

# 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

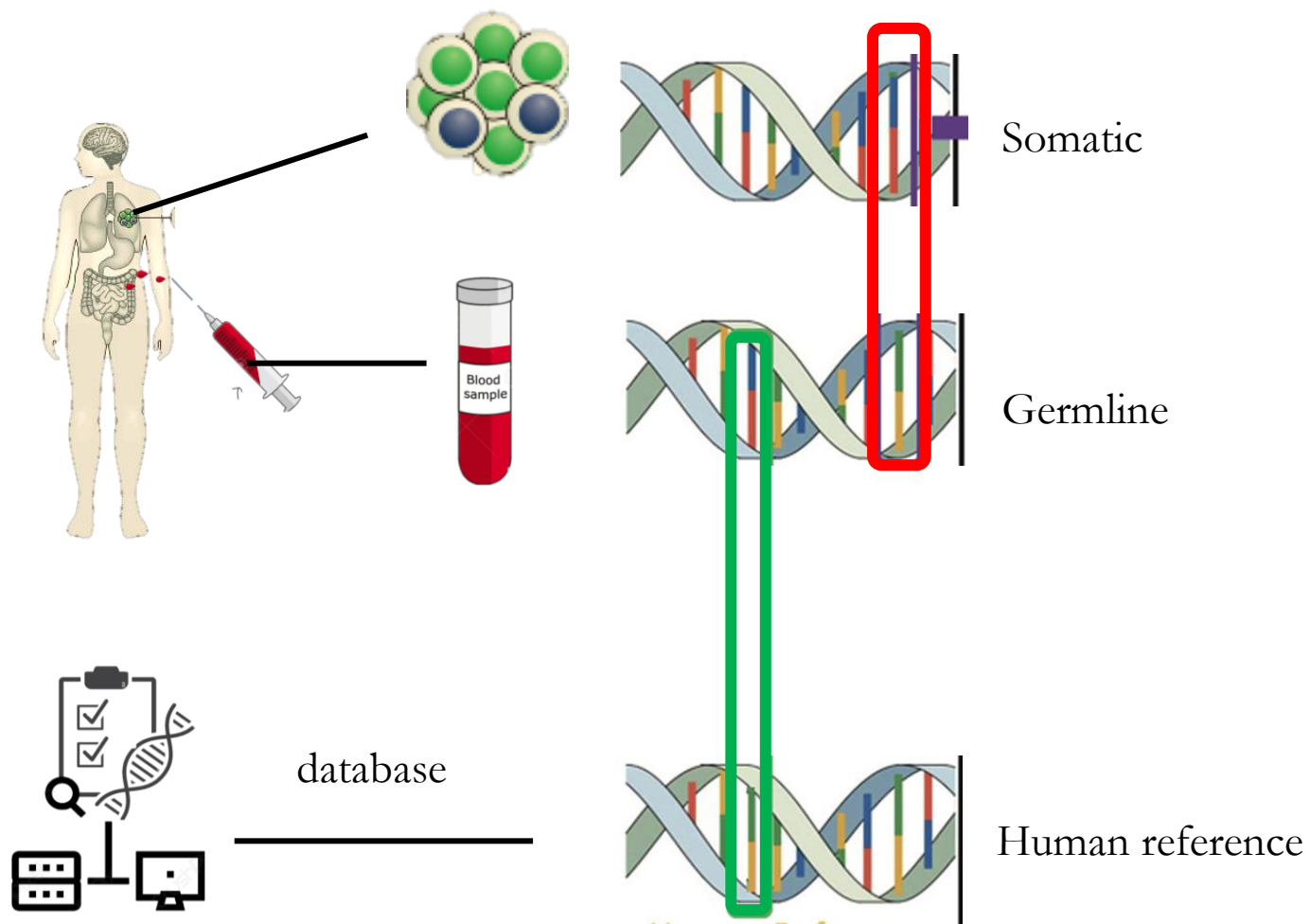




EUROPEAN MEDICINES AGENCY  
SCIENCE MEDICINES HEALTH

**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

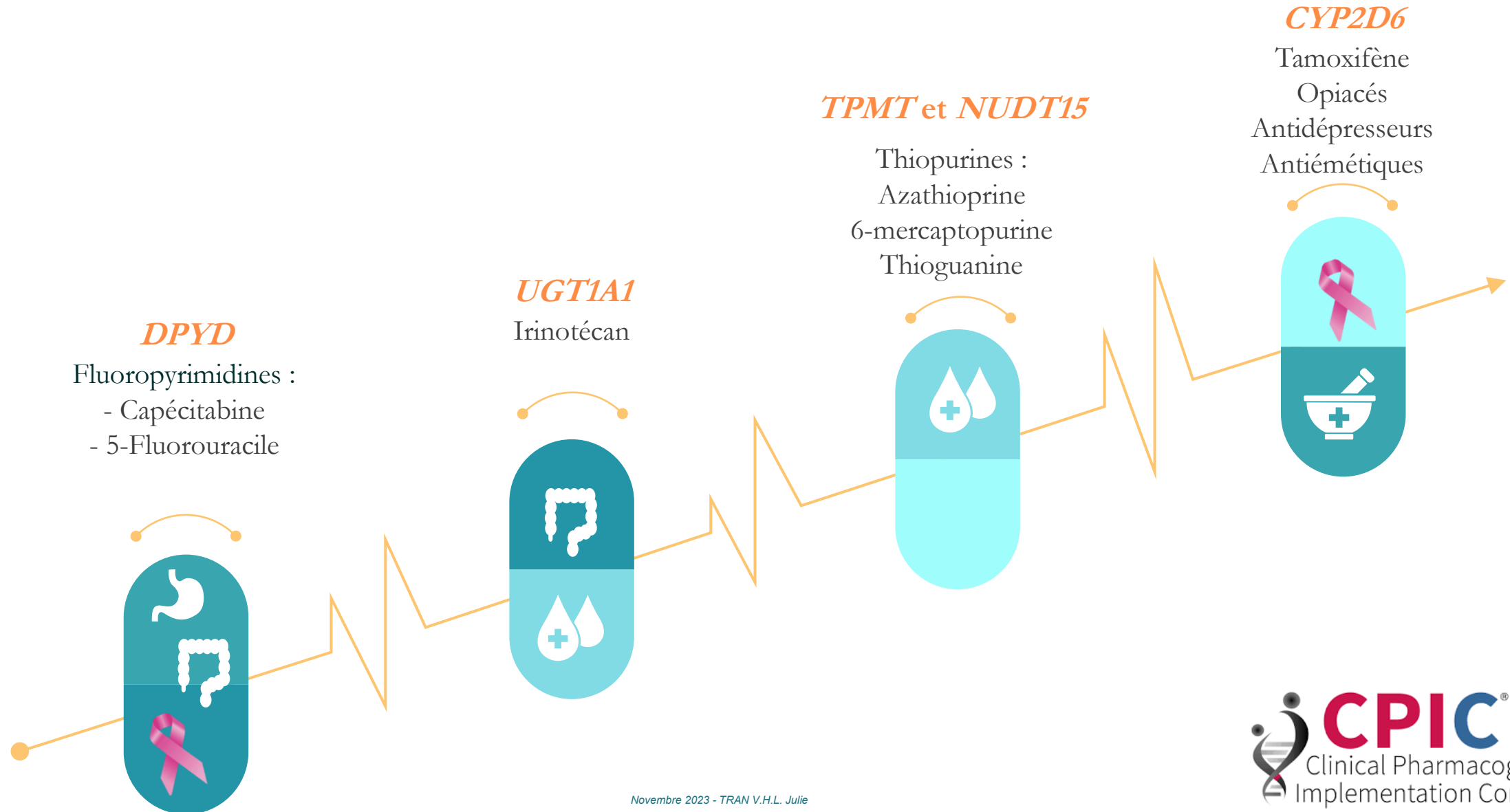


Pas de consensus – conseil  
thérapeutique clair



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 ?



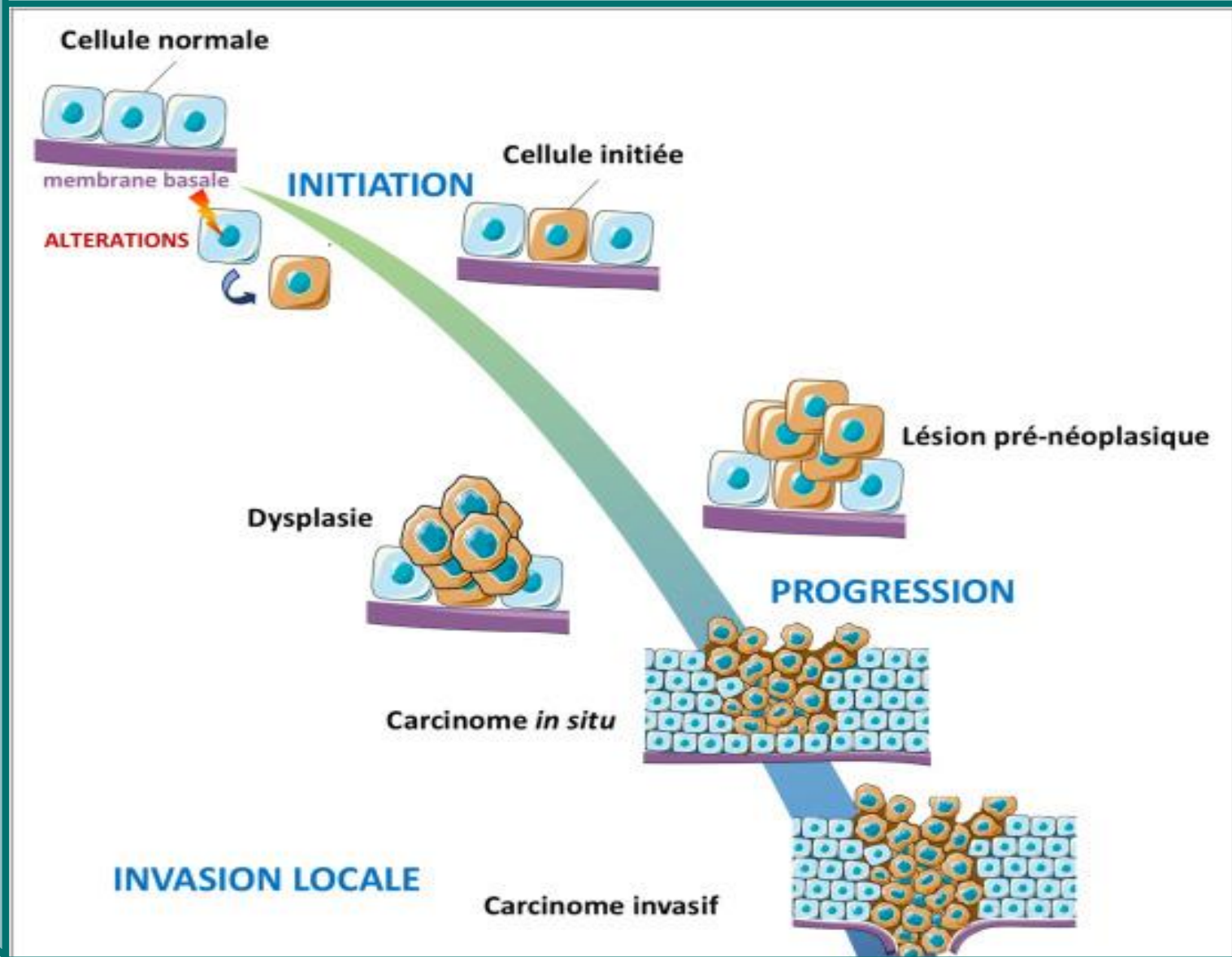
- Etude des gènes de pharmacogénétique au niveau de la tumeur en même temps que le grand panel des tumeurs solides
- Selon les résultats, possibilité d'orienter le clinicien vers une prescription pharmacogénétique (génétique constitutionnelle) pour confirmer le préscreening

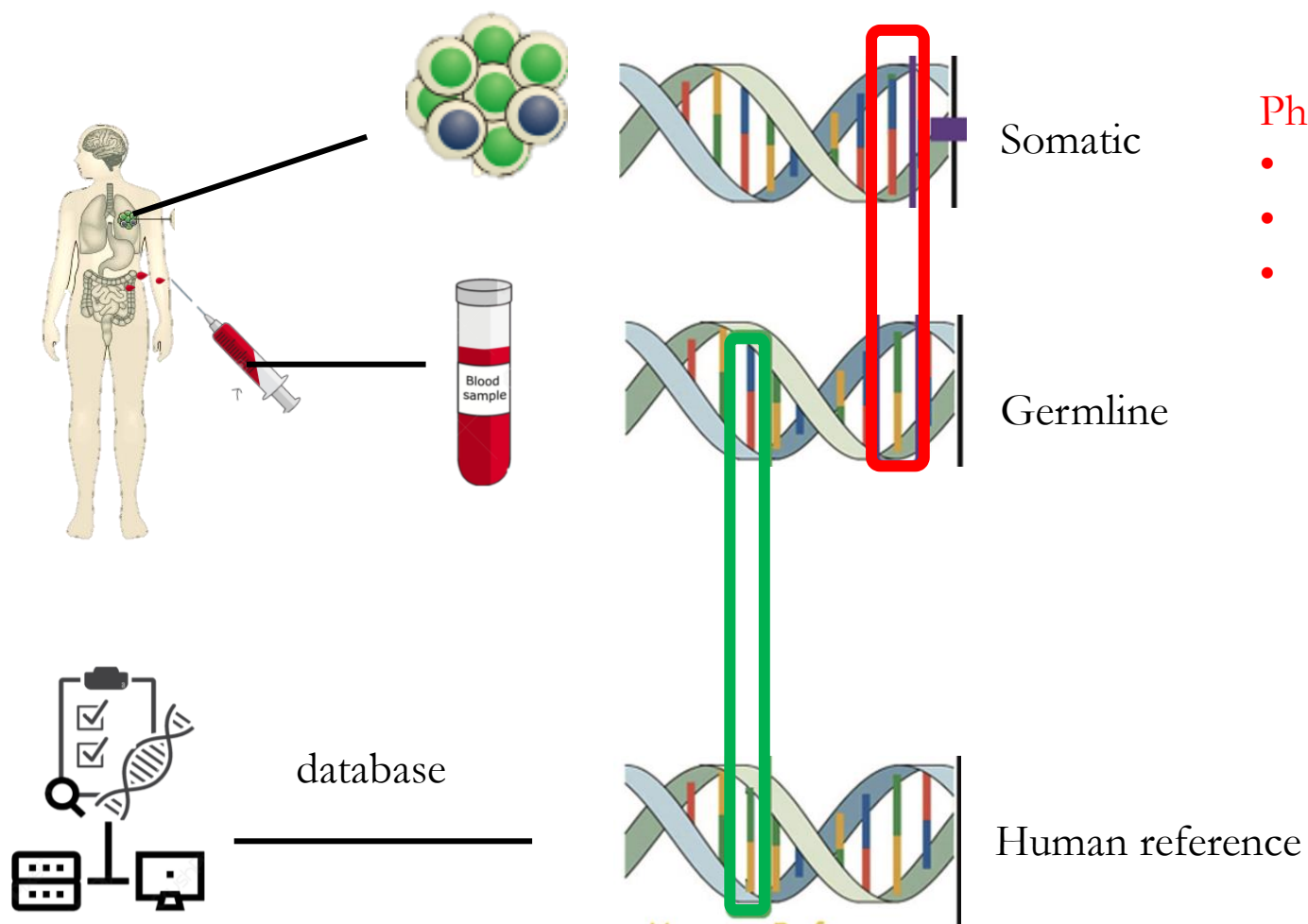


- 01 Intégration de la pharmacogénétique au sein d'un panel de génétique des tumeurs solides : rationnel ?
- 02 Pharmacogénotypes entre ADN tumoral et ADN constitutionnel : quel degré de concordance ?
- 03 Intégration de la pharmacogénétique au sein d'un panel de génétique des tumeurs solides : degré 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

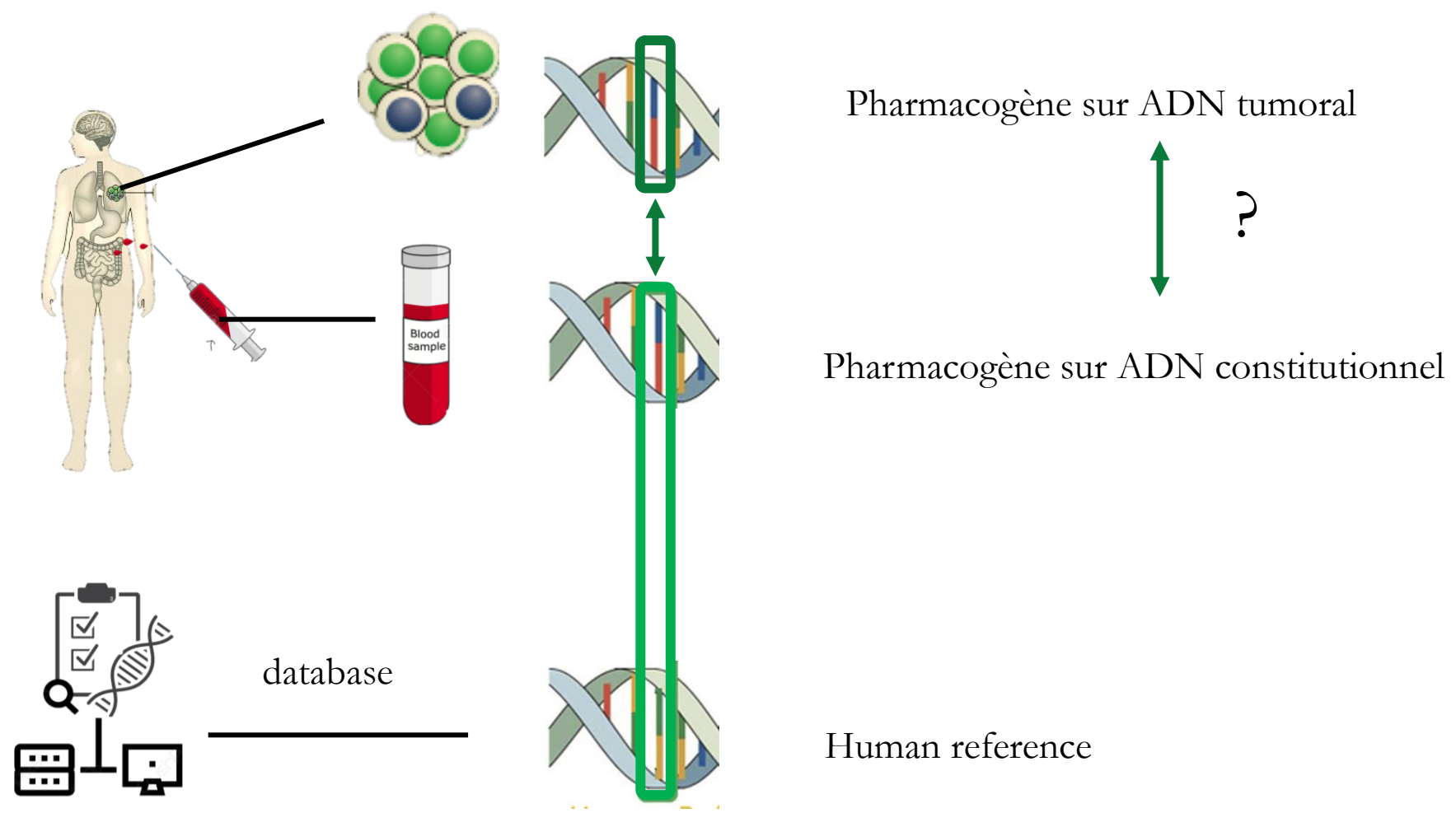
# Une cellule tumorale porte le patrimoine génétique d'une cellule normale





### 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

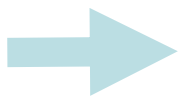
Sequencing of genes of drug response in tumor DNA and implications for precision medicine in cancer patients

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

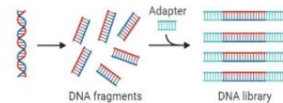
flash frozen tumor



1 - DNA extraction



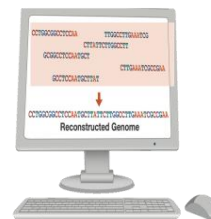
2 - Library preparation with Agilent SureSelectXT Target Enrichment



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



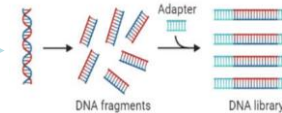
4 - Bioinformatic analysis : BWA-MEM, ABRA, SAMTools, Variant identification FreeBayes



1 - DNA extraction



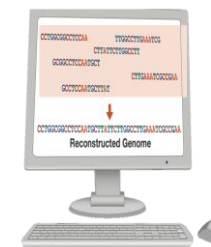
2 - Library preparation with Agilent SureSelectXT Target Enrichment



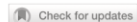
3 - Sequencing with HiSeq 2000, HiSeq 2500, HiSeq4000, or NextSeq500. (Illumina).



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



Concordance entre ADN tumoral et ADN constitutionnel ?



ARTICLE

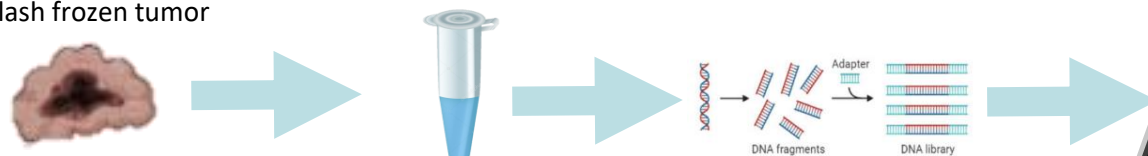
Sequencing of genes of drug response in tumor DNA and implications for precision medicine in cancer patients

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)



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



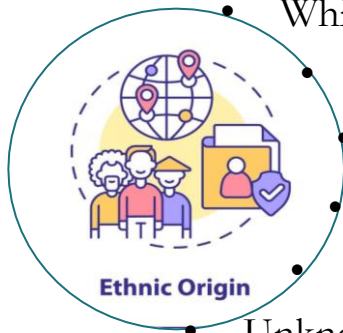
## RESULTATS



n = 189  
25,1%

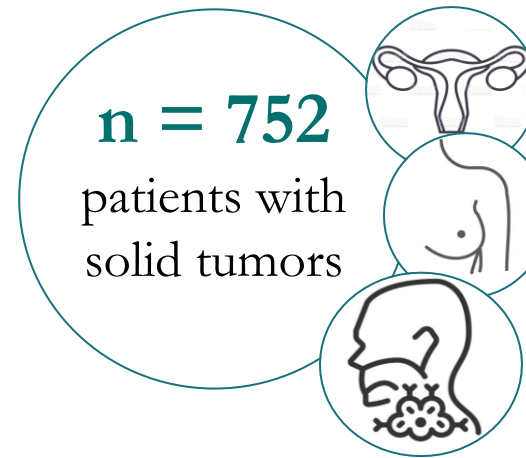


n = 563  
74,9%



Ethnic Origin

- White n = 592 (78,7 %)
- Black n = 115 (15,3 %)
- Asian n = 10 (1,3%)
- American Indian n = 3 (0,4%)
- More than one n = 1 (0,1%)
- Unknown n = 31 (4,1%)



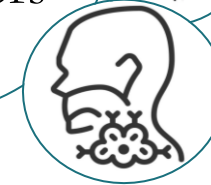
**n = 752**  
patients with  
solid tumors



Ovaires/endomètre (n= 311 ; 41.4%)



Sein (n=141 ; 18.8%)



ORL (n= 122 ; 16.2%)



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>

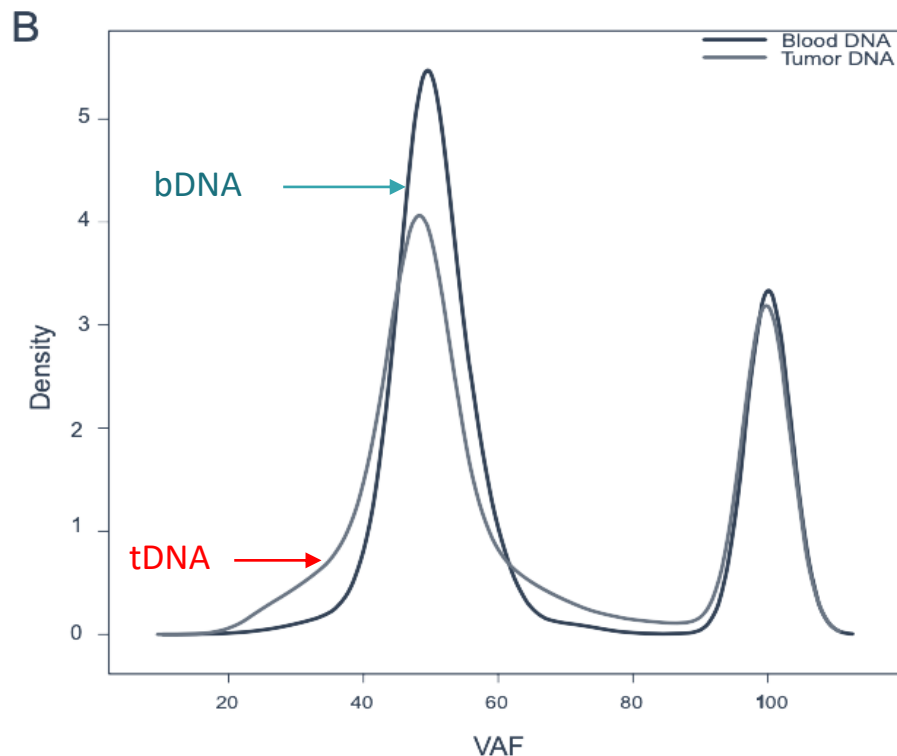
© The Author(s), under exclusive licence to Springer Nature Limited 2023

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>

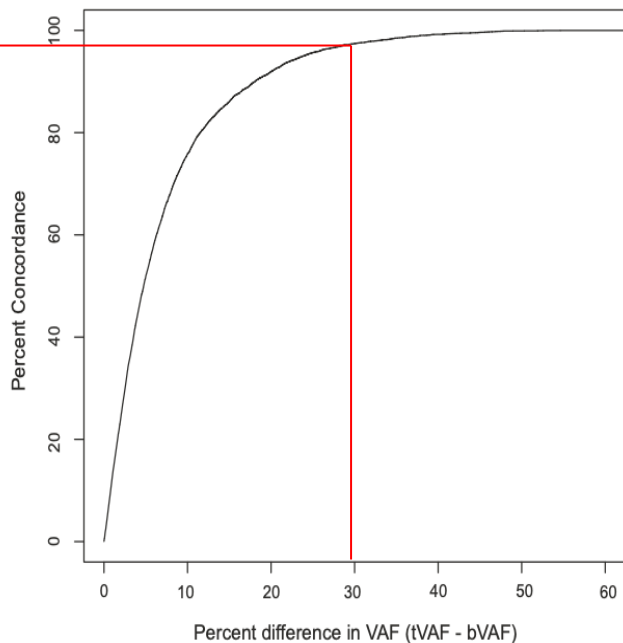
© The Author(s), under exclusive licence to Springer Nature Limited 2023

Check for updates

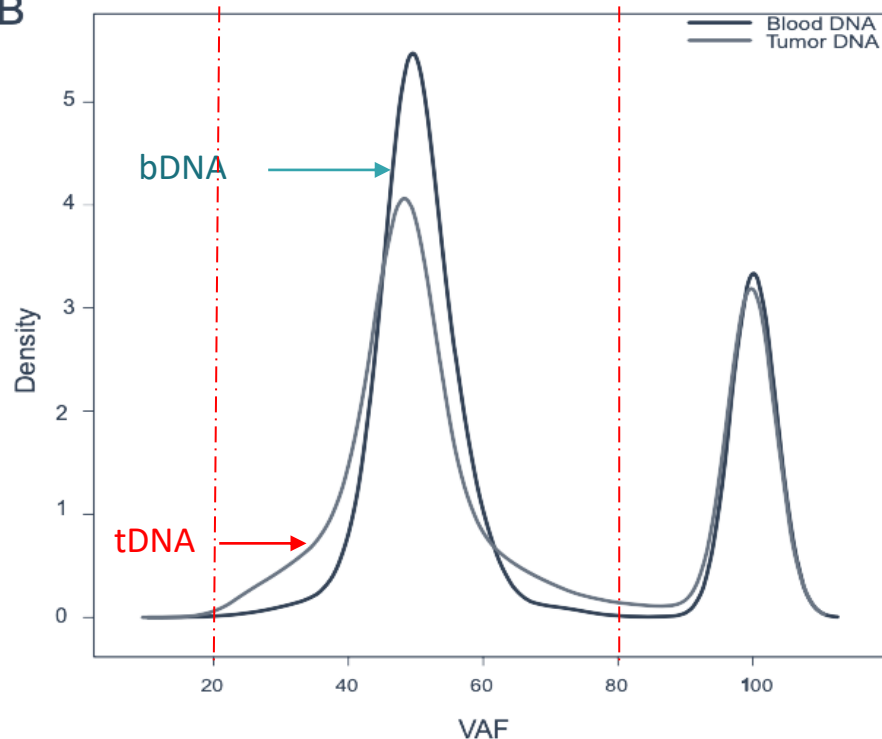
RESULTATS

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

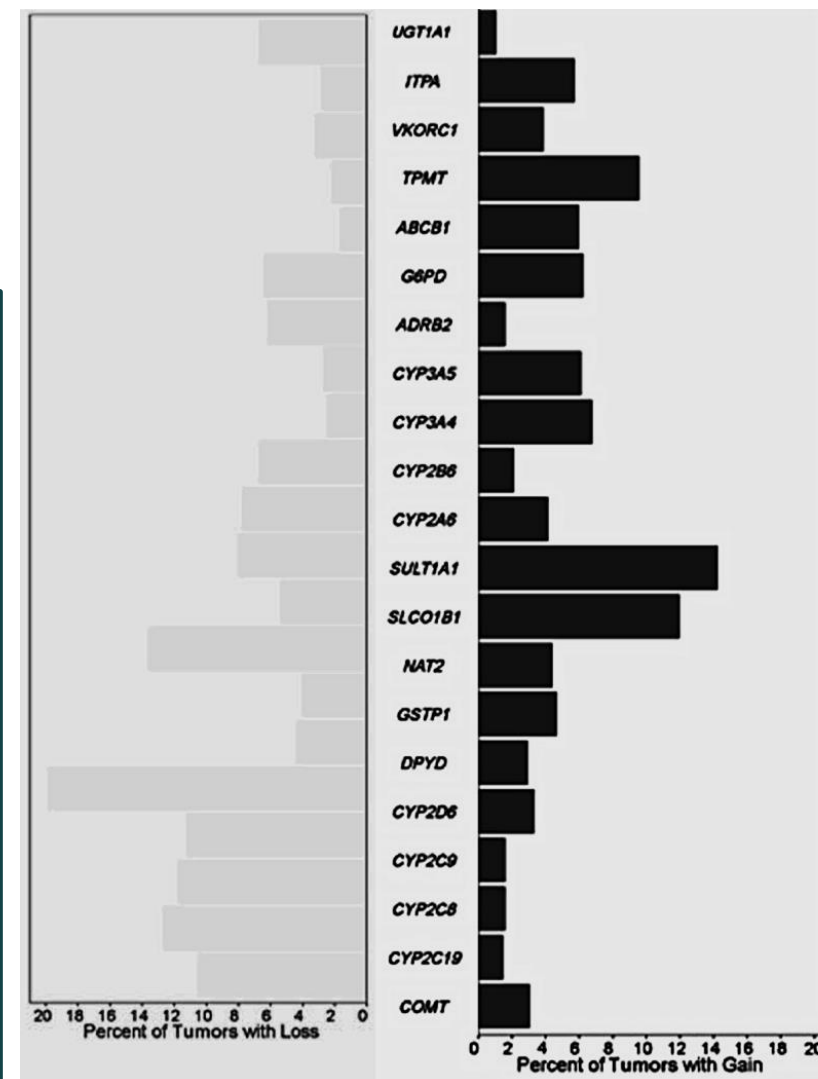
Nancy Gillis<sup>1,2</sup>, Amy S. Etheridge<sup>1,8</sup>, Sushant A. Patil<sup>3</sup>, D. Neil Hayes<sup>4,5,6</sup>, Michele C. Hayward<sup>5</sup>, J. Todd Auman<sup>3</sup>, Joel S. Parker<sup>5,7</sup> and Federico Innocenti<sup>1,5</sup>

© 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

Check for updates

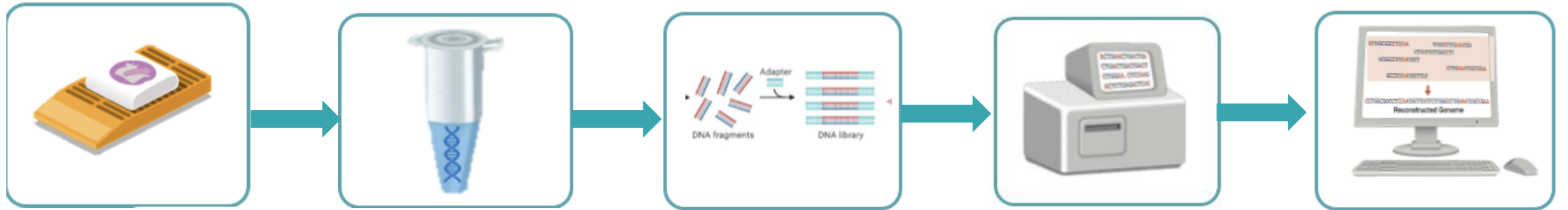


## CONCLUSION

- 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



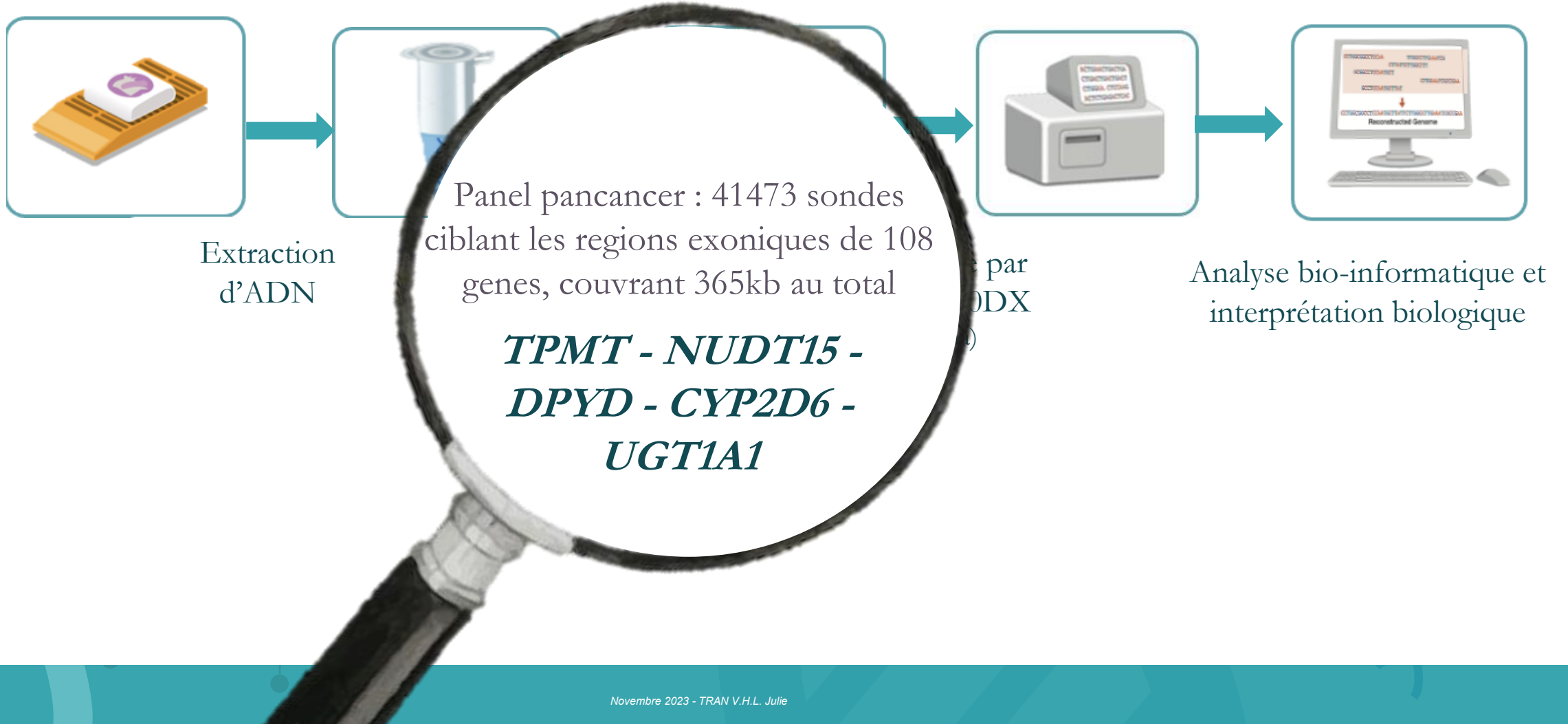
Extraction  
d'ADN

Préparation de  
la librairie  
(SureSelect XTHS,  
Agilent)

Séquençage par  
NextSeq550DX  
(Illumina)

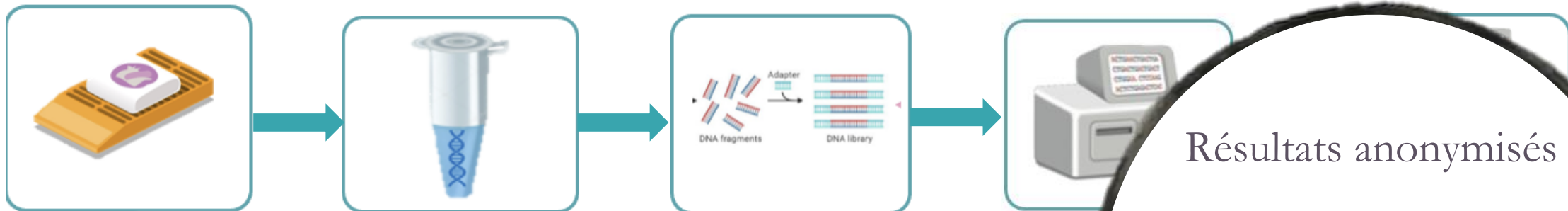
Analyse bio-informatique et  
interprétation biologique

# 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

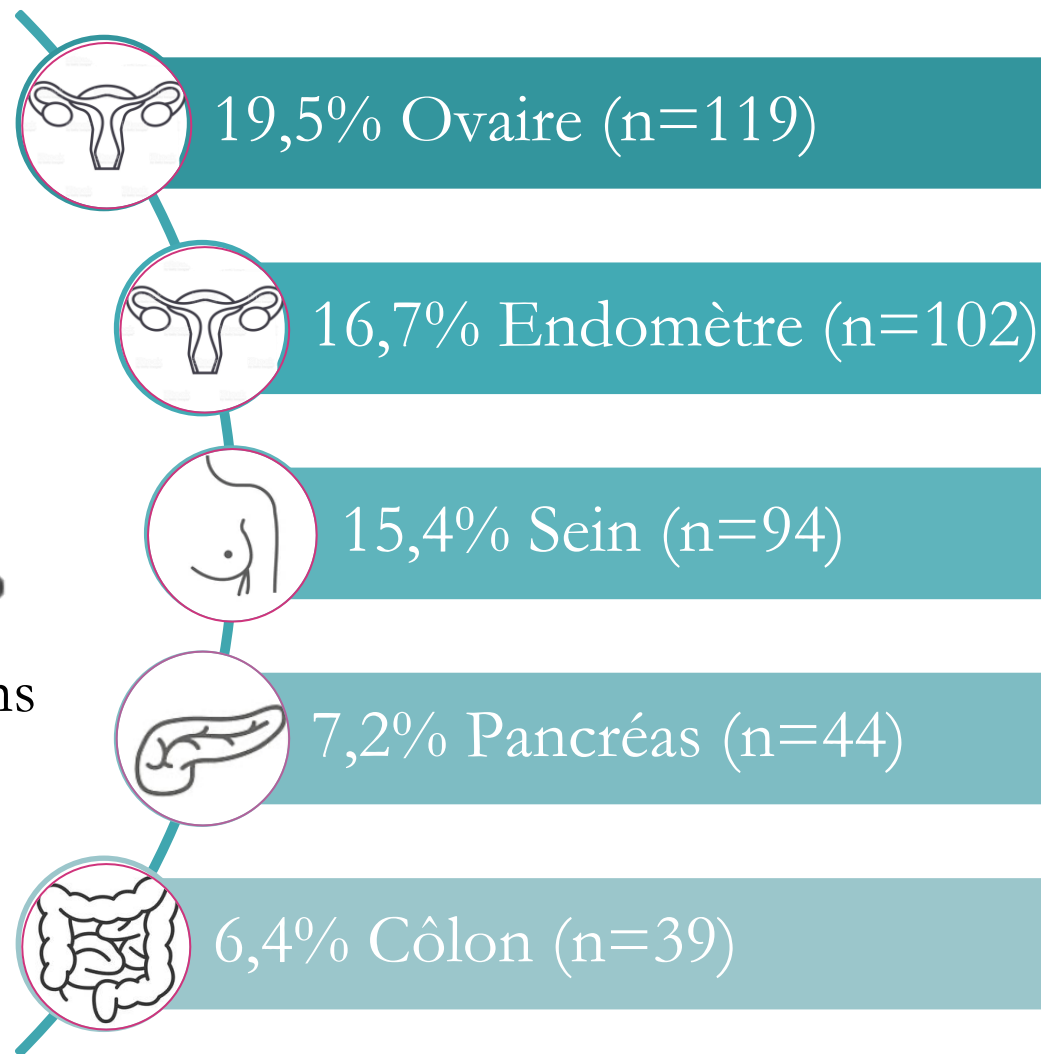
# Résultats

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

- 5-fluorouracile
- irinotécan
- capécitabine



610 échantillons tumoraux



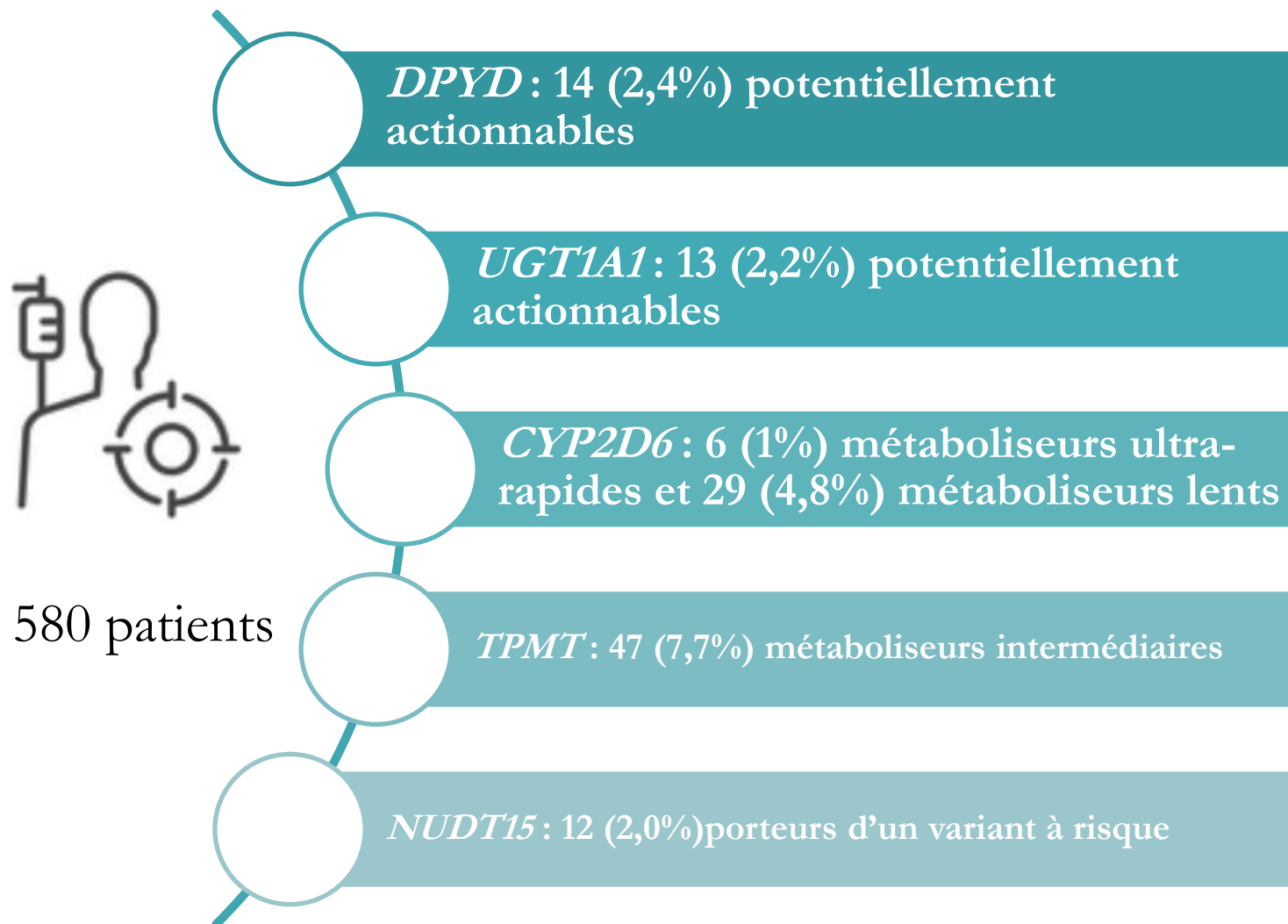
# Résultats

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

patients ayant au moins un polymorphisme à risque

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

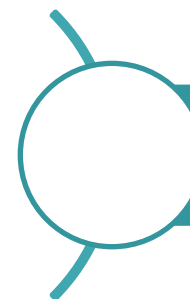
présentaient au moins un variant actionnable au regard de leur pathologie.



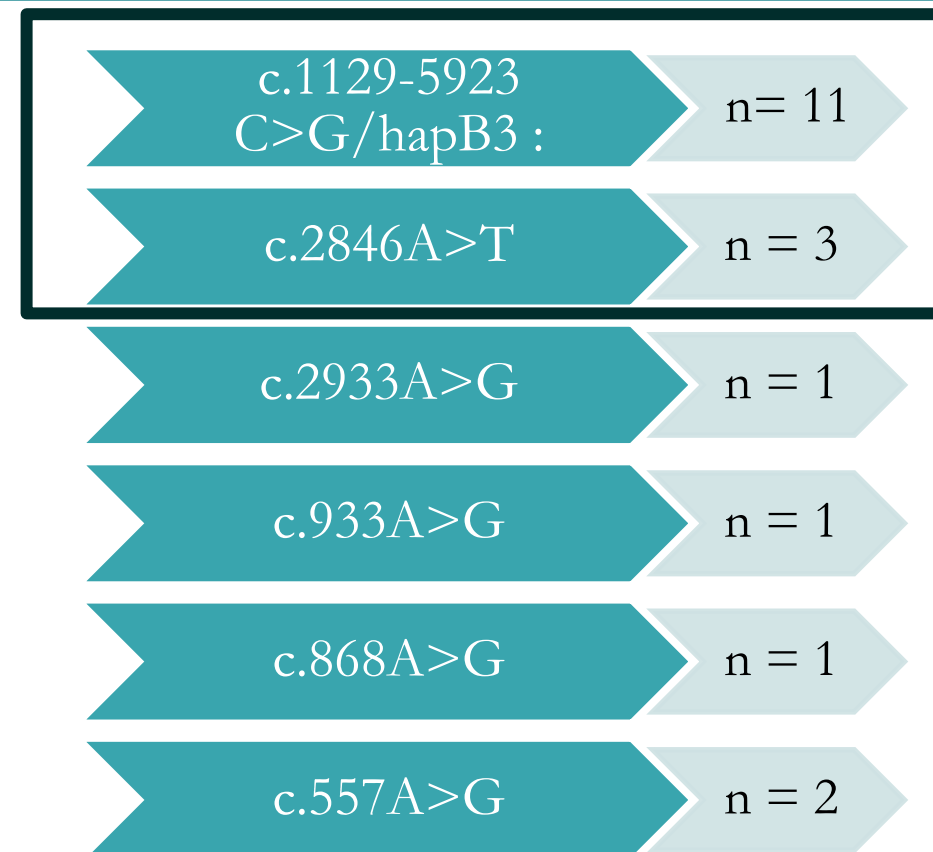
# Résultats

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

Parmi les 4 variants  
recommandés par l'InCa



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



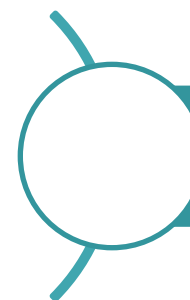
# Résultats

**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 ?

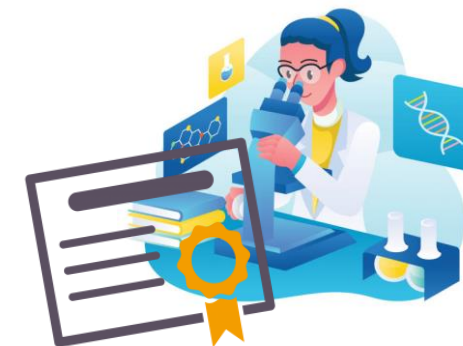
Règles de bonnes pratiques en génétique constitutionnelle  
à des fins médicales  
(Hors diagnostic prénatal)



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
- 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.

**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