

Résumé du RIEM

Identification de marqueurs pharmacogénomiques de cardiotoxicité induite par les anthracyclines chez l'enfant

Résumé

La cardiotoxicité induite par les anthracyclines est une réaction indésirable grave qui limite l'utilisation de ces agents et entraîne une morbidité et une mortalité considérables. Notre but est de découvrir les variantes génétiques associées à la cardiotoxicité induite par les anthracyclines chez l'enfant traité pour le cancer. L'étude a permis de mettre en évidence une importante cause génétique de ce problème.

Messages clés

Les enfants à risque de cardiotoxicité induite par les anthracyclines peuvent être reconnus avant le début du traitement.

Un test prédictif permettra aux cliniciens, aux enfants et à leur famille de mieux évaluer les risques du traitement aux anthracyclines et d'incorporer des mesures préventives de protection afin de minimiser les effets néfastes.

Auteurs : Bruce Carleton, Colin Ross, Richard Kim et l'équipe PREVENT du RIEM

Renseignements : Dr Bruce Carleton,
bcarleton@popi.ubc.ca

Quelle est la question?

- Les anthracyclines sont des agents chimiothérapeutiques largement utilisés pour traiter plus de 70 % des cancers chez l'enfant et l'adulte; elles ont grandement aidé à améliorer les taux de survie au cancer.
- Toutefois, jusqu'à 16 % des patients traités aux anthracyclines viennent à présenter une cardiomyopathie et une insuffisance cardiaque.
- Cette insuffisance cardiaque résiste souvent au traitement et se révèle mortelle dans près de 80 % des cas si elle est sérieuse.
- La physiopathologie de la cardiotoxicité des anthracyclines n'est pas encore complètement comprise, et il est impossible de prédire qui sera touché.

Objectif

- Mettre en évidence les variantes génétiques fortement en corrélation avec la cardiotoxicité induite par les anthracyclines chez l'enfant, et ce, en comparant des enfants touchés et des témoins appariés (c.-à-d. enfants ayant reçu les mêmes médicaments, mais chez qui ils ne sont pas toxiques) par une caractérisation clinique approfondie de la cardiotoxicité et des analyses génomiques.

Comment l'étude a-t-elle été menée?

- Des enfants traités aux anthracyclines ont été recrutés pour l'étude auprès de centres de surveillance des réactions indésirables aux médicaments dans des services d'oncopédiatrie partout au Canada, en collaboration avec le système de surveillance du Canadian Pharmacogenomics Network for Drug Safety (CPNDS). Une cohorte de réplication a aussi été recrutée aux Pays-Bas.
- Des échantillons biologiques et des données cliniques ont été obtenus et analysés, et des échantillons d'ADN des patients ont été testés pour près d'un million de variantes génétiques dans tout le génome.
- Les données cliniques et génétiques ont été soumises à des analyses génétiques statistiques pour déterminer les facteurs qui prédisposent les patients à la cardiotoxicité aux anthracyclines.

Qu'a révélé l'étude?

- L'étude a mis en évidence une variante dans le gène RARG qui est fortement en corrélation avec la cardiotoxicité induite par les anthracyclines. Cette variante perturbe l'activité normale du gène, et elle est cruciale pour la régénération cardiaque et la régulation d'une cible médicamenteuse clé des anthracyclines.
- Le risque de cardiotoxicité induite par les anthracyclines est SIX FOIS plus élevé chez les sujets qui présentent cette variante.
- Les mêmes résultats ont par la suite été obtenus chez deux autres cohortes indépendantes de patients, certains dont les ancêtres provenaient de partout dans le monde et certains qui descendaient des Premières Nations du Canada.

a place of mine



Financé par :  Canadian Institutes of Health Research / Instituts de recherche en santé du Canada