

## Génotypage *DPYD* (4 variations récurrentes) – INSTRUCTIONS

La Direction de la biovigilance et de la biologie médicale du ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS) a désigné le Laboratoire Central de Diagnostic Moléculaire (CMDL) du CUSM (site Glen) pour la réalisation du génotypage de *DPYD* (4 variations récurrentes) pour la détection de toxicités sévères aux fluoropyrimidines causées par une déficience en dihydropyrimidine déshydrogénase (DPD).

**Veillez lire attentivement les spécificités et les limites de cette analyse, fournies ci-dessous.**

**Veillez suivre les instructions fournies afin de ne pas retarder le résultat et le traitement.**

Pour plus d'information, vous pouvez contacter les responsables de cette analyse au CMDL:

- **Andrea Gomez**, Spécialiste clinique en biologie médicale  
[andrea.gomez@muhc.mcgill.ca](mailto:andrea.gomez@muhc.mcgill.ca), 514-934-1934 x38776
- **William Foulkes**, Généticien médical  
[william.foulkes@mcgill.ca](mailto:william.foulkes@mcgill.ca), 514-934-1934 x44067

Merci de votre collaboration. **Prière de faire suivre cette information à tous les intervenants concernés.**

## *DPYD* Genotyping (4 recurrent variants) – INSTRUCTIONS

The MSSS *Direction de la biovigilance et de la biologie médicale* has mandated the MUHC (Glen site) Core Molecular Diagnostic Laboratory (CMDL) to offer *DPYD* genotyping (4 recurrent variants) for detection of severe fluoropyrimidine toxicity due to dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD) deficiency.

**Please read carefully the specifications and limitations of this test, provided below.**

**Please follow the provided instructions, not to delay results and treatment.**

For more information, please contact the persons responsible for this test at the CMDL:

- **Andrea Gomez**, Clinical biology specialist  
[andrea.gomez@muhc.mcgill.ca](mailto:andrea.gomez@muhc.mcgill.ca), 514-934-1934 x38776
- **William Foulkes**, Medical geneticist  
[william.foulkes@mcgill.ca](mailto:william.foulkes@mcgill.ca), 514-934-1934 x44067

Thank you for your collaboration. **Please forward this information to all relevant stakeholders.**

## Génotypage *DPYD* (4 variations récurrentes) – INSTRUCTIONS

**Veillez lire attentivement les spécificités et les limites de cette analyse, fournies ci-dessous. Veillez suivre les instructions fournies afin de ne pas retarder le résultat et le traitement.**

|                             |  |
|-----------------------------|--|
| <b>Description :</b>        | Génotypage <i>DPYD</i> (4 variations récurrentes)            |
| <b>Secteur :</b>            | Laboratoire Central de Diagnostic Moléculaire (CMDL)         |
| <b>Réquisition :</b>        | Jointe ci-après  |
| <b>Code MSSS :</b>          | <a href="#">65036</a>  |
| <b>Code SIL :</b>           | MolGenDPYD   |
| <b>Délai pour résultat:</b> | 5 jours ouvrables, à partir de la réception des échantillons |

### CONTEXTE

Cette analyse consiste à génotyper 4 variations de *DPYD* associées à un risque accru de toxicité sévère aux fluoropyrimidines, incluant :

- 2 variations (c.1905+1G>A/*DPYD*\*2A et c.1679T>G) associées à une activité de l'enzyme DPD nulle ou quasi-nulle (score d'activité = 0).
- 2 variations (c.2846A>T et c.1236G>A, proxy de l'haplotype HapB3) associées à une activité diminuée (score d'activité = 0,5).

Le but de cette analyse est d'ajuster la posologie du traitement chez les personnes avec une ou plusieurs variations de *DPYD*, en fonction du génotype. Un [outil clinique](#) fourni par l'INESSS est mis à la disposition des cliniciens à titre indicatif.

### MÉTHODOLOGIE

Les 4 variations sont génotypées par la méthode TaqMan, en duplicata (2 extractions d'ADN indépendantes, d'où l'importance de fournir **2 tubes de sang**), à partir de 4 réactions de PCR indépendantes (une pour chaque variation). Les résultats (rapport PDF) sont télécopiés au clinicien prescripteur, d'après le **numéro de fax fourni sur le formulaire de demande d'analyse** (fourni ci-bas).

### LIMITES

Cette analyse présente plusieurs limites importantes, notamment :

**Une sensibilité limitée**, quelle que soit l'origine ethnique de la personne testée : Plus de 100 variations de *DPYD* associées à une activité réduite ou nulle de DPD ont été identifiées à ce jour et d'autres variations fonctionnelles restent à découvrir. Par ailleurs, le métabolisme, l'efficacité et le risque de toxicité des fluoropyrimidines peuvent être affectés par des facteurs génétiques et non génétiques qui ne sont pas évalués par ce test.

**Un biais ethnique important** : Cette analyse détecte les 4 variations fonctionnelles de *DPYD* les plus fréquentes dans la population européenne et ne couvre pas plusieurs des variations les plus fréquentes dans d'autres groupes ethniques, notamment chez les personnes d'origine africaine ou est-asiatique. Il est établi que sa validité clinique est diminuée voire nulle, en fonction de l'origine

ethnique, chez les personnes non européennes.

**Un risque de rares faux-positifs** : Les seuls patients déficitaires complets potentiellement identifiés par cette analyse sont les personnes homozygotes pour une des 2 variations associées à une activité nulle de DPD (c.1905+1G>A/DPYD\*2A et c.1679T>G). Chez les personnes avec 2 variations hétérozygotes, le génotypage seul ne permet pas de déterminer si ces variations sont sur 2 allèles différents (en trans, déficit complet, activité de 0%) ou sur le même allèle (en cis, déficit partiel, activité de 50%).

### DÉCOUVERTES FORTUITES

Les personnes avec une variation hétérozygote menant à une activité nulle de DPD sont des porteurs non atteints d'une rare erreur innée du métabolisme (déficit en dihydropyrimidine déshydrogénase, autosomique récessif, [MIM 274270](#)). Un test de porteur pourrait être offert aux apparentés à risque ainsi qu'aux partenaires de personnes porteuses. **Un conseil génétique est recommandé.**

### PRÉLÈVEMENT & ENVOI

**Prélèvement** : Prise de sang

**Contenant usuel** : **2 tubes** de prélèvement lavande (EDTA)

**Volume requis** : 2 x 4 mL

**Jeûne / diète spéciale** : Non

**Délai pour acheminer** : Immédiatement

**Conservation** :

- Acheminer les échantillons à température ambiante au laboratoire dans les plus brefs délais.
- Ne pas centrifuger les échantillons sanguins.
- Ne pas stocker à des températures extrêmes (ne pas congeler ni stocker à une température > 30°C).

**Adresse d'envoi** :

Laboratoire Central de Diagnostic Moléculaire (CMDL), site Glen  
OPTILAB-CUSM Génétique  
1001 boul. Décarie, E05.5051  
Montréal, QC, H4A 3J1, Canada

**Conditions de rejet** :

- Formulaire de demande d'analyse absent/incomplet (**tous les champs marqués d'un astérisque sont obligatoires**).
- Échantillons non étiquetés avec au moins **deux identifiants**.

## DPYD Genotyping (4 recurrent variants) – INSTRUCTIONS

Please read carefully the specifications and limitations of this test, provided below.  
Please follow the provided instructions, not to delay results and treatment.

|                          |   |
|--------------------------|---|
| <b>Description:</b>      | DPYD genotyping (4 recurrent variants)      |
| <b>Sector:</b>           | Core Molecular Diagnostic Laboratory (CMDL) |
| <b>Requisition form:</b> | Attached below                              |
| <b>MSSS code:</b>        | <a href="#">65036</a>                       |
| <b>LIS code:</b>         | MolGenDPYD                                  |
| <b>Turnaround time:</b>  | 5 working days, from sample reception       |

### TEST BACKGROUND

This test consists in genotyping 4 recurrent *DPYD* variants associated with an increased risk of severe fluoropyrimidine toxicity, including:

- 2 variants (c.1905+1G>A/DPYD\*2A and c.1679T>G) with no DPD function (activity value = 0).
- 2 variants (c.2846A>T and c.1236G>A, HapB3 proxy) with decreased DPD function (activity value = 0.5).

The goal of this test is to adjust fluoropyrimidine treatment in individuals with one or more variants, depending on the *DPYD* genotype. The INESSS provides a [clinical tool](#) for information purposes

### TEST METHOD

The 4 variants are genotyped by a TaqMan assay in duplicate (2 independent DNA extractions, hence the importance of providing **2 tubes of blood**) from 4 independent PCR reactions (one for each variant). Results (PDF report) are faxed to the **fax number provided by the referring physician on the requisition form** (see form below).

### LIMITATIONS

This test is known to have several important limitations, notably:

**A limited sensitivity**, regardless of the ethnic origin of the person tested: Over 100 *DPYD* variants known to alter DPD activity have been described to date and other functional variants remain to be discovered. Furthermore, fluoropyrimidine metabolism, efficacy and risk of toxicity may be influenced by genetic and non-genetic factors that are not assessed by this test.

**A significant ethnic bias**: This test detects the 4 most frequent *DPYD* drug response variants in individuals of European descent and does not detect some of the most frequent variants in other ethnic groups, notably in Africans and East Asians. This test has limited to no clinical validity in individuals of non-European descent, depending on the ethnic origin.

**A risk of rare false-positive results**: The only patients with complete DPD deficiency potentially detected by this genotyping method are individuals homozygous for one of the 2 variants with no DPD function (c.1905+1G>A/DPYD\*2A and c.1679T>G). For individuals with 2 heterozygous variants, genotyping alone cannot determine if these variants are on different alleles (in trans,

complete DPD deficiency with no activity) or on the same allele (in cis, partial DPD deficiency, with 50% residual activity).

### INCIDENTAL FINDINGS

Individuals with 1 heterozygous null *DPYD* allele are unaffected heterozygous carriers of a rare inborn error of metabolism (dihydropyrimidine dehydrogenase deficiency, autosomal recessive, [MIM 274270](#)). Carrier testing could be recommended for at-risk relatives and reproductive partners of known carriers, along with **genetic counselling**.

### SAMPLES & SHIPPING

**Sample:** Blood draw

**Regular container:** **2 tubes** (EDTA, purple top)

**Required volume:** 2 x 4 mL

**Fasting / special diet:** No

**Shipping delay:** Immediately

**Storage instructions:**

- Please send samples to the laboratory at room temperature as soon as possible.
- Do not centrifuge blood samples.
- Do not store at extreme temperatures (do not freeze or store at temperature > 30°C).

**Shipping address:**

Core Molecular Diagnostic Laboratory (CMDL), Glen site

OPTILAB-MUHC Genetics

1001 Decarie boul., E05.5051

Montreal, QC, H4A 3J1 Canada

**Rejection criteria:**

- No/incomplete requisition form (**all fields marked with an asterisk are mandatory**).
- Specimen tubes not labelled with at least **two identifiers**.