

Prévention et Longévité :

Construire le système de santé de demain

Génomique et prévention: vers une démocratisation?



Pr Fabrice DENIS

Institut ASTRIUM, Le Mans

fdenis@astrium.me



Définitions



- Génome: matériel génétique codant ou non codant
- Exome: matériel codant
- Génome actionnable: gènes associés à des pathologies évitables ou traitables
- Pharmacogénétique: analyse l'influence des variations génétiques sur la réponse individuelle aux médicaments





GÉNOMIQUE ACTIONNABLE



Génome actionnable et longévité



The NEW ENGLAND JOURNAL *of* MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

NOVEMBER 9, 2023

VOL. 389 NO. 19

Actionable Genotypes and Their Association with Life Span in Iceland

B.O. Jensson, G.A. Arnadottir, H. Katrinardottir, R. Fridriksdottir, H. Helgason, A. Oddsson, G. Sveinbjornsson,



Génome actionnable: quelles pathologies ?



- ▶ Islandais (génomme entier): 58000 !
- ▶ 235 génotypes de 53 gènes retenus
- ▶ Prédisposition
 - ▶ Cancer
 - ▶ Cardio-vasculaire
 - ▶ Métabolique

Table 1. Actionable Genotypes in ACMG SF v3.0 Genes Detected among Icelanders Who Had Undergone Whole-Genome Sequencing or Chip Genotyping.*

Disease Group and Gene	No. of Variants	Persons with WGS (N = 57,933)	Persons with Chip Genotyping and Imputation (N = 108,348)	Disease	Inheritance
Cancer					
<i>BRCA2</i>	16	447 (0.77)	746 (0.69)	Hereditary breast and ovarian cancer	AD
<i>BRCA1</i>	7	161 (0.28)	255 (0.24)	Hereditary breast and ovarian cancer	AD
<i>PALB2</i>	9	129 (0.22)	189 (0.17)	Hereditary breast cancer	AD
<i>MSH6</i>	8	61 (0.11)	92 (0.08)	Lynch syndrome	AD
<i>PMS2</i>	4	57 (0.10)	93 (0.09)	Lynch syndrome	AD
Other	54	127 (0.22)	83 (0.08)		
Total	98	982 (1.70)	1458 (1.35)		
Cardiovascular					
<i>KCNQ1</i>	8	311 (0.54)	533 (0.49)	Long QT syndrome, types 1 and 2	AD
<i>MYBPC3</i>	5	239 (0.41)	356 (0.33)	Hypertrophic cardiomyopathy	AD
<i>PKP2</i>	2	138 (0.24)	168 (0.16)	Arrhythmogenic right ventricular dysplasia or cardiomyopathy	AD
<i>LDLR</i>	9	81 (0.14)	62 (0.06)	Familial hypercholesterolemia	AD
<i>TTN</i>	27	68 (0.12)	61 (0.06)	Dilated cardiomyopathy	AD
Other	62	192 (0.33)	164 (0.15)		
Total	113	1029 (1.78)	1344 (1.24)		
Metabolic					
<i>GLA</i>	3	13 (0.02)	1 (<0.01)	Fabry's disease	XL
<i>GAA</i>	1	1 (<0.01)	1 (<0.01)	Pompe's disease	AR
Total	4	14 (0.02)	2 (<0.01)		
Miscellaneous					
<i>HFE</i>	1	264 (0.46)	446 (0.41)	Hereditary hemochromatosis	AR
<i>RYR1</i>	9	31 (0.05)	31 (0.03)	Malignant hyperthermia	AD
<i>HNF1A</i>	4	18 (0.03)	105 (0.10)	Maturity-onset diabetes of the young	AD
Other	6	10 (0.02)	5 (<0.01)		
Total	20	323 (0.56)	587 (0.54)		
Overall†	235	2348 (4.05)	3333 (3.08)		

Freeform

Génome actionnable: comment ?



- ▶ Cancer
 - ▶ Dépistage spécifique (IRM, TDM, Mammos)
 - ▶ Prophylaxie (ovariectomie BRCA...)
 - ▶ Prévention par mode de vie (tabac, alcool, estrogènes...)
- ▶ Cardiologie
 - ▶ Dépistage spécifique: ECG, Echocardiographie)
 - ▶ Prévention mode de vie (sports spécifiques, alimentation)
 - ▶ Chimio prophylaxie (Statines,...)
- ▶ Suivi spécifique et dépistage familial

Table 1. Actionable Genotypes in ACMG SF v3.0 Genes Detected among Icelanders Who Had Undergone Whole-Genome Sequencing or Chip Genotyping.*

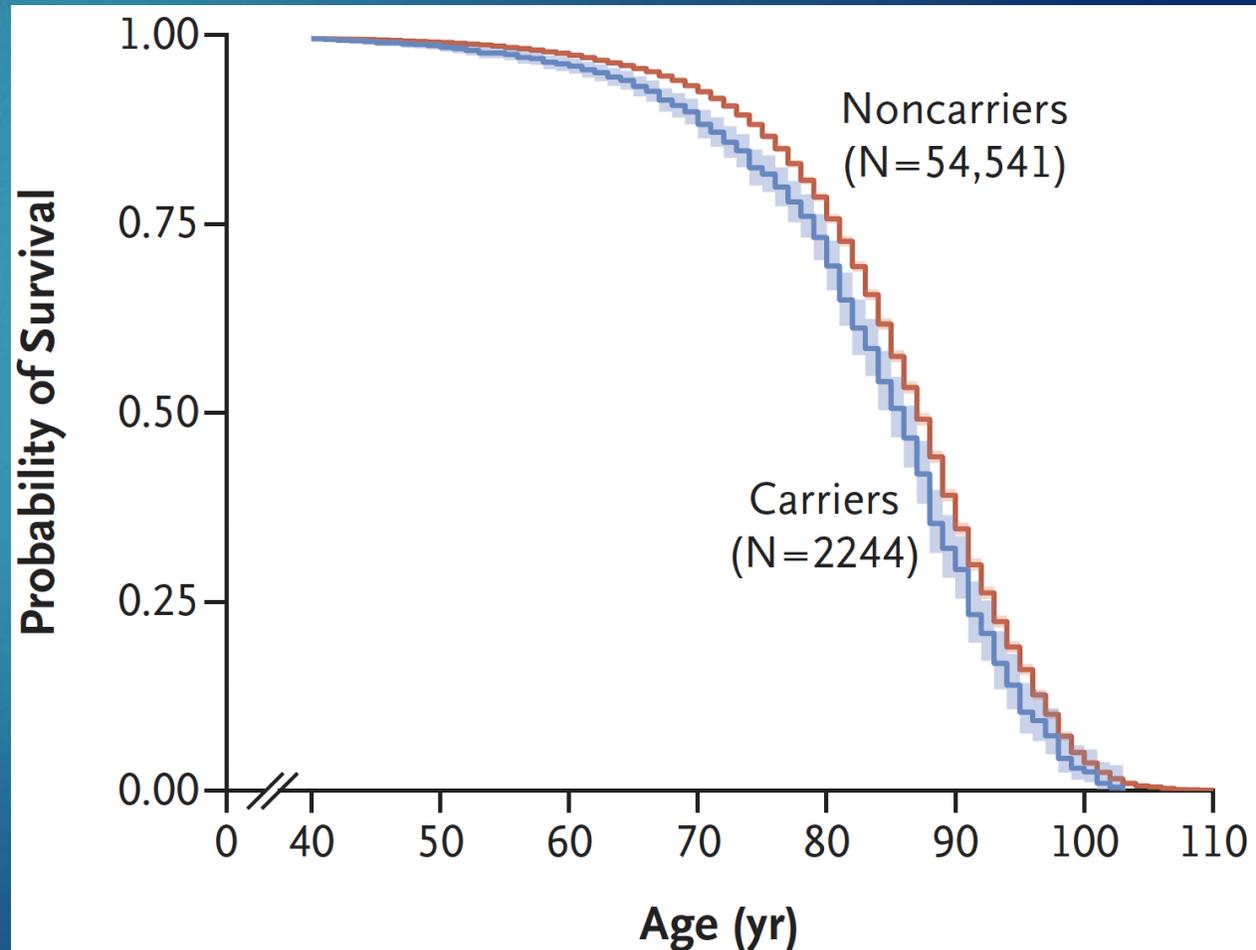
Disease Group and Gene	No. of Variants	Persons with WGS (N=57,933)	Persons with Chip Genotyping and Imputation (N=108,348)	Disease	Inheritance
Cancer					
BRCA2	16	447 (0.77)	746 (0.69)	Hereditary breast and ovarian cancer	AD
BRCA1	7	161 (0.28)	255 (0.24)	Hereditary breast and ovarian cancer	AD
PALB2	9	129 (0.22)	189 (0.17)	Hereditary breast cancer	AD
MSH6	8	61 (0.11)	92 (0.08)	Lynch syndrome	AD
PMS2	4	57 (0.10)	93 (0.09)	Lynch syndrome	AD
Other	54	127 (0.22)	83 (0.08)		
Total	98	982 (1.70)	1458 (1.35)		
Cardiovascular					
KCNQ1	8	311 (0.54)	533 (0.49)	Long QT syndrome, types 1 and 2	AD
MYBPC3	5	239 (0.41)	356 (0.33)	Hypertrophic cardiomyopathy	AD
PKP2	2	138 (0.24)	168 (0.16)	Arrhythmogenic right ventricular dysplasia or cardiomyopathy	AD
LDLR	9	81 (0.14)	62 (0.06)	Familial hypercholesterolemia	AD
TTN	27	68 (0.12)	61 (0.06)	Dilated cardiomyopathy	AD
Other	62	192 (0.33)	164 (0.15)		
Total	113	1029 (1.78)	1344 (1.24)		
Metabolic					
GLA	3	13 (0.02)	1 (<0.01)	Fabry's disease	XL
GAA	1	1 (<0.01)	1 (<0.01)	Pompe's disease	AR
Total	4	14 (0.02)	2 (<0.01)		
Miscellaneous					
HFE	1	264 (0.46)	446 (0.41)	Hereditary hemochromatosis	AR
RYR1	9	31 (0.05)	31 (0.03)	Malignant hyperthermia	AD
HNF1A	4	18 (0.03)	105 (0.10)	Maturity-onset diabetes of the young	AD
Other	6	10 (0.02)	5 (<0.01)		
Total	20	323 (0.56)	587 (0.54)		
Overall†	235	2348 (4.05)	3333 (3.08)		

Freeform

Génomome actionnable: Quelle impacte ?



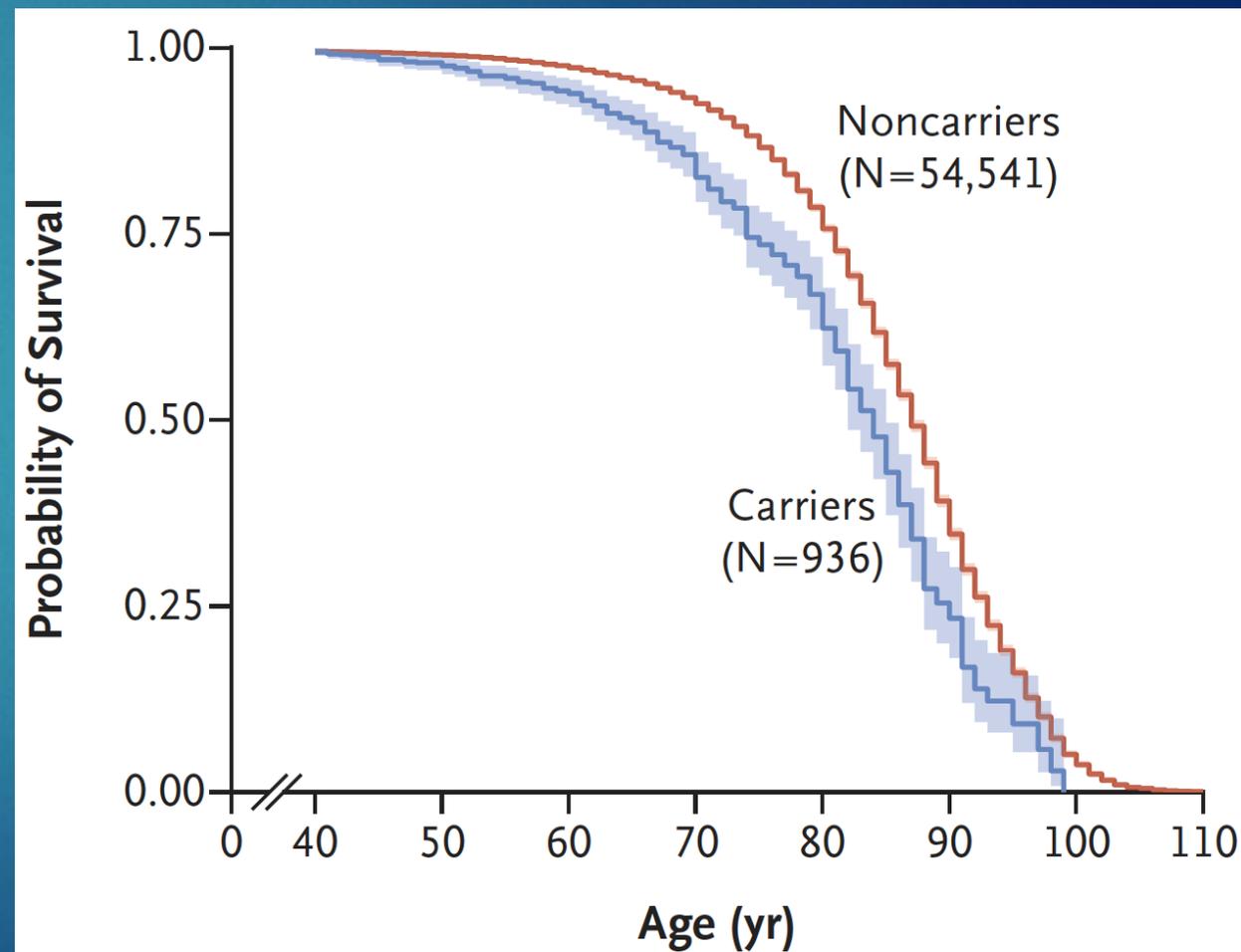
- ▶ **4%** ont au moins 1 gène de prédisposition actionnable
- ▶ Survie globale plus courte d'1 an chez les porteurs (**85 vs 86 ans**)
- ▶ 10% des porteurs DCD avant **69 ans** vs 10% des non-porteurs avant **73 ans (-4 ans)**
- ▶ Non significatif pour cardio et métabolique



Génome actionnable: sous groupe des oncogènes



- ▶ Survie globale plus courte de 3 ans chez porteurs (**84 vs 87 ans**)
- ▶ 10% des porteurs DCD avant **65 ans** vs 10% des non-porteurs avant **73 ans (-8 ans)**



Génome actionnable: quels gènes les plus pertinents sur la longévité



- ▶ 13 gènes +/-10 gènes
- ▶ -2,7 ans en moyenne pour porteurs
- ▶ **Limites:**
 - ▶ Population unique (Islandais)
 - ▶ Pathologies peu léthales non évaluée (hépatopathies,...)

Table 2. Genotypes Associated with Time to Death among Persons Who Lived to Be at Least 50 Years of Age.*

Gene	Consequence of Sequence Variant	Persons with WGS	Persons with Imputation	Effect on Life Span (95% CI)†		Death Registry Data among Persons with WGS‡			
				no. with genotype	SD	yr	Carriers with Associated Condition	Noncarriers with Associated Condition	Odds Ratio (95% CI)
						percent	percent		no.
ATP7B	NP_000044.2: p.Tyr670Ter	4§	7§	-1.46 (-2.70 to -0.22)	-15.72 (-29.12 to -2.32)	—	—	—	4
BRCA1	NM_007294.4: c.4096+3A→G	118	313	-0.25 (-0.41 to -0.09)	-2.68 (-4.34 to -1.02)	17.9	4.0	5.19 (1.96 to 13.72)	28
BRCA1	NP_009225.1: p.Asp1692Asn	26	70	-0.51 (-0.84 to -0.18)	-5.46 (-9.04 to -1.88)	33.3	4.0	11.94 (2.98 to 47.89)	9
BRCA1	NP_009225.1: p.Gly129AlafsTer34	9	24	-0.57 (-1.12 to -0.02)	-6.16 (-12.07 to -0.25)	—	—	—	2
BRCA2	NP_000050.2: p.Asn257LysfsTer17	421	1161	-0.66 (-0.74 to -0.58)	-7.11 (-8.01 to -6.21)	22.1	4.0	6.77 (3.92 to 11.69)	77
HNF1A	NP_000536.6: p.Pro291GlnfsTer51	10	55	-0.55 (-0.98 to -0.12)	-5.96 (-10.67 to -1.25)	—	—	—	2
LDLR	NM_000527.5: c.694+2T→C	41	80	-0.60 (-0.92 to -0.28)	-6.47 (-9.91 to -3.03)	—	—	—	4
MSH2	NM_000251.3: c.792+1G→C	2	2	-1.99 (-3.88 to -0.10)	-21.51 (-41.96 to -1.06)	—	—	—	1
MSH6	NP_000170.1: p.Leu585Pro	34	102	-0.31 (-0.56 to -0.06)	-3.39 (-6.13 to -0.65)	14.3	4.5	3.56 (0.43 to 29.64)	7
MSH6	NP_000170.1: p.Arg1172LysfsTer5	13	32	-0.47 (-0.87 to -0.07)	-5.02 (-9.34 to -0.70)	—	—	—	4
MYBPC3	NM_000256.3: c.927-2A→G	218	561	-0.20 (-0.32 to -0.08)	-2.18 (-3.44 to -0.92)	37.2	29.0	1.45 (0.78 to 2.69)	43
PALB2	NP_078951.2: p.Trp906Ter	88	239	-0.32 (-0.50 to -0.14)	-3.48 (-5.41 to -1.55)	10.5	2.4	4.80 (1.10 to 20.86)	19
TP53	NP_000537.3: p.Pro152Leu	2	1	-1.80 (-3.52 to -0.08)	-19.50 (-38.18 to -0.82)	—	—	—	1

Génomique préventive: exemple du Mélanome



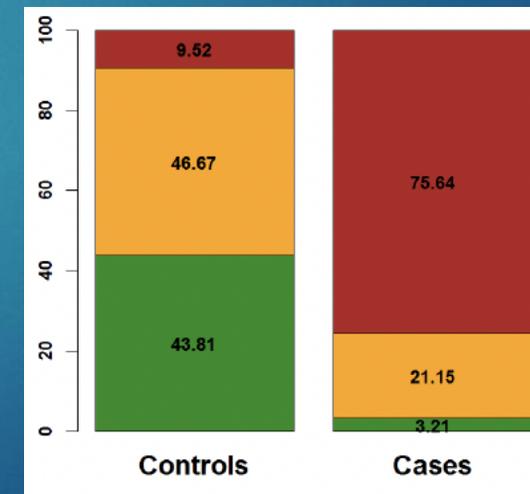
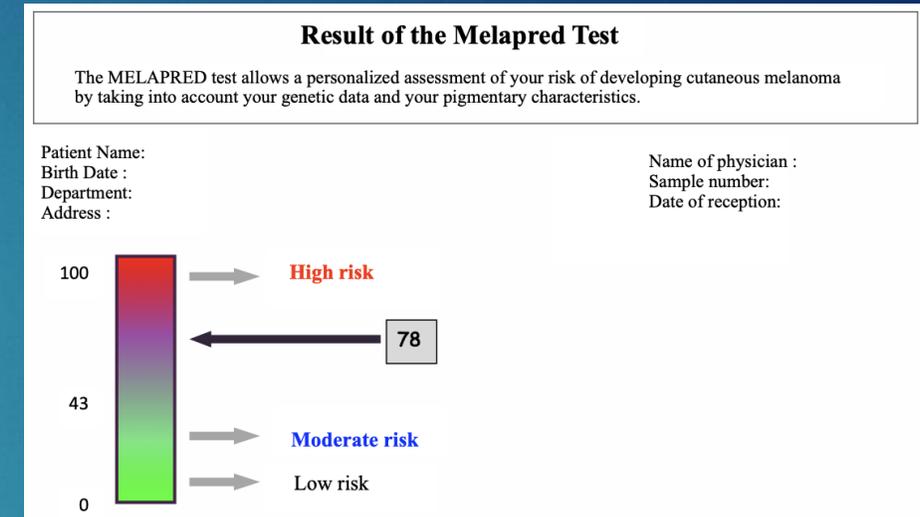
- ▶ Mauvais pronostic si diagnostic tardif (<20% de survie à 5 ans)
- ▶ Peu de dermatologues (3 pour 100.000 habitants)
- ▶ Délai de rendez-vous 3 à 12 mois
- ▶ Test de triage de patients pour dépistage ciblé sur population à haut risque à grande échelle ?



Exemple du Mélanome: Mélapred



- ▶ Questionnaire clinique + 3 gènes de prédisposition sur test sanguin
- ▶ Classification en
 - ▶ faible risque,
 - ▶ risque intermédiaire
 - ▶ haut risque (
- ▶ Suivi adapté en fonction du risque (/6 mois à / 2 ans)
- ▶ Prévention personnalisée





Pharmacogénétique



Principe...



- ▶ Analyse des cytochromes hépatiques
- ▶ Évaluation du métabolisme d'un panel de médicaments
- ▶ Adaptation posologique individuelle
- ▶ Réduire toxicité
- ▶ Réduire inefficacité

A 12-gene pharmacogenetic panel to prevent adverse drug reactions: an open-label, multicentre, controlled, cluster-randomised crossover implementation study

Swen et al Lancet 2023



Étude PREPARE...



- ▶ 7000 patients, 7 pays
- ▶ 12 gènes
- ▶ Étude randomisée multicentrique
- ▶ Cardio, Gastro, Neuro, Onco...
- ▶ Traitements délivrés par génotype vs sans génotype
- ▶ Réduction des toxicités grade 2 à 5 sur 3 mois

Interactions médicament - PGx prévisibles

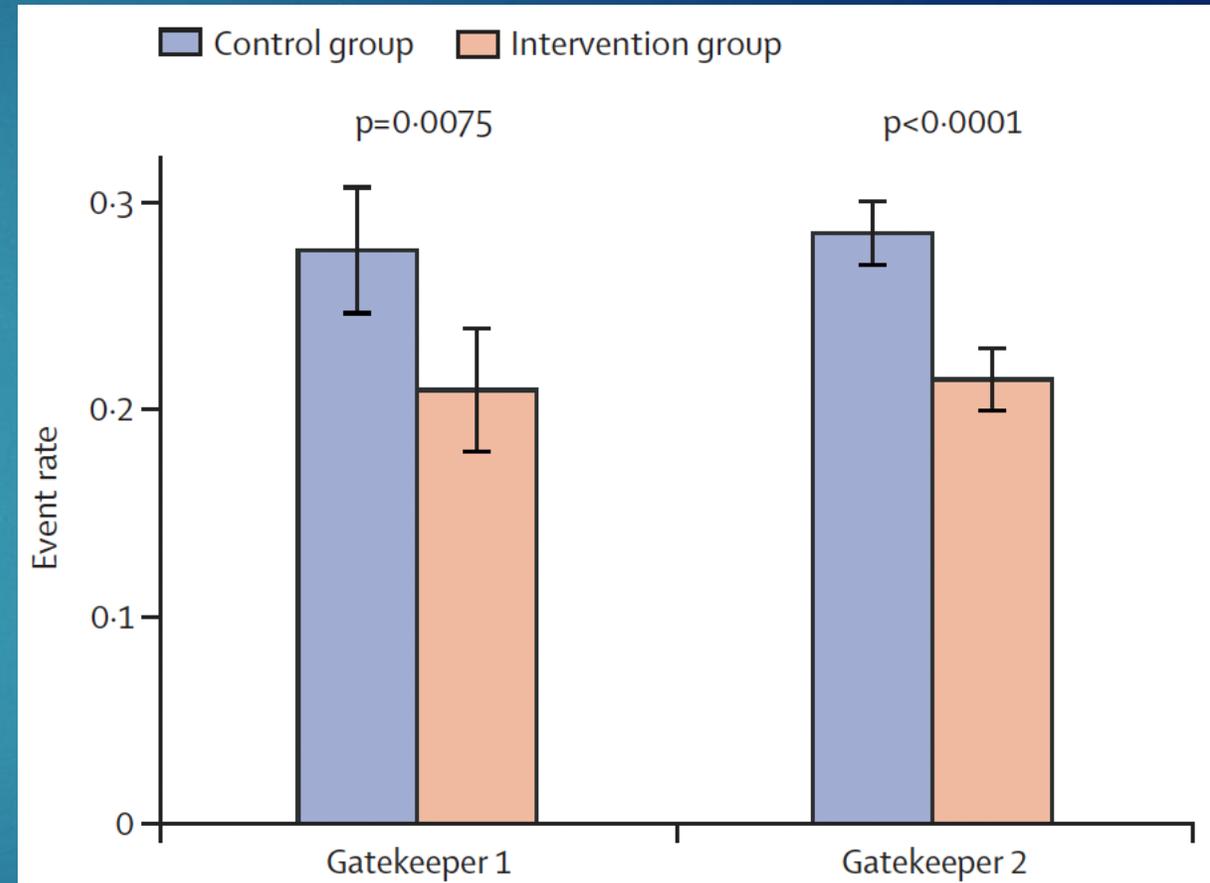
Le tableau montre les interactions potentielles de médicaments spécifiques avec le profil PGx du patient. Ces médicaments sont liés à des biomarqueurs pour lesquels il existe des recommandations posologiques ou figurant sur la notice ou pour lesquels le LoE est au moins C. Pour une action suggérée et des informations détaillées, veuillez indiquer le médicament d'intérêt dans le traitement du patient et consulter le rapport détaillé SONOGEN ou consulter la notice du médicament ou les recommandations thérapeutiques.

Risque normal		À utiliser avec précautions	Risque élevé
abacavir (4)	lovastatine (1)	amifampridine (2)	capécitabine (3)
abrocitinib (2)	lusutrombopag (2)	atomoxétine chlorhydrate (2)	carbamazépine (4)
acénocoumarol (1)	mavacamten (1)	dexlansoprazole (2)	flucytosine (3)
allopurinol (3)	mercaptopurine (3)	efavirenz (2)	fluorouracil (3)
amikacine	méloxicam (2)	fluvastatine (1)	isoniazide (1)
amitriptyline (2)	métoprolol (1)	lansoprazole (2)	peginterféron alfa 2a (1)
aripiprazole (2)	nitrofurantoin (2)	mivacurium (2)	peginterféron alfa 2b (2)
atazanavir (1)	nortriptyline (2)	oméprazole (2)	phénytoïne (2)
atorvastatine (2)	ondansétron (1)	pantoprazole (2)	ribavirine (1)
avatrombopag (2)	oxcarbazépine (4)	sertraline (1)	
azathioprine (3)	oxycodone (2)	tamoxifène (2)	
belinostat (2)	paromomycine	warfarine (2)	



Bénéfices...

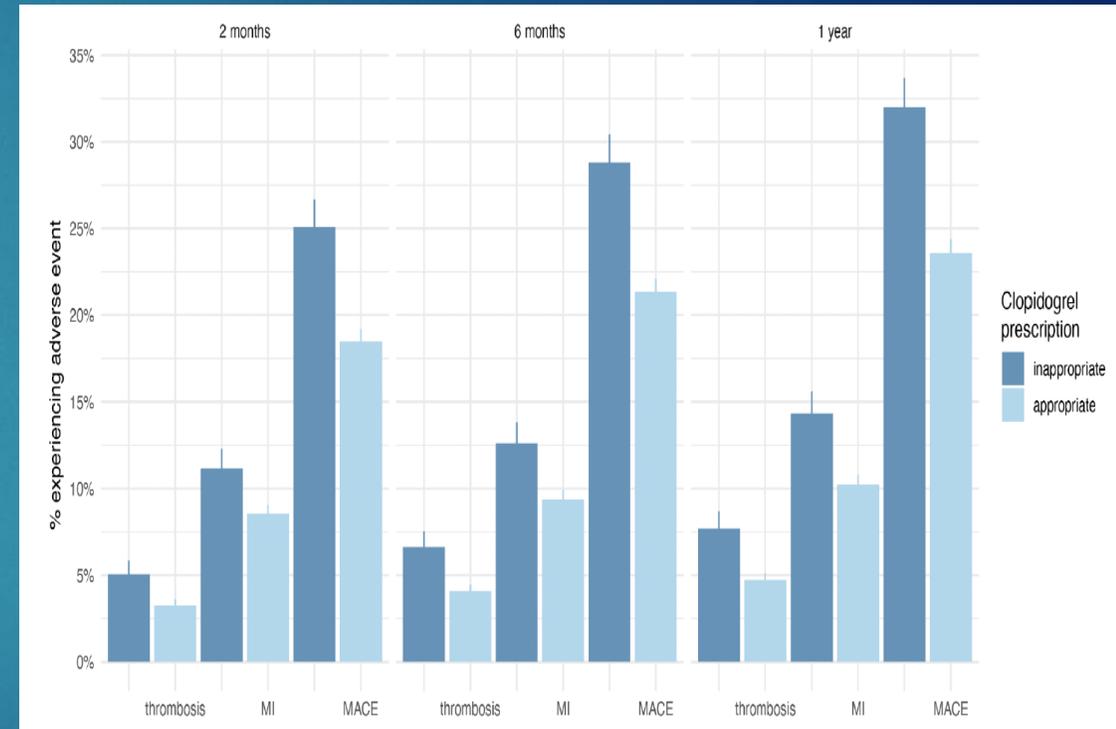
- ▶ 1 évaluation chez patient avec génotype actionnable dans les 2 bras (1558 pts) puis 1 autre en population générale (6200)
- ▶ 94% avec au moins 1 variant
- ▶ Atorvastatine (29%), Tramadol (48%)
Clopidogrel (28%)...
- ▶ **-30% d'effets secondaires**



Étude de mise à l'échelle... exemple du clopidogrel



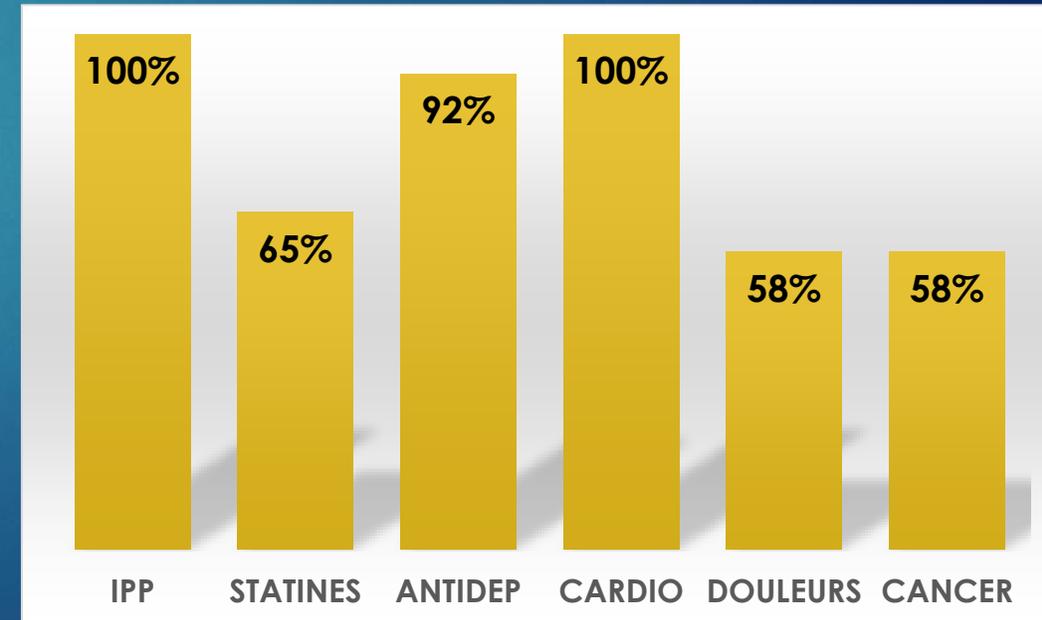
- ▶ 3853 patients avec prescription de clopidogrel
- ▶ Analyse de la fonction de la CYP2C19 (adaptation dose)
- ▶ **+38%** d'effets indésirables chez métaboliseurs faibles/intermédiaires vs autres
- ▶ **25%** des métaboliseurs faibles → THROMBOSE
- ▶ 1 personne va thromboser pour 30 patients en l'absence de test...
- ▶ 700.000€ de surcout des thromboses pour 1000 patients testés...



Étude de faisabilité sur 30 patients tout-venant

- Analyse de 27 cytochromes/variants
- 120 molécules toute spécialité
- 100% des patients avec au moins 1 variant (moyenne 9/27)
- Impact 27% des 120 molécules en moyenne (min 14% max 44% des molécules)

Gène	Génotype	Phénotype/haplotype prédit	Effet
BCHE	U/K	reduced function	métabolisme intermédiaire (ralenti)
CYP1A2	*1F/*1F	UM	métabolisme très rapide
CYP2B6	*1/*4	RM	métabolisme rapide
CYP2C19	*1/*2	IM	métabolisme intermédiaire (ralenti)
F2	*97GA	increased risk	risque accru d'effets indésirables
IFNL3	rs12979860-CT	unfavorable response	taux de réponse faible
NAT2	*6A/*6A	SA	acétylation lente
POR	*1/*28	increased function	métabolisme rapide
VKORC1	-1639GA	decreased function	efficacité accrue du médicament
ABCG2	421CC	normal function	efficacité normale du médicament
CACNA1S	WT/WT	normal risk	risque normal d'effets indésirables
CYP2C9	*1/*1	NM (AS 2.0)	métabolisme normal
CYP2D6	*2/*41	NM	métabolisme normal
CYP3A4	*1/*1	NM	métabolisme normal
CYP3A5	*3/*3	non-expresser	métabolisme normal
CYP4F2	*1/*1	NM	métabolisme normal
DPYD	*1/*1	NM (AS 2.0)	métabolisme normal
F5	WT/WT	normal risk	risque normal d'effets indésirables
G6PD	B/B	normal	métabolisme normal
HLA-A	*02:01/*02:01	normal risk	risque normal d'effets indésirables
HLA-B	*40:02/*44:02	normal risk	risque normal d'effets indésirables
MT-RNR1	WT	normal risk	risque normal d'effets indésirables
NUDT15	*1/*1	NM	risque normal d'effets indésirables
RYR1	WT/WT	normal risk	risque normal d'effets indésirables
SLCO1B1	*1/*1	normal function	efficacité normale du médicament
TPMT	*1/*1	NM	métabolisme normal





Pharmacogénétique+génomique
actionnable !



Utilité clinique des découvertes secondaires génomiques



Genetics in Medicine

Volume 27, Issue 2, February 2025, 101323



Article

Opportunistic genomic screening has clinical utility: An interventional cohort study

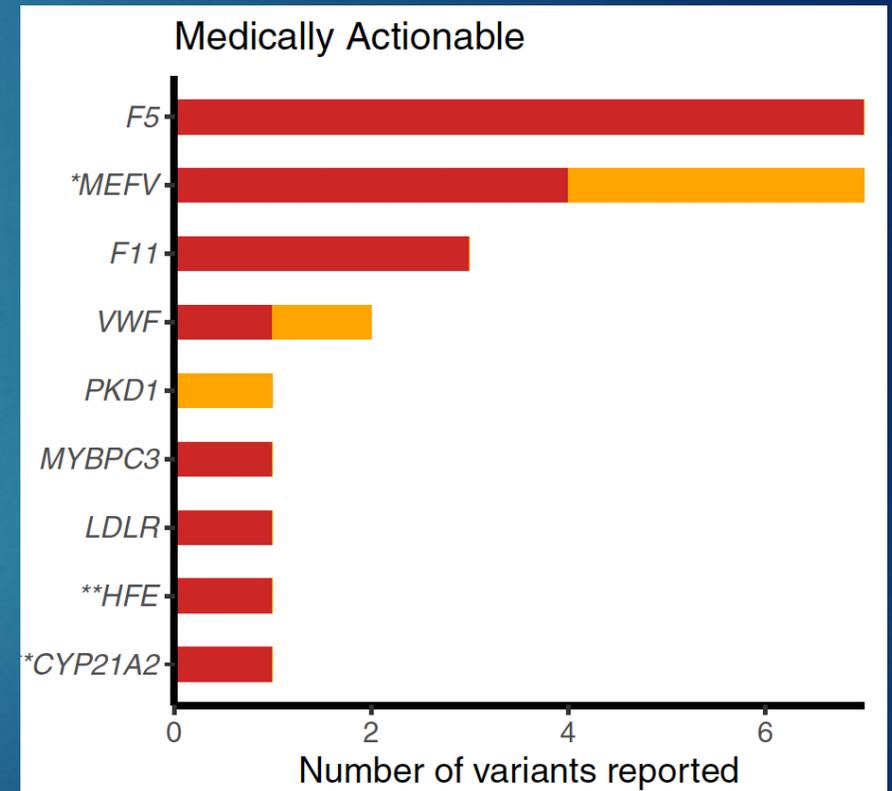
Chloe Mighton^{1 2}, Rita Kodida², Salma Shickh^{1 2}, Marc Clausen², Emma Reble², Jordan Sam²,
Sonya Grewal², Daena Hirjikaka², Seema Panchal^{3 4}, Carolyn Piccinin^{3 4}, Melyssa Aronson^{4 5},
Thomas Ward⁵, Susan Randall Armel^{4 6}, Renee Hofstedter⁶, Tracy Graham^{4 7}, Talia Mancuso⁷,
Nicole Forster⁸, José-Mario Capo-Chichi^{9 10}, Elena Greenfeld^{10 11}, Abdul Noor^{10 11}...

Kevin E. Thorpe



Résultats

- ▶ 139 patients à Toronto avec cancer et exome
- ▶ Recherche secondaire sur risques de maladies actionnables, variants pharmacogénétiques
 - ▶ **98%** au moins 1 variant de pharmacogénétique
 - ▶ **15%** ont au moins une pathologie actionnable parmi lesquels **71%** ont eu une modification de leur prise en charge
- ▶ **Au total: 28%** de modifications de prise en charge pour toute la cohorte (avis spécialisé, ajustement de posologie)



Cas clinique 1: Mme X 28 ans



- ▶ Traitement en cours: pilule estro-progestative
- ▶ Bilan pharmacogénétique: Mutation hétérozygote du facteur V : risque de phlébite/embolie pulmonaire x 5: CONTRE INDICATION ABSOLUE
- ▶ Arrêt et relais par autre contraception
- ▶ Complication gravissime évitée: PRÉVENTION !

éthinyloestradiol

F5 increased risk

- **Ne pas utiliser l'éthinyloestradiol.**



Cas clinique 2: M Y 64 ans



- ▶ Sous IPP pour oesophagite
- ▶ Plusieurs séjours aux urgences pour oesophagites rebelles
- ▶ Bilan pharmacogénétique: CYP2C19: Doubler la dose
- ▶ Efficacité complète sans toxicité

lansoprazole

CYP2C19 NM

- Commencer avec la dose quotidienne standard.
- **Envisager d'augmenter la dose de 50 à 100% pour le traitement de l'infection par *H. pylori* et de l'oesophagite érosive.** La dose journalière peut être administrée en doses fractionnées.
- **Surveiller l'efficacité.**



Cas clinique 3: M F 49 ans



- ▶ Sous atorvastatine 80 mg pour hypercholestérolémie
- ▶ Myalgies grade 2
- ▶ Bilan pharmacogénétique: SLCO1B1 : 40 mg maximum
- ▶ Relais par rosuvastatine: RAS et efficacité

atorvastatine

SLCO1B1 decreased
function

- **Ne pas utiliser plus de 40 mg comme dose initiale** et ajuster les doses en fonction des directives spécifiques à la maladie.
- **Être attentif aux symptômes de la myopathie**, en particulier avec 40 mg d'atorvastatine.
- Si le patient présente d'autres facteurs de risque de myopathie induite par des statines, **choisir un autre médicament**.
- **Si une dose supérieure à 40 mg est nécessaire, envisager une thérapie combinée.**

rosuvastatine

Decreased transport
activity

- Utiliser la dose initiale souhaitée et ajuster les doses en fonction des directives spécifiques à la maladie et à la population.



Cas clinique 4: M F 76 ans



- ▶ Artérite membres inférieurs sous clopidogrel
- ▶ Thrombose artère poplitée gauche aigues: amputation sous le genou...
- ▶ Bilan pharmacogénétique: CYP2C19: Dose aurait du être doublées d'emblée... obligation de moyen pour le médecin... risque médico-légal ?

clopidogrel

CYP2C19 IM

- Éviter la dose standard (75 mg/jour).
- Doubler la dose (150 mg/jour) ou choisir une alternative (par exemple, prasugrel, ticagrelor ou un inhibiteur de P2Y12) en l'absence de contre-indications.



Conclusion



- ▶ Génomique actionnable préventive faisable à grande échelle
- ▶ Bénéfice clinique probable
- ▶ Pharmacogénétique devrait être généralisée (le cas en Suisse et pris en charge par mutuelle)
- ▶ Bénéfice médico-économique à évaluer (cout exome 500 à 1000 euros)
- ▶ Faciliter l'accès +++ (loi bioéthique à assouplir) car empêche démocratisation alors qu'OBLIGATION DE MOYEN des médecins...





Merci

fdenis@astrium.me

