



Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte
www.em-consulte.com



PHARMACOGÉNÉTIQUE

Pharmacogénétique des médicaments anticancéreux : état des connaissances et des pratiques – recommandations du Réseau national de pharmacogénétique (RNPGx)

S. Quaranta^a, F. Thomas^{b,c,*}

^a Laboratoire de biologie médicale, service de pharmacocinétique et toxicologie, hôpital de la Timone, Assistance publique–Hôpitaux de Marseille (AP–HM), 13005 Marseille, France

^b Inserm, UPS, institut Claudius-Regaud, CRCT, université de Toulouse, 31059 Toulouse, France

^c GPCO-Unicancer, 31000 Toulouse, France

Reçu le 5 juillet 2016 ; accepté le 2 septembre 2016

MOTS CLÉS

Pharmacogénétique ;
DPD ;
UGT1A1 ;
TPMT ;
Anticancéreux ;
Oncologie

Résumé L'individualisation des traitements est particulièrement indiquée en oncologie, car les médicaments utilisés, en particulier les chimiothérapies, présentent un index thérapeutique étroit. La pharmacogénétique (PG) peut présenter un intérêt majeur en routine clinique pour l'optimisation du traitement anticancéreux, afin de limiter les effets toxiques tout en préservant une efficacité optimale. Cette revue présente l'intérêt des analyses de PG pour quelques applications principales : génotypage de la dihydropyrimidine déshydrogénase (DPD) pour les fluoropyrimidines (5-fluorouracil, capécitabine), de l'UDP glucuronosyltransférase (UGT1A1) pour l'irinotécan et de la thiopurine S-méthyltransférase (TPMT) pour les médicaments thiopuriques. En fonction du niveau de preuve, le Réseau national de pharmacogénétique (RNPGx) a attribué trois niveaux de recommandation en faveur de ces tests pharmacogénétiques : « test indispensable », « conseillé » et « éventuellement utile ». D'autres applications, dont le niveau de preuve est encore discuté seront évoquées dans la dernière partie de cet article.

© 2017 Société française de pharmacologie et de thérapeutique. Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

DOI de l'article original : <http://dx.doi.org/10.1016/j.therap.2017.01.005>.

* Auteur correspondant. Institut universitaire du cancer Toulouse, oncopole, laboratoire de biologie médicale oncologique, secteur pharmacologie, 1, avenue Irène Joliot-Curie, 31059 Toulouse cedex 9, France.

Adresse e-mail : thomas.fabienne@iuct-oncopole.fr (F. Thomas).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.therap.2016.09.008>

0040-5957/© 2017 Société française de pharmacologie et de thérapeutique. Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Pour citer cet article : Quaranta S, Thomas F. Pharmacogénétique des médicaments anticancéreux : état des connaissances et des pratiques – recommandations du Réseau national de pharmacogénétique (RNPGx). *Thérapie* (2017), <http://dx.doi.org/10.1016/j.therap.2016.09.008>

Abréviations

5-FU	5-fluoro-uracile
AMM	autorisation de mise sur le marché
CPIC	Consortium international pour l'implantation de la pharmacogénétique en pratique clinique
DHFU	dihydrofluorouracile
DPD	dihydropyrimidine déshydrogénase
FDA	<i>food and drug administration</i>
FOLFIRI (schéma)	5-FU—acide folinique—irinotécan
GPCO-Unicancer	groupe de pharmacologie clinique oncologique
GWAS	<i>genome wide association study</i>
HPLC	chromatographie en phase liquide à haute performance
INCa	Institut national du cancer
LAL	leucémies aiguës lymphoblastiques
MS	spectrométrie de masse
MS/MS	spectrométrie de masse en tandem
MTX	méthotrexate
NGS	<i>next generation sequencing</i>
PG	pharmacogénétique
RNPGx	Réseau national de pharmacogénétique
TPMT	thiopurine S-méthyltransférase
U	uracile
UGT1A1	UDP glucuronosyltransférase 1A1
UH2	dihydro-uracile
UPLC	chromatographie en phase liquide ultraperformance
UV	ultraviolet

Introduction

L'individualisation des traitements est particulièrement indiquée en oncologie, car les médicaments utilisés (chimiothérapies) présentent un index thérapeutique étroit. Les traitements utilisés nécessitent souvent une adaptation posologique afin de limiter les effets toxiques tout en préservant une efficacité optimale, qui passe actuellement par un suivi très rigoureux des cliniciens mais aussi, pour certaines molécules, par des tests génétiques. La pharmacogénomique tumorale s'est beaucoup développée en pratique clinique de routine avec l'arrivée des thérapies ciblées et fait l'objet d'un article dans ce numéro spécial (Lehman-Che et al.). La pharmacogénétique (PG) constitutionnelle trouve sa place en raison de l'intérêt majeur qu'elle peut présenter pour l'optimisation thérapeutique. À terme, la médecine personnalisée en oncologie devrait donc reposer sur la disponibilité de tests pharmacogénomiques tumoraux permettant de choisir le médicament le plus efficace pour une tumeur donnée, couplés à une expertise pharmacogénétique visant à identifier des marqueurs génétiques impliqués dans le profil pharmacocinétique et/ou la tolérance du médicament.

Cette revue présente des exemples d'applications cliniques des tests PG des médicaments anticancéreux, en particulier, la recherche de variants génétiques de la dihydropyrimidine déshydrogénase (DPD) pour les fluoropyrimidines (5-fluoro-uracile, capécitabine), de l'UDP glucuronosyltransférase (UGT1A1) pour l'irinotécan et de la thiopurine S-méthyltransférase (TPMT) pour les

médicaments thiopuriques. D'autres applications, dont le niveau de preuve est encore discuté seront évoquées dans la dernière partie de cette synthèse.

Fluoropyrimidines (5-fluoro-uracile, capécitabine) et dihydropyrimidine déshydrogénase (DPD)

Le 5-fluoro-uracile (5-FU) est un antimétabolite utilisé en association avec l'acide folinique et d'autres agents anticancéreux pour le traitement de nombreuses tumeurs solides (cancers digestifs et notamment colorectaux, sein, ovaire, voies aérodigestives supérieures). La capécitabine est un précurseur du 5-FU administré par voie orale. Lors de l'administration i.v. de 5-FU, plus de 80 % de la dose de 5-FU est catabolisé dans le foie en métabolites inactifs par la dihydropyrimidine déshydrogénase (DPD), seule enzyme capable de convertir le 5-FU en dihydrofluorouracile (DHFU). Selon les protocoles, ces deux fluoropyrimidines induisent des toxicités sévères de grade 3–4 chez 10 % à 30 % des patients et des toxicités létales chez 0,3 à 2 % des patients [1]. Les toxicités hématologiques, digestives et muqueuses graves se manifestent notamment lors d'une surexposition en 5-FU qui surviendra en cas d'activité DPD diminuée. En effet, l'activité DPD présente une forte variabilité inter-individuelle qui s'explique en partie par l'existence de variants génétiques du gène *DPYD* codant pour la DPD. Si les déficits complets en DPD sont relativement rares (0,1 à 0,5 % dans la population générale), les déficits partiels sont retrouvés chez 3 % à 10 % des patients selon les études publiées sur des populations caucasiennes. La relation entre la présence de variants de *DPYD* et la survenue de toxicité sévère est largement décrite dans la littérature pour le 5-FU [2–6] ou la capécitabine [7–9]. À ce jour, 3 mutations (variants *2A [c.1905+1G>A, rs3918290], D949V [c.2846A>T, rs67376798] et *13 [c.1679T>G, rs55886062]) sont reconnues de façon consensuelle comme significativement associées à un risque de toxicité accrue sous fluoropyrimidines [10]. Dans l'étude la plus complète réalisée à ce jour (2594 cancers colorectaux évaluables), les auteurs ont conclu que la présence d'un allèle muté *DPYD**2A ou D949V était prédictive de la toxicité sous 5-FU [11], données confirmées par 2 méta-analyses [8,12] portant sur des effectifs de patients importants (4094 patients pour *DPYD**2A et 2308 pour c.2846A>T dans la première méta-analyse) et 4855 patients dans la seconde. Une troisième méta-analyse [13] incluant les données de 7365 patients (huit études) a confirmé l'existence d'une association entre la survenue d'une toxicité sévère et la présence des allèles *DPYD**2A, *DPYD**13, de la variation c.2846A>T ou encore de l'haplotype « B3[0] ». L'haplotype B3 (Hap B3) correspond à un allèle présentant plusieurs variations en déséquilibre de liaison (c.1236G>A dans l'exon 11 et 4 variations introniques c.483+18G>A, c.680+139G>A, c.959-51T>G et c.1129-5923C>G). La variation c.1129-5923C>G affecte l'épissage du pré-ARNm et constitue probablement la variation causale de l'haplotype B3 puisque le polymorphisme c.1236G>A est synonyme. Malgré les résultats de cette dernière méta-analyse [13], l'influence de HapB3 n'a pas été confirmée dans une large étude monocentrique récente conduite sur

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/5559120>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/5559120>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)