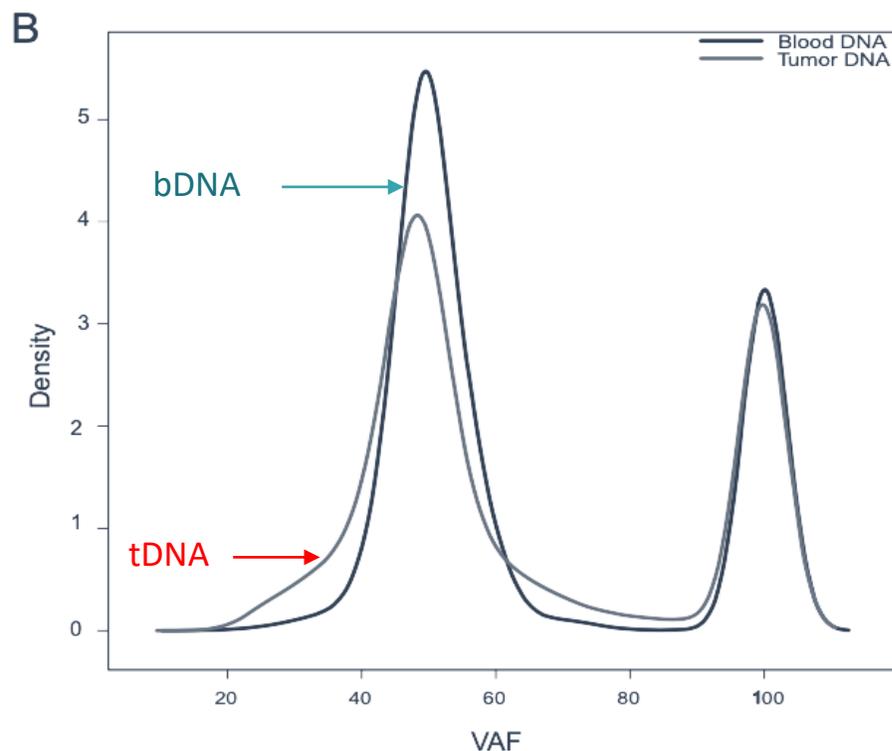
© The Author(s), under exclusive licence to Springer Nature Limited 2023

Check for updates

RESULTATS

Distribution gaussienne des **fractions alléliques constitutionnelles** autour de 50% (variant hétérozygote) et 100% (variant homozygote)

Distribution des **fractions alléliques tumorales** un peu **plus large** autour de 50% et de 100%





ARTICLE

Sequencing of genes of drug response in tumor DNA and implications for precision medicine in cancer patients

Nancy Gillis<sup>1,2</sup>, Amy S. Etheridge<sup>1,8</sup>, Sushant A. Patil<sup>3</sup>, D. Neil Hayes<sup>4,5,6</sup>, Michele C. Hayward<sup>5</sup>, J. Todd Auman<sup>3</sup>, Joel S. Parker<sup>5,7</sup> and Federico Innocenti<sup>1,5</sup>

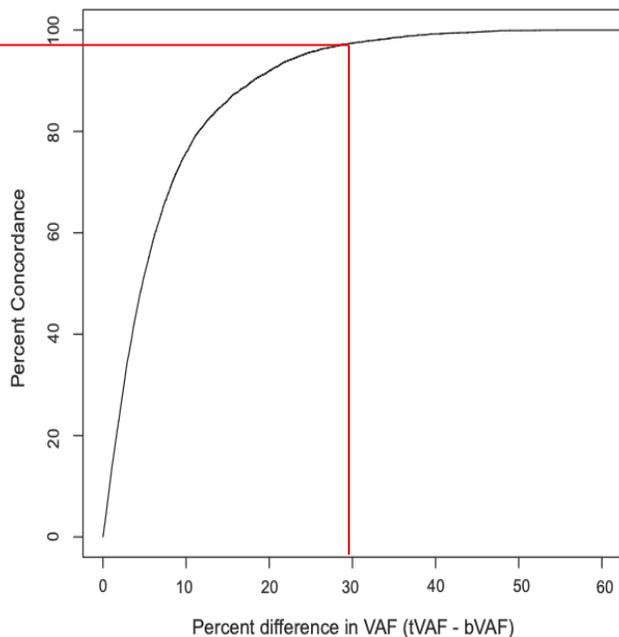
© The Author(s), under exclusive licence to Springer Nature Limited 2023

Check for updates

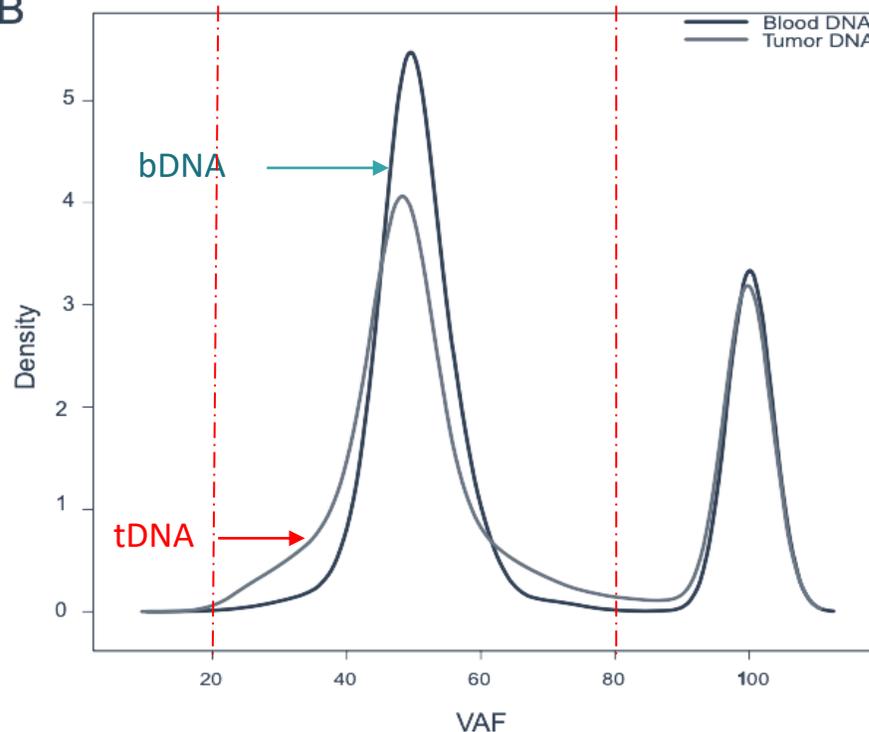
RESULTATS

C

97,5%



B



tVAF entre 20% et 80% : présence suspectée d'un variant à l'état hétérozygote



ARTICLE

Sequencing of genes of drug response in tumor DNA and implications for precision medicine in cancer patients

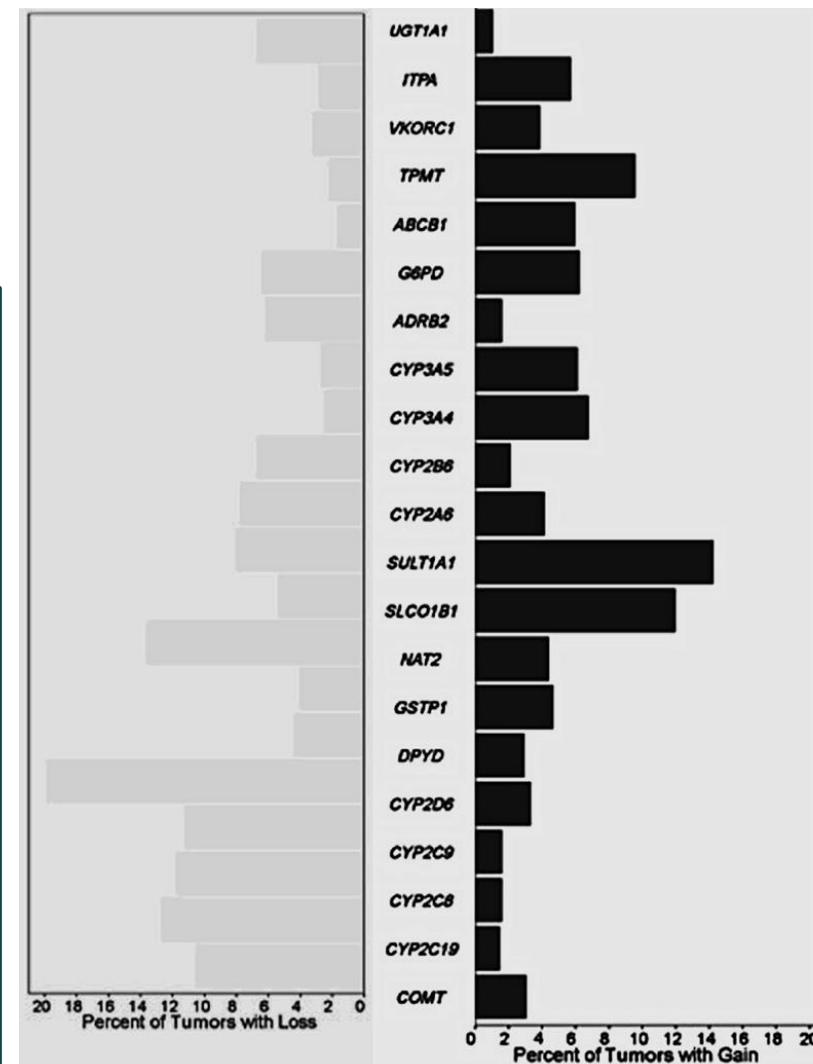
Nancy Gillis<sup>1,2</sup>, Amy S. Etheridge<sup>1,8</sup>, Sushant A. Patil<sup>3</sup>, D. Neil Hayes<sup>4,5,6</sup>, Michele C. Hayward<sup>5</sup>, J. Todd Auman<sup>3</sup>, Joel S. Parker<sup>5,7</sup> and Federico Innocenti<sup>1,5</sup>

© The Author(s), under exclusive licence to Springer Nature Limited 2023

Check for updates

## RESULTATS : Variations du nombre de copies

- Pertes plus fréquentes que gains de copies de gènes
- Pertes de copies fréquentes que gains de copies :
  - *CYP2D6* (20% vs. 4%)
  - *CYP2C19* (12% vs. 1%)
- Gains de *TPMT* : plus fréquentes
  - 5% tumeurs utérines
  - 22% tumeurs ovariennes





ARTICLE

Sequencing of genes of drug response in tumor DNA and implications for precision medicine in cancer patients

Nancy Gillis<sup>1,2</sup>, Amy S. Etheridge<sup>1,2,3</sup>, Sushant A. Patil<sup>3</sup>, D. Neil Hayes<sup>4,5,6</sup>, Michele C. Hayward<sup>5</sup>, J. Todd Auman<sup>3</sup>, Joel S. Parker<sup>5,7</sup> and Federico Innocenti<sup>1,5</sup>

© The Author(s), under exclusive licence to Springer Nature Limited 2023

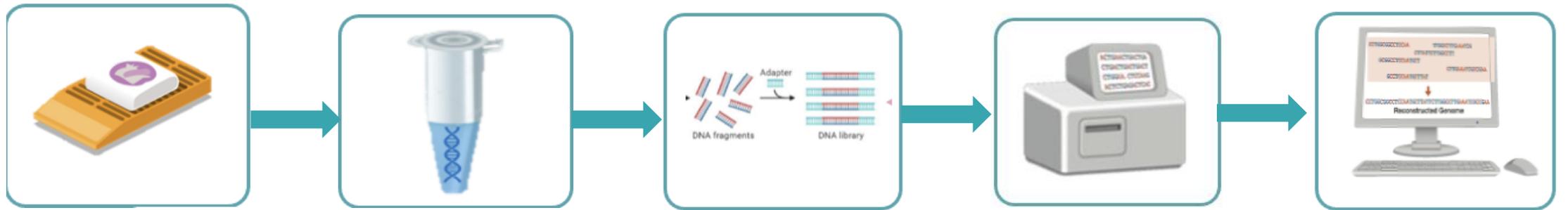


CONCLUSION

- Séquençage uniquement tumoral ne permet pas un génotypage définitif de pharmacogénétique
- MAIS peut être utilisé pour **suspecter la présence d'un variant pharmacogénétique actionnable**

## 03 Intégration de la pharmacogénétique au sein d'un panel de génétique des tumeurs solides : degré d'actionnabilité ?

# Matériels et méthode



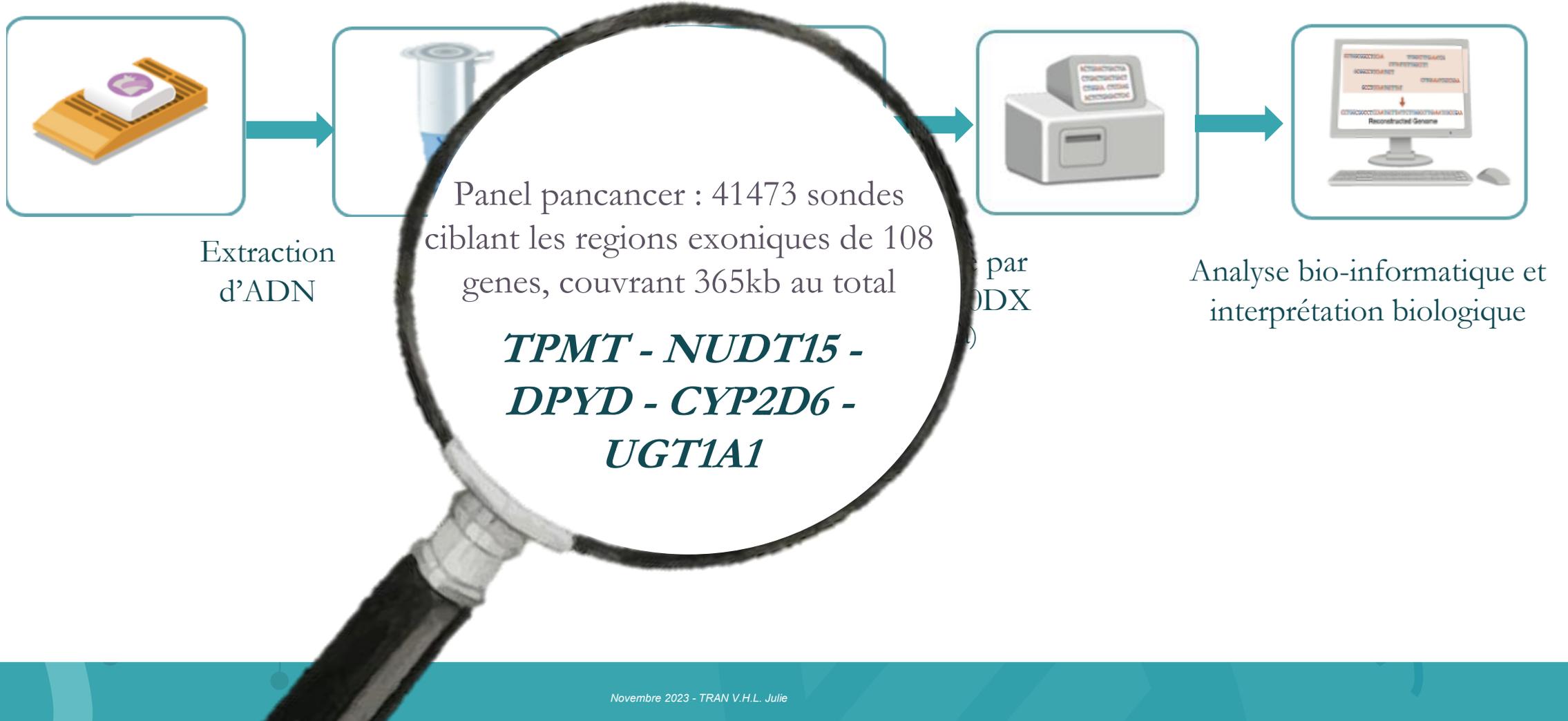
Extraction  
d'ADN

Préparation de  
la librairie  
(SureSelect XTHS,  
Agilent)

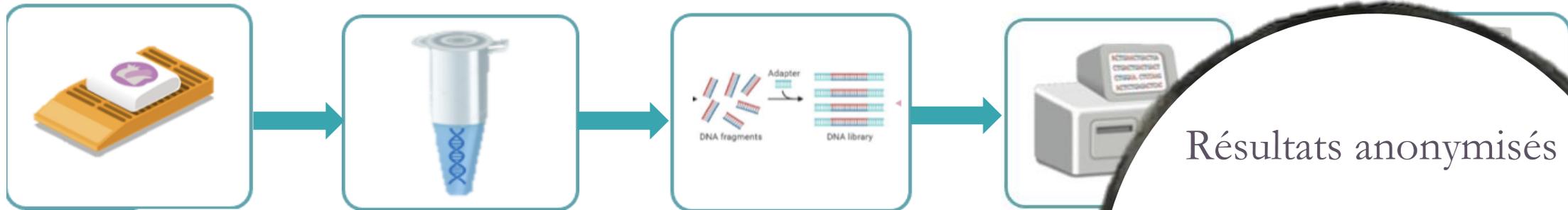
Séquençage par  
NextSeq550DX  
(Illumina)

Analyse bio-informatique et  
interprétation biologique

# Matériels et méthode



# Matériels et méthode



Extraction  
d'ADN

Préparation de  
la librairie  
(SureSelectt XTHS,  
Agilent)

Séquençage par  
NextSeq550DX  
(Illumina)

Résultats anonymisés

Comparaison du profil de  
préscreening de  
pharmacogénétique avec le  
type de cancer

# Résultats



01 Mai 2022 -  
31 Juin 2023



610 échantillons  
tumoraux



580 patients

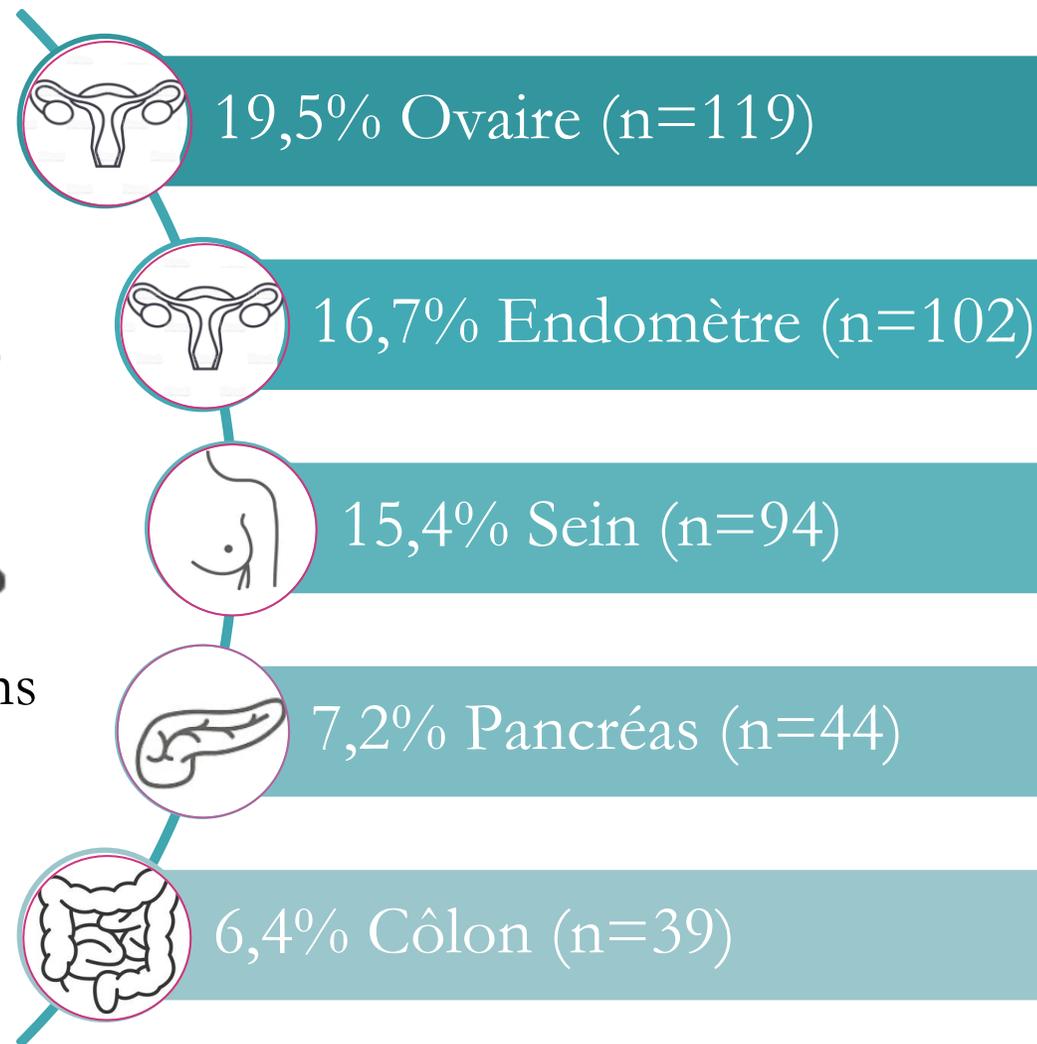
# Résultats

Cancers les plus susceptibles d'être traités par une chimiothérapie pouvant bénéficier d'un conseil pharmacogénétique

- 5-fluorouracile
- irinotécan
- capécitabine



610 échantillons tumoraux



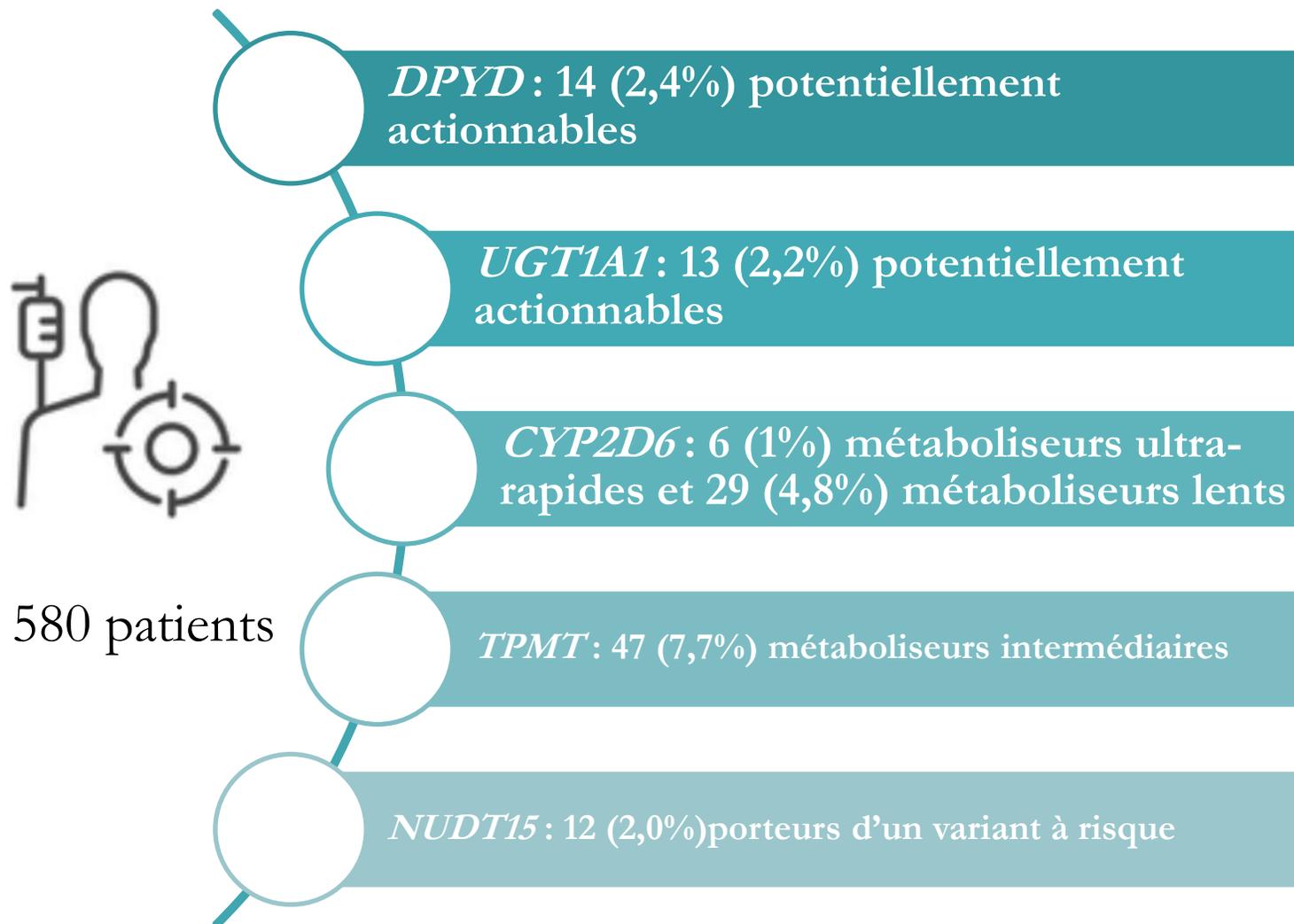
# Résultats

**23,6% (n=144)**

patients ayant au moins un polymorphisme à risque

**10,7% (n= 62)**

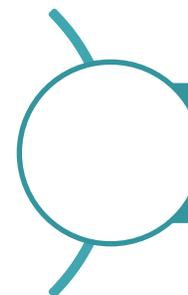
présentaient au moins un variant actionnable au regard de leur pathologie.



# Résultats

**73,7% (n=14/19)**

Parmi les 4 variants  
recommandés par l'InCa



***DPYD* : 14 (2,4%) potentiellement actionnables**



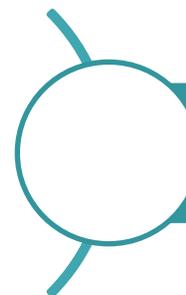
# Résultats

**73,7% (n=14/19)**

Parmi les 4 variants  
recommandés par l'InCa

**26,3% (n= 5/19)**

Autres variants



***DPYD* : 14 (2,4%) potentiellement actionnables**

c.1129-5923  
C>G/hapB3 : n = 11

c.2846A>T n = 3

c.2933A>G n = 1

c.933A>G n = 1

c.868A>G n = 1

c.557A>G n = 2

## 04 Intégration pharmacogènes au sein d'un panel de génétique des tumeurs solides : quelles précautions ?

Règles de bonnes pratiques en génétique constitutionnelle  
à des fins médicales  
(Hors diagnostic prénatal)



Consultation et prescription  
médicales



Consentement signé par le  
patient



Biologiste agréé par  
l'Agence de la  
biomédecine

Laboratoire autorisé par  
l'ARS

**Projet de recommandations de bonnes pratiques professionnelles  
en matière de gestion des résultats d'un examen de séquençage  
pangénomique sans relation directe avec l'indication initiale dans le  
cadre du soin**

07/01/2020

#### 4- Consentement

L'individu doit rester au centre des préoccupations et son autonomie doit être respectée.

Dès lors que l'examen peut conduire à la découverte d'une donnée incidente de nature constitutionnelle, la personne doit en être informée et signer un consentement spécifique, y compris quand l'examen prescrit est tumoral.



**Projet de recommandations de bonnes pratiques professionnelles  
en matière de gestion des résultats d'un examen de séquençage  
pangénomique sans relation directe avec l'indication initiale dans le  
cadre du soin**

07/01/2020

**Données additionnelles**  
résultat sans relation directe avec l'indication initiale

**Donnée incidente**

- variation pathogène sans relation directe avec l'indication initiale
- de découverte fortuite
- reste dans le cadre d'une démarche diagnostique

**Donnée secondaire**

- variation pathogène sans relation directe avec l'indication initiale
- **recherchée activement en analysant une liste de gènes préétablie.**
- démarche de dépistage relevant essentiellement de la médecine prédictive.

**Projet de recommandations de bonnes pratiques professionnelles  
en matière de gestion des résultats d'un examen de séquençage  
pangénomique sans relation directe avec l'indication initiale dans le  
cadre du soin** 07/01/2020

**Données additionnelles**  
résultat sans relation directe avec l'indication initiale

**Donnée incidente**

- variation pathogène sans relation directe avec l'indication initiale
- de découverte dans le cadre d'une démarche diagnostique

**Donnée secondaire**

- variation pathogène sans relation directe avec l'indication initiale
- **recherchée activement en analysant une liste de gènes préétablie.**
- démarche de dépistage relevant essentiellement de la médecine prédictive.

**PLACE DE LA PHARMACOGENETIQUE ?**

# PRÉ-SCREENING SUR ADN TUMORAL DE PHARMACOGENÈNES AU SEIN D'UN PANEL PAN-CANCERS

- Préscreening **réalisable techniquement** sur ADN tumoral
  - pour les pharmacogènes impliqués en oncologie et recommandés au niveau A par le CPIC : **DPYD, UGT1A1, TPMT, NUDT15, CYP2D6**
  - considérer les SNP actionnables de **VAF > 20%** : concordance = 97,5%
  - CNV plus difficiles d'interprétation sur ADN tumoral
- Résultats de pré-screening
  - Potentiel d'actionnabilité des variants détectés non négligeable : **1 patient sur 10**
  - Possibilité d'**orienter le clinicien** vers une prescription pharmacogénétique (génétique constitutionnelle)
  - Problématique des découvertes additionnelles de pharmacogénétique

• Potentielle levée de nombreux freins ?

•



Cliniciens peu informés / sensibilisés  
→ Prescription ciblée, orientée par le biologiste



Optimisation et sécurisation de la  
thérapeutique



Optimisation du coût du séquençage :  
pas de surcoût

- L'efficacité médicale de ce préscreening pour l'utilisation de l'information de pharmacogénétique devrait être évaluée dans le cadre d'une étude prospective.

# Merci de votre attention !

**Service de Génétique des Tumeurs**

**Dr. Etienne ROULEAU**

Roseline TANG

Yahia ADNANI

Victor GONDRAN-TELLIER

Cassandra FRANCOIS

Sengül KARA

Etienne HENEMAN

Monali TAILOR

**Service Interdépartemental de pharmacologie  
et d'analyse du médicament**

**Pr. Angelo PACI**

Dr. Sophie BROUTIN

Dr. David COMBAREL

Dr. Julia DELAHOUSSE