

## Faculté de Pharmacie

Année 2023

Thèse N°

Thèse pour le diplôme d'État de docteur en Pharmacie

Présentée et soutenue publiquement

le 17 octobre 2023

Par

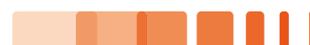
Caroline CALDERON

### **Dépistage du déficit en dihydropyrimidine déshydrogénase (DPD) chez les patients traités par fluoropyrimidines : impact de l'évolution de la réglementation**

Thèse dirigée par le Pr Nicolas PICARD et le Dr Gaëlle MAILLAN

Examineurs :

Docteur Jérémie JOST, CHU de Limoges  
Professeur Nicolas PICARD, CHU de Limoges  
Docteur Gaëlle MAILLAN, CHU de Limoges  
Docteur Elise DELUCHE, CHU de Limoges  
Docteur Isabelle PRINCET, CHU de Poitiers  
Docteur Antoine CHASTANG, CH de Tulle





## Faculté de Pharmacie

Année 2023

Thèse N°

Thèse pour le diplôme d'État de docteur en Pharmacie

Présentée et soutenue publiquement

le 17 octobre 2023

Par Caroline CALDERON

### **Dépistage du déficit en dihydropyrimidine déshydrogénase (DPD) chez les patients traités par fluoropyrimidines : impact de l'évolution de la réglementation**

Thèse dirigée par le Pr Nicolas PICARD et le Dr Gaëlle MAILLAN

Examineurs :

Docteur Jérémie JOST, CHU de Limoges

Professeur Nicolas PICARD, CHU de Limoges

Docteur Gaëlle MAILLAN, CHU de Limoges

Docteur Elise DELUCHE, CHU de Limoges

Docteur Isabelle PRINCET, CHU de Poitiers

Docteur Antoine CHASTANG, CH de Tulle



# Personnel enseignant de la Faculté de Pharmacie de Limoges

---

Le 1<sup>er</sup> janvier 2023

## Doyen de la Faculté

Monsieur le Professeur COURTIOUX Bertrand

## Vice-doyen de la Faculté

Monsieur LÉGER David, Maître de conférences

## Assesseurs de la Faculté

Monsieur le Professeur BATTU Serge

Monsieur le Professeur PICARD Nicolas

## Professeurs des Universités – Hospitalo-Universitaires

M. PICARD Nicolas	Pharmacologie
Mme ROGEZ Sylvie	Microbiologie, parasitologie, immunologie et hématologie
M. SAINT-MARCOUX Franck	Toxicologie

## Professeurs des Universités – Universitaires

M. BATTU Serge	Chimie analytique et bromatologie
M. CARDOT Philippe	Chimie analytique et bromatologie
M. COURTIOUX Bertrand	Microbiologie, parasitologie, immunologie et hématologie
M. DESMOULIERE Alexis	Physiologie
M. DUROUX Jean-Luc	Biophysique et mathématiques
Mme FAGNÈRE Catherine	Chimie organique, thérapeutique et pharmacie clinique
M. LIAGRE Bertrand	Biochimie et biologie moléculaire
Mme MAMBU Lengo	Pharmacognosie
M. TROUILLAS Patrick	Biophysique et mathématiques

**Mme VIANA Marylène** Pharmacie galénique

**Maitres de Conférences des Universités – Hospitalo-Universitaires**

**M. BARRAUD Olivier (\*)** Microbiologie, parasitologie, immunologie et hématologie

**Mme. CHAUZEIX Jasmine** Microbiologie, parasitologie, immunologie et hématologie

**M. JOST Jérémie** Chimie organique, thérapeutique et pharmacie clinique

**Maitres de Conférences des Universités – Universitaires**

**M. BASLY Jean-Philippe (\*)** Chimie analytique et bromatologie

**Mme BEAUBRUN-GIRY Karine** Pharmacie galénique

**Mme BÉGAUD Gaëlle** Chimie analytique et bromatologie

**M. BILLET Fabrice** Physiologie

**Mme BONAUD Amélie** Microbiologie, parasitologie, immunologie et hématologie

**M. CALLISTE Claude** Biophysique et mathématiques

**M. CHEMIN Guillaume** Biochimie et biologie moléculaire

**Mme CLÉDAT Dominique** Chimie analytique et bromatologie

**M. COMBY Francis** Chimie organique, thérapeutique et pharmacie clinique

**Mme DELEBASSÉE Sylvie** Microbiologie, parasitologie, immunologie et hématologie

**Mme DEMIOT Claire-Elise (\*)** Pharmacologie

**M. FABRE Gabin** Biophysique et mathématiques

**M. LABROUSSE Pascal (\*)** Botanique et cryptogamie

**Mme LAVERDET Betty** Pharmacie galénique

**M. LAWSON Roland** Pharmacologie

**M. LÉGER David** Biochimie et biologie moléculaire

**Mme MARRE-FOURNIER Françoise** Biochimie et biologie moléculaire

<b>M. MERCIER Aurélien</b>	Microbiologie, parasitologie, immunologie et hématologie
<b>Mme MILLOT Marion (*)</b>	Pharmacognosie
<b>Mme PASCAUD-MATHIEU Patricia</b>	Pharmacie galénique
<b>Mme POUGET Christelle (*)</b>	Chimie organique, thérapeutique et pharmacie clinique
<b>M. TOUBLET François-Xavier</b>	Chimie organique, thérapeutique et pharmacie clinique
<b>M. VIGNOLES Philippe (*)</b>	Biophysique et mathématiques

**(\*) Titulaire de l'Habilitation à Diriger des Recherches (HDR)**

#### **Assistant Hospitalo-Universitaire**

<b>Mme MARCELLAUD Elodie</b>	Chimie organique, thérapeutique et pharmacie clinique
------------------------------	---

#### **Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherche**

<b>Mme KENE MALAHA Angéladine</b>	Épidémiologie, statistique, santé publique
<b>M. NASSER Mohamad</b>	Pharmacognosie, botanique et mycologie

#### **Enseignants d'anglais**

<b>M. HEGARTY Andrew</b>	Chargé de cours
<b>Mme VERCELLIN Karen</b>	Professeur certifié

## Remerciements

---

Au **Docteur Jérémy Jost**, pour l'honneur d'avoir accepté de présider le jury de cette thèse. Merci pour votre bienveillance durant ces années d'internat, vous avez toujours pris le temps de répondre à mes interrogations et de me guider dans le choix de mes stages.

Au **Professeur Nicolas Picard**, pour m'avoir si bien encadré dans ce travail notamment dans la définition des objectifs, l'analyse des résultats et bien sûr l'écriture. A vos côtés j'ai beaucoup appris sur la méthodologie d'une recherche scientifique, ce qui me sera d'une aide précieuse pour de futurs projets. Je vous remercie également de m'avoir fait découvrir la pharmacogénétique, ce semestre fut pour moi très enrichissant.

Au **Docteur Gaëlle Maillan**, pour m'avoir proposé ce sujet de thèse sur lequel j'ai adoré travailler. Je te remercie du temps que tu as consacré à la relecture de ce manuscrit. Enfin merci de m'avoir accueilli en stage à l'unité de préparation des anticancéreux, ce fut l'un de mes stages préférés. Ta rigueur, tes qualités en management ainsi que tes connaissances en pharmacotechnie et cancérologie ont été un exemple pour moi.

Au **Docteur Elise Deluche**, pour avoir accepté de juger ce travail. Je vous remercie d'apporter votre expertise en oncologie sur cette étude.

Au **Docteur Isabelle Princet**, pour avoir accepté de siéger dans ce jury. Je garde un excellent souvenir de mon semestre à Poitiers en pharmacie clinique oncologique et hématologique. Je vous remercie pour tout ce que vous m'avez appris.

Au **Docteur Antoine Chastang**, pour avoir accepté de faire partie du jury. Tu as marqué mes premiers pas d'interne par ton enthousiasme pour la pharmacie hospitalière. Je te remercie d'avoir su me mettre en confiance pour la suite de mon internat.

A **Antoine Humeau**, pour avoir réalisé toutes les statistiques de cette étude. Merci infiniment pour tout le travail que tu as fait pour moi, jusqu'au dernier moment.

A **Alexandre Garnier**, pour le temps que tu as pris à corriger ma grille de recueil.

A **Hélène Roussel**, pour avoir relu et corrigé mes documents à destination du comité d'éthique.

A tous mes maîtres de stage et à tous les professionnels de santé qui ont contribué à ma formation de pharmacien hospitalier :

Au **Professeur Pierre Marquet**, au **Professeur Franck Saint-Marcoux**, au **Docteur Caroline Monchaud**, au **Docteur Jean-Baptiste Woillard**, au **Docteur Souleiman El Balkhi**, au **Docteur Sylvain Couderc**, au **Docteur Marc Labriffe**, ainsi qu'à tous les ingénieurs et techniciens du laboratoire de pharmacologie-toxicologie du CHU de Limoges.

Au **Docteur Elodie Nevado**, au **Docteur Lucille Champmartin**, ainsi qu'à tous les préparateurs de l'unité de préparation des anticancéreux de la PUI de Limoges.

Au **Docteur Hélène Carpenet**, au **Docteur Stéphanie Lopez**, ainsi qu'à tous les médecins, manipulateurs en électroradiologie et préparateurs du service de médecine nucléaire du CHU de Limoges.

Au **Docteur Voa Ratsimbazafy**, ainsi qu'aux préparateurs de l'unité de préparation galénique de la PUI de Limoges.

Au **Docteur Mathieu Bay**, au **Professeur Antoine Dupuy**, au **Docteur Guillaume Binson**, au **Docteur Jérémie Delrieu**, au **Docteur Pauline Lazaro**, au **Docteur Karine Beuzit**, au **Docteur Gilles Chapelle** ainsi qu'à tous les préparateurs en pharmacie clinique du CHU de Poitiers.

Au **Docteur Corinne Treillard**, au **Docteur Caroline Guibaud**, au **Docteur Anne-Laure Lepetit**, au **Docteur Laurence Piquet**, à l'ensemble des préparateurs de la PUI et aux agents de stérilisation du CH de Tulle.

Au **Docteur Sonia Brischoux** et au **Docteur Martine Almeida** du secteur des dispositifs médicaux de la PUI de Limoges.

Au **Docteur Françoise Renon-Carron**, au **Docteur Chloé Dubois** et au **Docteur Hélène Fortes-Beacco** du secteur des essais cliniques de la PUI de Limoges.

Au **Docteur Karine Durand**, de biologie moléculaire.

A tous mes enseignants de la maternelle jusqu'à la faculté de pharmacie.

A mes co-internes : **Dorian, Hamza, Yeleen, Pauline, Solène, Momo, Diana, Julie, Hugo, Ilhem, Maxime, Clotilde, Cassandre, Narjesse, François, Hervé, Julien, Arnaud, Laura ...**

A mes copines et copains de la fac qui sont toujours là malgré le temps qui passe : **Yaëlle, Clara, Laura, Laurène, Ismahan, Lucie, Elisa, Brice, Fabrice ...** et à tous ceux que j'ai perdu de vue mais avec qui j'ai passé des soirées mémorables.

A mes copines de lycée : **Manon, Elodie, Magaëlle** et **Laura**. On peine à convenir d'une date pour se retrouver, mais quand c'est le cas, c'est comme si rien n'avait changé.

A **mes grands-parents**, papi et mamie, abuelo et abuela, qui avez toujours été fiers de moi.

A **mes beaux-parents**, Caroline et Claude, pour tout ce que vous faites pour Pierre et moi.

A **mes parents**, cette thèse vous est dédiée. Si j'en suis là aujourd'hui, c'est grâce à votre amour, votre confiance et votre soutien infaillible. Tous les mots que je pourrais écrire ne seraient pas suffisants pour vous remercier. Alors simplement, merci. Je vous aime.

A mes sœurs **Pascale** et **Lucie** et mon frère **Victor**, pour vos encouragements de toujours. Merci pour tous nos moments de complicité. Je vous aime.

A **Pierre**, « mon bonhomme », merci de partager ma vie. Je suis tellement heureuse de la petite famille que l'on est devenue. Je t'aime.

A **Etienne**, mon Boubou, mon Boubounet, tu as rallongé mes journées, raccourci mes nuits mais multiplié mon bonheur. Je t'aime, inconditionnellement.

A ma **Boubounette**, que je n'ai pas ménagée ces derniers mois, alors si tu es une pile électrique, je saurais pourquoi ! Je t'aime déjà et j'ai hâte de te rencontrer, mais s'il te plaît, reste au chaud jusqu'à ce que ma soutenance soit passée.

## Droits d'auteurs

---

Cette création est mise à disposition selon le Contrat :

« **Attribution-Pas d'Utilisation Commerciale-Pas de modification 3.0 France** »

disponible en ligne : <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/fr/>



## Liste des abréviations

---

Fluoropyrimidines : FP

5-fluorouracile : 5-FU

Dihydropyrimidine déshydrogénase : DPD

Institut national du cancer : INCa

Haute autorité de santé : HAS

Uracilémie : U

Acide désoxyribonucléique : ADN

Acide ribonucléique : ARN

Thymidilate synthetase : TYMS

Désoxyuridine monophosphate : dUMP

Désoxythymidine monophosphate : dTMP

5-fluorouridine triphosphate : 5-FUTP

5-fluorodésoxyuridine triphosphate : 5-FdUTP

Solute carrier : SLC

ATP binding cassette : ABC

5'-déoxy-5-fluorocytidine : 5'-dFCR

5'-déoxy-5-fluorouridine : 5'-dFUR

5,6-dihydro-5-fluorouracile : FUH2

Acide  $\alpha$ -fluoro- $\beta$ -uréido-propionique : FUPA

$\beta$ -fluoralanine : FBA ou FBAL

Common Terminology Criteria for Adverse Events : CTCAE

National Cancer Institute : NCI

5,6-dihydrouracile : UH2

5,6-dihydrothymidine : DHT

Single-nucleotide polymorphism : SNP

Chromatographie liquide à haute performance : HPLC

Insuffisance rénale : IR

Débit de filtration glomérulaire : DFG

Aspartate aminotransférase : ASAT

Alanine aminotransférase : ALAT

Phosphatase alcaline : PAL

Gamma-glutamyltranspeptidase :  $\gamma$ GT

Programme hospitalier de recherche clinique : PHRC  
Réseau francophone de pharmacogénétique : RNPGx  
Groupe de pharmacologie clinique oncologique : GPCO  
Aire sous la courbe : AUC  
Suivi thérapeutique pharmacologique : STP  
Société française de pharmacologie et de thérapeutique : SFPT  
Agence nationale de sécurité du médicament : ANSM  
Centre de Lutte Contre le Cancer : CLCC  
Voie intraveineuse : IV  
Indice de masse corporelle : IMC  
Chimiothérapie hyperthermique intra-péritonéale : CHIP  
Effet indésirable grave précoce : EIGP

# Table des matières

Faculté de Pharmacie.....	1
Introduction .....	16
I. Partie bibliographique.....	17
I.1. Positionnement des fluoropyrimidines dans le traitement des cancers.....	17
I.1.1. 5-fluorouracile (5-FU) .....	17
I.1.1.1. Structure .....	17
I.1.1.2. Pharmacodynamie .....	17
I.1.1.3. Pharmacocinétique (5).....	19
Le 5-FU a une mauvaise et imprévisible biodisponibilité par voie orale, il est donc uniquement utilisé en injection intraveineuse soit en bolus sur quelques minutes, soit en diffuseur sur plusieurs jours. ....	19
I.1.1.4. Indications (6) .....	20
I.1.1.5. Protocoles (7–9).....	20
I.1.2. Capécitabine .....	23
I.1.2.1. Structure .....	23
I.1.2.2. Pharmacodynamie .....	23
I.1.2.3. Pharmacocinétique .....	23
I.1.2.4. Indications (12) .....	24
I.1.2.5. Protocoles.....	25
I.1.3. Toxicités et effets indésirables des fluoropyrimidines (FP).....	25
I.2. Suivi thérapeutique pharmacologique des fluoropyrimidines .....	26
I.2.1. Rôle de la DPD et facteurs de variabilité inter et intra-individuelle .....	26
I.2.2. Phénotypage .....	29
I.2.3. Génotypage.....	30
I.2.4. Recommandations de prescription de FP suite au dépistage du déficit en DPD ...	31
I.2.5. Dosage plasmatique du 5-FU .....	32
I.2.6. Evolutions réglementaires .....	33
Travaux personnels.....	35
I.3. Contexte au CHU de Limoges et objectifs de l'étude .....	35
I.4. Méthode.....	35
I.4.1. Schéma de l'étude.....	35
I.4.2. Population de l'étude .....	36
I.4.3. Critères de non-inclusion .....	36
I.4.4. Critères d'exclusion .....	36
I.4.5. Recueil de données.....	36
I.4.6. Critères de jugement principaux .....	37
I.4.7. Critères de jugement secondaires .....	37
I.4.8. Ethique .....	37
I.4.9. Analyse statistique.....	37
I.5. Résultats.....	37
I.5.1. Caractéristiques de la population étudiée .....	37
I.5.2. Uracilémie et rapport UH2/U.....	38
I.5.3. Association entre survenue d'effets indésirables graves précoces (EIGP) liés aux fluoropyrimidines et statut DPD .....	40
I.5.3.1. Analyse des EIGP survenus avant phénotypage.....	40

1.5.3.2. Analyse des EIGP survenus après phénotypage .....	41
1.5.4. Impact du résultat du dépistage sur la concession de dose de fluoropyrimidines .	42
1.5.4.1. Impact du résultat du dépistage sur la concession de dose de bolus de 5-FU43	
1.5.4.2. Impact du résultat du dépistage sur la concession de dose de diffuseur de 5-FU.....	44
1.5.4.3. Évolution des doses de capécitabine .....	44
1.5.5. Facteurs pouvant influencer l'uracilémie.....	44
1.5.6. Facteurs pouvant influencer l'uracilémie et expliquer une divergence entre tolérance initiale et statut DPD (Annexe 2) .....	45
1.5.7. Discordances entre phénotypage et génotypage.....	46
1.6. Discussion .....	46
Conclusion .....	50
Références bibliographiques .....	51
Annexes .....	56
Serment De Galien.....	71

## Table des illustrations

Figure 1 : Structure chimique 2D de l'uracile, thymine et 5-FU (de gauche à droite).....	17
Figure 2 : Pharmacodynamie du 5-FU au niveau intracellulaire. En violet le nom des molécules et leurs métabolites, en bleu les gènes des protéines ciblées, en vert les intermédiaires biologiques.....	18
Figure 3 : Catabolisme du 5-FU intracellulaire .....	20
Figure 4 : Structure chimique 2D de la cytosine, cytidine et capécitabine (de gauche à droite) Source : <a href="https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov">https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov</a> .....	23
Figure 5 : Pharmacocinétique de la capécitabine .....	24
Figure 6 : Métabolisme de l'uracile, de la thymine et du 5-FU Source : van Kuilenburg et al (20,21).....	27
Figure 7 : Structure cristalline de la DPD (A : monomère, B : dimère) .....	28
Figure 8 : Localisation du gène DPYD Source : <a href="https://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=DPYD">https://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=DPYD</a> .....	28
Figure 9 : Principaux variants DPYD .....	30
Figure 10 : Variants rares ayant un niveau de preuve modéré Source : <a href="https://www.pharmgkb.org/guidelineAnnotation/PA166254881">https://www.pharmgkb.org/guidelineAnnotation/PA166254881</a> .....	31
Figure 11 : Score total prédisant le phénotype des patients d'après Lorient et al. (37) .....	31
Figure 12 : Modalités pratiques du STP du 5-FU selon les recommandations du groupe STP-PT de la SFPT et du GPCO-Unicancer .....	33
Figure 13 : Diagramme de flux de l'étude .....	38
Figure 14 : Répartition des valeurs d'uracilémie en fonction des seuils de déficit (partiel : $\geq 16$ ng/ml et complet $\geq 150$ ng/ml) pour les patients inclus.....	39
Figure 15 : Violin/Box plot de l'uracilémie (en ng/mL) Légende : le point blanc représente la médiane, le rectangle noir l'intervalle inter-quartile ; le point vert la moyenne, le trait vert l'intervalle de confiance à 95% .....	39
Figure 16 : Association entre l'uracilémie et le rapport UH2/U .....	40
Figure 17 : Évolution des doses de FP (entre la dernière dose avant et la première dose après dépistage du déficit en DPD) en fonction de l'uracilémie .....	42
Figure 18 : Évolution des doses de 5-FU bolus (entre la dernière dose avant et la première dose après dépistage du déficit en DPD) en fonction de l'uracilémie.....	43
Figure 19 : Évolution des doses de 5-FU diffuseur (entre la dernière dose avant et la première dose après dépistage du déficit en DPD) en fonction de l'uracilémie .....	44

## Table des tableaux

---

Tableau 1 : Protocoles de chimiothérapie contenant du 5-FU (non exhaustif) .....	20
Tableau 2 : Protocoles de chimiothérapie contenant de la capécitabine (non exhaustif).....	25
Tableau 3 : Répartition des patients selon la survenue ou non d'EIGP $\geq$ grade 3 avant dépistage DPD et leur uracilémie .....	41
Tableau 4 : Répartition des patients selon la survenue ou non d'EIGP $\geq$ grade 3 après dépistage DPD et leur uracilémie .....	42
Tableau 5 : Valeurs des cofacteurs pouvant influencer la valeur d'uracilémie .....	45
Tableau 6 : Résultats des tests de Student (t) sur la moyenne d'évolution (m) de différents cofacteurs dans les groupes « discordants ». df = degré de liberté, IC95% = intervalle de confiance à 95%.....	45

## Introduction

---

Les fluoropyrimidines (FP), représentées par le 5-fluorouracile (5-FU) et la capécitabine, sont des médicaments utilisés dans des protocoles de chimiothérapie pour traiter principalement des cancers digestifs, du sein et ORL. Malgré l'émergence de thérapies ciblées, environ 80 000 patients par an en France sont traités par une de ces molécules cytotoxiques.

Des toxicités sévères (1 patient sur 5) voire des décès (entre 1 patient sur 100 et 1 patient sur 1000) peuvent survenir suite à l'administration de FP. Une partie de ces toxicités est liée à un déficit d'activité de la principale enzyme permettant l'élimination de ces médicaments, la dihydropyrimidine déshydrogénase (DPD).

Pour éviter ces toxicités, l'INCa (institut national du cancer) et la HAS (haute autorité de santé) ont recommandé en décembre 2018 que le dépistage du déficit en DPD soit réalisé chez tous les patients devant recevoir une FP. Depuis avril 2019, la recherche du déficit en DPD par mesure de l'uracilémie (U) est règlementairement obligatoire avant toute première dose de FP. Aucune prescription ni délivrance ne peut être réalisée sans l'obtention du statut DPD du patient. En cas de déficit complet ( $U \geq 150$  ng/mL), le traitement par FP est contre-indiqué. En cas de déficit partiel ( $16 \leq U < 150$  ng/mL), la posologie initiale de FP doit être adaptée suite à un dialogue clinico-biologique. Un réajustement thérapeutique doit être envisagé dès le deuxième cycle de chimiothérapie en fonction de la tolérance et/ou du suivi thérapeutique pharmacologique (STP) s'il est disponible.

Quatre ans après cette obligation, nous avons souhaité étudier :

- s'il y avait une association entre la survenue d'évènements indésirables graves précoces suite à l'administration de FP à pleine dose et le statut DPD retrouvé suite au dépistage ;
- l'impact de cette recherche du déficit en DPD chez des patients ayant déjà été traités par FP avant 2019 et pour qui un nouveau traitement par FP était nécessaire du fait d'une rechute de leur cancer ;
- si des cofacteurs biologiques pouvaient influencer la valeur de l'uracilémie ;
- quelles étaient les discordances entre les deux méthodes de dépistage du déficit en DPD (phénotypage et génotypage).

La première partie décrit le positionnement des FP dans le traitement des cancers, les caractéristiques ainsi que le suivi thérapeutique pharmacologique de ces molécules.

La seconde partie présente les résultats des travaux personnels réalisés.

# I. Partie bibliographique

## I.1. Positionnement des fluoropyrimidines dans le traitement des cancers

Parmi l'arsenal thérapeutique des antinéoplasiques, malgré l'émergence de thérapies ciblées, les chimiothérapies cytotoxiques tiennent toujours un rôle primordial dans le traitement des cancers. Il existe plusieurs classes de chimiothérapies cytotoxiques, dont les antimétabolites qui inhibent la synthèse d'acide désoxyribonucléique (ADN) ou d'acide ribonucléique (ARN) via différents mécanismes. Les antimétabolites se composent de deux sous-classes : les antagonistes foliques et les analogues nucléosidiques (analogues des bases puriques et analogues des bases pyrimidiques). Dans les analogues des bases pyrimidiques, on trouve les fluoropyrimidines : le 5-fluorouracile et sa pro-drogue la capécitabine. Ces deux molécules continuent d'être très largement utilisées dans le traitement néo-adjuvant, adjuvant ou métastatique de plusieurs tumeurs solides, notamment les cancers colorectaux, de l'œsophage, de l'estomac, du sein et des voies aéro-digestives supérieures avec près de 80 000 nouveaux patients annuellement en France (1).

### I.1.1. 5-fluorouracile (5-FU)

#### I.1.1.1. Structure

La structure chimique du 5-FU ressemble fortement à celle des pyrimidines naturelles, comme présenté sur la figure ci-dessous.

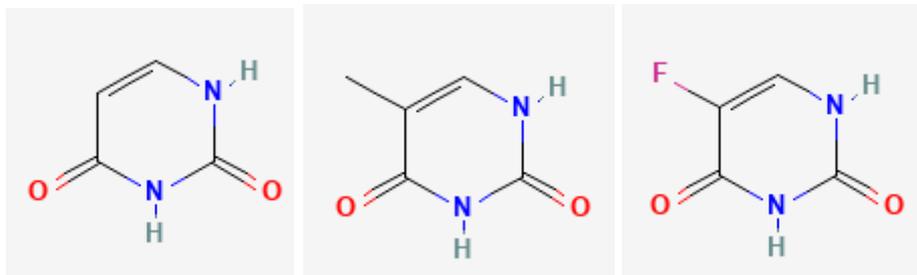


Figure 1 : Structure chimique 2D de l'uracile, thymine et 5-FU (de gauche à droite)

Source : <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov>

Sa formule moléculaire est la suivante :  $C_4H_3FN_2O_2$ .(2)

Cette molécule est composée d'un noyau aromatique à six atomes, distinctif des bases pyrimidiques, avec quatre atomes de carbone et deux atomes d'hydrogène auxquels se rajoutent les deux fonctions cétones en position 2 et 4. La différence avec l'uracile vient du remplacement de l'hydrogène au niveau du carbone 5 par un atome de fluor. Le fluor possède un rayon atomique assez proche de celui de l'hydrogène, ce qui permettrait de minimiser le changement de conformation moléculaire du 5-FU en comparaison à l'uracile.

#### I.1.1.2. Pharmacodynamie

Le 5-FU exerce plusieurs effets antimétabolites (3) :

- Tout d'abord, il est métabolisé en 5-fluorodéoxyuridine monophosphate (5-FdUMP) qui forme alors un complexe covalent avec la thymidilate synthetase (TYMS), bloquant la conversion de la désoxyuridine monophosphate (dUMP) en désoxythymidine

monophosphate (dTMP) nécessaire à la synthèse de thymidine et donc de l'ADN. Ce complexe bloque également la conversion simultanée du 5,10-méthylène tétrahydrofolate en dihydrofolate, un composant clé de la voie des folates qui recycle les groupes méthyles et synthétise la méthionine.

- D'autre part, il est phosphorylé en 5-fluorouridine triphosphate (5-FUTP) et incorporé à la place de l'uracile dans les ARN, entraînant des erreurs de lecture du code génétique lors de la synthèse de protéines et d'enzymes, et de la production de co-enzymes inefficaces et de ribosomes immatures.
- Enfin, il est aussi transformé en 5-fluorodésoxyuridine triphosphate (5-FdUTP) qui s'insère dans l'ADN et entraîne sa fragmentation, pouvant amener à l'apoptose en l'absence de réparation adéquate.

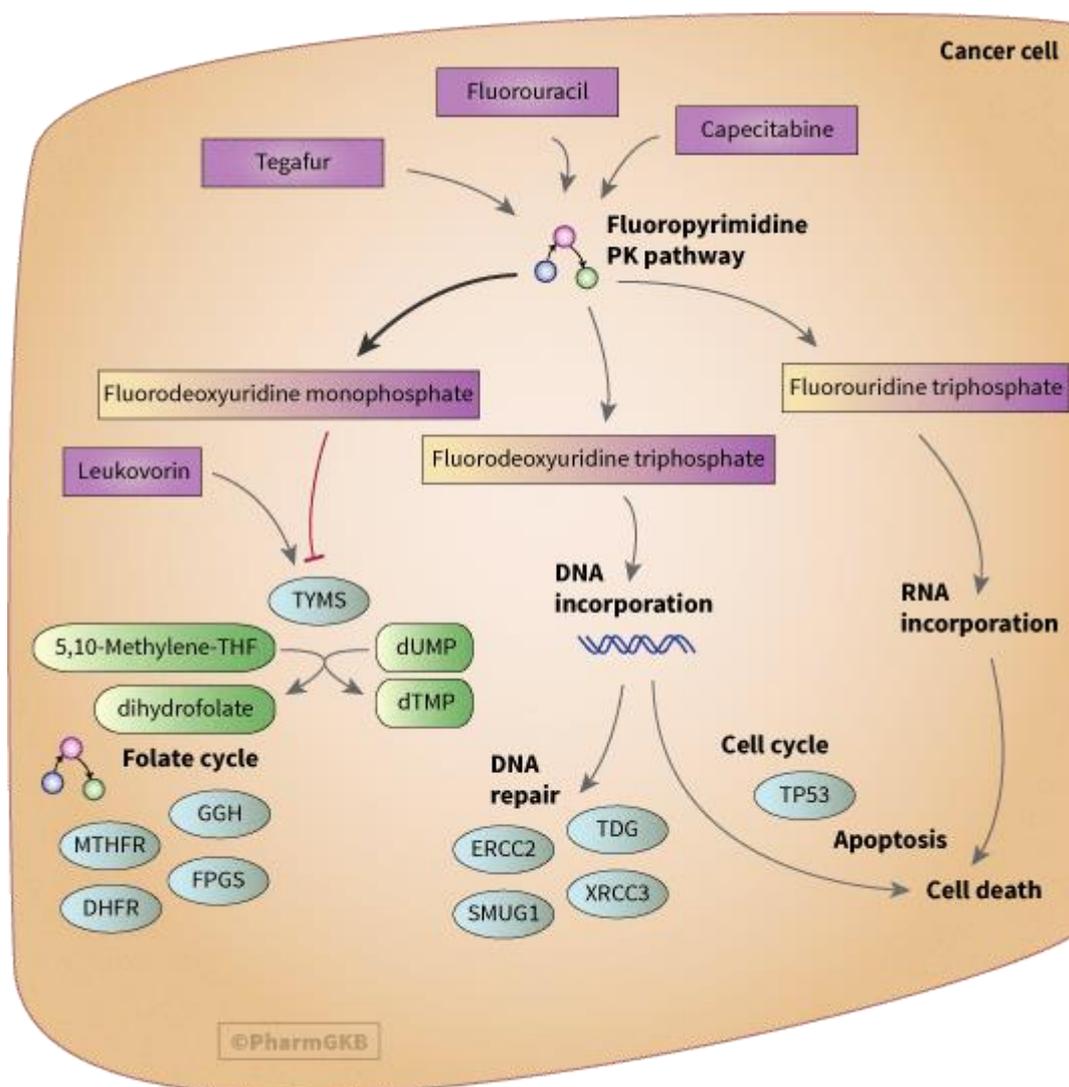


Figure 2 : Pharmacodynamie du 5-FU au niveau intracellulaire. En violet le nom des molécules et leurs métabolites, en bleu les gènes des protéines ciblées, en vert les intermédiaires biologiques.

Source : <https://www.pharmgkb.org>

Il semblerait que les mécanismes d'action soient différents en fonction du mode d'administration : les bolus de 5-FU interfèrent plutôt avec l'ARN tandis que le 5-FU en diffuseur interfère plutôt avec l'ADN. (4)

Le 5-FU est également un agent radio-sensibilisant (qui peut ainsi être associé à des protocoles de radiothérapie) et un immunosuppresseur.

### **I.1.1.3. Pharmacocinétique (5)**

Le 5-FU a une mauvaise et imprévisible biodisponibilité par voie orale, il est donc uniquement utilisé en injection intraveineuse soit en bolus sur quelques minutes, soit en diffuseur sur plusieurs jours.

Le 5-FU est très peu fixé aux protéines plasmatiques (< 10 %). Comme l'uracile, il pénètre au niveau intracellulaire par un mécanisme de transport facilité assuré par les transporteurs de type SLC (solute carrier) SLC29A2 et SLC22A7. Sa diffusion au niveau du système nerveux central est limitée. Le 5-FU et ses métabolites nucléosidiques et nucléotidiques sont par ailleurs substrats des transporteurs de type ABC (ATP binding cassette) ABCG2, ABCC3, ABCC4 et ABCC5 et la surexpression de ces protéines d'efflux a été proposée comme mécanisme de résistance de certaines cellules tumorales au 5-FU.

Le 5-FU a une diffusion rapide et sélective dans les tissus tumoraux et à croissance rapide (moelle, muqueuse intestinale) : à la 4<sup>e</sup> heure, ces tissus présentent des concentrations 6 à 8 fois supérieures à celles des tissus à croissance normale. Le volume de distribution moyen du 5-FU est donc important, de l'ordre de 15 L. La demi-vie plasmatique du 5-FU est très courte, d'environ 10 minutes.

Environ 80% du 5-FU est métabolisé au niveau hépatique. Comme l'uracile, il est transporté dans la cellule par un système de récepteurs saturables et non dépendant de ses concentrations intra ou extra cellulaires. Le 5-FU intracellulaire suit alors soit la voie de l'anabolisme (<20%) avec la production de nucléotides fluorés et les conséquences citées précédemment sur l'ADN et l'ARN, soit la voie du catabolisme (>80%) via l'enzyme dihydropyrimidine déshydrogénase (DPD). La DPD, essentiellement présente au niveau hépatique, mais également au niveau pulmonaire, pancréatique et dans les leucocytes, métabolise la quasi-totalité de la dose administrée par une succession de réactions aboutissant à des métabolites dénués d'activité thérapeutique. Le dernier métabolite de ce catabolisme, la  $\beta$ -fluoroalanine, est éliminé dans les urines.

L'élimination du 5-FU sous forme inchangée par voie urinaire est négligeable (de l'ordre de 10%).

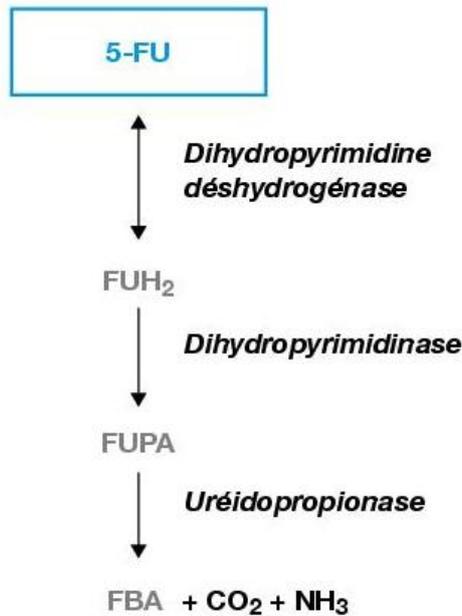


Figure 3 : Catabolisme du 5-FU intracellulaire

Source : John Libbey Eurotext - Annales de Biologie Clinique - Déficits en dihydropyrimidine déshydrogénase et toxicité aux fluoropyrimidines

Légende : FUH2 : 5,6-dihydro-5-fluorouracile ; FUPA : acide  $\alpha$ -fluoro- $\beta$ -uréido-propionique ; FBA :  $\beta$ -fluoroalanine

#### I.1.1.4. Indications (6)

Le 5-FU a l'AMM en France pour :

- les adénocarcinomes digestifs évolués ou pour les cancers colorectaux après résection en situation adjuvante ;
- les adénocarcinomes mammaires après traitement locorégional ou lors des rechutes ;
- les adénocarcinomes ovariens ;
- les adénocarcinomes des voies aérodigestives supérieures et œsophagiennes.

Le 5-FU est aussi utilisé dans le cancer du pancréas en situation adjuvante et avancée.

#### I.1.1.5. Protocoles (7–9)

Le tableau ci-dessous précise quelques-uns des protocoles utilisant le 5-FU en mentionnant les doses utilisées, qu'il s'agisse du bolus ou de la perfusion.

Tableau 1 : Protocoles de chimiothérapie contenant du 5-FU (non exhaustif)

Protocole	Indication	Posologie 5-FU	Autres molécules J1
LV5FU2 standard J1=J15	- colorectal métastatique - colorectal IIb et III en adjuvant si CI à l'oxaliplatine - cancer du pancréas en adjuvant - estomac métastatique neuroendocrine	Bolus (10 min) 400 mg/m <sup>2</sup> J1 et J2  Diffuseur (22h) 600 mg/m <sup>2</sup> J1 et J2	Acide folinique 200 mg/m <sup>2</sup> J1 et J2 (2h)

LV5FU2 simplifié J1=J15	Identique au LV5FU2 simplifié Protocole à privilégier par rapport au standard	Bolus (10 min) 400 mg/m <sup>2</sup>  Diffuseur (46h) 2400 mg/m <sup>2</sup>	Acide folinique 400 mg/m <sup>2</sup> (2h)
FOLFOX simplifié J1=J15	- colorectal stade IIb, III et métastatique (+/- Bevacizumab, Cetuximab ou Panitumumab) en néoadjuvant et/ou adjuvant - gastrique avancé ou métastatique (+/- Nivolumab ou Trastuzumab) - œsophage (+/- Pembrolizumab ou radiothérapie)	Bolus (10 min) 400 mg/m <sup>2</sup>  Diffuseur (46h) 2400 mg/m <sup>2</sup>	Acide folinique 400 mg/m <sup>2</sup> (2h)  Oxaliplatine 85 (FOLFOX4) à 100 mg/m <sup>2</sup> (FOLFOX6) (2h)
FOLFIRI J1=J15	- colorectal métastatique (+/- Bevacizumab, Cetuximab, Panitumumab ou Aflibercept) après progression sous FOLFOX en palliatif - pancréas en 2 <sup>e</sup> ligne (après une 1 <sup>e</sup> ligne de gemcitabine) - estomac neuroendocrine	Bolus (10 min) 400 mg/m <sup>2</sup>  Diffuseur (46h) 2400 mg/m <sup>2</sup>	Acide folinique 400 mg/m <sup>2</sup> (2h)  Irinotécan 150 à 180 mg/m <sup>2</sup> (90 min)
FOLFIRINOX J1=J15	- pancréas en adjuvant, métastatique - colorectal métastatique (+/- Cetuximab)	Bolus (10 min) 400 mg/m <sup>2</sup>  Diffuseur (46h) 2400 mg/m <sup>2</sup>	Acide folinique 400 mg/m <sup>2</sup> (2h)  Oxaliplatine 85 mg/m <sup>2</sup> (2h)  Irinotécan 150 à 180 mg/m <sup>2</sup> (90 min)
CDDP-5FU-trastuzumab J1=J22	- estomac métastique ou jonction oeso-gastrique avec surexpression HER2	Diffuseur (120h) 4000 mg/m <sup>2</sup>	Cisplatine 80 mg/m <sup>2</sup> (1h) + trastuzumab
CDDP-5FU-radiothérapie (RT) J1=J29	- œsophage évolué sur le plan loco-régional - canal anal - ORL	Diffuseur (96h) 4000 mg/m <sup>2</sup>	Cisplatine 80-75 mg/m <sup>2</sup> (1h)
CDDP-5FU J1=J29	- œsophage évolué sur le plan loco-régional et métastatique - canal anal - ORL	Diffuseur (120h) 5000 mg/m <sup>2</sup>	Cisplatine 100 mg/m <sup>2</sup> (1h)
CDDP-LV5FU2 J1=J15	- gastrique, cholangiocarcinome localement évolué ou métastatique - œsophage - canal anal - pancréas	Bolus (10 min) 400 mg/m <sup>2</sup>  Diffuseur (46h) 2400 mg/m <sup>2</sup>	Acide folinique 400 mg/m <sup>2</sup> (2h)  Cisplatine 50 mg/m <sup>2</sup> (1h)

ECF J1=J22	- gastrique localement avancé ou métastatique - gastrique opérable en péri-opératoire	Diffuseur (21j) 4200 mg/m <sup>2</sup>	Epirubicine 50 mg/m <sup>2</sup> (30min) Cisplatine 60 mg/m <sup>2</sup> (1h)
EOF J1=J22	- estomac néoadjuvant, adjuvant ou métastatique	Diffuseur (21j) 4200 mg/m <sup>2</sup>	Epirubicine 50 mg/m <sup>2</sup> (30min) Oxaliplatine 130 mg/m <sup>2</sup> (1h)
DCF J1=J22	- gastrique, oeso-gastrique, œsophage métastatique - néoadjuvant épidermoïde VADS localement avancé dans le cadre de préservation d'organe	Diffuseur (120h) 3750 mg/m <sup>2</sup>	Docétaxel 75 mg/m <sup>2</sup> (1h) Cisplatine 75 mg/m <sup>2</sup> (2h)
Mitomycine-5FU	- canal anal métastatique	Diffuseur (96h) 5000 mg/m <sup>2</sup> , 4000 mg/m <sup>2</sup> si RT associée	Mitomycine C 12 mg/m <sup>2</sup> (10 mg/m <sup>2</sup> si RT associée)
FEC 50 ou 100	- cancer du sein en adjuvant	Bolus (30min) 500 mg/m <sup>2</sup>	Epirubicine 50 à 100 mg/m <sup>2</sup> (15min) Cyclophosphamide 500mg/m <sup>2</sup> (30min)
Carboplatine-5FU- RT J1=J22	- VADS (voies aéro-digestives supérieures)	Diffuseur (4j) 2400 mg/m <sup>2</sup>	Carboplatine 70 mg/m <sup>2</sup> (30min)
Cisplatine ou Carboplatine-5FU- Cetuximab J1=J22	- épidermoïde cutané localement avancé - ORL métastatique ou en rechute inopérable	Diffuseur (4j) 4000 mg/m <sup>2</sup>	Cisplatine 100mg/m <sup>2</sup> (1h) ou Carboplatine AUC5 (ORL), AUC4 (épidermoïde cutané) Cetuximab 250 mg/m <sup>2</sup> (1h) J1J8J15 (400 mg/m <sup>2</sup> à C1J1)

## I.1.2. Capécitabine

### I.1.2.1. Structure

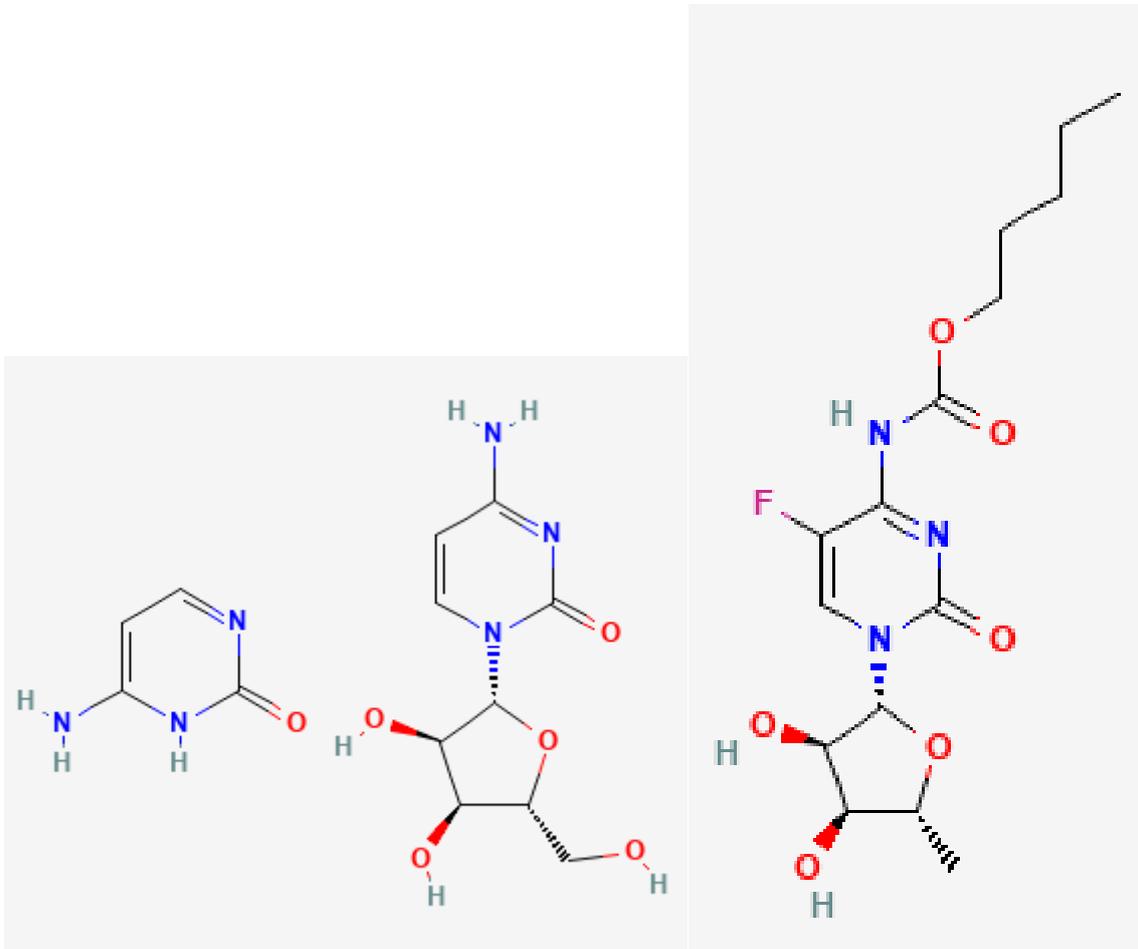


Figure 4 : Structure chimique 2D de la cytosine, cytidine et capécitabine (de gauche à droite)

Source : <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov>

La formule moléculaire du 5-FU est la suivante :  $C_{15}H_{22}FN_3O_6$ . (10)

La capécitabine est une cytidine contenant un atome de fluor et pour laquelle le groupe amino-acide est converti en un dérivé N-(penyloxy)carbonyl.

### I.1.2.2. Pharmacodynamie

La capécitabine étant une prodrogue orale du 5-FU, son mécanisme d'action est le même que celui du 5-FU précédemment décrit.

### I.1.2.3. Pharmacocinétique

Après administration orale, la capécitabine est rapidement et largement absorbée, puis transformée en 5'-déoxy-5-fluorocytidine (5'-dFCR) puis 5'-déoxy-5-fluorouridine (5'-dFUR) et enfin en son métabolite actif, le 5-FU. (Figure 5) La suite du métabolisme est identique à celui décrit dans la partie pharmacocinétique du 5-FU.

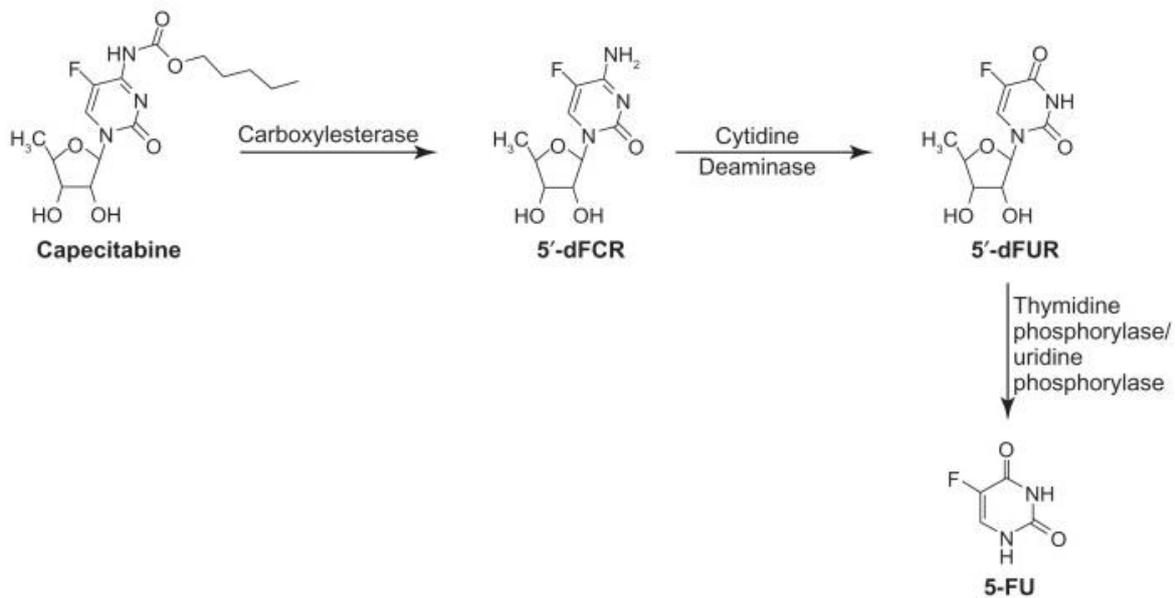


Figure 5 : Pharmacocinétique de la capécitabine

Source : Timmers et al, The use of capecitabine in daily practice : a study on adherence and patients' experiences (11)

La capécitabine est liée aux protéines plasmatiques, principalement à l'albumine, à 54% alors que son métabolite actif le 5-FU ne l'est qu'à 10%.

Les demi-vies d'élimination de la capécitabine, des 5'-dFCR, 5'-dFUR, 5-FU et FBAL ( $\beta$ -fluoralanine) sont respectivement de 0,85 ; 1,11 ; 0,66 ; 0,76 et 3,23 heures. La capécitabine et ses métabolites sont excrétés essentiellement dans les urines : 95,5% de la dose administrée est retrouvée dans les urines. L'excrétion fécale est minimale (2,6%). Le métabolite principal éliminé dans les urines est le FBAL qui représente 57% de la dose administrée. Environ 3% de la dose administrée est excrétée sous forme inchangée dans les urines.

#### I.1.2.4. Indications (12)

La Capécitabine a l'AMM en France pour :

- le traitement adjuvant du cancer du côlon de stade III (Stade C de Dukes) après résection ;
- le traitement du cancer colorectal métastatique ;
- le traitement du cancer gastrique avancé, en association à une chimiothérapie à base de sel de platine ;
- le traitement du cancer du sein localement avancé ou métastatique en association avec le docétaxel, après échec à une chimiothérapie cytotoxique ayant comporté une anthracycline ;
- le traitement du cancer du sein localement avancé ou métastatique, après échec aux taxanes et à une chimiothérapie contenant une anthracycline ou lorsqu'une chimiothérapie par anthracycline n'est pas indiquée.

### I.1.2.5. Protocoles

Tableau 2 : Protocoles de chimiothérapie contenant de la capécitabine (non exhaustif)

Protocole	Indication	Posologie capécitabine	Autres molécules J1
Capécitabine monothérapie J1 = J22	- sein localement avancé ou métastatique  - entretien colorectal métastatique	2500 mg/m <sup>2</sup> /j en 2 prises, 14j	
Capécitabine + Docétaxel J1 = J22	- sein localement avancé ou métastatique	2500 mg/m <sup>2</sup> /j en 2 prises, 14j	Docétaxel 75 mg/m <sup>2</sup> (1h)
XELOX J1 = J22 +/- Bevacizumab	- colorectal métastatique	2000 mg/m <sup>2</sup> /j en 2 prises, 14j	Oxaliplatine 130 mg/m <sup>2</sup> (2h)
XELIRI J1 = J22 +/- Bevacizumab	- colorectal métastatique 1 <sup>e</sup> ligne	2000 mg/m <sup>2</sup> /j en 2 prises, 14j	Irinotécan 240 mg/m <sup>2</sup> (1h30)

### I.1.3. Toxicités et effets indésirables des fluoropyrimidines (FP)

Les FP possèdent un index thérapeutique étroit.

Selon la terminologie CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events) du NCI (National Cancer Institute), des événements indésirables graves (grade 3 et 4) ont été rapportés chez environ 10 à 30% des patients recevant des FP et une toxicité létale a été observée dans environ 0,5% des cas. (13–19)

En plus d'altérer la qualité de vie des patients, ces effets indésirables peuvent retentir sur la conduite du traitement et donc son efficacité.

Ils surviennent principalement au niveau des tissus à renouvellement rapide comme la moelle osseuse (toxicités hématologiques : neutropénie, thrombopénie, anémie), les muqueuses de l'appareil digestif (nausées et vomissements, mucites, ulcérations de la muqueuse oropharyngée, diarrhées) et les cellules de la peau (alopécies, dermatites, érythrodermies palmo-plantaires). Des toxicités neurologiques et cardiaques sont aussi relevées.

Certaines de ces toxicités sévères peuvent être expliquées par un déficit en DPD et apparaîtraient plutôt lors des premières cures de chimiothérapies.

La plupart des protocoles de chimiothérapies incluent une combinaison de molécules cytotoxiques, il est donc difficile d'attribuer spécifiquement les toxicités observées aux FP.

Il faut noter qu'en cas d'intoxication grave, un antidote, le Vistogard® (uridine triacétate), est disponible en France par le biais d'un accès compassionnel octroyé par l'ANSM. Il doit être

prescrit dans les 96 heures suivant la fin de l'administration de FP et son utilisation se limite donc essentiellement aux surdosages accidentels.

## **I.2. Suivi thérapeutique pharmacologique des fluoropyrimidines**

Comme il a été décrit précédemment, les FP sont à l'origine de nombreux effets indésirables. Le lien entre exposition aux FP et toxicité ou efficacité est très étroit. Il existe une forte variabilité interindividuelle de la pharmacocinétique de ces molécules, pouvant s'expliquer en partie par les polymorphismes génétiques affectant le gène *DPYD* codant pour la DPD. Plusieurs stratégies de suivi thérapeutique pharmacologique, très complémentaires, peuvent être mises en place : le phénotypage de l'activité DPD, pré-thérapeutique, devenu obligatoire en 2019 ; l'analyse du gène *DPYD* par génotypage ou séquençage (pouvant également être réalisée avant le début du traitement) et le dosage plasmatique du 5-FU pour contrôler le niveau d'exposition et estimer la clairance individuelle du patient pour ajuster les doses à suivre.

### **I.2.1. Rôle de la DPD et facteurs de variabilité inter et intra-individuelle**

Physiologiquement, la DPD catalyse, en présence de NADPH,H<sup>+</sup>, la réduction de l'uracile et de la thymine en 5,6-dihydrouracile (UH<sub>2</sub>) et 5,6-dihydrothymidine (DHT) respectivement. En compétition avec l'uracile et la thymine, le 5-FU est le substrat préférentiel de la DPD.

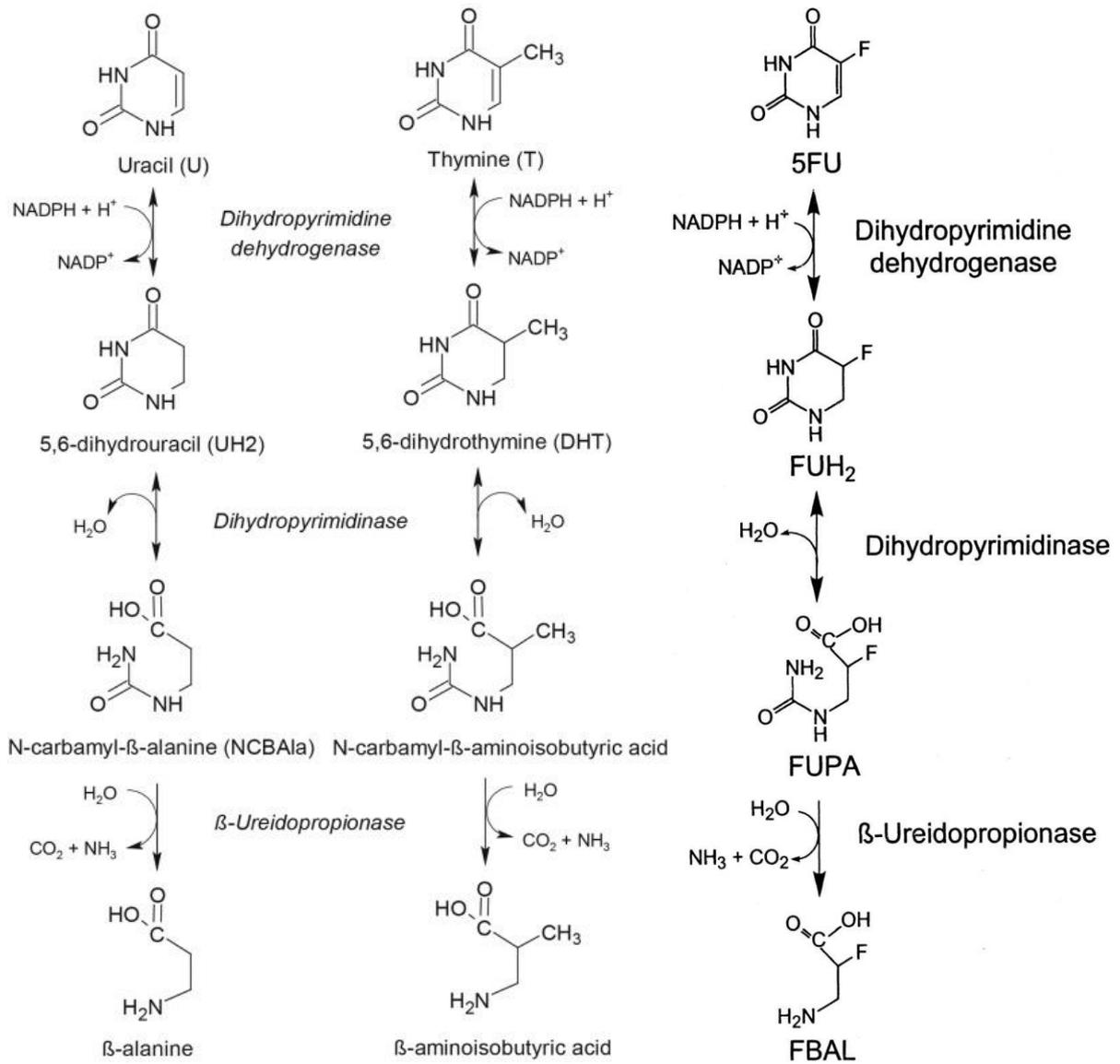


Figure 6 : Métabolisme de l'uracile, de la thymine et du 5-FU  
 Source : van Kuilenburg et al (20,21)

La DPD est un homodimère de 222 kDa. Chaque monomère de 1025 acides aminés se compose de 5 sous-unités.

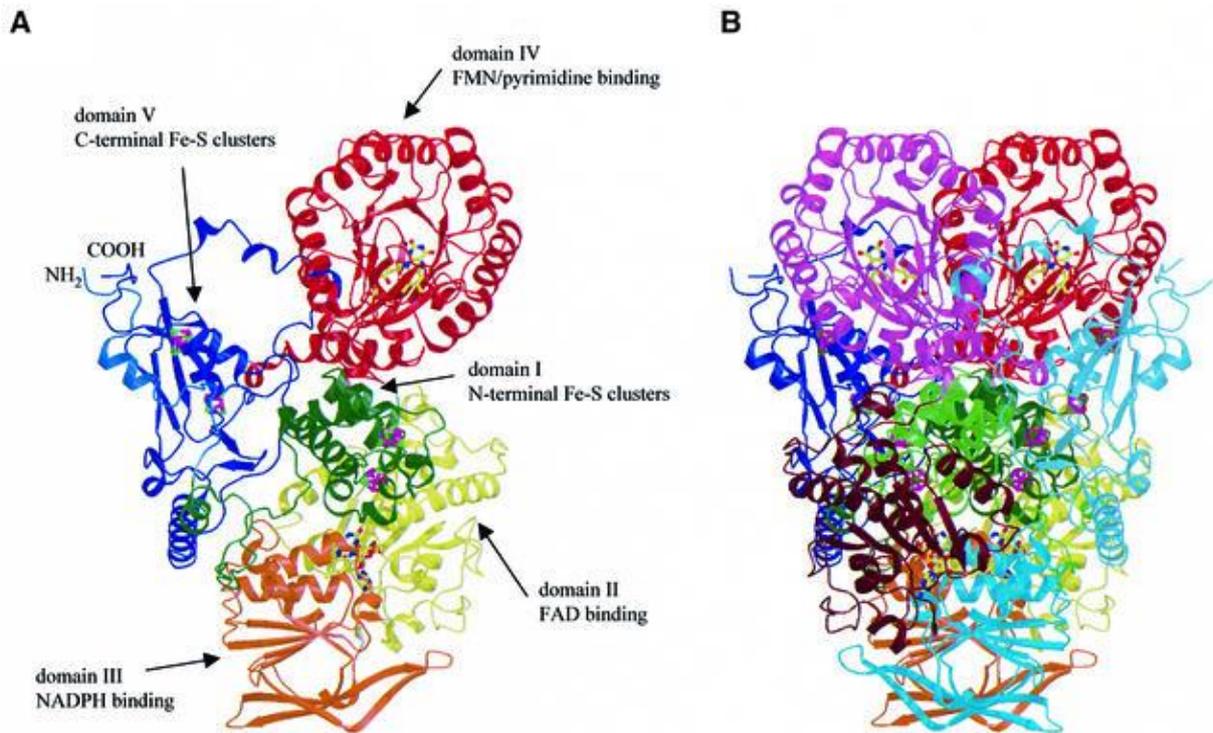


Figure 7 : Structure cristalline de la DPD (A : monomère, B : dimère)

Source : Crystal structure of DPD, a major determinant of the pharmacokinetics of the anti-cancer drug 5-fluorouracil, Dobritzsch et al.

La DPD est une enzyme ubiquitaire, surexprimée dans le tissu hépatique et dans les cellules mononuclées du sang périphérique.

La variation circadienne d'activité de cette enzyme a été étudiée, avec un pic d'activité la nuit entre 22 et 4h, et un minimum d'activité entre 10 et 14h. (22)

Son activité dans la population générale suit une courbe de Gauss et est soumise à un polymorphisme d'origine génétique de transmission autosomale codominante. Il existe donc une importante variabilité d'activité à l'échelle interindividuelle.

C'est le gène *DPYD* qui code pour la synthèse de la DPD. Situé près du centromère du chromosome 1, en position 1p21.3, sa taille est de 850 317 paires de bases (NG\_008807). Il est composé de 23 exons amenant à un ARNm de 4423 paires de bases (NM\_000110).

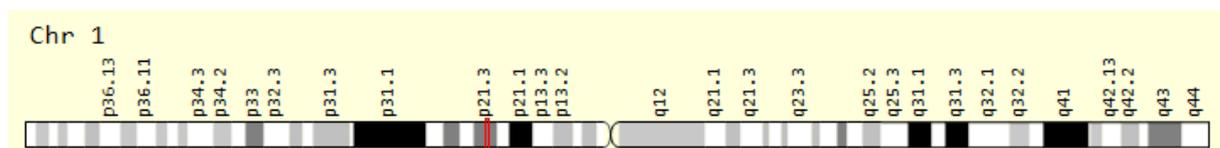


Figure 8 : Localisation du gène DPYD

Source : <https://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=DPYD>

Le gène *DPYD* code une protéine composée de 1025 acides aminés. Il existe plusieurs centaines de polymorphismes génétiques de ce gène décrits dans la littérature, principalement sous forme de mutations ponctuelles appelées SNP (single-nucleotide polymorphism) ou variants. Certains sont silencieux, d'autres sont situés à des endroits majeurs pour l'activité de l'enzyme comme ceux codant pour le site de liaison au substrat de l'enzyme ou aux cofacteurs,

les zones de transfert d'électrons, 4Fe-4S... Leur impact sur la fonction de l'enzyme dépend également du caractère hétérozygote ou homozygote du polymorphisme.

### I.2.2. Phénotypage

Le phénotypage mesure directement l'activité fonctionnelle de l'enzyme, quels que soient les éléments génétiques et non génétiques dont résulte cette activité. Cette approche s'affranchit donc de l'impact possible de variants *DPYD* non connus et de l'incapacité à prédire les conséquences fonctionnelles de la combinaison d'un ou plusieurs variants délétères et/ou activateurs.

La technique utilisée la plus communément en routine mesure l'uracile plasmatique seule et/ou le rapport entre son métabolite, le dihydrouracile (UH<sub>2</sub>) et l'uracile (U). La quantification de l'U et du UH<sub>2</sub> est réalisée par chromatographie liquide à haute performance (HPLC) couplée à une détection par spectrophotométrie UV ou par spectrométrie de masse. (23,24)

Certaines conditions pré-analytiques doivent impérativement être respectées pour garantir une estimation correcte de l'activité de la DPD (1) :

- utilisation de tubes sans gel séparateur et avec anticoagulant pour réaliser le prélèvement ;
- délai entre prélèvement et centrifugation de 1h si le prélèvement est conservé à température ambiante et de 4h s'il est placé à + 4°C ;
- centrifugation de préférence à + 4°C puis congélation immédiate du plasma obtenu ;
- transport devant respecter la chaîne du froid.

Malgré l'absence de validation prospective, des études antérieures (25,26) ont permis de définir des seuils pour identifier les patients présentant un déficit en DPD. Ainsi, une uracilémie comprise entre 16 et 150 ng/mL de plasma indique un déficit partiel et une uracilémie supérieure à 150 ng/mL de plasma permet de conclure à un déficit complet.

D'après l'enquête INCa-HAS (1) menée auprès de sept laboratoires français, parmi 38862 patients ayant bénéficié d'une mesure d'uracilémie, 9,4% avaient une valeur  $\geq 16$  ng/mL.

Il est à noter que plusieurs études récentes (27–30) ont mis en évidence l'influence de l'insuffisance rénale (IR) et hépatique sur l'uracilémie : un DFG (débit de filtration glomérulaire) réduit ou des taux élevés d'ASAT (aspartate aminotransférase), et PAL (phosphatase alcaline) pourraient induire une élévation de l'uracilémie sans déficit de production d'UH<sub>2</sub>. Pour exemple, dans l'étude de Callon et al. (27) portant sur plus de 1000 patients, une IR (DFG < 90 ml/min) a été observée chez 74,1% des patients présentant une hyperuracilémie et le DFG médian était significativement plus faible chez ces patients (78 mL/min) que chez ceux sans hyperuracilémie (90 mL/min). L'hyperuracilémie était plus fréquente chez les patients présentant des taux élevés d'ASAT (médiane de 38 versus 24 UI/L). Une association significative entre l'IR et/ou la cytolysse hépatique et/ou la cholestase hépatique a été mise en évidence. Dans une analyse linéaire multivariée, le DFG, les ASAT et les PAL étaient linéairement associés à l'uracilémie (augmentation de l'uracilémie de 0,125 ng/mL pour chaque point de DFG en moins ; de 0,435 ng/mL et de 0,795 ng/mL pour chaque point en plus d'ASAT et de PAL, respectivement). Les auteurs recommandent, en cas d'insuffisance rénale ou de diminution transitoire du DFG, de confirmer l'uracilémie par un second prélèvement après amélioration de la fonction rénale et/ou de surveiller le rapport UH<sub>2</sub>/U (car il n'est pas affecté par la fonction rénale). En cas d'altération de la fonction hépatique, un deuxième prélèvement après amélioration hépatique est aussi préconisé.

Une autre étude s'est intéressée au phénotypage DPD chez des patients dialysés. (31) Elle met en évidence des valeurs d'uracilémie augmentées si le prélèvement est réalisé avant la dialyse et préconise donc un prélèvement après dialyse chez ces patients ou plutôt d'utiliser le rapport UH2/U qui reste inchangé puisque selon les travaux de l'équipe la dialyse a un impact similaire sur l'uracile et son métabolite. La littérature s'accorde sur le fait qu'un rapport UH2/U < 6 serait en faveur d'un déficit en DPD.

D'autres situations isolées peuvent affecter l'interprétation de l'uracilémie plasmatique : un « case report » (32) décrit la mise en évidence d'une hyperuracilémie consécutive à un syndrome de lyse tumorale sans déficit en DPD et pouvant donc mener à une interprétation erronée.

Dans une autre étude (33), des cas de patients exposés au traitement par FP juste avant phénotypage montrent une augmentation de l'uracilémie pouvant être expliquée soit par la compétition entre l'uracile et le 5-FU pour le métabolisme médié par la DPD, soit par l'apoptose cellulaire médiée par la chimiothérapie. Cette même étude décrit en plus une reproductibilité intra-individuelle du phénotypage médiocre pouvant mener à des conclusions différentes sur le statut DPD pour un même patient.

Enfin, certaines études (34–36) se sont intéressées à l'influence de l'apport alimentaire et des rythmes circadiens sur l'uracilémie mesurée : elles montrent qu'à l'état de jeûne, les concentrations plasmatiques d'U et UH2 sont plus élevées et recommandent donc d'effectuer le prélèvement entre 8 et 9h après le jeûne de la nuit.

### I.2.3. Génotypage

Le génotypage permet de rechercher les principaux polymorphismes du gène *DPYD*.

En routine, 4 variants principaux sont recherchés : \*2A, \*13, c.2846A>T et HapB3.

ALLELE	LEVEL OF EVIDENCE ASSIGNED TO ALLELE *	ACTIVITY SCORE	LEVEL OF EVIDENCE FOR DOSE TITRATION *	FREQUENCY IN EUROPEANS
<b>No function</b>				
DPYD*2A (rs3918290, c.1905 + 1G>A, IVS14 + 1G>A)	High	0	1A	1.0-1.2%
DPYD*13 (rs55886062, c.1679T>G, I560S)	Moderate	0	1A	0.1%
<b>Decreased function</b>				
DPYD c.2846A>T (rs67376798, D949V)	High	0.5	1A	0.8-1.4%
DPYD c.1236G>A/HapB3 (rs56038477, E412E, in haplotype B3)	High	0.5	1A	4.1-4.8%

Figure 9 : Principaux variants DPYD

Source : <https://www.pharmgkb.org/guidelineAnnotation/PA166254881>

SNP	CDNA VARIANT	PROTEIN VARIANT	IMPACT ON DPD ACTIVITY	MAF EUROPEAN NO FINNISH (GNOMAD)
<b>Frameshift mutation</b>				
rs72549303 (*3)	c.1898del	p.Pro633fs	Total loss of function	Not reported
rs72549309 (*7)	c.295_298TCAT	p.Phe100SerfsTer15	Total loss of function	0.0002016
<b>Missense mutation</b>				
rs1801266 (*8)	c.703C>T	p.Arg235Trp	Total loss of function	0,0000852
rs1801268 (*10)	c.2983G>T	p.Val995Phe	Total loss of function	Not reported
rs78060119 (*12)	c.1156G>T	p.Glu386Ter	Total loss of function	0,0000088
rs115232898	c.557A>G	p.Tyr186Cys	Decreased function	0,0000466

Figure 10 : Variants rares ayant un niveau de preuve modéré  
Source : <https://www.pharmgkb.org/guidelineAnnotation/PA166254881>

Un score d'activité de la DPD a été développé sur la base de ce génotypage : chaque variant a un score d'activité imputé en fonction de sa répercussion sur l'activité enzymatique de la DPD, et la somme de ces scores donne un score total à partir duquel il est possible de prédire le phénotype du patient.

Phénotype prédit	Score d'activité (d'après [18], [35])
Normal	2
Intermédiaire (déficit partiel)	1,5 1
Déficitaire (déficit complet)	0,5 0

Figure 11 : Score total prédisant le phénotype des patients d'après Loriot et al. (37)

Le génotypage présente l'avantage d'être conditionné à moins de contraintes pré-analytiques que le phénotypage. Cependant, la sensibilité des approches génotypiques n'excéderait pas 12% selon certains auteurs (17) (car tous les variants menant à une perte de fonction de la DPD ne sont pas connus) et ne permet pas d'expliquer tous les déficits en DPD détectés par le phénotypage. De plus, ces mutations concernent principalement la population caucasienne et sont rarement retrouvées dans les populations africaines et asiatiques.

Sur la base du génotypage, un déficit partiel en DPD serait présent chez 3 à 5 % des caucasiens, tandis qu'un déficit complet en DPD serait plus rare (prévalence estimée de 0,01 à 0,1 %). (17,26,38–41)

#### I.2.4. Recommandations de prescription de FP suite au dépistage du déficit en DPD

Si un patient présente une uracilémie évocatrice d'un déficit complet en DPD (c'est-à-dire supérieure ou égale à 150 ng/ml, les recommandations nationales contre-indiquent un traitement par FP.

Si la valeur d'uracilémie est évocatrice d'un déficit partiel, c'est-à-dire comprise entre 16 et 150 ng/ml, il est conseillé de réduire les posologies de FP en tenant compte de la valeur retrouvée et des autres facteurs de risque de toxicité. Il est important de préciser que l'adaptation de posologie est libre : elle doit être issue d'un dialogue entre le laboratoire et l'équipe médicale. Les recommandations précisent qu'un réajustement doit être envisagé dès la seconde cure en fonction de la tolérance.

Le flou existant sur le pourcentage de concession de dose à appliquer à la première cure pour un déficit partiel est problématique. Une étude retenue au programme hospitalier de recherche clinique (PHRC) 2023 intitulée « FUDOSE » et coordonnée par l'oncologue Valérie Boige de l'Institut Gustave Roussy de Villejuif en lien avec le réseau francophone de pharmacogénétique (RNPGx) et le groupe de pharmacologie clinique oncologique (GPCO) devrait permettre de préciser les choses. Dans l'attente, plusieurs laboratoires continuent de proposer le génotypage du gène *DPYD* pour préciser la concession de dose à appliquer en fonction du score phénotypique observé.

Le dosage plasmatique du 5-FU a la première cure pourrait également permettre de préciser si la concession de dose appliquée à la première cure doit être maintenue ou modifiée.

### **I.2.5. Dosage plasmatique du 5-FU**

Gamelin et al. ont décrit que la clairance du 5-FU pouvait varier d'un facteur 10 chez des patients traités par perfusion de 1300mg/m<sup>2</sup> sur 8 heures (42) tandis que Braitheh et al. ont montré que les aires sous la courbe (AUC) des patients traités pour un cancer colorectal variaient d'un facteur 12 (43).

Du fait de cette forte variabilité pharmacocinétique inter- comme intra-individuelle, malgré l'adaptation à leur statut DPD, des patients peuvent présenter un sous ou surdosage responsable d'une inefficacité ou d'une toxicité majorée au traitement par 5-FU. La mise en place d'un suivi thérapeutique pharmacologique (STP) peut être conseillée pour s'assurer d'une exposition optimale en 5-FU.

Le groupe STP-PT de la société française de pharmacologie et de thérapeutique (SFPT) et le GPCO recommandent l'utilisation du STP principalement lors des perfusions continues de 5-FU, dans le cadre du traitement des cancers colorectaux adjuvants ou métastatiques avec une AUC cible comprise entre 20 et 30 mg.h/L. (44)

Modalités d'administration	
Perfusion à débit constant (éviter les diffuseurs par gravité) Adapter la dose de la 1 <sup>re</sup> cure au résultat du génotypage et/ou du phénotypage de la DPD	
Modalités de prélèvement	
3 mL de sang sur tube héparinate de lithium ou EDTA, sans gel séparateur Prélever au moins 4 h après le début de la perfusion Prélever le matin entre 8 h et 10 h	
Modalités préanalytiques	
Centrifugation de l'échantillon dans les 30 min suivant le prélèvement Conservation avant dosage à 4 °C (maximum 48 h) ou à -20 °C (pour un délai plus long ou un envoi dans un laboratoire référent) Utilisation possible d'un inhibiteur de DPD, puis conservation à température ambiante avant envoi ou dosage Renseignements devant être fournis avec l'échantillon : dose de 5-FU, date et heure de début de perfusion, durée théorique de la perfusion, protocole, date et heure du prélèvement, renseignements cliniques ou a minima motivation du STP (adaptation de posologie, traitement subefficace, effets indésirables...)	
Modalités de calcul de dose pour les protocoles digestifs	
Calculer l'exposition (AUC) lors de la cure N, à l'aide de la formule : Concentration (mg/L) × durée de perfusion (h) Adapter la dose à la cure N + 1 en fonction de l'exposition à la cure N à l'aide de l'algorithme ci-dessous (modifié à partir de Gamelin et al. [46] et Kaldate et al. [52])	
AUC déterminée (mg.h/L)	Proposition d'ajustement de posologie pour la cure n + 1
> 40	30 % de réduction par rapport à la dose de la cure n
37-39	25 % de réduction par rapport à la dose de la cure n
34-36	20 % de réduction par rapport à la dose de la cure n
30-33	10 % de réduction par rapport à la dose de la cure n
20-29	Pas de changement de dose
17-19	10 % d'augmentation par rapport à la dose de la cure n
14-16	20 % d'augmentation par rapport à la dose de la cure n
8-13	25 % d'augmentation par rapport à la dose de la cure n
< 8	30 % d'augmentation par rapport à la dose de la cure n

Figure 12 : Modalités pratiques du STP du 5-FU selon les recommandations du groupe STP-PT de la SFPT et du GPCO-Uncancer

L'étude de Dolat et al. met en évidence un risque de sous-exposition au 5-FU chez les patients ayant une uracilémie  $\geq 16$  ng/mL (probablement du fait d'une adaptation posologique) et recommande un STP afin d'éviter une perte d'efficacité chez ces patients. (45)

### I.2.6. Evolutions réglementaires

En 2016, le groupe GPCO-Uncancer et le RNPGx publient des recommandations sur le « Dépistage du déficit en DPD et la sécurisation des chimiothérapies à base de 5-FU ou de Capécitabine ». (46) Ils proposent déjà de réaliser un phénotypage et/ou génotypage avant la mise en route d'un traitement par FP et d'adapter les doses en fonction des résultats. Ils annoncent également la mise en place d'un programme de recherche national « FUSAFE » visant à clarifier les performances des différentes stratégies de dépistage du déficit en DPD à travers des méta-analyses sur données individuelles.

En mars 2018, l'agence nationale de sécurité du médicament (ANSM) préconise de suivre les recommandations émises par le groupe GPCO-Uncancer et le RNPGx.

En avril 2018, la publication dans le « Bulletin du cancer » expose une mise au point des recommandations précédemment citées. (37)

En décembre 2018, un rapport officiel de l'INCa et de la HAS propose des recommandations et référentiels sur la « recherche de déficit en DPD en vue de prévenir certaines toxicités sévères survenant sous traitement comportant des FP » à partir d'une analyse critique de la littérature. (1) Il donne notamment des seuils d'interprétation de l'uracilémie et des modalités d'ajustement thérapeutique des FP.

Le 12 avril 2019, une note d'information de la direction générale de la santé souligne que la délivrance et l'administration d'une FP sont subordonnées à l'obtention du résultat de la recherche d'un déficit en DPD par mesure de l'uracilémie et que le médecin doit mentionner sur sa prescription qu'il a tenu compte de ce résultat.

Le 29 avril 2019, l'ANSM annonce qu'elle modifie les conditions de prescription et de délivrance du 5-FU et de la capécitabine, rendant ainsi obligatoire la recherche d'un déficit en DPD par uracilémie. (47)

## Travaux personnels

---

### I.3. Contexte au CHU de Limoges et objectifs de l'étude

Au CHU de Limoges, le dépistage du déficit en DPD par phénotypage est effectué systématiquement avant l'instauration d'un traitement par FP, depuis janvier 2019. Avant cette date, l'analyse était proposée au cas par cas par l'intermédiaire d'une sous-traitance au laboratoire de pharmacologie de l'Oncopole de Toulouse et antérieurement au Centre de Lutte Contre le Cancer (CLCC) Paul Papin d'Angers.

Si une hyperuracilémie ( $U \geq 16$  ng/mL) est retrouvée, le clinicien peut adapter la dose de FP afin d'éviter de potentielles toxicités à son patient et un génotypage est réalisé pour rechercher une variation de séquence potentiellement délétère du gène *DPYD*.

Nous nous sommes demandés, chez des patients qui avaient déjà reçu un protocole de chimiothérapie comprenant des FP avant l'obligation de dépistage du déficit en DPD, et qui avaient besoin d'un nouveau traitement par FP du fait d'une rechute de leur cancer, comment avaient été adaptées leurs doses suite au résultat du phénotypage DPD.

En effet, l'intérêt d'un dépistage du déficit en DPD chez des patients ayant déjà bien toléré un traitement par FP dans le passé peut être questionné : si le patient s'avère présenter un déficit, l'attitude du clinicien peut être différente : il peut décider de suivre les recommandations de l'HAS et de l'ANSM en appliquant une concession de dose au nouveau traitement tout en risquant un sous-dosage ou décider d'avoir une attitude pragmatique reposant sur l'expérience du traitement antérieur chez ce patient et donc conserver les doses précédemment administrées tout en risquant de potentiels effets indésirables.

C'est ainsi que nous avons décidé de mener cette étude dont les objectifs sont les suivants :

- Objectif principal : Évaluer l'association entre le statut enzymatique de la DPD et la survenue d'événements indésirables graves attribuables aux FP administrées à pleine dose (avant réalisation du dépistage).
- Objectifs secondaires :
  - Évaluer l'impact du résultat du dépistage sur la concession de dose de FP réalisée à la cure suivant le dépistage par rapport à la dose reçue à la première administration de FP (avant l'obligation de dépistage) ;
  - Identifier de façon rétrospective des facteurs pouvant expliquer une divergence entre la tolérance initiale (1<sup>er</sup> traitement, 1<sup>ère</sup> cure) aux FP et le statut déterminé à compter du dépistage ;
  - Identifier les discordances entre les résultats de phénotypage et génotypage.

### I.4. Méthode

#### I.4.1. Schéma de l'étude

Il s'agit d'une étude observationnelle, descriptive, rétrospective, de type cohorte monocentrique.

#### **I.4.2. Population de l'étude**

Nous avons sélectionné les patients pris en charge pour un cancer dans le service d'oncologie du CHU de Limoges, ayant débuté un traitement par FP (5-FU ou capécitabine) sans dépistage d'un déficit en DPD au préalable puis ayant bénéficié d'un dépistage après l'obligation réglementaire de 2019 dans l'optique d'un nouveau traitement par FP.

#### **I.4.3. Critères de non-inclusion**

Les patients non consentants (ayant signé une demande de non-utilisation des données médicales à des fins de recherche clinique) ont été écartés de notre recueil.

#### **I.4.4. Critères d'exclusion**

Sachant qu'un délai entre prélèvement et centrifugation supérieur à 1h30 peut influencer la valeur de l'uracilémie, il a été décidé d'exclure les patients avec ce critère.

Les patients n'ayant pas reçu de FP par voie intraveineuse (IV) ou orale ont été exclus.

#### **I.4.5. Recueil de données**

Pour le recueil, nous avons extrait à partir du logiciel Glims® les données des patients ayant bénéficié d'un dépistage du déficit en DPD via une mesure d'uracilémie à partir du 1<sup>er</sup> janvier 2019 jusqu'au 31 mai 2023. Nous avons croisé cette liste avec celle des patients qui avaient reçu au moins une cure de FP avant d'avoir eu ce dépistage à partir du logiciel Chimio®.

Ces extractions nous ont donné le nom, prénom, sexe et date de naissance du patient ainsi que la date et l'heure de prélèvement de l'échantillon de sang pour phénotypage, le délai entre prélèvement et centrifugation, la valeur d'uracilémie et le rapport UH2/U mesuré.

Ensuite, pour chaque patient, à partir des données des logiciels Chimio®, SIH-CHU® (Crossway) et Glims® nous avons pu relever :

- le type de cancer dont était atteint le patient ;
- le grade et le stade du cancer au moment du diagnostic ;
- la date de diagnostic du cancer ;
- la date de première rechute après traitement par FP ;
- la date de décès ;
- le nombre de cures de FP administrées au patient avant phénotypage DPD ;
- la date de première cure de FP avant et après phénotypage ;
- le pourcentage de dose administré à la première et à la dernière cure de FP avant phénotypage et celui administré à la première cure après phénotypage (100%, 75%, 50%, 25%, 0%), en distinguant dose bolus, dose diffuseur et dose voie orale selon le protocole de chimiothérapie suivi par le patient ;
- la survenue ou non d'effets indésirables graves (grade 3 ou 4) précoces (c'est-à-dire apparaissant après la première ou deuxième cure de chimiothérapie) attribuables aux FP ;
- l'âge du patient au moment de la première cure de FP avant phénotypage et au moment du prélèvement pour phénotypage ;
- le poids et la taille du patient au moment de la première cure de FP avant phénotypage et au moment du prélèvement pour phénotypage ;
- les valeurs biologiques suivantes au moment de la première cure de FP et au moment du prélèvement pour phénotypage : DFG (CKD-EPI), ASAT, ALAT, PAL,  $\gamma$ GT, bilirubinémie.

#### **I.4.6. Critères de jugement principaux**

- Proportion de patients ayant fait l'expérience d'au moins un effet indésirable grave précoce (EIGP) attribuable aux FP parmi ceux ayant une uracilémie  $\geq$  versus  $<$  16 ng/mL.
- Valeur moyenne d'uracilémie chez les patients avec versus sans EIGP attribuable aux FP, traités avant le dépistage.

#### **I.4.7. Critères de jugement secondaires**

- Différence (%) entre la dernière dose de FP prescrite avant et la première dose de FP prescrite après dépistage.
- Différence entre les valeurs de DFG, ASAT, ALAT,  $\gamma$ GT, PAL, bilirubinémie, IMC (indice de masse corporelle), et âge au moment de la première cure de FP et celles au moment du prélèvement pour phénotypage.
- Fréquence de discordance entre phénotypage ( $\geq$  16 ng/mL) et génotypage.

#### **I.4.8. Ethique**

Un dossier (résumé étude sur données - RC200) a été soumis au comité d'éthique de Limoges (Annexe 1) ainsi qu'un contrat d'engagement au respect de la méthodologie de référence MR004.

Une pseudonymisation du fichier de recueil de données a été effectuée par codage : une table de correspondance reliant le code patient à son identité complète dans le service d'oncologie a été mise en place.

#### **I.4.9. Analyse statistique**

L'analyse statistique a été réalisée à partir de la version 4.1.0 du logiciel R®.

Les données ont été décrites en nombre et pourcentages pour les variables catégorielles.

Les données ont été décrites en moyenne et écart-type pour les variables continues de distribution normale, et en médiane et intervalle interquartile en cas de distribution non normale.

Des tests statistiques paramétriques ont été utilisés pour l'analyse des données : tests de Fisher, tests de Student, tests du Chi2 ordinal.

### **I.5. Résultats**

#### **I.5.1. Caractéristiques de la population étudiée**

Au total, 100 patients ont été inclus dans notre étude. 6 patients ont été exclus car le délai entre leur prélèvement pour phénotypage et la centrifugation était supérieur à 1h30. 1 patient a été exclu car il avait reçu seulement une cure de 5-FU dans le cadre d'une chimiothérapie hyperthermique intra-péritonéale (CHIP) (Figure 13).

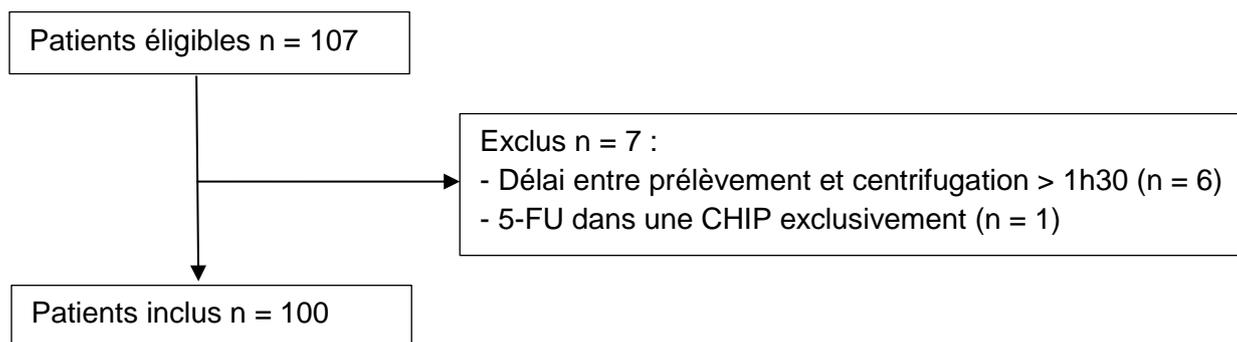


Figure 13 : Diagramme de flux de l'étude

Notre population se compose en majorité de patients de sexe féminin (71%).

47% des patients avaient un cancer du sein, 28% un cancer du côlon, 7% un cancer du rectum, 6% un cancer du pancréas, 5% un cancer ORL, 4% un cancer de l'œsophage, 1% un cancer de l'estomac, 1% un cancer de l'ampoule de Vater et 1% un cancer du duodénum.

Au diagnostic, 6,59% des patients présentaient un cancer de stade I, 30,77% un stade II, 28,57% un stade III et 34,07% un stade IV.

Pour les cancers du sein et du pancréas, 4,08% des patients étaient diagnostiqués au grade I, 51,02% au grade II et 44,9% au grade III.

97% des patients ont eu un premier traitement avec du 5-FU contre 3% avec de la capécitabine.

En moyenne, les patients ont reçu 11 cures de FP avant dépistage du déficit en DPD.

Après dépistage du déficit en DPD, 46% des patients ont reçu du 5-FU, 44% ont reçu de la capécitabine et 10% n'ont finalement pas eu de traitement à base de FP.

Au 31 mai 2023 (date de fin de notre recueil de données), 53% des patients étaient décédés. Parmi les patients sans déficit en DPD, 40 (50%) sont décédés et parmi les patients avec déficit partiel en DPD, 13 (65%) sont décédés.

### I.5.2. Uracilémie et rapport UH2/U

Comme le montre la figure 14, un patient sur cinq avait une uracilémie évocatrice d'un déficit en DPD. Aucun d'entre eux n'avait d'uracilémie suggérant un déficit complet.

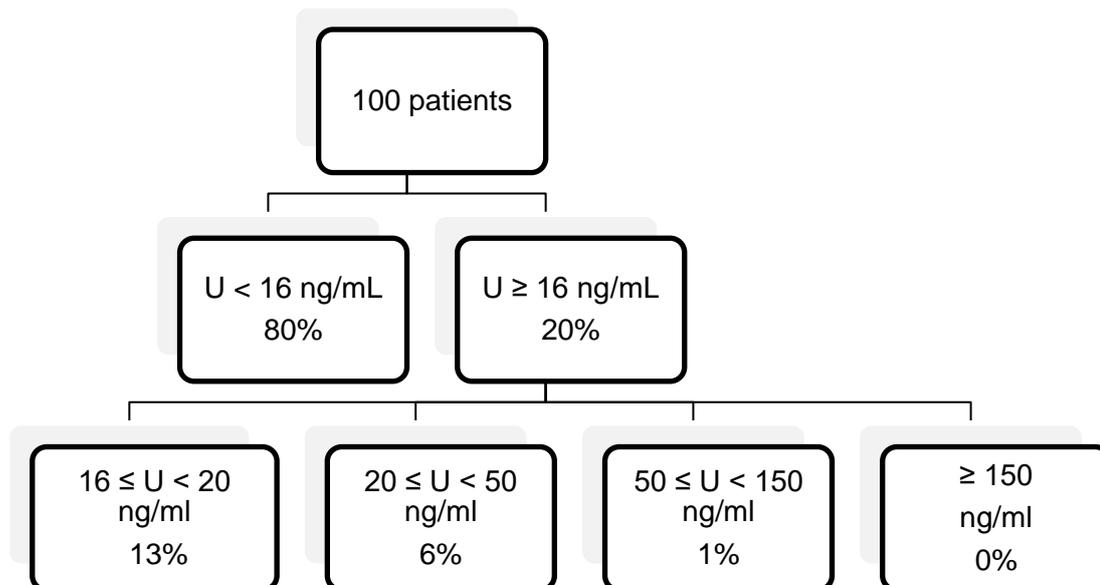


Figure 14 : Répartition des valeurs d'uracilémie en fonction des seuils de déficit (partiel :  $\geq 16$  ng/ml et complet  $\geq 150$  ng/ml) pour les patients inclus.

En moyenne, l'uracilémie mesurée chez ces patients était de  $12,81 \pm 7,81$  ng/mL. La médiane était de 10,93 ng/mL avec comme plus petite valeur d'uracilémie 3,87 ng/mL et comme valeur la plus élevée 62,38 ng/mL. (Figure 15)

Parmi les patients ayant une uracilémie  $< 16$  ng/mL, la moyenne d'uracilémie était de  $10,18 \pm 2,80$  et parmi les patients ayant une uracilémie  $\geq 16$  ng/mL la moyenne était de  $23,36 \pm 11,80$ .

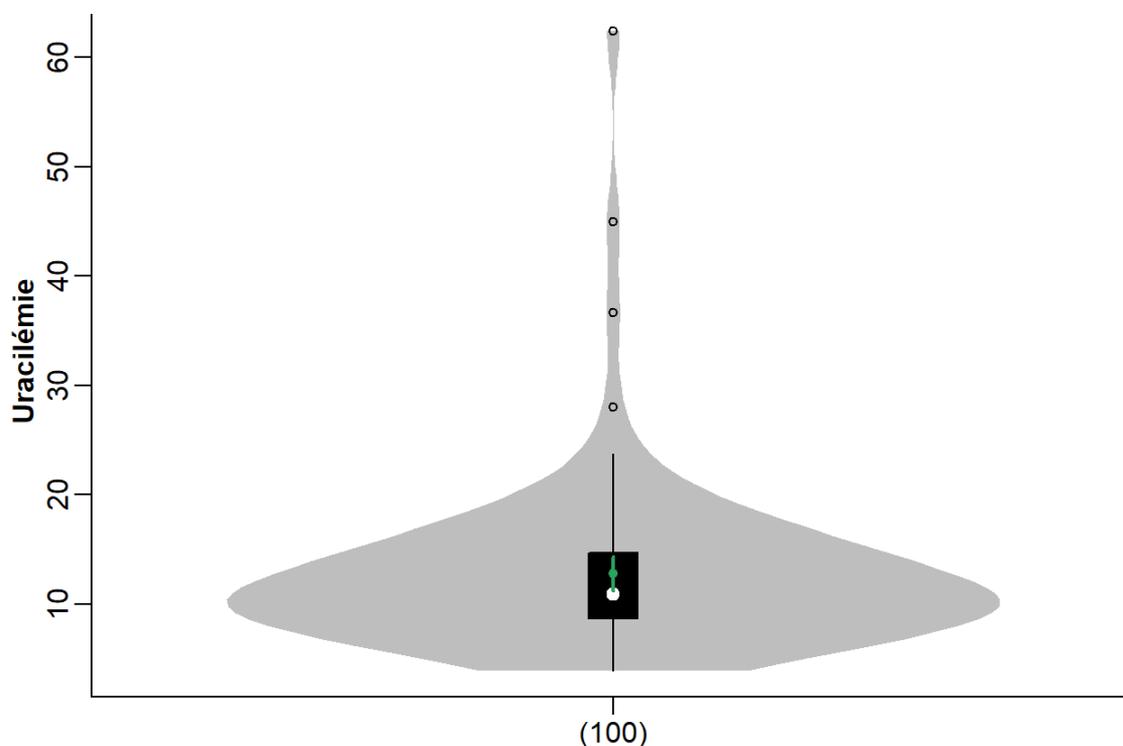


Figure 15 : Violin/Box plot de l'uracilémie (en ng/mL)

Légende : le point blanc représente la médiane, le rectangle noir l'intervalle inter-quartile ; le point vert la moyenne, le trait vert l'intervalle de confiance à 95%

13% des patients avaient un rapport UH2/U < 6, ce qui historiquement faisait évoquer un déficit en DPD.

En moyenne le rapport UH2/U chez les patients était de 10,70 +/- 4,60 ng/mL La médiane était de 10,52 ng/mL avec comme plus petite valeur d'UH2/U 0,74 ng/mL et comme valeur la plus élevée 24,61 ng/mL.

Parmi les patients ayant une uracilémie < 16 ng/mL, la moyenne du rapport UH2/U était de 11,49 +/- 4,08 ng/mL et parmi les patients ayant une uracilémie ≥ 16 ng/mL la moyenne était de 7,54 +/- 5,29.

Malgré un intervalle de confiance large (IC95% = 3,461-77,91), on retrouve une association significative entre l'uracilémie et le rapport UH2/U (OR = 14,852 ; p = 0). (Figure 16)

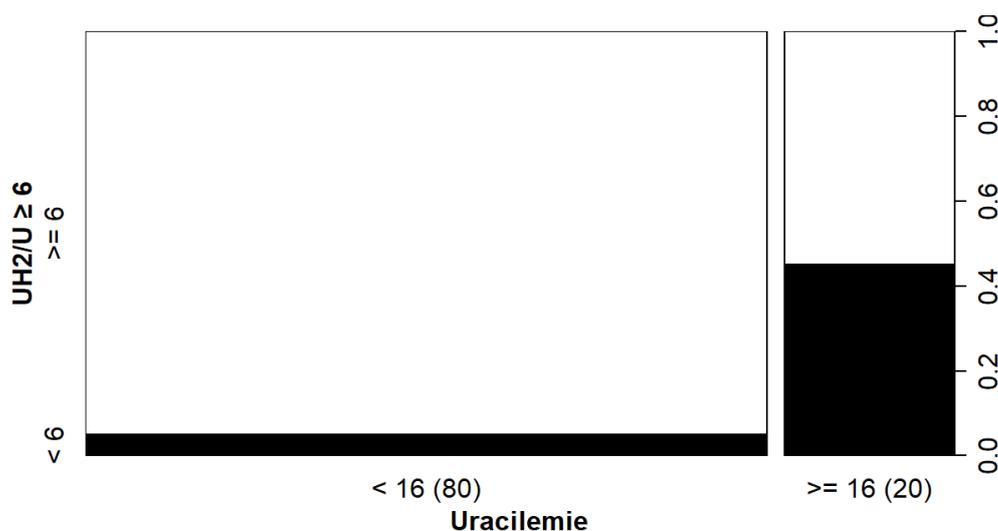


Figure 16 : Association entre l'uracilémie et le rapport UH2/U

### I.5.3. Association entre survenue d'effets indésirables graves précoces (EIGP) liés aux fluoropyrimidines et statut DPD

#### I.5.3.1. Analyse des EIGP survenus avant phénotypage

7% des patients ont présenté un EIGP de grade ≥ 3 suite à l'administration de FP pleine dose.

Les EIGP retrouvés sont :

- toxicité cutanéomuqueuse chez 2 patients
- toxicité digestive chez 1 patient
- toxicité hématologique chez 3 patients
- cardiotoxicité chez 1 patient

Parmi ces 7 patients avec EIGP, seuls 3 se sont avérés avoir une uracilémie ≥ 16 ng/ml.

Dans cette population, le fait d'avoir une uracilémie ≥ 16 ng/ml n'était pas significativement associé à la survenue d'un EIGP de grade ≥ 3 au premier traitement par FP (OR = 3,3 ; IC95% = 0,443-21,551 ; p = 0,141).

Les moyennes d'uracilémie plasmatique des patients avec et sans EIGP ne différaient pas significativement ( $t = 0,135$  ;  $df = 8,358$  ;  $p = 0,896$  ; IC95% de la différence = -4,557-5,128). (Tableau 3)

Tableau 3 : Répartition des patients selon la survenue ou non d'EIGP  $\geq$  grade 3 avant dépistage DPD et leur uracilémie

	U $\geq$ 16 ng/ml	U < 16 ng/ml
EIGP (U=12,55 +/- 5,15 ng/ml )	n = 3 (U1=17,56 ; U2=16,31 ; U3=17,91)	n = 4 (U1=14,1 ; U2=9,41 ; U3=6,19 ; U4 = 6,35)
Pas d'EIGP (U=12,83 +/- 8,00 ng/ml)	n = 17	n = 76

4% des patients ont présenté un EIGP de grade 4 suite à l'administration de FP pleine dose.

Parmi ces 4 patients, 3 se sont avérés avoir une uracilémie  $\geq$  16 ng/ml.

Dans cette population, le fait d'avoir une uracilémie  $\geq$  16 ng/ml était significativement associé à la survenue d'un EIGP de grade 4 au premier traitement par FP (OR = 13,414 ; IC95% = 1,009-737,053 ;  $p = 0,024$ ).

### I.5.3.2. Analyse des EIGP survenus après phénotypage

Sur le groupe de 100 patients, les données de 87 ont pu être exploitées. Parmi eux, 7 patients (8,05%) ont présenté un EIGP suite à l'administration de FP. Six de ces sept patients avec EIGP recevaient de la capécitabine (les autres étaient traités par 5-FU).

Les EIGP retrouvés sont :

- toxicité digestive chez 7 patients
- toxicité hématologique chez 2 patients

Parmi ces 7 patients, seulement 2 avaient une uracilémie  $\geq$  16 ng/ml.

Dans cette population, le fait d'avoir une uracilémie  $\geq$  16 ng/ml n'était pas significativement associé à la survenue d'un EIGP au premier traitement (post-phénotypage) par FP (OR = 2,24 avec IC95% = 0,192-15,786,  $p = 0,313$ ).

Les moyennes d'uracilémie plasmatique des patients avec et sans EIGP ne différaient pas significativement ( $t = -1,462$  ;  $df = 7,621$  ;  $p = 0,184$  ; IC95% de la différence = -9,838- 2,243). (Tableau 4)

Tableau 4 : Répartition des patients selon la survenue ou non d'EIGP  $\geq$  grade 3 après dépistage DPD et leur uracilémie

	U $\geq$ 16 ng/ml	U < 16 ng/ml
EIGP (U=15,93 +/-6,47 ng/ml )	n = 2 (U1=28,04 ; U2=19,94)	n = 5 (U1=14,56 ; U2=13,99 ; U3=10,33 ; U4 = 8,76 ; U5=15,9)
Pas d'EIGP (U=12,13 +/-7,82 ng/ml)	n = 12	n = 68

2 patients (2,3%) ont présenté un EIGP de grade 4 suite à l'administration de FP après phénotypage. Ces 2 patients avaient une uracilémie  $\geq$  16 ng/mL.

Dans cette population, le fait d'avoir une uracilémie  $\geq$  16 ng/ml était significativement associé à la survenue d'un EIGP de grade 4 au premier traitement par FP post phénotypage (OR =  $\infty$  ; IC95% = 1,016 -  $\infty$  ; p = 0,024).

#### I.5.4. Impact du résultat du dépistage sur la concession de dose de fluoropyrimidines

Nous avons comparé la dernière dose reçue avant connaissance du statut DPD à la première reçue avec notion du statut (quelque soit la FP administrée : 5-FU ou capécitabine). Ces données étaient exploitables pour 90 patients.

Dans 71% (n=64) des cas les doses étaient inchangées. Dans 19% (n=17) des cas, elles étaient diminuées. Dans 10% (n=9) des cas elles étaient augmentées.

L'évolution des doses de FP était significativement différente entre les patients avec hyperuracilémie versus sans hyperuracilémie (test du Chi2 ordinal : Z = 4,797 ; p = 0). (Figure 17)

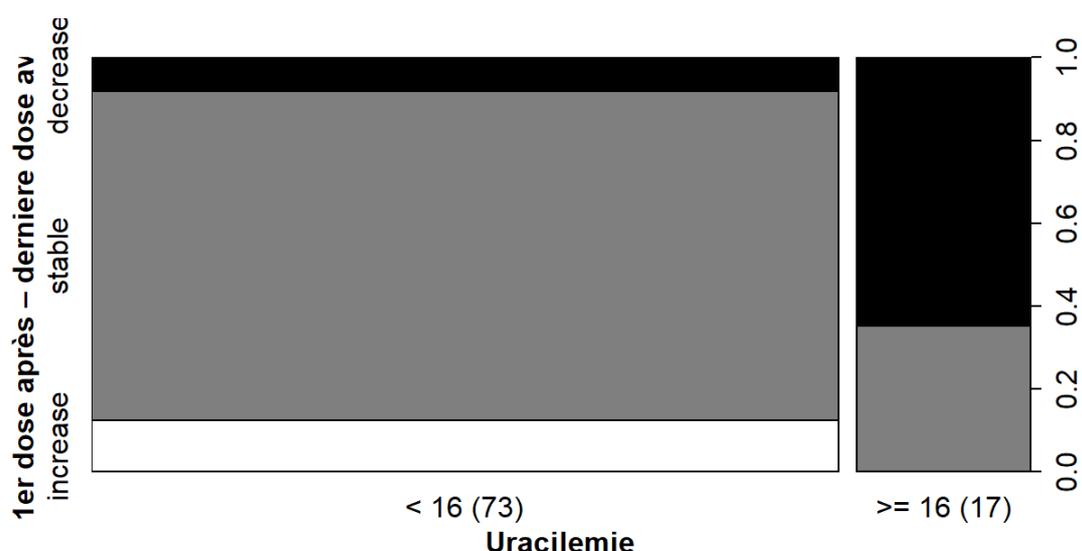


Figure 17 : Évolution des doses de FP (entre la dernière dose avant et la première dose après dépistage du déficit en DPD) en fonction de l'uracilémie

Parmi les patients n'ayant pas eu d'EIGP lors de leurs premières cures de FP, un phénotypage  $\geq 16$  ng/ml a mené à une diminution de dose chez 10 patients sur 15 (66,7%) et à une conservation des doses précédentes chez 5 patients sur 15 (33,3%) (mais les doses avaient déjà été précédemment diminuées chez 2 patients sur 5).

A la 2<sup>e</sup> cure post-phénotypage, malgré une bonne tolérance du traitement, on n'observe pas de réaugmentation des doses chez 6 patients sur 7 (85,7%). Au contraire même, pour un patient à qui le génotype *DPYD* est rendu muté, on observe une diminution supplémentaire de dose.

Parmi les patients ayant eu un EIGP lors de leurs premières cures de FP, un phénotypage  $\geq 16$  ng/mL a mené à une diminution de dose chez 1 patient sur 2 (50%) et à une conservation des doses précédentes chez 1 patient sur 2 (50%) (mais les doses avaient déjà été diminuées suite à l'EIGP).

Parmi les patients n'ayant pas eu d'EIGP lors de leurs premières cures de FP, un phénotypage  $< 16$  ng/mL a mené à une conservation des doses chez 57 patients sur 70 (81,4%), à une augmentation des doses chez 7 patients sur 70 (10%) et à une diminution des doses chez 6 patients sur 70 (8,6%).

Parmi les patients ayant eu un EIGP lors de leurs premières cures de FP, un phénotypage  $< 16$  ng/mL a mené à une réaugmentation des doses chez 2 patients sur 3 (66,7%), une conservation des doses chez 1 patient sur 3 (33,3%).

#### 1.5.4.1. Impact du résultat du dépistage sur la concession de dose de bolus de 5-FU

Dans 72,5% (n = 29) des cas les doses étaient inchangées. Dans 17,5% (n = 7) des cas, elles étaient augmentées. Dans 10% (n = 4) des cas elles étaient diminuées.

L'évolution des doses de 5-FU bolus était significativement différente entre les patients avec hyperuracilémie versus sans hyperuracilémie (test du Chi<sup>2</sup> ordinal : Z = 2,064 ; p = 0,039). (Figure 18)

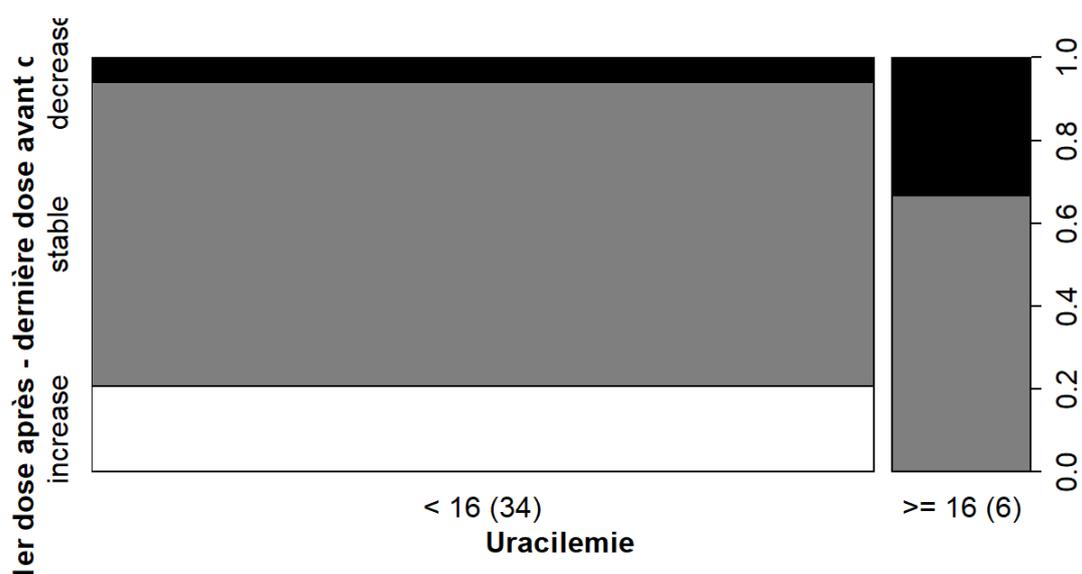


Figure 18 : Évolution des doses de 5-FU bolus (entre la dernière dose avant et la première dose après dépistage du déficit en DPD) en fonction de l'uracilémie

### I.5.4.2. Impact du résultat du dépistage sur la concession de dose de diffuseur de 5-FU

Dans 70% (n=28) des cas les doses étaient inchangées. Dans 17,5% (n=7) des cas, elles étaient diminuées. Dans 12,5% (n=5) des cas elles étaient diminuées.

L'évolution des doses de 5-FU diffuseur était significativement différente entre les patients avec hyperuracilémie versus sans hyperuracilémie (test du Chi2 ordinal :  $Z = 2,576$  ;  $p = 0,01$ ). (Figure 19)

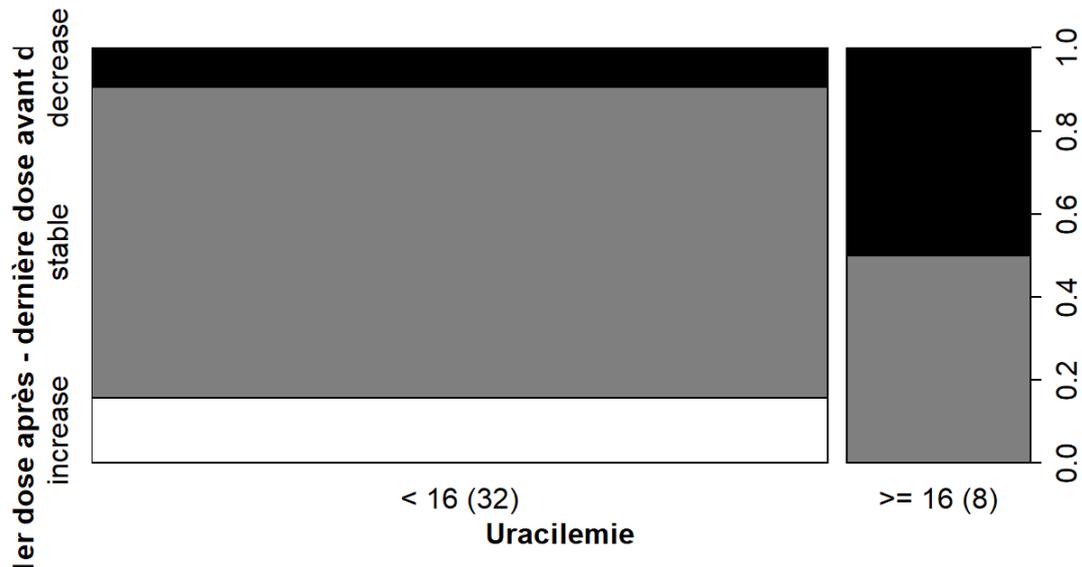


Figure 19 : Évolution des doses de 5-FU diffuseur (entre la dernière dose avant et la première dose après dépistage du déficit en DPD) en fonction de l'uracilémie

### I.5.4.3. Évolution des doses de capécitabine

Il n'a pas été possible de faire un test sur l'évolution des doses de capécitabine car seulement 3 patients avaient ce traitement avant dépistage du déficit en DPD.

### I.5.5. Facteurs pouvant influencer l'uracilémie

Le tableau suivant (Tableau 5) présente l'âge, l'IMC ainsi que les caractéristiques biologiques des patients étudiés lors du traitement initial avec FP (avant dépistage) et lors du prélèvement pour dépistage avec distinction des patients dont l'uracilémie était < ou  $\geq 16$  ng/ml.

On n'observe pas de différence significative des différents cofacteurs testés selon le statut DPD.

Tableau 5 : Valeurs des cofacteurs pouvant influencer la valeur d'uracilémie

Légende : avant = avant dépistage du déficit en DPD, au moment de la 1ère cure de FP ; après = au moment du prélèvement pour dépistage du déficit en DPD ; m = moyenne ; sd = écart-type

Variable		min	médiane	max	m (sd)	m (sd)	m (sd)	p test
					Tous (100)	U < 16 ng/ml (80)	U ≥ 16 ng/ml (20)	
<b>Age</b> (ans)	avant	33	62	85	61 (12)	62 (12)	58 (13)	0,162
	après	36	68	87	65 (12)	66 (12)	64 (12)	0,479
<b>IMC</b> (kg/m <sup>2</sup> )	avant	17,4	26,0	37,0	26,1 (4,8)	26,1 (4,9)	25,8 (4,7)	0,797
	après	17,3	24,2	40,0	25,4 (5,3)	25,3 (5,3)	26,0 (5,47)	0,596
<b>DFG</b> (mL/min/1,73m <sup>2</sup> )	avant	48,3	93,2	135,7	91,1 (17,1)	91,5 (16,8)	88,9 (18,9)	0,607
	après	32,2	86,4	136,1	83,4 (20,8)	83,5 (20,1)	83,1 (24,0)	0,930
<b>ASAT</b> (UI/L)	avant	9	19	73	23 (13)	21 (11)	27 (18)	0,160
	après	10	25	191	37 (35)	35 (31)	47 (47)	0,180
<b>ALAT</b> (UI/L)	avant	1	19	123	27 (26)	24 (22)	31 (34)	0,410
	après	9	21	249	32 (36)	31 (31)	39 (53)	0,390
<b>PAL</b> (UI/L)	avant	37	78	574	105 (89)	96 (50)	127 (144)	0,319
	après	41	104	1361	173 (203)	161 (204)	223 (192)	0,236
<b>γGT</b> (UI/L)	avant	13	36	480	72 (95)	74 (96)	68 (96)	0,863
	après	10	71	2238	220 (378)	193 (361)	323 (434)	0,196
<b>Bilirubinémie</b> (μmol/L)	avant	2	5,25	24,9	6,72 (4,56)	5,51 (2,73)	9,67 (6,63)	0,009
	après	1,71	6,6	62,5	8,74 (8,13)	8,68 (8,76)	8,96 (5,16)	0,894

### I.5.6. Facteurs pouvant influencer l'uracilémie et expliquer une divergence entre tolérance initiale et statut DPD (Annexe 2)

La moyenne d'évolution (entre 1<sup>er</sup> traitement par FP et dépistage) de chaque cofacteur a été testée par rapport à 0 (pas d'évolution) avec un test de Student avec correction de Welch pour les groupes « discordants » : « EIGP et U < 16 ng/mL » et « Pas d'EIGP et U ≥ 16 ng/mL ».

Le tableau 6 présente les résultats des tests pour chaque paramètre.

L'évolution de la moyenne d'âge est significative.

L'évolution de la moyenne des autres cofacteurs n'est pas significative.

Tableau 6 : Résultats des tests de Student (t) sur la moyenne d'évolution (m) de différents cofacteurs dans les groupes « discordants ». df = degré de liberté, IC95% = intervalle de confiance à 95%

Cofacteur	Groupe discordant	m	t	df	IC95%	p
<b>Age</b>	EIGP et U < 16	0,013	3,998	3	0,003-0,023	0,028
	Pas d'EIGP et U ≥ 16	0,053	4,868	16	0,03-0,077	0
<b>IMC</b>	EIGP et U < 16	-0,029	-0,0645	3	-0,172-0,114	0,565
	Pas d'EIGP et U ≥ 16	0,003	0,349	16	-0,017-0,024	0,732

<b>DFG</b>	EIGP et U < 16	0	0,009	3	-0,174-0,175	0,993
	Pas d'EIGP et U ≥ 16	-0,03	-0,711	11	-0,123-0,063	0,492
<b>ASAT</b>	EIGP et U < 16	0,269	4,177	2	-0,008-0,547	0,053
	Pas d'EIGP et U ≥ 16	0,178	1,248	8	-0,15-0,506	0,247
<b>ALAT</b>	EIGP et U < 16	0,314	3,281	2	-0,098-0,725	0,082
	Pas d'EIGP et U ≥ 16	0,115	0,578	8	-0,343-0,572	0,579
<b>PAL</b>	EIGP et U < 16	0,167	3,361	3	0,009-0,325	0,044
	Pas d'EIGP et U ≥ 16	0,46	1,758	8	-0,143-1,063	0,117
<b>γGT</b>	EIGP et U < 16	0,071	1,008	3	-0,153-0,295	0,388
	Pas d'EIGP et U ≥ 16	0,338	2,354	8	0,007-0,669	0,046
<b>Bilirubinémie</b>	EIGP et U < 16	0,126	1,255	3	-0,193-0,445	0,298
	Pas d'EIGP et U ≥ 16	-0,038	-0,377	7	-0,277-0,201	0,717

### I.5.7. Discordances entre phénotypage et génotypage

Parmi les 20 patients dont l'uracilémie était  $\geq 16$  ng/mL, 16 ont bénéficié d'un génotypage.

Le génotypage n'a pas été réalisé par le laboratoire pour les 4 autres patients car des valeurs très proches de 16 ng/mL étaient retrouvées.

Parmi ces 16 patients, une variation de séquence délétère du gène *DPYD* a été retrouvée à l'état hétérozygote chez 4 patients (25%). Le taux de discordance entre phénotypage et génotypage dans cet échantillon de 20 patients était donc de 75%.

Les variants retrouvés étaient le rs67376798 (c.2846A>T ; p.D949V) pour 3 des 4 patients et un variant caractéristique de l'haplotype B3 pour 1 patient (rs115349832 ; c.959-51T>C). Le score génotypique des patients était similaire : 1,5 pour une normale à 2. Il amenait à un conseil de concession de dose de 25%.

Au final, bien que l'ensemble de la population n'ait pas été génotypé, il apparaît que la fréquence de patients porteur d'un variant *DPYD* délétères était *a minima* de 4%, ce qui est conforme aux données de la littérature.

### I.6. Discussion

Dans notre étude, 20% des patients avaient une uracilémie  $\geq 16$  ng/mL. D'après l'enquête INCa-HAS (1) menée auprès de sept laboratoires français, parmi 38862 patients ayant bénéficié d'une mesure d'uracilémie, 9,4% avaient une valeur  $\geq 16$  ng/mL et dans l'étude de Callon et al. (27), 12,7% présentaient une hyperuracilémie. Le chiffre élevé retrouvé peut être expliqué par le fait que 6 patients ayant une uracilémie < 16 ng/mL ont été exclus du recueil (délai prélèvement-centrifugation > 1h30) et que 4 patients avec uracilémie  $\geq 16$  ng/mL ont été ajoutés sur la base de l'historique Cytos® (logiciel antérieur à Chimio® au CHU de Limoges).

Le génotypage venait étayer le diagnostic de déficit partiel en DPD pour 4% des patients de l'étude. Ce chiffre est similaire à ceux retrouvés dans la littérature, à savoir 3 à 5% des Caucasiens. (38) Une discordance importante de 75% a donc été observée entre le phénotypage et le génotypage réalisé en complément pour ces patients déficitaires. Pour les patients ayant bénéficié de l'analyse génétique entre 2019 et 2020, la discordance peut s'expliquer par la faible sensibilité du génotypage restreint à l'analyse des 4 variants les plus communément associés au déficit en DPD. Depuis 2020, le laboratoire propose un séquençage complet des 23 exons du gène DPYD permettant d'identifier d'éventuels autres variants délétères du gène. Cette approche de séquençage devra être évaluée pour savoir si elle diminue effectivement la discordance observée. Un autre facteur explicatif de la discordance pourrait être la moins bonne spécificité du phénotypage. Le phénotypage a l'avantage de capturer l'ensemble de la variabilité d'activité de l'enzyme DPD que l'origine soit génétique ou non. Néanmoins, le seuil de 16 ng/ml fait encore aujourd'hui l'objet de discussions. Plusieurs pays européens comme les Pays-Bas sont réfractaires à l'usage du phénotypage, arguant que le contrôle des paramètres pré-analytiques est trop complexe. Dans notre étude nous avons exclu les patients pour lesquels un délai de plus de 1h30 a été constaté entre prélèvement et traitement pré-analytique de l'échantillon. Cependant, le laboratoire n'imposait pas le renseignement systématique de ce délai en 2019, amenant à des données non renseignées dans notre étude. Enfin, il est à noter que le seuil de 1h30 a été abaissé à 1h. Ce paramètre pourrait expliquer certaines discordances.

Notre étude révèle une association significative entre uracilémie classée en fonction du seuil de 16 ng/ml et les valeurs du rapport UH2/U catégorisé en supérieur et inférieur à 6 (OR = 14,852 avec IC95% = 3,461-77,91 ; p = 0). Cette association attendue (plus l'uracilémie est forte, plus le rapport est bas) laisse penser que le rapport peut être utilisé lors de l'interprétation biologique d'un dépistage. Dans cette étude nous nous sommes néanmoins limités à l'analyse de la survenue d'EIGP en fonction de la valeur d'uracilémie, sans tenir compte du rapport. L'exploration de l'intérêt du rapport devra faire l'objet d'une étude ultérieure.

Parmi les 100 patients de l'étude, 7% ont présenté un EIGP suite à l'administration de FP pleine dose. Le peu d'EIGP relevés peut être expliqué par le caractère rétrospectif de ce travail avec un recueil reposant essentiellement sur les informations saisies par les médecins dans les logiciels Chimio® et Crossway®, qui sont souvent succinctes et non exhaustives.

L'étude de 2017 menée sur 550 patients par Meulendjiks et al. (48) a montré une corrélation claire entre les taux d'uracile  $\geq 16$  ng/mL et une toxicité sévère précoce aux FP, et l'étude de 2006 de Boisdron-Celle et al. (25) a rapporté une corrélation de la valeur d'uracilémie avec le grade de toxicité. Contrairement à ces publications, et comme l'étude de 2022 dirigée par de With et al. (49) nous n'avons pas été en mesure d'établir une association significative entre la survenue d'EIGP attribuables aux FP et le statut DPD retrouvé par la suite. En revanche, tout comme l'étude de 2017 d'Etienne-Grimaldi et al. (50) nous avons remarqué que l'association devient significative vis-à-vis de la survenue de toxicités de grade 4 lorsque l'uracilémie est  $\geq 16$  (OR = 13,414 ; IC95% = 1,009-737,053 ; p = 0,024). Du fait de notre petit échantillon de patient, un manque de puissance apparaît sur ce test avec un intervalle de confiance très large.

A notre connaissance, cette étude est la première à s'intéresser à l'impact du dépistage du déficit en DPD chez des patients ayant reçu un traitement par FP avant obligation du dépistage.

Nous avons mis en évidence une tendance forte des cliniciens à diminuer les doses de FP suite à un résultat d'uracilémie  $\geq 16$  ng/mL malgré une bonne tolérance aux précédentes cures de FP : 2/3 des patients n'ayant pas eu d'EIGP se voyant tout de même réduire leur dose dès lors que l'uracilémie était  $\geq 16$  ng/mL. Les prescripteurs, au moment d'opter pour une diminution de dose au vu du statut DPD de leur patient, n'avaient peut-être pas connaissance de l'information de tolérance ou non de leur patient lors d'un traitement par FP, plusieurs mois voire années auparavant. Le biologiste de son côté ne disposait pas de ces antécédents non plus, l'amenant à conseiller une réduction posologique. Ces situations de patients traités avant obligation de dépistage sont amenées à disparaître mais montrent l'importance du dialogue clinico-biologique.

Il apparaît dans notre travail que contrairement aux recommandations qui préconisent une réaugmentation des doses si la tolérance est optimale aux premières cures, les patients restent dans la grande majorité des cas (85,7%) avec leur réduction de dose sur la suite de leur traitement. Une plus large proportion de patients pourrait donc potentiellement avoir été sous-dosés en FP suite à la systématisation du dépistage. Il semble important de rappeler comme cela a été fait dans un message de la Direction Générale de la Santé datant du 22 septembre 2023 « *qu'un réajustement thérapeutique doit être envisagé dès le deuxième cycle de chimiothérapie en fonction de la tolérance au traitement et/ou du suivi thérapeutique pharmacologique s'il est disponible* ».

Le cas d'un patient a également attiré notre attention. Une hyperuracilémie à 23,5 ng/ml est retrouvée, suggérant un déficit partiel. Malgré une bonne tolérance lors d'un traitement précédent par FP, sa dose de 5-FU bolus a été réduite de 50% à la première cure. En parallèle, un génotypage a été réalisé et a retrouvé un variant délétère du gène *DPYD* à l'état hétérozygote (score génotypique à 1,5) étayant le déficit mais incitant à une concession de seulement 25%. La concession de dose a néanmoins été portée sur des critères cliniques à 70% à la deuxième cure.

Cette étude montre donc que le dépistage systématique d'un déficit en DPD, conçu pour éviter une toxicité grave chez des patients déficitaires pourrait conduire à un excès de prudence avec une potentielle sous-exposition aux FP, et donc possiblement à une moindre efficacité du traitement anticancéreux chez certains patients. Elle encourage également à plus d'échanges entre le laboratoire et les cliniciens.

Une uracilémie  $< 16$  ng/ml chez des patients n'ayant pas eu d'EIGP lors de leurs premières cures de FP a cependant permis d'augmenter les doses chez 10% de ces patients.

Comme dans la récente étude de Callon et al. (27) nous avons souhaité déterminer si certains cofacteurs comme l'âge, l'IMC, le DFG, les marqueurs de fonctions hépatiques (ASAT, ALAT, PAL,  $\gamma$ GT ou encore bilirubinémie) pouvaient impacter la valeur d'uracilémie mesurée. Nous n'avons pas trouvé de différence de valeurs selon le statut DPD ce qui peut potentiellement s'expliquer par la faible qualité des données utilisées (données manquantes, analyses non centralisées, etc.).

Pour aller plus loin, nous avons voulu voir si ces cofacteurs pouvaient expliquer la divergence entre la tolérance initiale au traitement par FP et le statut DPD retrouvé par la suite. Excepté l'âge pour lequel une évolution significative a été mise en évidence dans les groupes « EIGP avec  $U < 16$  » et « pas d'EIGP avec  $U \geq 16$  », les tests réalisés sur les autres cofacteurs n'ont pas montré d'évolution significative. L'âge ne peut cependant pas à lui seul expliquer la discordance observée car quels que soient les groupes (même les non discordants : « pas

d'EIGP avec  $U < 16$  » et « EIGP avec  $U \geq 16$  »), on retrouve une différence d'âge du fait que les patients ont vieilli entre leur premier traitement par FP et leur phénotypage réalisé plusieurs années après suite à une rechute de leur cancer.

Deux cas de patients dont la divergence entre tolérance initiale et statut DPD pourrait être expliquée par des cofacteurs biologiques ont été néanmoins retenus :

- Un patient ayant bien toléré un premier traitement par FP avec à ce moment-là un DFG à 84 mL/min/1,73m<sup>2</sup>, a été dépisté 6 ans plus tard déficitaire partiel avec une uracilémie à 16,5 ng/mL (mais sans variant de *DPYD* retrouvé) et un DFG estimé à 34,3 mL/min/1,73m<sup>2</sup>. On peut se demander si la valeur d'uracilémie a pu être influencée par cette insuffisance rénale.

- Un autre patient ayant également bien toléré un premier traitement par FP avec à ce moment-là une bonne fonction hépatique a été dépisté 4 ans plus tard déficitaire partiel avec une uracilémie à 36,6 ng/ml (mais sans variant de *DPYD* retrouvé) et une cytolysé hépatique importante : ASAT à 191 (VN<38), ALAT à 249 (VN<42), PAL à 705 (VN 40-129) et  $\gamma$ GT à 1249 (VN10-71) UI/L. On peut se demander si la valeur d'uracilémie a pu être influencée par cette cytolysé.

## Conclusion

---

Nos résultats ne permettent pas de conclure que le dépistage du déficit en DPD aurait permis de prédire les effets indésirables de grade  $\geq 3$  suite à l'administration de FP pleine dose mais nous ont tout de même montré qu'une hyperuracilémie aurait pu permettre d'anticiper ceux de grade 4. Ceci nous conforte dans le fait que le dépistage du déficit en DPD s'avère important et doit être maintenu, comme l'obligation nationale le soutient. Il a pour but premier d'éviter les toxicités les plus sévères et les décès toxiques.

Le taux élevé de discordance entre les résultats du phénotypage et ceux du génotypage encourage à maintenir la réalisation d'un génotypage si une hyperuracilémie est retrouvée (pratique habituelle au CHU de Limoges). Si aucune variation de séquence délétère du gène *DPYD* est détectée et que le patient a bien toléré ses premières cures de FP, il est souhaitable que le clinicien réaugmente les doses de FP afin d'éviter un sous-dosage qui entraînerait une perte de chance pour le patient.

La majorité des dépistages de notre étude se situait entre 2019 et 2020, c'est-à-dire au début de l'obligation de dépistage du déficit en DPD. Une tendance à la prudence a été mise en évidence à ce moment-là et un résultat d'uracilémie  $\geq 16$  ng/mL menait souvent à une réduction de dose sur la totalité du traitement. Aujourd'hui, après resensibilisation des cliniciens, il serait intéressant d'étudier en prospectif les pratiques concernant l'adaptation des doses de FP en cas de statut DPD déficitaire après bonne tolérance aux premières cures de FP.

Au CHU de Limoges, le STP est très peu demandé par les cliniciens. Dans les cas d'hyperuracilémie où une concession de dose est faite, il serait utile d'étudier l'exposition de ces patients aux FP.

## Références bibliographiques

---

1. recherche\_dun\_deficit\_en\_dihydropyrimidine\_deshydrogenase\_visant\_a\_prevenir\_certaines\_toxicites\_severes\_associees\_aux\_traite.pdf [Internet]. [cité 8 sept 2023]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2018-12/recherche\\_dun\\_deficit\\_en\\_dihydropyrimidine\\_deshydrogenase\\_visant\\_a\\_prevenir\\_certaines\\_toxicites\\_severes\\_associees\\_aux\\_traite.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2018-12/recherche_dun_deficit_en_dihydropyrimidine_deshydrogenase_visant_a_prevenir_certaines_toxicites_severes_associees_aux_traite.pdf)
2. PubChem. Fluorouracil [Internet]. [cité 7 sept 2023]. Disponible sur: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/3385>
3. PharmGKB [Internet]. [cité 7 sept 2023]. Fluoropyrimidine Pathway, Pharmacodynamics. Disponible sur: <https://www.pharmgkb.org/pathway/PA165291507>
4. Humeniuk R, Menon LG, Mishra PJ, Gorlick R, Sowers R, Rode W, et al. Decreased levels of UMP kinase as a mechanism of fluoropyrimidine resistance. *Mol Cancer Ther*. 13 mai 2009;8(5):1037-44.
5. Lemaitre F, Goirand F, Launay M, Chatelut E, Boyer JC, Evrard A, et al. Suivi thérapeutique pharmacologique du 5-fluorouracile : mise au point et recommandations du groupe STP-PT de la SFPT et du GPCO-Unicancer. *Bull Cancer (Paris)*. sept 2018;105(9):790-803.
6. Résumé des Caractéristiques du Produit [Internet]. [cité 7 sept 2023]. Disponible sur: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0357633.htm>
7. Cancers\_digestifs\_-\_V\_decembre\_2013\_-\_definitif.pdf [Internet]. [cité 8 sept 2023]. Disponible sur: [https://onconormandie.fr/wp-content/uploads/2017/05/Cancers\\_digestifs\\_-\\_V\\_decembre\\_2013\\_-\\_definitif.pdf](https://onconormandie.fr/wp-content/uploads/2017/05/Cancers_digestifs_-_V_decembre_2013_-_definitif.pdf)
8. Thésaurus-régional-harmonisé-des-protocoles-de-chimiothérapie-Carcinomes-épidermoïdes-de-VADS.pdf [Internet]. [cité 8 sept 2023]. Disponible sur: <https://onconormandie.fr/wp-content/uploads/2019/04/Th%C3%A9saurus-r%C3%A9gional-harmonis%C3%A9-des-protocoles-de-chimioth%C3%A9rapie-Carcinomes-%C3%A9pidermo%C3%AFdes-de-VADS.pdf>
9. Thésaurus régional harmonisé des protocoles de chimiothérapie.
10. PubChem. Capecitabine [Internet]. [cité 17 sept 2023]. Disponible sur: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/60953>
11. Timmers L, Swart EL, Boons CC, Mangnus D, van de Ven PM, Peters GJ, et al. The use of capecitabine in daily practice: a study on adherence and patients' experiences. *Patient Prefer Adherence*. 19 oct 2012;6:741-8.
12. Résumé des Caractéristiques du Produit [Internet]. [cité 18 sept 2023]. Disponible sur: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0360521.htm>
13. Morel A, Boisdron-Celle M, Fey L, Soulie P, Craipeau MC, Traore S, et al. Clinical relevance of different dihydropyrimidine dehydrogenase gene single nucleotide polymorphisms on 5-fluorouracil tolerance. *Mol Cancer Ther*. 22 nov 2006;5(11):2895-904.

14. Mercier C, Ciccolini J. Profiling Dihydropyrimidine Dehydrogenase Deficiency in Patients with Cancer Undergoing 5-Fluorouracil/Capecitabine Therapy. *Clin Colorectal Cancer*. nov 2006;6(4):288-96.
15. Twelves C, Wong A, Nowacki MP, Abt M, Burris H, Carrato A, et al. Capecitabine as adjuvant treatment for stage III colon cancer. *N Engl J Med*. 30 juin 2005;352(26):2696-704.
16. Meta-Analysis Group In Cancer, Lévy E, Piedbois P, Buyse M, Pignon JP, Rougier P, et al. Toxicity of fluorouracil in patients with advanced colorectal cancer: effect of administration schedule and prognostic factors. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. nov 1998;16(11):3537-41.
17. Meulendijks D, Henricks LM, Sonke GS, Deenen MJ, Froehlich TK, Amstutz U, et al. Clinical relevance of DPYD variants c.1679T>G, c.1236G>A/HapB3, and c.1601G>A as predictors of severe fluoropyrimidine-associated toxicity: a systematic review and meta-analysis of individual patient data. *Lancet Oncol*. déc 2015;16(16):1639-50.
18. Hoff PM, Ansari R, Batist G, Cox J, Kocha W, Kuperminc M, et al. Comparison of oral capecitabine versus intravenous fluorouracil plus leucovorin as first-line treatment in 605 patients with metastatic colorectal cancer: results of a randomized phase III study. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 15 avr 2001;19(8):2282-92.
19. Cheung WY, Renfro LA, Kerr D, de Gramont A, Saltz LB, Grothey A, et al. Determinants of Early Mortality Among 37,568 Patients With Colon Cancer Who Participated in 25 Clinical Trials From the Adjuvant Colon Cancer Endpoints Database. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 10 avr 2016;34(11):1182-9.
20. Kuilenburg ABP van, Meijer J, Tanck MWT, Dobritsch D, Zoetekouw L, Dekkers LL, et al. Phenotypic and clinical implications of variants in the dihydropyrimidine dehydrogenase gene. *Biochim Biophys Acta BBA - Mol Basis Dis*. 1 avr 2016;1862(4):754-62.
21. van Kuilenburg ABP, Meinsma R, Zonnenberg BA, Zoetekouw L, Baas F, Matsuda K, et al. Dihydropyrimidinase deficiency and severe 5-fluorouracil toxicity. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res*. 1 oct 2003;9(12):4363-7.
22. Harris BE, Song R, Soong SJ, Diasio RB. Relationship between dihydropyrimidine dehydrogenase activity and plasma 5-fluorouracil levels with evidence for circadian variation of enzyme activity and plasma drug levels in cancer patients receiving 5-fluorouracil by protracted continuous infusion. *Cancer Res*. 1 janv 1990;50(1):197-201.
23. Jacobs BAW, Rosing H, de Vries N, Meulendijks D, Henricks LM, Schellens JHM, et al. Development and validation of a rapid and sensitive UPLC-MS/MS method for determination of uracil and dihydrouracil in human plasma. *J Pharm Biomed Anal*. 15 juill 2016;126:75-82.
24. Gamelin E, Boisdron-Celle M, Larra F, Robert J. A Simple Chromatographic Method for the Analysis of Pyrimidines and their Dihydrogenated Metabolites. *J Liq Chromatogr Relat Technol*. 1 nov 1997;20(19):3155-72.
25. Boisdron-Celle M, Remaud G, Traore S, Poirier AL, Gamelin L, Morel A, et al. 5-Fluorouracil-related severe toxicity: a comparison of different methods for the pretherapeutic detection of dihydropyrimidine dehydrogenase deficiency. *Cancer Lett*. 8 mai 2007;249(2):271-82.

26. Etienne-Grimaldi MC, Le Guellec CB, Boyer JC, Chatelut E, Evrard A, Lorient MA, et al. Prevention of 5-fluorouracil-induced early severe toxicity by pre-therapeutic dihydropyrimidine dehydrogenase deficiency screening: The multiparametric approach is not convincing. *Semin Oncol.* avr 2017;44(2):159-60.
27. Callon S, Brugel M, Botsen D, Royer B, Slimano F, Feliu C, et al. Renal impairment and abnormal liver function tests in pre-therapeutic phenotype-based DPD deficiency screening using uracilemia: a comprehensive population-based study in 1138 patients. *Ther Adv Med Oncol.* 10 janv 2023;15:17588359221148536.
28. Narjoz C, Nadour Z, Zaanani A, Taieb J, Lorient MA, Pallet N. Screening for dihydropyrimidine dehydrogenase deficiency by measuring uracilemia in chronic kidney disease patients is associated with a high rate of false positives. *Clin Chim Acta Int J Clin Chem.* 15 mars 2023;543:117326.
29. Royer B, Launay M, Ciccolini J, Derain L, Parant F, Thomas F, et al. Impact of renal impairment on dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD) phenotyping. *ESMO Open.* juin 2023;8(3):101577.
30. Carriat L, Quaranta S, Solas C, Rony M, Ciccolini J. Renal impairment and DPD testing: Watch out for false-positive results! *Br J Clin Pharmacol.* nov 2022;88(11):4928-32.
31. Gaible C, Narjoz C, Lorient MA, Roueff S, Pallet N. Pretherapeutic screening for Dihydropyrimidine dehydrogenase deficiency in measuring uracilemia in dialysis patients leads to a high rate of falsely positive results. *Cancer Chemother Pharmacol.* déc 2021;88(6):1049-53.
32. Launay M, Guitton J, Balluet R, Moreau A, Phelip JM, Tholance Y, et al. Clinical considerations for DPD deficiency testing in advanced cancer patients: tumor lysis syndrome should be considered as a major interference. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol.* août 2022;33(8):850-2.
33. Thomas F, Maillard M, Launay M, Tron C, Etienne-Grimaldi MC, Gautier-Veyret E, et al. Artificial increase of uracilemia during fluoropyrimidine treatment can lead to DPD deficiency misinterpretation. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol.* juin 2021;32(6):810-1.
34. Henricks LM, Jacobs BAW, Meulendijks D, Pluim D, van den Broek D, de Vries N, et al. Food-effect study on uracil and dihydrouracil plasma levels as marker for dihydropyrimidine dehydrogenase activity in human volunteers. *Br J Clin Pharmacol.* déc 2018;84(12):2761-9.
35. Jiang H, Lu J, Ji J. Circadian rhythm of dihydrouracil/uracil ratios in biological fluids: a potential biomarker for dihydropyrimidine dehydrogenase levels. *Br J Pharmacol.* févr 2004;141(4):616-23.
36. Capiou S, Van Landschoot A, Reyns T, Stepman H. Pre-analytical considerations for the analysis of uracil and 5,6-dihydrouracil in heparin plasma. *Clin Chem Lab Med.* 26 avr 2022;60(5):e112-5.
37. Lorient MA, Ciccolini J, Thomas F, Barin-Le-Guellec C, Royer B, Milano G, et al. Dépistage du déficit en dihydropyrimidine déshydrogénase (DPD) et sécurisation des chimiothérapies à base de fluoropyrimidines : mise au point et recommandations nationales du GPCO-Unicancer et du RNPx. *Bull Cancer (Paris).* 1 avr 2018;105(4):397-407.

38. Henricks LM, Lunenburg CATC, de Man FM, Meulendijks D, Frederix GWJ, Kienhuis E, et al. DPYD genotype-guided dose individualisation of fluoropyrimidine therapy in patients with cancer: a prospective safety analysis. *Lancet Oncol.* 1 nov 2018;19(11):1459-67.
39. Deenen MJ, Meulendijks D, Cats A, Sechterberger MK, Severens JL, Boot H, et al. Upfront Genotyping of DPYD\*2A to Individualize Fluoropyrimidine Therapy: A Safety and Cost Analysis. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 20 janv 2016;34(3):227-34.
40. Meulendijks D, Cats A, Beijnen JH, Schellens JHM. Improving safety of fluoropyrimidine chemotherapy by individualizing treatment based on dihydropyrimidine dehydrogenase activity - Ready for clinical practice? *Cancer Treat Rev.* nov 2016;50:23-34.
41. Amstutz U, Henricks LM, Offer SM, Barbarino J, Schellens JHM, Swen JJ, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) Guideline for Dihydropyrimidine Dehydrogenase Genotype and Fluoropyrimidine Dosing: 2017 Update. *Clin Pharmacol Ther.* févr 2018;103(2):210-6.
42. Gamelin E, Boisdron-Celle M, Guérin-Meyer V, Delva R, Lortholary A, Genevieve F, et al. Correlation between uracil and dihydrouracil plasma ratio, fluorouracil (5-FU) pharmacokinetic parameters, and tolerance in patients with advanced colorectal cancer: A potential interest for predicting 5-FU toxicity and determining optimal 5-FU dosage. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* avr 1999;17(4):1105.
43. Braiteh FS, Salamone SJ, Li Y, Courtney JB, Duda M, Diamond S, et al. Pharmacokinetic (PK)-guided optimization of 5-fluorouracil (5FU) exposure in colorectal cancer (CRC) patients: U.S.-based clinical practices experience. *J Clin Oncol.* 20 mai 2014;32(15\_suppl):3574-3574.
44. Lemaitre F, Goirand F, Launay M, Chatelut E, Boyer JC, Evrard A, et al. [5-fluorouracil therapeutic drug monitoring: Update and recommendations of the STP-PT group of the SFPT and the GPCO-Uncancer]. *Bull Cancer (Paris).* sept 2018;105(9):790-803.
45. Dolat M, Macaire P, Goirand F, Vincent J, Hennequin A, Palmier R, et al. Association of 5-FU Therapeutic Drug Monitoring to DPD Phenotype Assessment May Reduce 5-FU Under-Exposure. *Pharmaceuticals.* 23 nov 2020;13(11):416.
46. [guidelines\\_gpc-unicancer\\_dpd\\_et\\_fluoropyrimidines.pdf](https://recherche.unicancer.fr/wp-content/uploads/sites/2/2021/11/guidelines_gpc-unicancer_dpd_et_fluoropyrimidines.pdf) [Internet]. [cité 17 sept 2023]. Disponible sur: [https://recherche.unicancer.fr/wp-content/uploads/sites/2/2021/11/guidelines\\_gpc-unicancer\\_dpd\\_et\\_fluoropyrimidines.pdf](https://recherche.unicancer.fr/wp-content/uploads/sites/2/2021/11/guidelines_gpc-unicancer_dpd_et_fluoropyrimidines.pdf)
47. ANSM [Internet]. [cité 20 sept 2023]. Actualité - Chimiothérapies à base de 5-FU ou capécitabine : recherche obligatoire du déficit en DPD avant tout traitement. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/actualites/chimiotherapies-a-base-de-5-fu-ou-capecitabine-recherche-obligatoire-du-deficit-en-dpd-avant-tout-traitement>
48. Meulendijks D, Henricks LM, Jacobs BAW, Aliev A, Deenen MJ, de Vries N, et al. Pretreatment serum uracil concentration as a predictor of severe and fatal fluoropyrimidine-associated toxicity. *Br J Cancer.* 23 mai 2017;116(11):1415-24.
49. de With M, Knikman J, de Man FM, Lunenburg CATC, Henricks LM, van Kuilenburg ABP, et al. Dihydropyrimidine Dehydrogenase Phenotyping Using Pretreatment Uracil: A Note of Caution Based on a Large Prospective Clinical Study. *Clin Pharmacol Ther.* juill 2022;112(1):62-8.

50. Etienne-Grimaldi MC, Boyer JC, Beroud C, Mbatchi L, van Kuilenburg A, Bobin-Dubigeon C, et al. New advances in DPYD genotype and risk of severe toxicity under capecitabine. PLoS ONE. 8 mai 2017;12(5):e0175998.

## Annexes

---

Annexe 1. Résumé étude sur données – RC200 .....	57
Annexe 2. Evolution de divers cofacteurs selon l'apparition d'EIGP et le statut DPD .....	68

## Annexe 1. Résumé étude sur données – RC200

RESUME D'UNE RECHERCHE, ETUDE ET EVALUATION DANS LE DOMAINE DE  
LA SANTE N'IMPLIQUANT PAS LA PERSONNE HUMAINE

<b>GESTIONNAIRE SOLLICITE</b>	CHU de Limoges 2 avenue Martin Luther King, 87042 Limoges Cedex
<b>PROJET</b>	<b>Acronyme :</b> DPD/FP
	<b>Titre complet :</b> Étude rétrospective d'impact du dépistage du déficit en dihydropyrimidine déshydrogénase (DPD) chez les patients ayant initié un traitement par fluoropyridimines (FP) avant la date d'obligation réglementaire.
<b>PORTEUR DU PROJET</b>	<p>▶ Etude réalisée dans le cadre d'un parcours de formation (étudiant, thèse, mémoire...) :</p> <p style="padding-left: 40px;">Non <input type="checkbox"/></p> <p style="padding-left: 40px;">Oui <input checked="" type="checkbox"/> → Date de soutenance prévue : 10/2023</p> <p>▶ Publication prévue :</p> <p style="padding-left: 40px;">Non <input type="checkbox"/></p> <p style="padding-left: 40px;">Oui <input checked="" type="checkbox"/> → Date :  _ _ - _ _ - _ _ _ _ </p> <p>▶ Etude mono-service <input type="checkbox"/></p> <p>▶ Etude multi-service et/ou multicentrique <input checked="" type="checkbox"/> (PUI et services d'oncologie médicale, et de pharmacologie, toxicologie et pharmacovigilance)</p>
<b>FINALITE DE LA RECHERCHE</b>	<input checked="" type="checkbox"/> Biologie <input checked="" type="checkbox"/> Médecine <input type="checkbox"/> Santé publique <input type="checkbox"/> Sciences humaines <input type="checkbox"/> Sciences sociales <input type="checkbox"/> Autre (à préciser).....
<b>TYPE DE RECHERCHE / OBJECTIFS / INTERET POUR LA SANTE PUBLIQUE</b>	<p><input checked="" type="checkbox"/> <b>Cohorte</b> : Groupe d'individus définis et composés initialement, présentant des caractéristiques communes (par exemple, condition, année de naissance), examinés ou suivis sur une période donnée :</p> <p style="padding-left: 40px;"><input type="checkbox"/> Fixe      <input type="checkbox"/> Dynamique</p> <p style="padding-left: 40px;"><input type="checkbox"/> Prospective   <input checked="" type="checkbox"/> Rétrospective</p> <p><input type="checkbox"/> <b>Contrôle de cas</b> : Groupe d'individus présentant des caractéristiques spécifiques (par exemple, conditions ou expositions) par rapport aux groupes présentant des caractéristiques différentes, mais par ailleurs similaires.</p> <p><input type="checkbox"/> <b>Cas seul</b> : Groupe unique d'individus présentant des caractéristiques spécifiques.</p> <p><input type="checkbox"/> <b>Crossover de cas</b> : Caractéristiques du cas immédiatement avant l'apparition de la maladie (parfois appelée période de risque) par rapport aux caractéristiques du même cas à un moment antérieur (c'est-à-dire, période de contrôle).</p> <p><input type="checkbox"/> <b>Études écologiques ou communautaires</b>: populations définies géographiquement, telles que pays ou régions d'un pays, comparées à une variété de mesures environnementales (par exemple, intensité de la pollution atmosphérique, heures d'ensoleillement) et / ou globales non réductibles aux caractéristiques individuelles (par exemple, système de santé, lois ou politiques, revenu médian, apport moyen en graisses, taux de maladie).</p> <p><input type="checkbox"/> <b>Basée sur la famille</b> : Études menées auprès de membres de la famille, telles que des études génétiques au sein de familles ou des études jumelles et des études sur le milieu familial.</p>

	<p><u>Décrire les retombées de la recherche et son intérêt pour la santé publique</u></p> <p>La France a été le premier pays européen à rendre obligatoire la recherche du dépistage en dihydropyrimidine déshydrogénase (DPD) avant tout traitement par fluoropyrimidines (FP) dans l'objectif d'éviter la survenue de décès toxique chez les patients déficitaires complets. Le seuil d'uracilémie de 150 ng/ml définit un déficit complet et amène à une contre-indication définitive des FP. Cependant entre 16 ng/mL et 150 ng/ml d'uracilémie (statut déficitaire partiel), il n'existe pas de recommandation uniforme de concession de dose à appliquer. Cette étude permettra d'identifier les situations de discordances et d'en évaluer l'impact. Elle pourrait également permettre d'améliorer les pratiques voir de proposer des recommandations.</p>
<p><b>TRAITEMENTS – STRATEGIES – PROCEDURES – SCHEMA DE LA RECHERCHE</b></p>	<p><u>Décrire brièvement la démarche prévue</u></p> <p>Recueil de données du dossier médical de patients ayant été traités par fluoropyrimidines dans le service d'oncologie médicale du CHU de Limoges et ayant bénéficié d'un dépistage de déficit en DPD : âge, sexe, poids, taille, IMC, type de cancer, stade, grade, date de diagnostic, date de début de traitement par fluoropyrimidine (5-FU ou Capécitabine), date de première récurrence, date de décès, nombre de cures de fluoropyrimidines, nombre de mois de traitement par fluoropyrimidines, effets indésirables de grade III ou IV, dose prescrite avant et après recherche de déficit en DPD, valeurs mesurées d'uracile (U) et de dihydrouracile (UH2), valeur calculée du rapport UH2/U, délai observé entre prélèvement pour dosage U et UH2 et décantation du prélèvement, estimation de la fonction rénale (DFG), marqueurs de fonction hépatique (ASAT, ALAT, yGT, bilirubinémie, phosphatases alcalines).</p> <p>Pour les patients ayant une uracilémie &gt; 16 ng/ml, si une exploration génétique a été réalisée, recueil des variants identifiés sur le gène DPYD.</p> <p><u>Description des principales caractéristiques de la recherche par des termes standards selon le type de recherche (étude comparative, descriptive...) :</u></p> <p>Etude descriptive, rétrospective</p>

		Nom, Prénom	Titre(s)	Adresse professionnelle, Téléphone
<b>LISTE DES INTERVENANTS CONCERNES PAR CETTE RECHERCHE</b>	Personne qui réalise la recherche (porteur du projet)	Caroline Calderon	Interne en Pharmacie	CHU de Limoges Laboratoire de pharmacologie, toxicologie et pharmacovigilance 2 avenue Martin Luther King, 87042 Limoges Cedex
	Personnes qui dirigent et surveillent la recherche (SENIOR si jeune chercheur)	Pr Nicolas Picard	PU-PH	CHU de Limoges Laboratoire de pharmacologie, toxicologie et pharmacovigilance 2 avenue Martin Luther King, 87042 Limoges Cedex
		Dr Gaëlle Maillan	PH	CHU de Limoges Pharmacie à usage intérieure 2 avenue Martin Luther King, 87042 Limoges Cedex
		Dr Elise Deluche	MCU-PH	CHU de Limoges Service d'oncologie médicale 2 avenue Martin Luther King, 87042 Limoges Cedex
	Méthodologiste	Caroline Calderon	Interne en Pharmacie	CHU de Limoges Laboratoire de pharmacologie, toxicologie et pharmacovigilance 2 avenue Martin Luther King, 87042 Limoges Cedex
	Biostatisticien pressenti pour l'analyse des données	Antoine Humeau	Biostatisticien	CHU de Limoges Laboratoire de pharmacologie, toxicologie et pharmacovigilance 2 avenue Martin Luther King, 87042 Limoges Cedex 05 55 05 61 40
	Datamanager	Alexandre Garnier	Ingénieur	CHU de Limoges Laboratoire de pharmacologie, toxicologie et pharmacovigilance 2 avenue Martin Luther King, 87042 Limoges Cedex 05 55 05 61 40

<p><b>JUSTIFICATION / CONTEXTE / HYPOTHESE / OBJECTIFS ET CRITERES DE JUGEMENT</b></p>	<p><u>Justification / Contexte (données de la littérature scientifique, pathologie, domaine d'étude) :</u></p> <p>Les fluoropyrimidines (FP), dont le 5-fluorouracile (5-FU) et son promédicament oral, la capécitabine, sont des traitements majeurs des cancers digestifs, du sein et ORL, aux stades précoces et avancés.</p> <p>La toxicité liée aux FP est souvent attribuée à la déficience de l'enzyme dihydropyrimidine déshydrogénase (DPD), qui est responsable de la quasi-totalité de leur catabolisme. La DPD est codée par le gène DPYD sur le chromosome 22 et s'exprime principalement dans le foie.</p> <p>Un déficit partiel en DPD est présent chez 3 à 5 % des Caucasiens, tandis qu'un déficit complet en DPD est plus rare (prévalence estimée de 0,01 à 0,1 %). Les patients présentant un déficit partiel ou complet en DPD sont exposés à un risque d'effets indésirables graves en raison de l'accumulation de FP. Les effets indésirables les plus fréquemment liés à un déficit en DPD sont des hématotoxicités (neutropénie, thrombocytopénie, anémie), des toxicités digestives (diarrhées, nausées, vomissements), des neurotoxicités, des mucites, des événements cutanés (syndrome pied-main) apparaissant plutôt lors du premier cycle de traitement.</p> <p>L'identification d'un déficit en DPD est basée sur le phénotypage (mesure directe ou indirecte de l'activité enzymatique) ou le génotypage (détection d'un polymorphisme inactivant sur le gène DPYD). Malgré l'absence de validation prospective, des seuils ont été définis pour identifier les patients présentant un déficit en DPD. Une concentration d'uracile (uracilémie) supérieure à 150 ng/mL indique un déficit complet en DPD qui contre-indique l'utilisation de FP. Lorsqu'elle se situe entre 16 et 150 ng/mL, le déficit est considéré comme partiel et la dose initiale de FP peut être réduite (les recommandations précisent que le niveau de concession de dose à appliquer est à décider dans le cadre d'un dialogue clinico-biologique).</p> <p>La sensibilité du phénotypage peut être faussée dans des situations cliniques telles que la dialyse, l'insuffisance rénale, l'insuffisance hépatique, le syndrome de lyse tumorale ou le non-respect des contraintes pré-analytiques (temps entre prélèvement et centrifugation &gt;1h30).</p> <p>Le génotypage actuel de la DPD ne détecte que quatre variants (*2A, *13, p.D949V et HapB3) et peut manquer des variants pathogènes rares qui codent potentiellement pour une protéine défectueuse.</p> <p>La France a été le premier pays européen à rendre obligatoire la recherche du dépistage en DPD avant tout traitement par fluoropyrimidines dans l'objectif d'éviter la survenue de décès toxique chez les patients déficitaires complets en avril 2019 [ANSM : Chimiothérapies à base de 5-FU ou capécitabine : recherche obligatoire du déficit en DPD avant tout traitement]. En 2018, cette recherche avait fait l'objet d'une recommandation de la part de l'ANSM [MARS] et d'une recommandation émise conjointement par l'Inca et la HAS [Recherche de déficit en dihydropyrimidine déshydrogénase en vue de prévenir certaines toxicités sévères survenant sous traitement comportant des fluoropyrimidines].</p>
--	---

Avant avril 2019, des patients ont pu être traités sans recherche de déficit en DPD. L'objectif de cette étude est d'analyser la proportion des patients ayant bien toléré le traitement à pleine dose malgré une uracilémie (U)  $\geq 16$  ng/ml mesuré à partir d'avril 2019 (donc identifiés comme ayant un déficit en DPD après le début du traitement) et celle de ceux ayant mal toléré le traitement à pleine dose alors que la mesure d'uracilémie ne mettait en évidence aucun déficit (U < 16 ng/ml).

Par ailleurs cette étude va permettre d'évaluer l'impact d'un dépistage réalisé postérieurement au début du traitement en fonction de la tolérance observée aux premières cures.

Pour les patients identifiés comme déficitaires *a posteriori*, cette étude va évaluer l'intérêt de l'analyse génétique par séquençage du gène de la DPD (DPYD) proposée en routine.

Hypothèse(s) de la recherche :

Il existe une association entre statut déficitaire en DPD et effets indésirables graves précoces (survenant lors des premières cures de FP).

Les prescripteurs ont tendance à diminuer les doses suite à un résultat d'U  $\geq 16$  ng/mL.

	Objectif	Critère de jugement
Principal	Évaluer l'association entre le statut enzymatique de la DPD et la survenue d'événements indésirables graves précoces (EIGP) liés à l'administration de FP administrées à pleine dose	Proportion de patients ayant fait au moins un EIGP attribuable aux FP parmi ceux ayant une uracilémie $\geq$ versus < 16 ng/mL Valeurs moyennes d'uracilémie chez les patients avec versus sans effets indésirables attribuables aux fluoropyrimidines (FP), traités avant le dépistage.
Secondaire 1	Évaluer l'impact du résultat du dépistage sur la concession de dose de FP réalisée à la cure suivant le dépistage par rapport à la dose reçue à la première administration de FP (avant l'obligation de dépistage).	Différence (%) entre la 1 <sup>ère</sup> dose de FP prescrite avant et la 1 <sup>ère</sup> dose de FP prescrite après dépistage

	<p><b>Secondaire 2</b></p> <p>Identifier de façon rétrospective des facteurs pouvant expliquer une divergence entre la tolérance initiale (1<sup>er</sup> traitement, 1<sup>ère</sup> cure) aux FP et le statut déterminé à compter d'avril 2019.</p>	<p>Différence entre les valeurs de DFG (ml/min), des activités ASAT/ALAT/yGT/PAL, de bilirubinémie, d'IMC, et d'âge au moment du 1<sup>er</sup> traitement (1<sup>ère</sup> cure) et celles au moment du dépistage de statut.</p>																													
	<p><b>Secondaire 3</b></p> <p>Identifier les discordances entre les résultats de phénotypage et génotypage</p>	<p>Taux de discordance entre phénotypage (<math>\geq 16</math> ng/mL) et génotypage</p>																													
<b>RECRUTEMENT DES PARTICIPANTS</b>	<p>Nombre de données patients à recueillir : 20          Nombre de sujets nécessaires : environ 100 patients (étude descriptive portant sur l'entièreté des patients concernés par les critères d'inclusion).</p>																														
	<p><u>Modalités d'information de la recherche aux participants :</u></p> <p>► Possibilité d'informer le participant :  <input checked="" type="checkbox"/> Oui : RC-DS-055  <input type="checkbox"/> Non</p> <p>► Prévu / souhait pour cette recherche :  <input type="checkbox"/> Consentement écrit  <input checked="" type="checkbox"/> Formulaire de non-opposition</p>																														
	<p><u>Critères d'éligibilité (bien préciser les périodes de suivi de patients ; la durée de la période de recueil des données : mars 2023 – septembre 2023)</u></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Critère d'inclusion</th> <th>Critère de non-inclusion</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1</td> <td>Patients ayant débuté un traitement par FP avant le 29/04/2019</td> <td>Délai entre prélèvement pour mesure d'uracilémie supérieur à 1h30</td> </tr> <tr> <td>2</td> <td>Patient ayant bénéficié d'un dépistage de déficit en DPD entre le 29/04/2019 et le 31/05/2023</td> <td>Patient s'opposant à l'utilisation de ses données personnelles</td> </tr> <tr> <td>3</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>4</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>5</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>6</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>7</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>8</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>9</td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table>			Critère d'inclusion	Critère de non-inclusion	1	Patients ayant débuté un traitement par FP avant le 29/04/2019	Délai entre prélèvement pour mesure d'uracilémie supérieur à 1h30	2	Patient ayant bénéficié d'un dépistage de déficit en DPD entre le 29/04/2019 et le 31/05/2023	Patient s'opposant à l'utilisation de ses données personnelles	3			4			5			6			7			8			9	
	Critère d'inclusion	Critère de non-inclusion																													
1	Patients ayant débuté un traitement par FP avant le 29/04/2019	Délai entre prélèvement pour mesure d'uracilémie supérieur à 1h30																													
2	Patient ayant bénéficié d'un dépistage de déficit en DPD entre le 29/04/2019 et le 31/05/2023	Patient s'opposant à l'utilisation de ses données personnelles																													
3																															
4																															
5																															
6																															
7																															
8																															
9																															
<b>ANALYSE STATISTIQUE DES DONNEES</b>	<p><u>Décrire les méthodes à utiliser</u></p> <p>L'analyse statistique sera réalisée à partir du logiciel R®.</p>																														

	<p>Les données seront décrites en nombre et pourcentages pour les variables catégorielles.</p> <p>Les données seront décrites en moyenne et écart-type pour les variables continues de distribution normale, et en médiane et intervalle interquartile en cas de distribution non normale.</p> <p>Des tests statistiques paramétriques seront utilisés pour l'analyse des données : test de Student, Chi2...</p>
<p><b>BIBLIOGRAPHIE</b></p>	<p><u>Citer les références bibliographiques ayant contribué à l'élaboration de ce projet de recherche</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- RCP 5-FU et Capécitabine</li> <li>- Recommandations et référentiels HAS-INCa de décembre 2018 : <a href="https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2018-12/recherche_dun_deficit_en_dihydropyrimidine_deshydrogenase_visant_a_prevenir_certaines_toxicites_severes_associees_aux_traite.pdf">https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2018-12/recherche_dun_deficit_en_dihydropyrimidine_deshydrogenase_visant_a_prevenir_certaines_toxicites_severes_associees_aux_traite.pdf</a></li> <li>- Callon S, Brugel M, Botsen D, Royer B, Slimano F, Feliu C, et al. Renal impairment and abnormal liver function tests in pre-therapeutic phenotype-based DPD deficiency screening using uracilemia: a comprehensive population-based study in 1138 patients. Ther Adv Med Oncol. 10 janv 2023;15:17588359221148536</li> <li>- Meulendijks D, Henricks LM, Jacobs BAW, Aliev A, Deenen MJ, de Vries N, et al. Pretreatment serum uracil concentration as a predictor of severe and fatal fluoropyrimidine-associated toxicity. Br J Cancer. 23 mai 2017;116(11):1415-24</li> <li>- Boisdron-Celle M, Remaud G, Traore S, Poirier AL, Gamelin L, Morel A, et al. 5-Fluorouracil-related severe toxicity: a comparison of different methods for the pretherapeutic detection of dihydropyrimidine dehydrogenase deficiency. Cancer Lett. 8 mai 2007;249(2):271-82</li> <li>- de With M, Knikman J, de Man FM, Lunenburg CATC, Henricks LM, van Kuilenburg ABP, et al. Dihydropyrimidine Dehydrogenase Phenotyping Using Pretreatment Uracil: A Note of Caution Based on a Large Prospective Clinical Study. Clin Pharmacol Ther. juill 2022;112(1):62-8</li> <li>- Etienne-Grimaldi MC, Boyer JC, Beroud C, Mbatchi L, van Kuilenburg A, Bobin-Dubigeon C, et al. New advances in DPYD genotype and risk of severe toxicity under capecitabine. PLoS ONE. 8 mai 2017;12(5):e0175998</li> </ul>
<p><b>NATURE DES DONNEES A RECUEILLIR</b></p>	<p><u>Données collectées concernant les patients</u></p> <p><input checked="" type="checkbox"/> Identification : âge ou date de naissance (mois et année de naissance, voire jour de naissance si ce dernier est nécessaire à la réalisation d'une recherche impliquant des personnes âgées de moins de deux ans), lieu de naissance, sexe, pays et département de résidence; numéro d'ordre ou code alphanumérique à l'exclusion des nom(s), prénom(s) et du numéro d'inscription au répertoire national d'identification des personnes physiques.</p>

Santé : les données strictement nécessaires à la réalisation de la recherche et relatives à la santé de la personne qui s'y prête (par exemple: poids, taille, thérapie suivie dans le cadre de la recherche et concomitante, résultats d'examens, résultats issus d'analyse d'échantillons biologiques, imagerie médicale, données relatives aux effets et événements indésirables, antécédents personnels ou familiaux, maladies ou événements associés, données relatives à un état de santé susceptible d'influencer les résultats ou de rendre impossible la participation en application de contre-indications médicales).

Images : photographie et/ou vidéo et/ou enregistrements vocaux ne permettant pas l'identification des personnes concernées par la recherche (par exemple avec masquage du visage, des yeux, des signes distinctifs) et recueillies dans des conditions conformes aux dispositions applicables en matière de droit à l'image et de droit à la voix.

Dates relatives à la conduite de la recherche (notamment la date d'inclusion et les dates de visites ou de recueil des données).

Origine ethnique

Données génétiques strictement nécessaires pour répondre aux objectifs ou finalités de la recherche, ne pouvant en aucun cas être utilisées aux fins d'identification ou de ré-identification des personnes, et dont le traitement s'effectue dans les conditions suivantes:

Réutilisation de données génétiques, obtenues dans le cadre de la prise en charge médicale ou lors d'une recherche antérieure selon les dispositions législatives applicables alors en vigueur ou, – réalisation d'un examen des caractéristiques génétiques selon les conditions prévues au premier alinéa de l'article L.1131-1-1 du CSP

Réalisation d'un examen des caractéristiques génétiques selon les conditions prévues au premier alinéa de l'article L.1131-1-1 du CSP

Situation familiale

Niveau de formation (par exemple, primaire, secondaire, supérieur)

Catégorie socio-professionnelle (par exemple, les catégories INSEE)

Vie professionnelle : profession actuelle, historique, chômage, trajets et déplacements professionnels, expositions professionnelles).

Régime d'affiliation à la sécurité sociale (à l'exclusion du numéro d'inscription au répertoire national d'identification des personnes physiques), assurance complémentaire (mutuelle, assurance privée).

Participation à d'autres recherches ou études en vue de s'assurer du respect des critères d'inclusion

Déplacements (vers le lieu de soin ou de la recherche : mode, durée, distance)

Consommation de tabac, alcool, drogues

Habitudes de vie et comportements : par ex. dépendance (seul, en institution, autonome, grabataire), assistance (aide-ménagère, familiale), exercice physique (intensité, fréquence, durée), régime et comportement alimentaire, loisirs

Mode de vie : par exemple urbain, semi-urbain, nomade, sédentaire ; habitat (maison particulière ou immeuble, étage, ascenseur, etc.)

	<p><input type="checkbox"/> Vie sexuelle</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> Statut vital lorsque cette information figure dans le document source ou est connue du professionnel intervenant dans la recherche</p> <p><input type="checkbox"/> Remboursement des frais engagés par la personne concernée, liés à la recherche</p> <p><input type="checkbox"/> Echelle de qualité de vie ou autres informations sur la qualité de vie de la personne.</p> <p><input type="checkbox"/> Autre(s) à préciser.....</p> <hr/> <p><b><u>Données collectées concernant les professionnels de santé intervenant dans la recherche</u></b> (si concerné):</p> <p><input type="checkbox"/> Identification : nom, prénom(s), sexe, adresse, coordonnées professionnelles postales, électroniques et téléphoniques, coordonnées bancaires</p> <p><input type="checkbox"/> Formation – diplôme(s)</p> <p><input type="checkbox"/> Vie professionnelle (notamment cursus professionnel, mode et type d'exercice, éléments nécessaires à l'évaluation des connaissances dont ils disposent pour réaliser la recherche)</p> <p><input type="checkbox"/> Numéro d'identification dans le Répertoire partagé des professionnels de santé, le cas échéant</p> <p><input type="checkbox"/> Montant des indemnités et rémunérations perçues</p> <p><input type="checkbox"/> Participation à d'autres recherches ou études</p> <p><input type="checkbox"/> Historique des accès et des connexions aux données médicales des personnes participant à une recherche</p> <p><input type="checkbox"/> Autre(s) à préciser.....</p>
<p><b>ORIGINE DES DONNEES</b></p>	<p><input type="checkbox"/> Recherche, études ou évaluations nécessitant un traitement des données depuis des bases de la plateforme Health Data Hub</p> <p><input type="checkbox"/> Recherche, études ou évaluations nécessitant un traitement des données depuis des bases médico- administratives, notamment celles du SNDS et de ses composantes</p> <p><input type="checkbox"/> Recherche nécessitant un appariement par le responsable de traitement entre les données déjà existantes d'un même individu issues de plusieurs centres participants</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> Recherche nécessitant la réutilisation de données déjà présentes dans les dossiers médicaux :</p> <p style="padding-left: 20px;"><input type="checkbox"/> Dossier médical papier</p> <p style="padding-left: 20px;"><input checked="" type="checkbox"/> Dossier médical électronique (à préciser) : logiciels Crossway, Chimio, Glims</p> <p><input type="checkbox"/> Autre (à préciser) : .....</p>

<p>MODE DE RECUEIL DES DONNEES</p>	<p><input type="checkbox"/> Support papier <input checked="" type="checkbox"/> Support électronique</p> <p><i>Lieu d'hébergement de la base des données recueillies (à préciser):</i> Serveur du CHU de Limoges : recherche BDB</p>								
<p>DUREE PREVUE DE CONSERVATION DES DONNEES AUX FINS DU PROJET</p>	<p><i>Si possible, estimer séparément les durées de : sélection + traitement et analyse des données + archivage ( _ _ _ _  mois)</i></p> <p>Sélection - 3 mois pour récupérer les données électroniques du dossier médical (logiciels CROSSWAY et CHIMIO pour les données cliniques et GLIMS pour les données de laboratoire) - 1 mois pour analyser la base – archivage 2 ans après la dernière publication de l'étude pour pouvoir répondre aux questions éventuelles des reviewers.</p> <p><i>Modalités de protection de leur confidentialité (à préciser) :</i> Pseudonymisation par codage – tables de correspondance reliant le code patient à son identité complète dans le service d'oncologie</p>								
<p>TRANSFERT DES DONNEES</p>	<p>▶ Le transfert de données est prévu :</p> <p style="text-align: center;"><input type="checkbox"/> en France <input type="checkbox"/> dans l'Union Européenne <input type="checkbox"/> en dehors de l'Union Européenne</p> <p><i>Précisions :</i> .....</p> <p>▶ Le transfert de données n'est pas prévu (ou pas nécessaire) : <input checked="" type="checkbox"/></p>								
<p>VALORISATION ATTENDUE</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/> Modification des pratiques <input checked="" type="checkbox"/> Congrès <input type="checkbox"/> Brevet <input checked="" type="checkbox"/> Publications (ex de journaux visés) : préciser <input type="checkbox"/> Extension AMM – autorités (ANSM, commission transparence etc...) <input type="checkbox"/> Partenariat industriel <input type="checkbox"/> Autres (à préciser):.....</p> <p><i>Délai de la valorisation (à préciser):</i> .....</p>								
<p>ACTIVITES SOUS- TRAITEES</p>	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr style="background-color: #cccccc;"> <th style="width: 25%;">Nom de la personne / structure / établissement</th> <th style="width: 25%;">Adresse</th> <th style="width: 40%;">Nature des opérations confiées</th> <th style="width: 10%;">Contrat établi</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="height: 40px;"></td> <td></td> <td></td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non</td> </tr> </tbody> </table>	Nom de la personne / structure / établissement	Adresse	Nature des opérations confiées	Contrat établi				<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
Nom de la personne / structure / établissement	Adresse	Nature des opérations confiées	Contrat établi						
			<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non						

				<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
				<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
<b>CENTRES PARTICIPANTS</b>	Nombre de centre(s) participant(s) : <u>  </u> / <u>  </u> / <u>  </u> 1 <u>  </u>			
	<i>Si étude multicentrique, préciser le nom des centres participants :</i>			
		Nom des centres participants		Adresse
	1	CHU de Limoges		
	2			
	3			
	4			
	5			
	6			
	7			
8				
9				
10				
<b>CADRE REGLEMENTAIRE (Méthodologie de Référence)</b>	<i>A compléter avec la DRI</i> <input type="checkbox"/> Non <input checked="" type="checkbox"/> Oui (à préciser) : MR004			

## Annexe 2. Evolution de divers cofacteurs selon l'apparition d'EIGP et le statut DPD

Sur la totalité des figures de cette partie :

- le point blanc représente la médiane et le rectangle noir l'intervalle interquartiles
- le point violet représente la moyenne et le trait violet intervalle de confiance à 95% (IC95%)

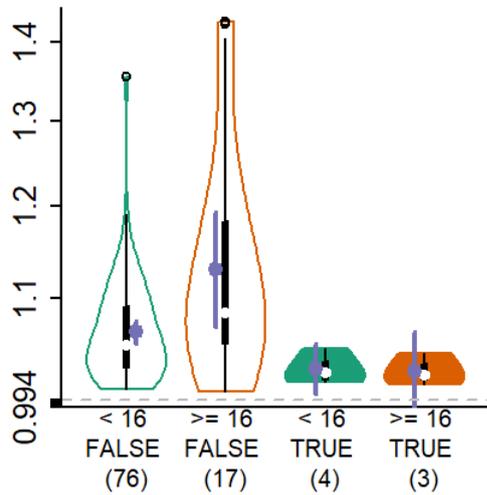


Figure 20 : Evolution de l'âge (entre la 1<sup>ère</sup> cure de FP et le phénotypage) selon l'apparition d'EIGP (à la 1<sup>ère</sup> cure avant dépistage) et le statut DPD ; false = pas d'EIGP, true = EIGP

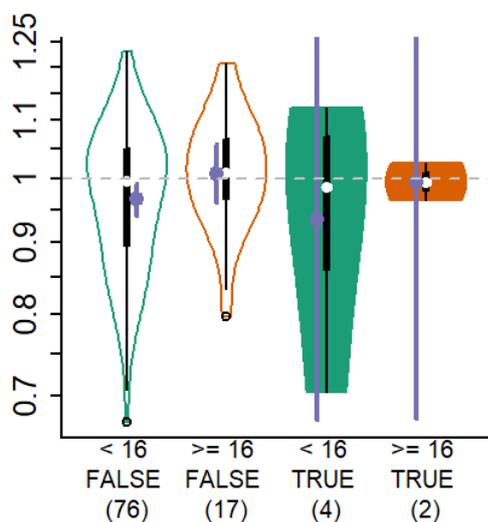


Figure 21 : Evolution de l'IMC (entre la 1<sup>ère</sup> cure de FP et le phénotypage) selon l'apparition d'EIGP (à la 1<sup>ère</sup> cure avant dépistage) et le statut DPD ; false = pas d'EIGP, true = EIGP

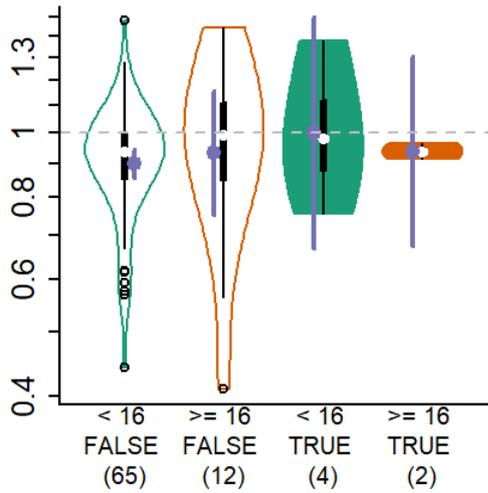


Figure 22 : Evolution du DFG (entre la 1<sup>ère</sup> cure de FP et le phénotypage) selon l'apparition d'EIGP (à la 1<sup>ère</sup> cure avant dépistage) et le statut DPD

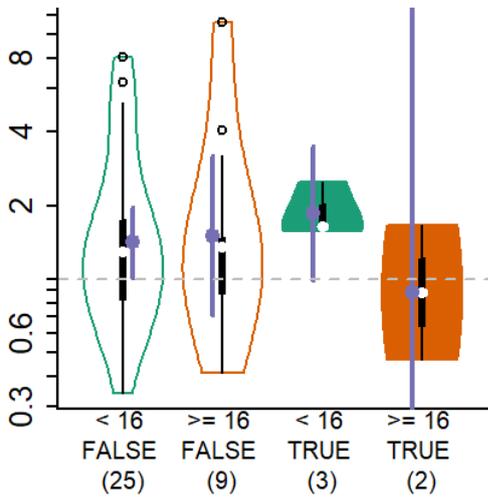


Figure 23 : Evolution des ASAT (entre la 1<sup>ère</sup> cure de FP et le phénotypage) selon l'apparition d'EIGP (à la 1<sup>ère</sup> cure avant dépistage) et le statut DPD

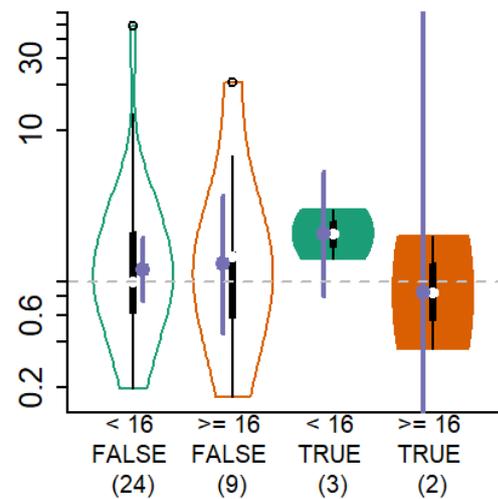


Figure 24 : Evolution des ALAT (entre la 1<sup>ère</sup> cure de FP et le phénotypage) selon l'apparition d'EIGP (à la 1<sup>ère</sup> cure avant dépistage) et le statut DPD

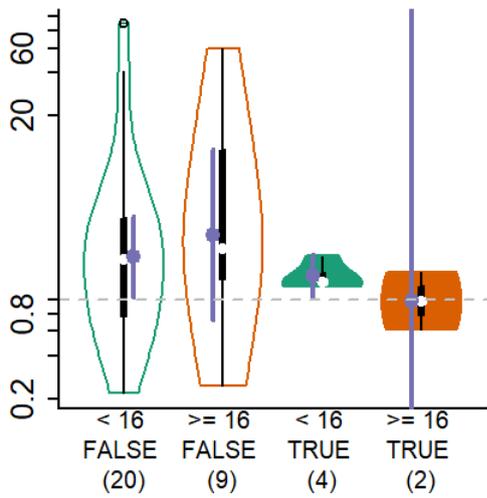


Figure 25 : Evolution des yGT (entre la 1<sup>ère</sup> cure de FP et le phénotypage) selon l'apparition d'EIGP (à la 1<sup>ère</sup> cure avant dépistage) et le statut DPD

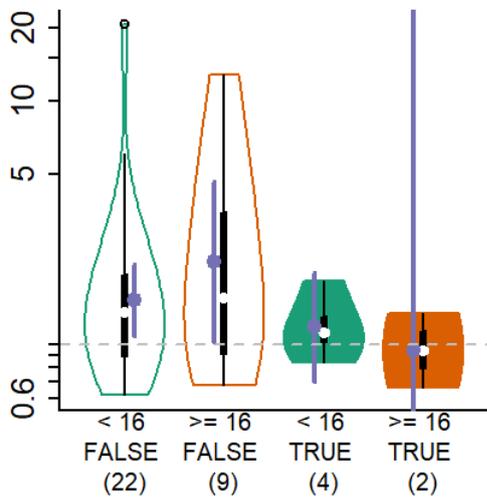


Figure 26 : Evolution des PAL (entre la 1<sup>ère</sup> cure de FP et le phénotypage) selon l'apparition d'EIGP (à la 1<sup>ère</sup> cure avant dépistage) et le statut DPD

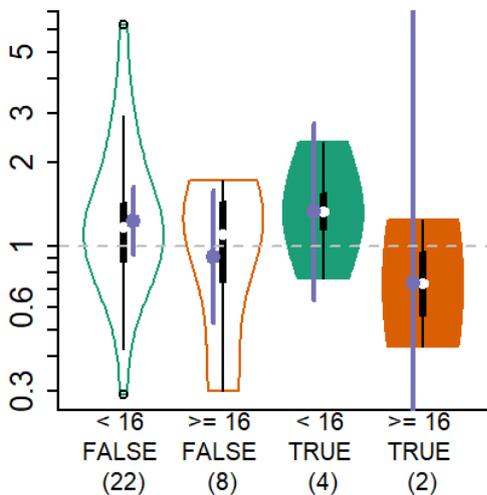


Figure 27 : Evolution de la bilirubinémie (entre la 1<sup>ère</sup> cure de FP et le phénotypage) selon l'apparition d'EIGP (à la 1<sup>ère</sup> cure avant dépistage) et le statut DPD

## Serment De Galien

---

Je jure en présence de mes Maîtres de la Faculté et de mes condisciples :

- d'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement ;
- d'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;
- de ne jamais oublier ma responsabilité, mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères, si j'y manque.

## Dépistage du déficit en dihydropyrimidine déshydrogénase (DPD) chez les patients traités par fluoropyrimidines : impact de l'évolution de la réglementation

---

**Contexte** : En avril 2019, la recherche du déficit en DPD a été rendue obligatoire avant toute chimiothérapie par fluoropyrimidines (FP) pour éviter des toxicités sévères voire des décès. Les patients traités avant cette obligation de dépistage et devant être traités à nouveau du fait d'une rechute de leur cancer ont également bénéficié de ce dépistage systématique afin de pouvoir débiter un nouveau traitement par FP. L'objectif de cette étude était d'évaluer l'association entre la survenue d'évènements indésirables graves précoces (EIGP) survenus lors des cures antérieures au dépistage et le statut DPD. Nous souhaitions par ailleurs étudier l'impact de ce dépistage sur les nouvelles prescriptions de FP au regard des antécédents de tolérance. L'influence de cofacteurs biologiques sur l'uracilémie et les discordances entre le phénotypage et le génotypage ont été recherchées.

**Méthode** : A partir d'une cohorte de 100 patients du centre hospitalier de Limoges, les doses de FP administrées, les EIGP, l'âge, l'IMC et les paramètres de la fonction rénale et hépatique ont été analysés avant et après résultats du phénotypage et du génotypage.

**Résultats** : Nos données laissent penser que le dépistage du déficit en DPD n'aurait pas permis de prédire les EIGP de grade  $\geq 3$  mais qu'il aurait été utile pour anticiper ceux de grade 4 (OR = 13,4 ;  $p = 0,024$ ). Une uracilémie (U)  $\geq 16$  ng/mL a mené à une diminution de dose chez 66,7% des patients malgré une bonne tolérance au premier traitement (avant dépistage). Une U  $< 16$  ng/mL a permis une augmentation des doses chez 10% des patients n'ayant pas eu d'EIGP lors du premier traitement. Les cofacteurs biologiques n'ont pas permis de comprendre les divergences entre tolérance et statut DPD. Dans cette population, 25% des hyperuracilémies pouvaient être expliquées par des variants délétères connus du gène *DPYD*.

**Conclusion** : Le dépistage du déficit en DPD s'avère important pour prévenir les évènements indésirables les plus sévères. En plus de l'uracilémie, la prise en compte des données de tolérance à la première cure est importante pour décider des réajustements posologiques à envisager dès la deuxième cure.

---

Mots-clés : dépistage, DPD, fluoropyrimidines, évènement indésirable grave, dose

## Screening for dihydropyrimidine dehydrogenase deficiency (DPD) in patients treated with fluoropyrimidines : impact of regulatory developments

---

**Background** : In April 2019, screening for DPD deficiency was made mandatory before any fluoropyrimidines (FP) chemotherapy to avoid severe toxicities or even death. Patients treated prior to this mandatory screening and requiring re-treatment due to cancer relapse also benefited from this systematic screening in order to be able to start a new FP treatment. The aim of this study was to assess the association between the occurrence of early serious adverse events (ESAE) during pre-screening courses and DPD status. We also wished to study the impact of screening on new prescriptions of FP with regard to tolerance history. The influence of biological cofactors on uracilemia and discrepancies between phenotyping and genotyping were investigated.

**Method** : From a cohort of 100 patients at Limoges university hospital, FP doses administered, ESAE, age, BMI, renal and liver function parameters were analyzed before and after phenotyping and genotyping results.

**Results** : Our data suggest that screening for DPD deficiency would not have predicted grade  $\geq 3$  ESAE but would have been useful in anticipating grade 4 ESAE (OR = 13.4 ;  $p = 0.024$ ). Uracilemia (U)  $\geq 16$  ng/mL led to a dose reduction in 66.7% of patients despite good tolerance to the first treatment (before screening). A U  $< 16$  ng/mL led to a dose increase in 10% of patients who had not experienced an ESAE on first treatment. Biological cofactors failed to explain the discrepancies between tolerance and DPD status. In this population, 25% of hyperuracilemia could be explained by known deleterious variants of the *DPYD* gene.

**Conclusion** : Screening for DPD deficiency is important to prevent the most severe adverse effects. In addition to uracilemia, it is important to take into account tolerance data from the first course of treatment in order to decide on dosage adjustments from the second course of treatment.

---

Keywords : screening, DPD, fluoropyrimidines, serious adverse effect, dose

