



THESIS / THÈSE

MASTER EN SCIENCES PHARMACEUTIQUES

Ajustement posologique lors d'un traitement oncologique systémique au fluorouracile et ses dérivés

RICHEZ, Léa

Award date:
2023

Awarding institution:
Universite de Namur

[Link to publication](#)

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal ?

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

Faculté de Médecine

Département de Pharmacie

Ajustement posologique lors d'un traitement oncologique systémique au fluorouracile et ses dérivés

Auteur : Richez Léa

Promoteur(s): Musuamba Tshinanu Flora

Année académique 2022-2023

Intitulé du master et de la finalité : Master en sciences pharmaceutiques à finalité spécialisée

Attestation de non-plagiat :



ATTESTATION DE NON-PLAGIAT

Je soussigné(e)

Léa Richez

déclare être pleinement conscient(e) que le plagiat de documents ou d'une partie d'un document publiés sous toute forme de support, y compris internet, constitue une violation des droits d'auteur ainsi qu'une fraude caractérisée. En conséquence, je m'engage à citer toutes les sources que j'ai utilisées pour écrire ce rapport ou mémoire intitulé :

Ajustement posologique lors d'un traitement oncologique systémique au fluorouracile et ses dérivés

Je suis conscient(e) que le fait de ne pas citer une source ou de ne pas la citer clairement et complètement est constitutif de plagiat, que le plagiat est considéré comme une faute grave au sein de l'Université et qu'il peut être sévèrement sanctionné.

Fait à *Grandrieu*, le 20/01/2023

Signature de l'Etudiant,

Remerciements :

Tout d'abord, merci à ma promotrice, le professeur Musuamba Tshinanu, pour m'avoir accompagnée tout au long de ce mémoire.

Merci également au professeur Siriez pour tous ses conseils, toute l'énergie dédiée à ses étudiants et son dévouement pour le département de pharmacie.

Merci à toutes les personnes qui m'ont soutenue durant mon parcours scolaire, particulièrement à mon frère qui a partagé plus d'un blocus avec moi. Il m'a poussé à me surpasser pour le rendre fier et je ne lui en serai jamais suffisamment reconnaissante.

Merci à ma famille, principalement à mon grand-père et à mes grands-mères Nic-Nic, Babou et Granny ;

Merci à la personne exceptionnelle qui partage ma vie ;

Merci à mon noyau, à mon patro, à mes cheers, à mes collocs, à l'internat, à mes collègues, à mes chiens et à toutes les personnes que je ne remercie pas assez souvent d'être dans ma vie, y compris celles que j'oublie de citer.

Enfin, merci à cette étoile partie trop tôt mais qui veille sur moi comme elle l'a toujours fait et comme elle le fera toujours.

Merci à tous de vivre ces moments avec moi, j'espère ne jamais oublier ce qu'une femme extraordinaire répétait toujours : « profitez de la vie mes enfants, surtout profitez et amusez-vous autant que vous le pouvez ».

Plan :

Attestation de non-plagiat :	3
Remerciements :	4
Plan :	5
Liste d'abréviations :	1
Approche méthodologique :	2
I. Introduction :	2
II. Pathologies associées :	4
1) Les cancers traités par le fluorouracile, la capécitabine et le tégaferur :	4
2) Distribution des génotypes :	5
III. Fluorouracile, tégaferur-uracil et capécitabine :	8
1) Modes d'action :	8
2) Interactions médicamenteuses :	9
a) Fluorouracile :	9
b) Tégaferur-uracil :	10
c) Capécitabine :	11
3) Contre-indications :	11
a) Fluorouracile :	11
b) Tégaferur-uracil :	12
c) Capécitabine :	12
4) Effets indésirables :	13
a) Fluorouracile :	13
b) Tégaferur-uracil :	14
c) Capécitabine :	14
5) Posologies indiquées dans la notice :	15
a) Fluorouracile :	15

b)	Tegafur-uracil :.....	16
c)	Capécitabine :.....	16
6)	Pharmacocinétique : élimination :.....	16
a)	Fluorouracile :.....	17
b)	Tegafur-uracil et capécitabine :.....	18
IV.	Recherches :	18
1)	Aujourd’hui :.....	18
a)	L’Europe, la France et la Belgique : les directives actuelles concernant le dépistage d’un déficit en DPD :	18
b)	Fiabilité et coûts des méthodes de dépistage: génotypage et phénotypage :.....	21
c)	Guidelines actuelles concernant les ajustements posologiques :	30
d)	Avertissements dans les notices :	32
e)	Études réalisées :	33
2)	Demain : ce qu’il faudrait améliorer :	36
V.	Conclusion :.....	40
I.	Annexes :.....	1
II.	Bibliographie :.....	5
III.	Iconographie :.....	11

Liste d'abréviations :

5-FU : 5-fluorouracile

5-FUH₂ : dihydrofluorouracile

ADN : acide désoxyribonucléique

AFMPS : Agence fédérale des médicaments et des produits de santé

ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé

ARN : acide ribonucléique

CHMP : Comité des médicaments à usage humain

CHU : Centre hospitalier universitaire

DHPC : direct healthcare professional communications ou lettre aux prescripteurs

DPD : dihydropyrimidine déhydrogénase

ECG : électrocardiogramme

EDTA : acide éthylènediaminetétraacétique

EMA : Agence européenne des médicaments

FdUMP : monophosphate de fluorodésoxyuridine

FdUTP : triphosphate de fluorodésoxyuridine

FUTP : triphosphate de fluorouridine

GPCO : Groupe de Pharmacologie Clinique Oncologique

HAS : Haute autorité de santé

INAMI : Assurance soins de santé et indemnités

INCa : Institut national du cancer

INR : International Normalized Ratio

NGS : next generation sequencing

ODPM : Onco Drug Personalized Medicine

PBMC : peripheral blood mononuclear cell ou cellules mononucléaires périphériques

PCR : polymerase chain reaction

PRAC : Comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance

RNPGx : Réseau francophone de pharmacogénétique

TDM : therapeutic drug monitoring ou suivi thérapeutique du médicament

ThyPhase : thymidine phosphorylase

TS : thymidylate synthase

U : uracilémie

UE : Union européenne

UH₂/U : rapport dihydrouracilémie/uracilémie

UV : ultraviolet

Approche méthodologique :

Ce travail a pour objectif de rassembler et de synthétiser l'état de l'art concernant les ajustements posologiques lors d'un traitement au fluorouracile ou à l'un de ses dérivés, les fluoropyrimidines. La méthodologie a d'abord consisté en une recherche sur les maladies traitées à l'aide de ces molécules et sur les populations concernées par un polymorphisme génétique, une mutation affectant leur capacité à éliminer les fluoropyrimidines.

Ensuite, une investigation a été menée sur les molécules concernées, suivie d'une mise au point et d'une comparaison des différentes guidelines concernant un ajustement posologique chez les personnes porteuses d'une mutation, recommandations établies par les autorités compétentes au niveau belge, français, européen et mondial.

Après cela, les différentes méthodes de dépistage d'un déficit enzymatique causé par une mutation ont été explorées et comparées entre elles. Différentes études concernant l'impact sociétal de ces mutations ont également été citées.

Enfin, une discussion concernant les points à améliorer et une conclusion sur la problématique terminent ce mémoire.

Différents sites ont permis la rédaction de ce travail, principalement :

- des sites scientifiques ayant permis de rassembler les différentes informations notamment pharmaceutiques sur les molécules utilisées ainsi que les données médicales concernant la physiopathologie des cancers traités ;
CBIP, PubChem, Bulletin du cancer, seminar in oncology, ...
- des sites rassemblant des études pertinentes ayant aidé à collecter les données portant sur les populations concernées, les études pharmaco-économiques, les méthodes de dépistage, ... ;
ScienceDirect, Scopus, PubMed, Elsevier, ODPM, Eurofins Biomnis, Journal of Managed Care & Specialty Pharmacy ...
- des sites nationaux et internationaux mettant à jour les actualités concernant les différentes guidelines proposées par les autorités de santé ;
AFMPS, EMA, HAS, INCa, ANSM, OMS, ...
- Et bien d'autres sources : cours dispensés dans le cadre du bachelier et du master en Sciences pharmaceutiques à l'Université de Namur ainsi qu'à l'Université Catholique de Louvain, mails échangés avec l'INAMI, ...

I. Introduction :

Le 5-fluorouracile (5-FU) est un anticancéreux de la famille des fluoropyrimidines. Celui-ci est présent dans 60% (Coupire s. d.) des chimiothérapies des tumeurs solides.

La dihydropyrimidine déhydrogénase (DPD), permettant le catabolisme du 5-FU, est une enzyme dont l'expression est régulée par le gène DPYP. C'est lui qui est responsable de la synthèse de la DPD. Ce gène DPYP est sujet à un polymorphisme génétique, c'est-à-dire une variation génétique présente dans plus de 1% de la population (Musuamba 2021). Cette modification au niveau du génome sera responsable de variations au niveau de l'expression et donc de l'efficacité de l'enzyme.

Dans le cas du gène DPYP, le polymorphisme génétique implique qu'une partie de la population est porteuse d'une ou plusieurs mutation(s) responsable(s) d'une diminution de l'activité de la DPD, celle-ci sera donc moins enclin à éliminer de manière optimale le 5-FU. La molécule restera plus longtemps dans l'organisme de ces patients. Elle verra donc, en théorie¹, son efficacité mais aussi sa toxicité, augmentée.

Remarque : il existe des polymorphismes génétiques responsables d'une augmentation de l'activité enzymatique. Dans ce cas, l'enzyme sera plus performante que la moyenne et ces patients seront à risque de voir apparaître un échec thérapeutique. En effet, la molécule sera éliminée de manière excessive par l'enzyme, son action sera alors diminuée.

Évidemment, le 5-fluorouracile n'est pas dépourvu d'effets indésirables. Comme tous les médicaments anticancéreux, celui-ci est responsable d'effets toxiques non-négligeables notamment sur les fonctions digestive, hématologique, cardiaque, neurologique, ... Il est donc très important d'avoir recours à un suivi thérapeutique du médicament (TDM pour Therapeutic Drug Monitoring) afin de surveiller les concentrations plasmatiques du médicament. En effet, la fraction de la dose atteignant le sang du patient doit rester dans sa fenêtre thérapeutique. Il s'agit d'un intervalle de concentration en médicament, une aire sous la courbe suffisamment

¹ En pratique, l'efficacité maximale peut être atteinte à des doses thérapeutiques inférieures à la dose maximale.

élevé pour permettre au médicament de jouer son rôle mais suffisamment faible afin de diminuer autant que possible les effets indésirables et toxiques de la molécule.

Les essais cliniques permettant de calculer la dose à laquelle le médicament sera administré regroupent des patients ne présentant pas de polymorphisme génétique, les personnes portant un enzyme muté sont généralement sous-représentées dans ces études. Il est donc indispensable d'adapter la posologie du traitement aux patients concernés. Il existe plusieurs variations génétiques responsables d'une diminution de l'élimination du 5-FU, tout comme il existe plusieurs facteurs influençant la pharmacocinétique, c'est-à-dire le devenir du médicament dans l'organisme : le sexe, l'origine ethnique, l'âge, la prise concomitante d'un autre traitement, la présence d'une autre maladie, le type de tumeur, divers facteurs hygiéno-diététiques, ... Les êtres humains étant tous différents, leurs traitements ont besoin d'être adaptés. Mais, malheureusement, le TDM n'est pas systématiquement appliqué, ce qui peut mener à des conséquences potentiellement très graves.

En mars 2019, une procédure ayant pour but d'établir des lignes directrices (guidelines) concernant la mise en place d'un traitement au fluorouracile ou à un médicament apparenté (capécitabine, tegafur) à l'échelle européenne a été lancée. En effet, l'Institut national du cancer (INCa) et la haute autorité de santé (HAS), deux institutions françaises, ont publié en décembre 2018 des recommandations et référentiels intitulés « Recherche de déficit en DPD en vue de prévenir certaines toxicités sévères survenant sous traitement comportant des fluoropyrimidines » (INCa s. d.). Dans celles-ci, l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) a formulé son approbation quant à la mise en place d'une recherche de déficit en DPD avant le début du traitement, c'est-à-dire un dépistage systématique d'une éventuelle mutation.

Durant la même période, l'EMA, l'agence européenne des médicaments a publié un communiqué se concluant par « L'examen est effectué par le Comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance (PRAC), le comité responsable de l'évaluation des questions de sécurité des médicaments à usage humain, qui formulera une série de recommandations. Les recommandations du PRAC seront ensuite transmises au Comité des médicaments à usage humain (CHMP), responsable des questions relatives aux médicaments à usage humain, qui adoptera un avis. L'étape finale de la procédure d'examen est l'adoption par la Commission européenne d'une décision juridiquement contraignante applicable dans tous les

États membres de l'UE. » (European Medicines Agency s. d.). Finalement, dans le communiqué publié en avril 2020, l'EMA recommande un dépistage en déficit enzymatique pour les patients avant la mise en place du traitement. (European Medicines Agency s. d.)

Ensuite, c'est au tour de la Belgique, via l'Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé (AFMPS), de formuler des recommandations concernant la détection de ce déficit en dihydropyrimidine déhydrogénase lors d'un traitement anticancéreux de la famille des fluoropyrimidines. Dans le courant de ce même mois d'avril 2020, l'AFMPS a également publié un communiqué, celui-ci redirige vers les recommandations publiées 1 an auparavant par les autorités françaises. (AFMPS 2019)

II. Pathologies associées :

1) Les cancers traités par le fluorouracile, la capécitabine et le tégafur :

Avant de comprendre le mécanisme d'action d'un médicament, il est important de comprendre la physiopathologie de la maladie concernée. Dans le cadre d'un cancer, les cellules se développent de manière anormale et anarchique. Les métabolites du fluorouracile vont permettre, entre autres, d'inhiber la synthèse des éléments constituant l'acide désoxyribonucléique (ADN) (le mécanisme d'action sera détaillé dans le point « mécanisme d'action »), et donc la synthèse rapide et désordonnée des cellules qui caractérise le cancer.

Le fluorouracile est utilisé comme traitements de différents types de cancer :

- cancer colorectal métastatique,
 - cancer gastrique avancé,
 - cancer pancréatique avancé,
 - cancer avancé de l'œsophage,
 - cancer du sein métastatique avancé,
 - carcinome épidermoïde de la tête et du cou localement avancé inopérable chez des patients n'ayant pas reçu de traitement antérieur,
 - carcinome épidermoïde de la tête et du cou localement récurrent ou métastatique.
- (CBIP, s. d.)

Mais également comme adjuvant dans :

- le cancer du côlon et le cancer rectal,
- le cancer du sein invasif primaire opérable (CBIP, s. d.)

La capécitabine est une pro-drogue du 5-FU, c'est-à-dire qu'elle se transforme en fluorouracile lorsqu'elle est administrée à un patient (cfr « mécanisme d'action »).

Elle est quant à elle, indiquée dans :

- le cancer colorectal métastatique
- le cancer gastrique avancé (en association à une chimiothérapie à base de sel de platine)
- le cancer du sein localement avancé ou métastatique après échec à une chimiothérapie cytotoxique (en association avec le docétaxel) (CBIP, s. d.)

Et comme traitement adjuvant dans le cancer du côlon de stade III (Stade C de Dukes) après résection.

Le tegafur est quant à lui commercialisé dans une spécialité contenant également du giméracil et de l'otéracil. Le premier diminue l'élimination du fluorouracile en se greffant à lui, le deuxième atténue ses effets toxiques (Dogné et al. 2021). On utilise cette association pour traiter :

- le cancer gastrique avancé (associé à la cisplatine)
- le cancer colorectal (associé à l'oxaliplatine ou l'irinotecan, avec éventuellement du bevacizumab) (CBIP, s. d.)

2) Distribution des génotypes :

Dans l'introduction de ce travail est mentionné que le polymorphisme génétique responsable de variations au niveau de l'expression de l'enzyme est présent dans une partie de la population. De fait, toutes les sous-populations (caucasiennes, africaines, asiatiques, ...) ne sont pas caractérisées par le même pourcentage de personnes concernées, et les différents types de déficits enzymatiques (homozygote, hétérozygote) non plus.

Chaque gène est présent en deux exemplaires, l'un d'origine paternelle et l'autre maternel. Si les deux gènes sont identiques, on parlera d'homozygote et, au contraire, si ceux-ci sont

différents, on parlera d'hétérozygote. Pour reprendre l'exemple donné par le portail « réflexion » de l'Université de Liège (Université de Liège 2007), la couleur des yeux est déterminé par deux gènes codant pour la couleur des yeux, chacun provenant d'un des parents. Or, il existe différentes possibilités de coloris, on parle alors d'allèles différents (brun, bleu, ...) pour un même gène (la couleur des yeux). Les deux gènes présents chez un individu (l'un venant de sa mère et l'autre de son père) peuvent coder pour une même couleur. On parle alors d'un individu homozygote, celui-ci possède alors les deux mêmes allèles, par exemple la couleur bleue. A contrario, si les deux gènes codent pour des couleurs différentes, l'individu sera porteurs d'allèles différents et celui-ci sera alors hétérozygote.

Il en va de même pour l'activité de la dihydropyrimidine déhydrogénase, il existe différents allèles pour le gène permettant de coder pour cet enzyme. Un allèle sauvage, que l'on pourrait caractériser de « normal » permet de coder pour un enzyme fonctionnel. Un allèle mutant, c'est-à-dire « anormal » ne permet pas d'obtenir une DPD fonctionnelle qui ne pourra alors pas éliminer de manière optimale le médicament.

Une personne hétérozygote (c'est-à-dire porteur d'un allèle sauvage et un mutant) est caractérisé par un déficit partiel en DPD, elle sera alors à risque accru d'effets toxiques. Un ajustement posologique (une diminution de la dose initiale) lui sera très profitable. Une personne homozygote (porteuse de deux allèles mutants) sera quant-à-elle caractérisée par un déficit complet en DPD, cet individu sera alors très susceptible de voir apparaître des effets toxiques voire mortels. Il sera alors nécessaire de proposer une autre alternative thérapeutique à ce patient. En effet, les fluoropyrimidines lui seront contre-indiquées.

Les données sur la fréquence de ces mutations sont relativement faibles et discordantes.

Chez les caucasiens, 3 à 8% de la population est atteinte d'un déficit partiel (hétérozygote) et 0,01 à 0,5% d'un déficit complet (homozygote) en DPD (INCa s. d.).

Dans les populations africaines, afro-américaines et asiatiques, les mutations responsables d'une diminution du métabolisme des fluoropyrimidines documentées chez les caucasiens sont considérées comme quasiment absentes, il est intéressant de tout de même mentionner que les données concernant les populations non-caucasiennes sont très limitées.

Il existe une centaine de mutations documentées (Loriot et al. 2018) pour l'enzyme dihydropyrimidine déshydrogénase. Parmi celles-ci, une minorité est associée à une diminution d'activité enzymatique. Quatre d'entre elles, représentées dans la figure 1 ci-dessous, ont un impact clinique plus pertinent que les autres. Celles-ci seront discutées dans le cadre de ce travail.

Un tableau plus complet reprenant une quinzaine de mutations relativement rares est disponible en annexe.

Figure 1 : Principaux variants DPYD recherchés et fréquences estimées/calculées dans les populations d'origine caucasienne (« Recherche de déficit en dihydropyrimidine déshydrogénase en vue de prévenir certaines toxicités sévères survenant sous traitement comportant des fluoropyrimidines (5-fluorouracile), Recommandations et référentiels, INCa, HAS, décembre 2018 » s. d.)

DPYD variants	Frequency in population	Proportion of carriers		Number of carriers / 100,000 patients	
	(bibliographic sources)	heterozygous	homozygous	heterozygous	homozygous
DPYD*2A (IVS14+1G>A, c.1905G>A)	0.8% (11, 13, 24, 29)	1.5%	0.01%	1,500	10
DPYD*13 (c.1679T>G / p.I560S)	0.1% (8, 11, 23, 24, 29)	0.2%	0.0001%	200	0.1
c.2846A>T (p.D949V)	0.6% (11, 23, 24, 28, 29)	1%	0.004%	1,000	4
HapB3¹⁵	2.4% (24, 29)	4.6%	0.06%	4,600	60

Les données disponibles dans la notice du 5-FU sont légèrement différentes, celles-ci parlent par exemple d'une fréquence allant de 2,6 à 6,3% pour le variant HapB3 (CBIP, s. d.).

Le tableau ci-dessus expose la fréquence des différents polymorphismes présents dans la population caucasienne (à l'exception de la mutation DPYD*13 qui ne peut pas être caractérisée comme telle car, pour rappel, un polymorphisme est une mutation qui concerne plus de 1% de la population). Ces polymorphismes n'auront pas les mêmes impacts cliniques, certains seront responsables de différents niveaux d'activité de l'enzyme.

Le polymorphisme DYPD*2A et la mutation DPYD*13 seront responsables d'une perte totale d'activité de l'enzyme alors que les deux autres seront responsables d'une perte partielle, c'est-à-dire d'un niveau d'activité diminué de moitié par rapport à un individu de type sauvage « normal ». Les conséquences cliniques ne seront donc pas identiques d'une mutation à l'autre, le polymorphisme étant le plus problématique est le *2A, étant donné sa fréquence et la perte totale de l'activité de l'enzyme, et donc de sa capacité à éliminer le médicament.

Dans la population d'origine africaine, la fréquence de *2A est estimée à 0,1% tout comme celle de c.2846A>7 tant dis que les *13 et HapB3 sont estimées à 0%.

D'autres variations, elles aussi responsables d'une diminution de l'activité enzymatique ont été trouvées : 26% de la population d'origine africaine serait porteur du variant p.Y186C. Les mutations DPYD*9A, *5 ou encore *6 ont, quant à elles, ont été identifiées dans les populations chinoises et coréennes. Malheureusement, très peu d'études se penchent sur ces variants, si bien que leur impact clinique précis est aujourd'hui inconnu.

Il existe différents types de tests pour identifier ces mutations chez un patient. Ils seront discutés plus tard dans le cadre de ce travail.

III. Fluorouracile, tegafur-uracil et capécitabine :

1) Modes d'action :

Le 5-fluorouracile (5-FU) est un anticancéreux de la famille des fluoropyrimidines, il s'agit d'un analogue de la pyrimidine. Il se transforme en différents métabolites : le monophosphate de fluorodésoxyuridine (FdUMP), le triphosphate de fluorodésoxyuridine (FdUTP) et le triphosphate de fluorouridine (FUTP).

Le FdUMP permet d'obtenir une insuffisance en thymine en inhibant compétitivement la thymidylate synthase (TS). La thymine étant une base nucléique, c'est-à-dire un élément constitutif de l'ADN (Lawrence C. Brody s. d.). Il en résulte une inhibition de la synthèse et des mécanismes de réparation de l'ADN. Ce processus s'avère d'autant plus efficace et nocif chez les cellules cancéreuses que chez les cellules saines. En effet, une cellule cancéreuse a la

capacité de se diviser de manière plus rapide et anarchique, elle sera donc plus sensible à un déficit en thymine.

Le FdUTP et le FUTP ont respectivement la capacité de s'intégrer dans l'ADN et l'ARN (acide ribonucléique), induisant une interruption de leur fonctionnement ainsi que des dommages engendrant de la cytotoxicité responsable de la mort cellulaire.

La capécitabine et le tégafur sont des pro-drogues du 5-FU. Ceci implique que, une fois administrées par voie orale, ils sont transformés en 5-fluorouracile qui pourra ensuite exercer son effet cytotoxique précédemment expliqué. Cette activation est permise par la thymidine phosphorylase (ThyPhase) pour la capécitabine, cette enzyme est présente en plus grande quantité dans les tissus tumoraux que dans les tissus sains.

Le tégafur, quant à lui, doit sa cytotoxicité au cytochrome P450 de type 2A6 qui permet sa transformation en 5-FU. Un traitement du nom de S-1 rassemble le tégafur ainsi que du giméracil et de l'otéracil, deux modulateurs du métabolisme du 5-FU. Le giméracil ralentit le métabolisme du fluorouracile en se greffant à lui. L'otéracil diminue ses effets indésirables par le même mécanisme (Dogné et al. 2021). Le tegafur est également disponible en association avec l'uracile qui est un inhibiteur de la dihydropyrimidine déhydrogénase (DPD). Il s'agit d'une enzyme responsable de l'élimination du 5-FU (VIDAL s. d.). Inhiber la DPD signifie donc ralentir l'évacuation du 5-Fluouracile, celui-ci sera donc plus performant et pourra exercer son effet plus longtemps.

2) Interactions médicamenteuses :

a) Fluorouracile :

Certains médicaments sont susceptibles de modifier l'action du 5-FU en augmentant sa toxicité ou diminuant son efficacité par exemple. Sur la notice sont cités le méthotrexate, le métronidazole, la leucovorine, l'interféron alpha, l'allopurinol et l'acide folinique. De plus, il est recommandé de d'ajuster les doses du traitement au 5-FU si celui-ci est accompagné d'une autre substance myélodépressive, cytostatique ou d'une radiothérapie, même antérieure.

D'autres interactions plus détaillées sont également citées :

- Anthracycline : augmentation de la cardiotoxicité
- Clozapine dans le cadre d'un cancer oropharyngé : risque accru d'agranulocytose
- Cisplatine : incidence accrue d'infarctus cérébral
- Warfarine : augmentation marquée du temps de prothrombine et de l'INR (International Normalized Ratio)
- Analogues nucléosidiques (brivudine, sorivudine, ...) ², cimétidine, métronidazole et interféron : augmentation des concentrations plasmatiques de 5-FU
- Phénytoïne : augmentation des concentrations plasmatiques de la phénytoïne
- Cyclophosphamide et méthotrexate : diminution plus prononcée du nombre de granulocytes en cas d'association à un diurétique thiazidique
- Lévamisol : hépatotoxicité (augmentation des phosphatases alcalines, des transaminases ou de la bilirubine)
- cyclophosphamide, méthotrexate et tamoxifène : augmentation du risque d'évènements thromboemboliques
- Vinorelbine : mucosite graves
- Vaccination avec des vaccins vivants : à éviter chez les patients immunodéprimés (CBIP, s. d.)

b) Tegafur-uracil :

- Brivudine : augmentation de la toxicité, potentiellement fatale
- Autres fluoropyrimidines : toxicités additives
- Inhibiteurs du CYP2A6 ³ : diminution de l'efficacité
- Acide folinique : augmentation de la cytotoxicité
- Nitro-imidazole : augmentation des taux plasmatiques de 5-FU
- Méthotrexate : augmentation de la cytotoxicité du 5-FU
- Clozapine : effets additifs myélotoxicité, toxicité hématologique
- Cimétidine : augmentation des taux plasmatiques de 5-FU

² La brivudine, la sorivudine et leurs analogues sont de puissants inhibiteurs de l'enzyme métabolisant le 5-FU, la dihydropyrimidine déshydrogénase (DPD) (Dogné et al. 2021)

³ Le CYP2A6 est une enzyme permettant au tegafur de se transformer en 5-FU

- Anticoagulants coumariniques : augmentation du risque hémorragique
- Phénytoïne : augmentation des taux plasmatiques de la phénytoïne
- Allopurinol : diminution de l'activité anti-tumorale (CBIP, s. d.)

c) Capécitabine :

- Brivudine : augmentation de la toxicité, potentiellement fatale
- Substrats du cytochrome P450 2C9 : la capécitabine étant inhibitrice de cet enzyme, elle est susceptible d'augmenter les concentrations plasmatiques, et donc la toxicité, des molécules métabolisées par ce cytochrome
- Anticoagulants coumariniques : altérations des paramètres de la coagulation et/ou des saignements
- Phénytoïne : augmentation des concentrations plasmatiques de la phénytoïne
- Acide folinique/acide folique : augmentation de la toxicité de la capécitabine
- Antiacides contenant de l'hydroxyde d'aluminium et de l'hydroxyde de magnésium : augmentation des concentrations plasmatiques de la capécitabine
- Allopurinol : diminution de l'efficacité
- Interféron alpha, radiothérapie : diminution de la dose maximale tolérée de la capécitabine
- Nourriture : diminution de l'absorption de la capécitabine, il est recommandé de prendre la capécitabine dans les 30 minutes suivant un repas (CBIP, s. d.)

3) Contre-indications :

a) Fluorouracile :

Certaines pathologies ou état de santé ne sont pas compatibles un traitement au 5-FU :

- Infections graves (par exemple, herpès zoster, varicelle)
- Dépression médullaire après une radiothérapie ou un traitement par d'autres médicaments antinéoplasiques
- Femmes enceintes ou allaitantes
- Patients homozygotes pour le déficit en dihydropyrimidine déshydrogénase (DPD)
- Insuffisance hépatique grave

- Prise en charge d'une maladie non maligne
- Hypersensibilité au fluorouracile ou à l'un des excipients
- Patients gravement affaiblis. (CBIP, s. d.)

b) Tegafur-uracil :

- Hypersensibilité à l'une des substances actives (tegafur, gimeracil et oteracil)
- Antécédents de réactions graves et inattendues à un traitement par la fluoropyrimidine
- Déficit complet connu en dihydropyrimidine déshydrogénase (DPD)
- Grossesse et allaitement
- Dépression médullaire sévère
- Insuffisance rénale terminale nécessitant un recours à la dialyse
- Co-administration d'autres fluoropyrimidines avec Teysuno®⁴
- Traitement récent ou concomitant par brivudine (CBIP, s. d.)

c) Capécitabine :

- Antécédents de réactions sévères et inattendues à un traitement contenant une fluoropyrimidine
- Hypersensibilité à la capécitabine, à l'un des excipients ou au fluorouracile
- Déficit complet avéré en dihydropyrimidine déshydrogénase (DPD)
- Pendant la grossesse et l'allaitement
- Chez les patients ayant une leucopénie, neutropénie ou thrombocytopénie sévère
- Chez les insuffisants hépatiques sévères
- Chez les insuffisants rénaux sévères (clairance à la créatinine inférieure à 30 ml/min)
- Traitement récent ou concomitant par la brivudine (CBIP, s. d.)

⁴ Teysuno® est le nom commercial du médicament anti-cancéreux contenant du tegafur, du gimeracil et de l'oteracil.

4) Effets indésirables :

a) Fluorouracile :

Comme tout médicament, le 5-FU est responsable d'effets indésirables. Afin de ne pas parasiter ce travail, seuls les effets indésirables très fréquents ($\geq 1/10$) et fréquents ($\geq 1/100$ to $< 1/10$) seront cités. Les effets moins répandus sont disponibles en annexe.

- Affections hématologiques et du système lymphatique : neutropénie fébrile, myélodépression, neutropénie, thrombocytopénie, leucopénie, agranulocytose, anémie et pancytopenie
- Affections du système immunitaire : bronchospasme, immunosuppression avec risque accru d'infection
- Infections et infections, voire septicémie
- Troubles du métabolisme et de la nutrition : hyperuricémie
- Affections oculaires : Le traitement systémique par fluorouracile a été associé à divers types de toxicité oculaire
- Affections cardiaques : anomalies ischémiques de l'ECG (électrocardiogramme), douleurs thoraciques similaires à l'angor. Les événements indésirables cardiotoxiques surviennent le plus souvent pendant le premier cycle de traitement ou dans les heures qui suivent celui-ci. Il existe un risque accru de cardiotoxicité chez les patients ayant des antécédents de coronaropathie ou de cardiomyopathie
- Affections gastro-intestinales : Mucite (stomatite, œsophagite, pharyngite, proctite), anorexie, diarrhée aqueuse, nausées, vomissements. Les événements indésirables gastro-intestinaux sont très fréquents et peuvent mettre en danger le pronostic vital
- Affections de la peau et du tissu sous-cutané : alopecie (réversible) , syndrome d'érythrodysesthésie palmo-plantaire (syndrome main-pied), gonflement symétrique et d'érythème de la main et du pied
- Troubles généraux et anomalies au site d'administration : cicatrisation lente des plaies, épistaxis, malaise, faiblesse, fatigue. (CBIP, s. d.)

b) Tegafur-uracil :

Effets indésirables fréquents et très fréquents :

- Neutropénie, leucopénie, anémie, thrombocytopénie, lymphopénie
- Anorexie, déshydratation, hypokaliémie, hyponatrémie, hypocalcémie, hypomagnésémie, hypoalbuminémie, hyperkaliémie
- Neuropathie périphérique, vertiges, maux de tête, dysgeusie, insomnies
- Trouble de la vision, trouble lacrymal, conjonctivite, trouble oculaire, pathologie de la cornée, atteinte de l'audition, surdité
- Hypotension, thrombose veineuse profonde, hypertension, dyspnée, épistaxis, hoquet, toux
- Nausée, vomissement, diarrhée, constipation
- Hémorragie gastrointestinale, stomatite, inflammation gastro-intestinale, flatulence, douleur abdominale, dysphagie, gêne abdominale, dyspepsie, sécheresse buccale
- Hyperbilirubinémie, augmentation du taux de l'alanine aminotransférase, augmentation du taux de l'aspartate aminotransférase
- Syndrome d'érythrodysesthésie palmo-plantaire, rash, hyperpigmentation de la peau, sécheresse cutanée, prurit, alopecie, douleurs musculosquelettiques
- Insuffisance rénale, augmentation de la créatininémie, diminution de la filtration glomérulaire, augmentation du taux d'urée sanguine
- Fatigue, asthénie, inflammation des muqueuses, pyrexie, perte de poids, œdème périphérique, frissons (CBIP, s. d.)

c) Capécitabine :

Étant donné que la capécitabine est utilisée en monothérapie ou en association, la liste des effets indésirables est relativement grande. Les effets indésirables dont la fréquence est inférieure à 1/100 ainsi que ceux notifiés lorsque la capécitabine est utilisée en association ne seront pas cités dans le cadre de ce travail. Néanmoins, ceux-ci sont disponibles dans le résumé des caractéristiques de la capécitabine (CBIP, s. d.) . Parmi les effets indésirables fréquents et très fréquents de la capécitabine sont à citer :

- Infections et infestations : infection par le virus de l'herpès, rhinopharyngite, infection des voies respiratoires basses

- Affections hématologiques et du système lymphatique : neutropénie, anémie
- Troubles du métabolisme et de la nutrition : anorexie, déshydratation, perte de poids
- Affections psychiatriques : insomnie, dépression
- Affections du système nerveux : céphalées, léthargie, vertiges, paresthésie, dysgueusie
- Affections oculaires : larmoiement, conjonctivite, irritation oculaire
- Affections vasculaires : thrombophlébite
- Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales : dyspnée, épistaxis, toux, rhinorrhée
- Affections gastrointestinales : diarrhées, vomissements, nausées, stomatites, douleurs, abdominales, hémorragie gastro-intestinale, constipation, douleur épigastrique, dyspepsie, flatulence, sécheresse de la bouche
- Affections hépatobiliaires : hyperbilirubinémie, anomalies biologiques hépatiques
- Affections de la peau et du tissu sous-cutané : syndrome d'érythrodysesthésie palmoplantaire, éruption, alopecie, érythème, sécheresse cutanée, prurit, hyperpigmentation cutanée, éruption maculaire, desquamation cutanée, dermatite, trouble de la pigmentation, atteinte unguéale
- Affections musculosquelettiques et systémiques : douleur des extrémités, douleur dorsale, arthralgies
- Troubles généraux et anomalies au site d'administration : fatigue, asthénie, épisode fébrile, œdème périphérique, malaise, douleur thoracique (CBIP, s. d.)

5) Posologies indiquées dans la notice :

a) Fluorouracile :

La dose de 5-FU est à déterminer en fonction de la surface corporelle du patient : elle est habituellement comprise entre 500 et 600 mg/m² toutes les 3 à 4 semaines et ce, sous forme d'un bolus intraveineux, de perfusion ou de perfusion continue.

Les patients atteints de certaines affections bénéficient d'une réduction de la dose, parmi celles-ci figurent la cachexie, une fonction médullaire déprimée, une insuffisance hépatique ou rénale ainsi que les patients ayant subi une intervention chirurgicale majeure dans le mois précédent.

Ensuite, la notice indique qu'un ajustement posologique, voire même une interruption du traitement est à envisager en fonction de l'apparition d'effets indésirables comme une diminution du taux de plaquettes ou de leucocytes.

Enfin, une diminution de la dose initiale est conseillée pour les patients présentant un déficit partiel en dihydropyrimidine déshydrogénase même si celle-ci serait potentiellement responsable d'une altération de l'efficacité du traitement. (CBIP, s. d.)

b) Tegafur-uracil :

Associée à la cisplatine, la dose de tegafur à administrer est de 25 mg/m² pendant 21 jours et ce, matin et soir suivie d'une pause de 7 jours. Ce cycle est à recommencer toutes les 4 semaines avec une posologie de 75 mg/m² pour la cisplatine qui doit être arrêtée après 6 cycles. (CBIP, s. d.)

c) Capécitabine :

Concernant la capécitabine en monothérapie, la dose initiale est de 1250 mg/m² deux fois par jour pendant 14 jours, suivi d'une période sans traitement de 7 jours. Si la capécitabine est en association avec le docétaxel, la posologie reste identique et celle du docétaxel est de 75 mg/m² toutes les trois semaines.

Une réduction de dose est proposée si la toxicité du traitement devient excessive, en cas d'insuffisance rénale modérée (l'insuffisance rénale sévère étant une contre-indication) et lors de la première dose chez les personnes âgées. Néanmoins, aucun ajustement posologique n'est recommandé en cas d'insuffisance hépatique dû au manque de données disponibles à ce sujet. (CBIP, s. d.)

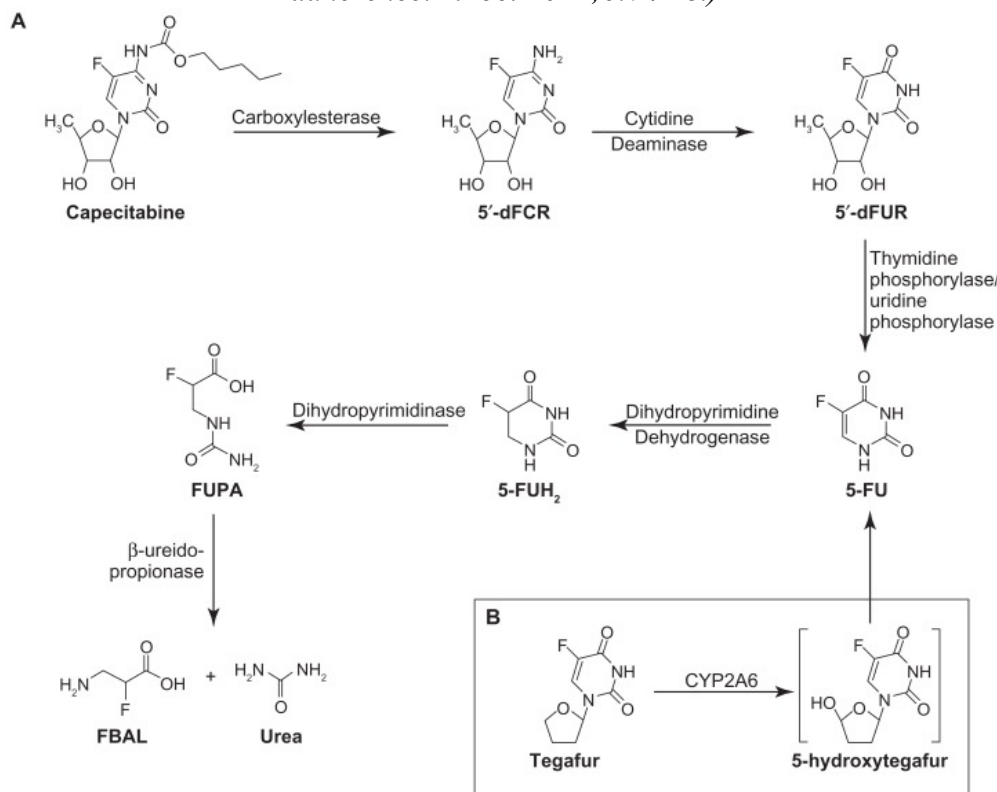
6) Pharmacocinétique : élimination :

Différentes situations sont responsables d'une modification du métabolisme et de l'élimination d'un médicament, en plus des polymorphismes génétiques dont traite ce travail. Ces variations peuvent être dues à une pathologie (insuffisance rénale, hépatique, ...), à un traitement concomitant (inhibiteurs de cytochromes, modificateur de la vidange gastrique, ...), à l'état de

santé du patient (immunodéprimé, âgé, ...), ... D'autres causes sont encore à découvrir, en effet tous les patients ne peuvent être représentés au sein des études cliniques.

Parmi ces études, celles portant sur la pharmacocinétique des différentes molécules ont permis de déterminer les modalités de métabolisation et d'élimination des fluoropyrimidines.

Figure 2 : Métabolisme et élimination de la capecitabine, du tégafur et du 5-fluorouracile (Timmers L, Swart E, Boons C, Mangnus D, Ven P, Peters G, et al. *The use of capecitabine in daily practice: A study on adherence and patients' experiences. Patient preference and adherence.* 19 oct 2012;6:741 8.)



a) Fluorouracile :

L'enzyme majoritairement responsable du métabolisme du 5-FU est la dihydropyrimidine déshydrogénase (DPD), celle-ci est ensuite suivie de la dihydropyrimidinase et de la β -uréidopropionase qui permettent l'élimination du médicament.

Plus de 80% du 5-FU est éliminé par cette voie. La DPD le transforme en dihydrofluorouracile (5-FUH₂) qui peut être détectée dans les 5 minutes suivant l'administration du médicament. De plus, le temps de demi-vie du 5-FU se situant entre 8 et 22 minutes, le catabolisme du fluorouracile est considéré comme rapide.

Les 20% restants sont, quant à eux, directement excrétés dans l'urine. (CBIP, s. d.)

b) Tegafur-uracil et capécitabine :

Pour rappel, le tegafur et la capécitabine sont des pro-drogues du fluorouracile. C'est le CYP2A6 qui permet la transformation du tegafur en 5-FU. La capécitabine est quant à elle métabolisée par différentes enzymes (carboxylestérase hépatique, cytidine désaminase et thymidine phosphorylase/uridine phosphorylase) en 5-FU avant de suivre le même parcours d'élimination. (CBIP, s. d.) (CBIP, s. d.)

IV. Recherches :

1) Aujourd'hui :

a) L'Europe, la France et la Belgique : les directives actuelles concernant le dépistage d'un déficit en DPD :

i. A l'échelle européenne :

En avril 2020, l'agence européenne des médicaments (EMA) a publié un communiqué de presse commençant par « L'EMA a recommandé que les patients soient testés pour le manque de l'enzyme dihydropyrimidine déshydrogénase (DPD) avant de commencer un traitement anticancéreux avec du fluorouracile (...) ou avec les médicaments apparentés, la capécitabine et le tegafur. » et « Des tests phénotypiques et/ou génotypiques sont donc recommandés avant de débiter un traitement par fluoropyrimidines. ». Ce même communiqué de presse indique, cette fois-ci en s'adressant aux patients : « Avant de commencer un traitement contre le cancer avec du fluorouracile (...) de la capécitabine ou du tegafur, votre médecin devrait faire un test pour vérifier si vous avez une enzyme DPD qui fonctionne » (EMA 2020).

La décision finale de la Commission européenne est donc une recommandation d'un dépistage, même en étant conscient qu'une « proportion importante » de la population présente une mutation génétique et donc, est à risque de développer des effets indésirables graves et potentiellement mortels. Par « population importante », l'EMA cite que « jusqu'à 9% de la population caucasienne ont de faibles niveaux d'une enzyme active DPD, et jusqu'à 0,5 %

manquent complètement de l'enzyme » (EMA 2019) . Il est tout de même important de souligner que, en plus de préconiser un dépistage, un suivi thérapeutique est vivement conseillé afin d'améliorer le rapport bénéfice/risque du 5-FU. Concernant ce point, aucune recommandation pour la capécitabine et le tégafur n'a été prononcé.

La dernière mise à jour date d'octobre 2020 (EMA 2019), celle-ci conclut par « Les recommandations du PRAC ont été transmises au comité des médicaments à usage humain (CHMP), chargé des questions concernant les médicaments à usage humain, qui a adopté l'avis de l'Agence.» (EMA 2020).

Compte tenu de la crise sanitaire actuelle, il n'est pas surprenant de ne pas trouver de documents plus récents quant à une éventuelle prise de décision concernant le fluorouracile et ses dérivés.

ii. En France :

En décembre 2018, la France publie un dossier portant sur la réflexion d'instaurer ou non une recherche systématique de déficit en dihydropyrimidine déshydrogénase avant la mise en place d'un traitement anticancéreux. Dans ce dossier, l'INCa et la HAS annoncent : « Dans un objectif de standardisation des pratiques en vue du déploiement national d'une recherche systématique des déficits en DPD (...) » (INCa s. d.) et, plus tôt dans l'année, l'ANSM (Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé) s'était prononcée « en faveur de la recherche systématique de ce déficit chez tous les patients devant recevoir une chimiothérapie utilisant les fluoropyrimidines» (Haute Autorité de Santé s. d.)

Quelques mois plus tard, la HAS explique que « la recherche systématique de déficit de l'enzyme DPD est préconisée chez les patients devant recevoir une chimiothérapie utilisant les fluoropyrimidines » (Haute Autorité de Santé s. d.). Dans le courant du même mois, s'adressant cette fois-ci au patient, l'ANSM et l'INCa expliquent que « le pharmacien ne peut délivrer un médicament contenant du 5-FU ou de la capécitabine que si :

- la recherche d'un déficit en DPD (= uracilémie) a été effectuée,
- la mention « Résultats uracilémie pris en compte » figure sur la prescription. » (Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé, Institut national du cancer, et Haute autorité de Santé s. d.)

En conclusion, le dépistage d'un déficit en DPD est devenu systématique en France en 2018. La recherche de celui-ci se fait via un test de phénotypage, plus précisément l'uracilémie. Si la prescription ne mentionne pas la notion « résultat uracilémie pris en compte », y compris sur les renouvellements d'ordonnance, alors le pharmacien ne délivrera pas le médicament (sauf pour les préparations topiques). La France devient alors le précurseur de la recherche systématique d'un déficit avant la mise en place du traitement.

iii. En Belgique :

C'est en mars 2019 que l'Agence Fédérale des Médicaments et Produits de Santé (l'AFMPS) publie un premier article concernant le fluorouracile et ses apparentés : « L'Agence européenne des médicaments doit dorénavant évaluer les données disponibles en relation avec les méthodes de dépistage existantes pour détecter le déficit en DPD et recommander si des modifications sont nécessaires dans la manière dont ces médicaments sont utilisés afin d'assurer leur utilisation en toute sécurité (...) De nouvelles données sur les tests génétiques et autres méthodes de dépistage du DPD ont récemment été publiées, ce qui pourrait avoir une incidence sur les recommandations actuelles» (AFMPS s. d.).

Des précisions supplémentaires ont ensuite été ajoutées un mois plus tard, celles-ci sont en lien direct avec les recommandations françaises et européennes (AFMPS s. d.). De plus, des renseignements concernant les tests en vigueur en Belgique y ont été ajoutés : « Actuellement, en Belgique, le test de génotypage des mutations du gène de la dihydropyrimidine déshydrogénase (...) est un test de routine réalisé dans des laboratoires d'hôpitaux universitaires. Ce test (...) est remboursé par l'INAMI. En ce qui concerne le test de phénotypage (...) il est pour le moment en cours de développement dans les laboratoires belges » (AFMPS s. d.). La dernière mise à jour de cette page date de septembre 2019.

Enfin, en juin 2020, une communication directement adressée aux professionnels de santé (« AFMPS - DHPC : Médicaments contenant du 5-fluorouracile (i.v.), de la capécitabine et du tégafur : Tests de prétraitement pour identifier les patients déficients en DPD à risque accru de toxicité sévère » s. d.) récapitule les informations données par l'EMA. Celle-ci indique « Des tests de phénotype et/ou de génotype avant l'initiation du traitement par les fluoropyrimidines

sont recommandés » ainsi que « En complément aux tests de DPD préalablement énoncés, la STM (TDM) du fluorouracile peut améliorer les résultats cliniques chez les patients traités par 5-FU en intraveineux »

Pour l'instant, aucun test de dépistage n'est donc systématiquement prévu pour les patients belges, pourtant, les informations trouvées sur le site de l'AFMPS s'inspirent directement des recommandations françaises et européennes.

b) Fiabilité et coûts des méthodes de dépistage: génotypage et phénotypage :

« Il est recommandé de procéder à une analyse du phénotype et/ou du génotype avant d'instaurer un traitement par Fluorouracil Accord Healthcare, malgré les incertitudes relatives aux méthodologies d'analyse avant le traitement. » (CBIP, s. d.), voici la phrase indiquée dans la notice du 5-FU. Pour le moment, il existe deux principales méthodes permettant de dépister une activité enzymatique diminuée chez un individu : le génotypage et le phénotypage (Musuamba 2021) (CBIP, s. d.) (INCa s. d.) (« AFMPS - DHPC : Médicaments contenant du 5-fluorouracile (i.v.), de la capécitabine et du tégafulur : Tests de prétraitement pour identifier les patients déficients en DPD à risque accru de toxicité sévère » s. d.) (Loriot et al. 2019) (Loriot et al. 2018) (M. Boisdron-Celle et al. 2007)

i. Génotypage :

Le principe d'un test de génotypage est de rechercher, de détecter les variations de gènes responsables d'un déficit en DPD, les quatre principaux étant DPYD*2A, DPYD*13, c.2846A>T et HapB3 (voir tableau 1) à l'aide d'un échantillon sanguin ou salivaire.

Il existe différents types de mutations responsables d'une diminution de l'activité d'une enzyme. Dans le cas de la DPD, la plupart sont des mutations faux-sens (qui modifie l'acide aminé codé (Musuamba 2021)). Cependant, un nombre très restreints de mutations sont responsables d'un réel impact clinique, il n'est pas rare qu'une mutation passe inaperçue et n'aboutisse à aucune modification de l'enzyme et donc, à aucun changement pour l'élimination du médicament. (Hodroj et al. 2021)

Il est important de noter que les deux variants responsables d'un déficit complet sont le *2A et le *13. Or, comme le montre le tableau 1, ces polymorphismes sont assez rares. En conséquence, ils ne peuvent pas expliquer à eux seuls tous les cas de déficit complets en DPD. Le test de génotypage permet de mettre en avant un nombre limité de variants, ceux qui sont les plus connus. Les variants plus rares ne seront, quant à eux, pas détectés par ce test alors qu'il existe une grande probabilité que d'autres variants que les quatre détectés par le test de génotypage actuel soient également responsables d'une diminution de l'activité de l'enzyme. (Hodroj et al. 2021). Il ne peut donc pas à lui seul permettre l'identification de tous les patients déficitaires complets de l'enzyme, ce qui est une condition indispensable pour qu'un test soit recommandé comme test de dépistage.

Le test de génotypage manque de sensibilité (c'est-à-dire le taux de vrais positifs, la capacité du test à donner une réponse positive chez un individu qui est réellement positif, donc porteur de la mutation (Ethgen, s. d.)). En effet, entre 10 et 17 % des patients développant une toxicité précoce de grades 3–4 sont porteurs d'un de ces trois (DPYD*2A, DPYD*13 et c.2846A>T) variants (Loriot et al. 2018).

Il faut également ajouter que, lorsque deux variants différents sont trouvés chez un même individu, un test de phénotypage s'avèrera nécessaire afin de déterminer si ceux-ci se trouvent sur le même allèle ou non. Cela permettra de déterminer le caractère homozygote ou hétérozygote du patient mais également d'estimer le risque lié à la transmission de cette mutation, c'est-à-dire le danger auquel s'expose la lignée, la famille du patient.

En 2015, un calcul du score d'activité de gène ayant pour but de faciliter l'ajustement posologique a été présenté (Henricks et al. 2015)(INCa s. d.). Ce score se base sur l'impact de chacune des mutations sur l'activité enzymatique, c'est-à-dire la réelle conséquence de la présence d'une mutation sur la fonctionnalité de l'enzyme. Si le test génotypique révèle la présence d'une mutation, le patient aura un score entre 0 et 2 en fonction de l'importance de la mutation en présence. Un score de 0 sera associé à une activité enzymatique nulle et plus ce score se rapproche de 2, plus l'enzyme DPD du patient sera considérée comme fonctionnelle.

Le test génotypique est caractérisé par une valeur prédictive positive (c'est-à-dire la confiance que l'on peut accorder à une réponse positive, la probabilité que la personne soit réellement porteuse d'une mutation lorsque le test s'avère positif (Ethgen, s. d.)) insuffisante.

Le génotypage n'est donc pas le moyen le plus optimal pour la recherche d'un déficit en DPD, celui-ci ne permettant pas d'identifier une fraction suffisante d'individus déficitaire complet et étant responsable de la survenue de faux-positifs.

Malgré la présence de ces inconvénients, le génotypage est l'approche la plus utilisée en Europe (jusqu'en décembre 2018, il s'agissait du test recommandé par l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé, l'autorité compétente en France). Celle-ci présente comme avantage une bonne spécificité (capacité du test à donner une réponse négative lorsque la personne n'est pas porteuse de mutation), une bonne robustesse (la capacité du test à résister à de faibles modifications de l'environnement) et faisabilité (en effet, les tests de phénotypage sont eux réservés à des laboratoires experts). De plus, ce test est bon marché (en France, le prix est en moyenne de 110€ pris en charge par l'établissement de soin de santé qui réalise ou prescrit le test, et non par le patient) et facilement réalisable en routine (Loriot et al. 2018). En Belgique, il s'agit du test de dépistage remboursé par l'INAMI (Assurance soins de santé et indemnités). (AFMPS s. d.)

Une étude datant de 2019 (Stavraka et al. 2019) a d'ailleurs mis en évidence que les tests de génotypage faits en routine ainsi que l'adaptation posologique qui en découle sont sans dangers malgré les variants qui ne sont pas encore détectés par ces tests.

Il est important de souligner que ce type de test, tout comme les autres types de tests de dépistage, n'a d'intérêt que dans la population caucasienne étant donné la faible proportion de ces mutations dans les autres. Les fréquences alléliques des quatre variants principaux sont estimés entre 0 et 0,1% dans la population africaine et à 0% dans les pays d'Asie de l'Est. (Hodroj et al. 2021)

En pratique, ce test consiste en la recherche des 4 variants principaux via un test PCR (polymerase chain reaction) ou via un séquençage total du gène par technique NGS (next generation sequencing). Le prélèvement se fait avec un tube EDTA (acide éthylènediaminetétraacétique) sur le sang total, il n'y a pas de traitement pré-analytique ni de conservation particulière (température ambiante). (ONCO - Hauts-De-France, réseau régional de cancérologie 2018)

ii. Phénotypage :

Le principe du phénotypage est de mesurer l'activité de l'enzyme grâce à deux marqueurs : l'uracilémie (U) et le rapport dihydrouracilémie/uracilémie (UH₂/U). Il s'agit de deux techniques chromatographiques, la première consiste en la mesure de l'uracile chez le patient et la deuxième est le calcul du ratio entre UH₂ et U (dosage dans le plasma, la salive ou l'urine).

- L'uracilémie (U) :

L'uracile est le substrat endogène de la dihydropyrimidine déshydrogénase, c'est-à-dire la molécule présente et prise en charge par la DPD naturellement dans le corps. S'il n'y a pas de mutation, l'enzyme prend en charge l'uracile, présente à des concentrations alors normales. Au contraire, s'il y a une mutation de l'enzyme et qu'elle ne peut donc pas correctement prendre en charge l'uracile, celle-ci se retrouvera dans des concentrations plasmatiques anormalement élevées.

Dans la notice, les taux d'uracile sont considérés comme normaux en dessous de 16 ng/ml. Si ceux-ci sont entre 16 et 150 ng/ml, le patient est considéré comme déficitaire partiel. Au-delà de 150 ng/ml, le patient ne pourra pas recevoir de fluorouracile car il sera considéré comme étant un déficitaire complet en DPD, ce qui constitue une contre-indication au traitement.

Il est important de signaler que l'uracilémie peut physiologiquement varier, c'est-à-dire qu'elle ne dépend pas uniquement de l'activité enzymatique mais également de la prise alimentaire, de la fonction rénale du patient, du rythme circadien, ... Il faut également ajouter que les taux d'uracile sont assez instables dans l'échantillon, lorsque celui-ci est sanguin, il doit être immédiatement centrifugé.

Depuis décembre 2018, il s'agit du test de dépistage systématique recommandé par les autorités françaises. En Belgique, ce test n'est pas remboursé par l'INAMI.

- Le rapport dihydrouracilémie/uracilémie (UH2/U) :

La mesure du rapport entre UH2 et U repose sur le même principe, lorsque l'uracile (U) est pris en charge par la DPD, il est transformé en dihydrouracile (UH2). Si l'enzyme est fonctionnelle, U sera transformé en UH2 et le rapport UH2/U sera normal. Au contraire, si l'enzyme est mutée et ne prend pas en charge U de manière optimale, les taux de UH2 seront faibles et les taux de U élevés, donc le ratio UH2/U sera faible.

Les concentrations plasmatiques de U et UH2 sont mesurées chez le patient par HPLC⁵ (chromatographie en phase liquide à haute performance) et grâce à une méthode de détection qui peut être la spectroscopie de masse ou UV.

Cette méthode est caractérisée par une grande sensibilité mais une faible spécificité (Bouché et al. 2013)

Les valeurs seuils les plus récemment étudiées (Launay et al. 2017) sont :

Valeur de UH2/U	Résultat clinique
> 4	absence de déficit
3 < UH2/U < 4	zone grise
2 < UH2/U < 3	déficit modéré
1 < UH2/U < 2	déficit intermédiaire
0,5 < UH2/U < 1	déficit profond
< 0,5	déficit complet

Néanmoins, autant pour les tests de phénotypage que de génotypage, il est difficile d'établir des valeurs seuils de manière reconnue étant donné le peu de données actuellement disponibles, les valeurs utilisées pour ces techniques varient d'un laboratoire à l'autre.

⁵ Phases stationnaires : 2 colonnes en série (Spherisorb ODS1 de 10 cm et ODS2 de 25 cm)

Phase mobile : tampon phosphate concentré à 10 mM, pH 3,0

Détection UV à 205 nm (Gamelin et al. 1997)

A titre d'exemple, voici les valeurs utilisées dans 3 laboratoires français :

Figure 3 : Valeurs seuils utilisées pour l'interprétation du rapport UH2/U dans trois laboratoires (INCa s. d.)

	Laboratoire A	Laboratoire B	Laboratoire C
Absence de déficit	UH2/U > 5	UH2/U > 6	UH2/U > 13
Zone grise		5 < UH2/U < 6	10 < UH2/U < 13
Déficit partiel/intermédiaire	2 < UH2/U < 5	3 < UH2/U < 5	2 < UH2/U < 10
Déficit profond	1 < UH2/U < 2	1 < UH2/U < 3	1 < UH2/U < 2
Déficit complet	UH2/U < 1	UH2/U < 1	UH2/U < 1

- Activité de la DPD dans les cellules mononucléaires périphériques :

Il est également possible de mesurer l'activité de l'enzyme dans certaines cellules sanguines (PBMC pour peripheral blood mononuclear cell ou cellules mononucléaires périphériques) mais il s'agit d'une technique difficilement applicable. En plus d'être très longue, elle demande l'utilisation de radioéléments qui ne sont que rarement utilisés, principalement dans le cadre de la recherche. Cette méthode est considérée comme étant plus précise que les autres mais sa mise en place étant trop compliquée pour des tests de routine (notamment à cause de l'utilisation d'un grand volume sanguin), elle n'est que très peu utilisée. (Paulsen et al. 2022) (Hodroj et al. 2021)

Quel qu'en soit le type, les tests de dépistages phénotypiques utilisent des techniques de quantifications de l'uracilémie et des taux d'UH2 qui requièrent des conditions pré-analytiques assez spécifiques. Il est primordial que l'échantillon soit mis en condition pour l'analyse, sans quoi les résultats de celle-ci ne seront pas fiables, la principale raison étant l'instabilité de l'uracile et de ses métabolites.

Un inconvénient majeur est la corrélation limitée entre les différents paramètres étudiés et l'activité enzymatique. Celle-ci est sûrement due au fait que, dans une situation physiologique, la DPD n'est pas saturée (elle n'est pas submergée par des taux d'uracile élevé qu'elle doit prendre en charge) alors que, lors de l'administration du traitement, les taux de 5-FU à éliminer sont beaucoup plus élevés. Une alternative étayée est de donner une dose-test de fluorouracile

(une dose diminuée par rapport à la posologie habituelle) et d'ensuite ajuster les doses thérapeutiques données à ce patient.

Il existe de nombreuses études plus ou moins récentes étudiant les liens entre activité enzymatique de la DPD, l'uracilémie, le rapport UH2/U et la clairance du 5-FU (c'est-à-dire la capacité que possède le patient à éliminer le médicament).

- En 1992 (Fleming et al. 1992), une étude de corrélation menée sur 57 patients entre l'activité de la DPD dans les cellules mononucléaires périphériques (c'est-à-dire la technique de dépistage la plus précise mais difficile à mettre en place en routine) et la clairance du 5-FU a mis en évidence
 - o Une corrélation linéaire entre l'activité de la DPD et la clairance du fluorouracile
 - o Une faible corrélation entre l'activité de la DPD et l'uracilémie
 - o Une faible corrélation entre l'uracilémie et la clairance du fluorouracile
- En 1999 (Gamelin et al. 1999), une étude concernant 81 patients a été organisée afin d'estimer une posologie adéquate en fonction des potentielles toxicités liées au fluorouracile. Cette étude a pointé :
 - o Une faible corrélation entre l'uracilémie et la clairance du fluorouracile
 - o Une corrélation entre le rapport UH2/U et la clairance du fluorouracile
- En 2007 (M. Boisdron-Celle et al. 2007), une étude comprenant 252 patients visant à détecter un déficit en dihydropyrimidine déshydrogénase avant la mise en place d'un traitement au 5-FU s'est conclue en
 - o Une corrélation entre l'uracilémie et la clairance du fluorouracile
 - o Une corrélation entre l'uracilémie et la toxicité du fluorouracile
 - o Aucune corrélation n'a pas pu être mise en avant entre le rapport UH2/U et la clairance du fluorouracile
 - o Une corrélation significative entre le rapport UH2/U et la toxicité du médicament.
- En 2020 (Dolat et al. 2020), une étude menée sur 169 patients n'a pu mettre en évidence une corrélation entre
 - o la clairance du fluorouracile et l'uracilémie
 - o la clairance du fluorouracile et le rapport UH2/U

Ces études discordantes démontrent que les liens entre les différents paramètres prédictifs de toxicité sont loin d'être totalement compris, les tests de phénotypages se reposant sur ceux-ci ne sont, en conséquence, pas tout à fait infaillibles.

Cependant, deux études datant de 2017, l'une française (Etienne-Grimaldi et al. 2017) et l'autre néerlandaise (Meulendijks et al. 2017), ont nettement démontré la supériorité de la performance du test de l'uracilémie en comparaison au rapport UH2/U.

A contrario, l'avantage des techniques phénotypiques est que, au lieu de chercher la cause des variations génétiques, ce sont les conséquences qui sont observées. Cela permet d'éviter les interférences qui sont causées par les génotypes inconnus pour l'instant et qui expliquent le manque de sensibilité des tests génotypiques.

Bien que les liens entre activité enzymatique de la DPD, l'uracilémie, le rapport UH2/U et la clairance du 5-FU ne soient pas complètement élucidés et clairs, les tests de phénotypages restent pertinents vu la corrélation certaine entre les concentrations en uracile et la toxicité du traitement. (Hodroj et al. 2021)

En France, la recherche du déficit en DPD se fait systématiquement avant la mise en place du traitement, cette recherche est faite en déterminant les taux d'uracilémie du patient dans un échantillon sanguin et est éventuellement accompagné d'un test de génotypage. Le prélèvement se fait à l'aide d'un tube EDTA ou héparine lithium dans un établissement de santé ou en laboratoire, celui-ci ne peut être fait au domicile du patient. L'échantillon subit ensuite immédiatement (maximum 30 minutes, voire 1h30 dans certains laboratoires) une étape de centrifugation suivi d'une décantation du plasma qui sera ensuite congelé à -20°C pour s'assurer d'une bonne conservation durant le transport de l'échantillon. A titre d'exemple, il existe dans la région Haut-de-France trois établissements bénéficiant de l'accréditation permettant le dosage de l'uracilémie : un hôpital (CHU de Lille) et deux laboratoires (Eurofins Biomnis et Cerba). Ceux-ci facturent entre 35 et 40 € le test de phénotypage, qui est totalement pris en charge par la sécurité sociale française. (ONCO - Hauts-De-France, réseau régional de cancérologie 2018) (« Fiche-pratique-dépistage-déficit-en-DPD-V6.pdf » s. d.)

iii. Combinaison de phénotypage et génotypage :

Parmi les études précédemment citées, certaines avaient également pour objectif de comparer les performances des tests de génotypage ou de phénotypage seuls avec une combinaison de ces deux types de tests. Il en résulte une nette augmentation de la sensibilité (M. Boisdrion-Celle et al. 2007) (Etienne-Grimaldi et al. 2017).

La firme ODPM (Onco Drug Personalized Medicine) a mis sur le marché un kit (« ODPM : Produit / ODPM Tox » s. d.) multiparamétrique permettant de détecter un polymorphisme avec une sensibilité et une spécificité de 96% ainsi qu'une valeur prédictive positive de 97%. Le 5-FU^{ODPM Tox™}, associant phénotypage et génotypage, combine les résultats du test avec les données physiologiques et pathologiques du patient afin de lui donner de manière précise le dosage adapté. Ce kit permet de diminuer drastiquement la survenue d'effets indésirables toxiques chez les patients, les données trouvées sur le site internet de la société sont explicites : le kit permet de prédire 100% des toxicités mortelles et 96% des toxicités graves. Une étude (datant de 2012 (Traoré et al. 2012)) démontre l'intérêt économique de ce kit multiparamétrique aux États-Unis. Une étude de ce type est en cours auprès de l'INCa et de la ligue contre le cancer (Bouché et al. 2013). Ce test est disponible au prix de 193€, non-remboursé en France, ni en Belgique. (Loriot et al. 2018) (Lemaitre et al. 2018)

Cependant, à l'heure actuelle, les recommandations françaises postées en 2018 citent : « Les performances de cette méthode revendiquées par la société ODPM ne peuvent être confirmées à ce jour par l'analyse des données publiées et de nouveaux éléments apparaissent nécessaires à cet effet » (INCa s. d.). Les données disponibles sur le site de la société ODPM sont, selon l'INCa et la HAS, d'une fiabilité à remettre en question, notamment car les données présentées par le site ne sont pas accompagnées des détails ayant abouti à ces chiffres.

La seule publication parue dans une revue médicale à comité de lecture est composée d'une cohorte non-randomisée se divisant en deux bras : 718 patients ont bénéficié d'une recherche de déficit en DPD alors que 398 patients n'ont pas profité d'un dépistage. Parmi les biais à relever dans cette étude, il faut notamment relever un déséquilibre important concernant le nombre de patients présentant un déficit partiel en DPD dans les 2 bras. En effet, ce chiffre est deux fois plus élevé parmi les patients qui n'ont pas été testés pour cette déficience. Un autre biais non-négligeable est que, lorsqu'un patient est diagnostiqué comme étant déficitaire de l'enzyme, celui-ci profite d'un ajustement posologique du traitement. Or, il n'y a que les patients faisant partie du bras bénéficiant du dépistage qui ont pu jouir de cette diminution de dosage médicamenteux.

Finalement, bien que les données disponibles sur le site de l'ODPM ne proviennent pas d'études conçues de manière totalement adéquate, ce kit multiparamétrique permettrait de combiner les avantages des approches génotypique et phénotypique, en plus de prendre en compte les caractéristiques personnelles de chaque patient.

c) Guidelines actuelles concernant les ajustements posologiques :

Lorsque le patient a été testé, il faut ajuster la posologie du traitement afin de diminuer le risque de survenue d'effets indésirables. Différentes études ont permis d'établir des guidelines, des recommandations quant à la manière de diminuer le dosage du traitement afin de l'adapter au patient. Voici les recommandations actuelles en cas de diagnostic de déficit complet ou de déficit partiel :

i. Déficit complet en DPD : contre-indication :

Sur le site de l'AFMPS, tout comme sur la notice des différentes fluoropyrimidines, la déficience complète en DPD constitue une contre-indication nette au traitement. En effet, le risque de toxicité pour ces patients engage leur pronostic vital. (CBIP, s. d.)

ii. Déficit partiel en DPD : ajustements posologiques et TDM :

En Belgique, les recommandations disponibles sur le site de l'AFMPS ne sont pas très précises : « Pour les patients souffrant d'un déficit partiel en DPD, une dose initiale réduite de ces médicaments doit être envisagée. L'efficacité d'une dose réduite n'ayant pas été établie, les doses suivantes peuvent être augmentées en l'absence d'effets indésirables graves. Une surveillance régulière des concentrations sanguines de fluorouracile chez les patients recevant du fluorouracile en perfusion continue pourrait améliorer les résultats du traitement. » (AFMPS s. d.)

En juin 2020, dans le DHPC (direct healthcare professional communications, c'est-à-dire une lettre aux prescripteurs) concernant les médicaments composés de fluorouracile ou d'un de ses dérivés, l'AFMPS recommande de tester phénotypiquement ou génotypiquement les patients avant la mise en place du traitement. Il y est également ajouté qu'une surveillance par TDM permet de diminuer la survenue d'effets toxiques.

Le DHPC cite les quatre variants associés à une grande probabilité d'événements toxiques ainsi que les seuils de concentrations plasmatiques en uracile déterminant la présence d'un déficit en DPD, déjà cités précédemment.

L'AFMPS renvoie les prestataires de soin vers des sites français et/ou européens afin d'aider à ajuster la posologie des patients entrant dans ces critères mais ne donne aucune information concrète quant à l'adaptation posologique.

En France, les recommandations sont basées sur les résultats obtenus lors du dépistage :

- Test de génotypage : en fonction du score d'activité de gène obtenu, l'adaptation posologique conseillée sera de :
 - o 2 : posologie « normale »
 - o 1,5 : diminution de 25 % de la posologie initiale
 - o 1 : diminution de 50 % de la posologie initiale
 - o 0,5 : diminution de 75 % de la posologie initiale
 - o 0 : proposition d'un autre traitement car l'activité de l'enzyme DPD est nulle (INCa s. d.)
- Test d'uracilémie : en fonction de la concentration plasmatique en uracile, la posologie sera modifiée comme suit :
 - o < 16 ng/ml : posologie « normale »
 - o 16 ng/ml $< U < 150$ ng/ml : la posologie sera diminuée au cas par cas (en fonction des caractéristiques individuelles du patient, en fonction de son uracilémie et du type de traitement mis en place)
 - o $U \geq 150$ ng/ml : proposition d'un autre traitement car l'activité de l'enzyme DPD est nulle
- Test de rapport UH2/U : les adaptations posologiques les plus récemment établies sont :
 - o > 4 : posologie « normale »
 - o $3 < UH2/U < 4$: posologie « normale » (zone grise)
 - o $2 < UH2/U < 3$: diminution de dose de 20 %
 - o $1 < UH2/U < 2$: diminution de dose de 30 %
 - o $0,5 < UH2/U < 1$: diminution de dose de 50 %
 - o $< 0,5$: proposition d'un autre traitement car l'activité de l'enzyme DPD est nulle (INCa s. d.)

iii. Autres causes nécessitant un ajustement posologique et TDM :

Il y a différentes raisons pour lesquelles le dosage des fluoropyrimidines doit être ajusté :

- Une insuffisance rénale ou hépatique
- Une cachexie (une fonte des muscles et de la graisse)
- Une intervention chirurgicale majeure dans les 30 jours
- Une fonction médullaire déprimée
- La survenue d'un effet indésirable (déjà cités dans le cadre de ce travail)

De manière générale, tout patient fragile (personne âgée, très faibles, ...) ou présentant des comorbidités doit faire l'objet d'une surveillance particulière par le médecin responsable du traitement.

d) Avertissements dans les notices :

Comme cité un peu plus haut dans ce travail, le 5-FU et la capécitabine sont contre-indiqués en cas de déficit complet avéré en dihydropyrimidine déshydrogénase, c'est-à-dire les patients homozygotes pour le déficit en DPD. En plus de cela, diverses mises en gardes et informations sur la caractérisation de ce déficit sont données.

Les risques liés à ce polymorphisme sont mentionnés dans la notice. Il y est expliqué que ces patients sont à risque accru de subir des effets indésirables comme des diarrhées, neutropénie, neurotoxicité, ...

Quelques lignes sont également rédigées pour expliquer les déficits complets et partiels ainsi que leur distribution dans la population.

De plus, la caractérisation phénotypique y est expliquée. La notice recommande de « mesurer les taux plasmatiques pré-thérapeutiques d'uracile (U), le substrat endogène de la DPD. Des concentrations élevées en uracile avant le traitement sont associées à un risque accru d'effets indésirables. Malgré les incertitudes relatives aux seuils d'uracile permettant de définir un déficit partiel en DPD, une concentration sanguine en uracile ≥ 16 ng/ml et < 150 ng/ml doit être considérée comme une indication d'un déficit partiel en DPD et être associée à un risque accru d'effets indésirables provoqués par les fluoropyrimidines. Un taux sanguin d'uracile ≥ 150 ng/ml doit être considéré comme une indication d'un déficit complet en DPD et être associé à un risque d'effets indésirables engageant le pronostic vital ou d'évolution fatale provoqués par les fluoropyrimidines. » (CBIP, s. d.)

Enfin, elle explique que le TDM, c'est-à-dire le suivi des concentrations plasmatiques en 5-FU, permet d'améliorer la prise en charge des patients.

e) Études réalisées :

La problématique étant maintenant expliquée au sein de ce travail, un contexte au niveau de l'impact réel au sein de la population est à souligner. Pour cela, quelques investigations visant à expliquer les conséquences, tant sur le point médical qu'économique, ont été menées.

Plusieurs études ont été organisées afin d'estimer les chiffres se rapportant aux tests de dépistages réalisés en France. En Belgique, il est assez compliqué de trouver des informations concernant ce sujet. Selon le docteur Pieter Geentjens, membre de la direction médicale et personne de contact au sein de l'INAMI : « Nous savons qu'il y a quelques centres qui utilisent ces tests dans le cadre de la détection de la toxicité des fluoropyrimidines, mais nous ne disposons pas de chiffres de consommations par ce qu'il n'y a pas de remboursement »⁶.

Il paraît relativement évident que les chiffres sortis d'études françaises sont difficilement applicables en Belgique. Néanmoins, ils permettent de donner une estimation quant à la fourchette de population concernée.

Tout d'abord, les chiffres publiés avant la mise en place du dépistage systématique en 2018 concernent deux types de professionnels de la santé, des cliniciens (le prescripteur) et des biologistes (l'analyste), le but étant de contextualiser et d'estimer l'utilisation de ces tests en France de manière anonyme (Loriot et al. 2019). Il ne faut pas perdre de vue que, avant la mise en place des recommandations nationales françaises, ces chiffres avaient tendance à être sous-estimés en raison de la méconnaissance du lien entre toxicité des fluoropyrimidines et déficience enzymatique. En conséquence, les praticiens avaient moins tendance à notifier ces effets nocifs de la chimiothérapie étant donné la « routine » concernant les effets indésirables liés aux médicaments anti-cancéreux. De plus, il n'est pas rare qu'un patient reçoive plusieurs chimiothérapies en vue d'aborder un cancer. Il n'est donc pas toujours évident de faire le lien entre un traitement et une conséquence clinique.

Le nombre de français recevant des fluoropyrimidines est estimé à 77 000 par an (INCa s. d.), 15 à 30 % de ces patients subiront des effets indésirables sévères altérant leur qualité de vie ainsi que l'efficacité du traitement, tant dis qu'entre 0,2 et 0,6 % des patients mettraient leur

⁶ Informations fournies par mail, Pieter.Geentjens@riziv-inami.fgov.be

vie en danger (les chiffres sont difficiles à estimer étant donné la « rareté » des conséquences mortelles des dérivés de 5-FU), ce qui n'est évidemment pas sans conséquence au niveau médical, éthique, économique et financier. Comme déjà expliqué dans le cadre de ce travail, le déficit enzymatique n'est pas la seule cause de toxicité, la preuve provenant de la proportion de porteurs de mutation dans la population : approximativement 3 à 5 % de la population caucasienne exprime un déficit partiel majeur et entre 0,02 et 0,3 % un déficit complet (Michele Boisdrion-Celle et al. 2017)(Launay et al. 2017).

Il découle de ces études menées en 2016 et 2017 un manque de prescription des tests de dépistage de la part des cliniciens, les principales causes mises en avant sont l'inexistence de guidelines fournies par les autorités, la réception des résultats de tests considérés comme trop lents et le manque d'intervention financière de la part des mutuelles.

Ces deux études ont permis de conclure que 23 % des praticiens participent au dépistage de déficience enzymatique avec une grande disparité quant aux types de tests utilisés ainsi qu'à l'éducation donnée au patient concernant cette problématique. Une autre différence mise en avant par ces investigations concerne les tests de phénotypes : les seuils utilisés par les laboratoires ainsi que les conditions pré-analytiques et les techniques utilisées sont responsables d'une inégalité de prise en charge en fonction de l'établissement responsable de la réalisation du test. A contrario, les conseils donnés par les biologistes concernant les adaptations posologiques en fonction de l'activité enzymatique sont relativement semblables et en accord avec les pratiques des cliniciens (diminution de la dose, utilisation d'un monitoring thérapeutique,).

Lors de la publication des recommandations françaises en 2018, le nombre de tests de dépistage prescrits et réalisés par les biologistes a nettement augmenté. Celui-ci est passé de 6 500 patients en 2017 (d'autres données expriment 3 400 tests de phénotypes et 4 500 tests de génotypage en 2017 (INCa s. d.)) à 21 000 patients en 2018 (Loriot et al. 2019). Bien que considérés comme encourageants, ces 21 000 patients soumis aux tests de dépistage ne représentent qu'un tiers des personnes traitées par une fluoropyrimidine.

Afin de favoriser et de mesurer l'influence des recommandations publiées par l'INCa et la HAS, le GPCO-Unicancer (le Groupe de Pharmacologie Clinique Oncologique, visant à optimiser les traitements anti-cancéreux (Unicancer s. d.)) et le RNPGx (le réseau francophone de pharmacogénétique, visant à personnaliser les traitements médicamenteux sur la base de variations génétiques (RNPGx s. d.)) collaborent afin de rassembler un maximum de données

en vue de compléter le plus précisément possible l'« *Observatoire national 5FU-dihydropyrimidine deshydrogénase* ». Il s'agit d'un futur répertoire ayant pour but de reprendre l'ensemble des connaissances disponibles sur la problématique : quand et comment tester un déficit en DPD, comment adapter la posologie du traitement en fonction des résultats du test, quels sont les autres paramètres à prendre en compte lors de la mise en place d'une dose diminuée du médicament (les variabilités interindividuelles), les effets indésirables mis en avant, comment pallier à ces effets indésirables, quand et comment réaliser les monitoring thérapeutique, comment adapter la posologie du traitement en fonction de ceux-ci, ... afin d'harmoniser autant que possible les traitements au dérivés du 5-FU. Cette base de données permettra de rassembler l'ensemble des connaissances sur la prise en charge des patients sous fluoropyrimidines et donc d'améliorer les guidelines actuelles concernant les déficit enzymatiques partiels (c'est-à-dire les adaptations posologiques) et complets (comme par exemple, les traitements utilisés en cas de contre-indications au fluoropyrimidines). (INCa s. d.)

Concernant maintenant l'impact économique de la problématique, il est difficile de l'estimer au vu du manque d'informations quant au nombre de belges concernés par le sujet. Cependant, d'autres pays ont réalisé quelques études de pharmaco-économie, notamment les Pays-Bas, l'Espagne, la France, les Etats-Unis et le Royaume-Uni.

Au Pays-Bas, un article datant de 2018 (Henricks et al. 2019) a démontré le bénéfice économique du dépistage génotypique systématique pour les organismes de soins de santé : une diminution du coût a été estimée à 50€ par patient bénéficiant d'un dépistage prospectif par rapport à l'absence de dépistage. Cet article se conclut par une grande probabilité qu'un dépistage avant la mise en place du traitement sera économiquement intéressant, voire éventuellement neutre, pour une amélioration nette de la prise en charge du patient étant donné que son statut génétique sera déterminé en amont de la mise en place du traitement. Deux ans auparavant, une autre étude néerlandaise a tiré la même conclusion, cette fois avec un bénéfice estimé de 45€ par patient (Deenen et al. 2016).

Une étude espagnole organisée en 2016 s'est conclue par la même démonstration, cette fois en estimant que le génotypage de 1000 patients coûterait 6400 € là où le traitement d'une neutropénie (un des effets toxiques des fluoropyrimidines) coûte 3044 €, signifiant que si la neutropénie est évitée grâce au dépistage dans 2,21 cas pour 1000 patients traités, le génotypage en amont serait économiquement favorable (Cortejoso et al. 2016).

En France, plusieurs études ont démontré l'avantage économique mais aussi médical des tests de dépistages de génotypage systématique ainsi que leur faisabilité en routine (Loriot et al.

2018). En plus de permettre une amélioration de la qualité de vie des patients, le dépistage systématique et l'adaptation de la dose qui en découle réduirait significativement les toxicités sévères et létales, selon le bulletin du cancer, en plus d'empêcher le retard de la mise en place d'un traitement adéquat.

D'autres études étrangères (américaine (Faruque et al. 2019), anglaise (Henderson et al. 2019), ...) ont été menées afin de déterminer la pertinence économique de la mise en place d'un test de dépistage génotypique en amont du traitement et bien que celles-ci remettent généralement en question la fiabilité du test en lui-même, ces études se concluent soit en une équivalence (c'est-à-dire à un coût relativement semblable) ou en une supériorité économique (c'est-à-dire à un coût inférieur pour les autorités) de la mise en place systématique de ce test. En conclusion, le dépistage génotypique systématique permet une augmentation de la qualité de vie et de soins donnés au patient pour un coût soit similaire, soit inférieur. Cette conclusion peut également être extrapolée aux tests de phénotypage étant donné que :

- le coût des tests de phénotypage est inférieur au test de génotypage
- la sensibilité des tests de phénotypage est supérieure au test de génotypage
- l'intérêt pharmaco-économique des tests de génotypage est démontré dans des études internationales

Tout porte à croire que la mise en place des tests phénotypique systématique serait bénéfique, autant d'un point de vue médical qu'économique. Mais tout ceci concerne des études étrangères, sur des pays qui ne sont pas la Belgique. Le souci demeure dans l'absence de chiffres à exploiter au niveau belge, ce qui rend impossible la démonstration de cette hypothèse dans notre pays.

2) Demain : ce qu'il faudrait améliorer :

A l'issue de ce travail, il est clair que la problématique des mutations responsables de déficit enzymatique n'est pas de tout repos. En effet, beaucoup de points sont à améliorer et beaucoup de questions se posent encore.

Tout d'abord, il faudrait que des recommandations et guidelines claires et pertinentes soient publiées. Tant sur le site de l'Agence européenne des médicaments (donc à l'échelle européenne) que sur celui de l'agence fédérale des médicaments et des produits de santé (à l'échelle belge), la dernière publication concernant un déficit en DPD date de 2020. Sur celles-

ci, aucune instruction quant aux démarches à réaliser afin d'obtenir un tests de dépistage ou encore à la manière d'adapter la posologie du traitement lorsque le diagnostic d'un déficit est posé. A contrario, est écrit sur le communiqué disponible sur le site de l'EMA depuis bientôt 3 ans : « L' avis du CHMP va maintenant être transmis à la Commission européenne, qui rendra une décision finale juridiquement contraignante applicable dans tous les États membres de l'UE en temps voulu » (EMA 2020). Les professionnels de la santé ont besoin de publications claires et mises à jour afin d'assurer un service de soin de santé de qualité aux patients concernés.

Afin de pallier à ce problème, un article datant de 2019 fait référence à une grande base de données française, l' « Observatoire national 5FU-dihydropyrimidine deshydrogénase ». Étant donné que ce recueil n'est pas encore disponible en France, il serait utopique mais judicieux d'imaginer un tel répertoire de connaissances au niveau européen, peut-être même au niveau mondial. Les différents acteurs de la santé pourraient y partager leurs expériences et recommandations concernant la problématique. Une harmonisation au niveau mondial permettrait non seulement de compléter l'ensemble des connaissances disponibles sur le sujet, mais également d'harmoniser les guidelines actuelles.

Pour obtenir des lignes directrices pertinentes, les autorités de santé ont besoin de données pertinentes, c'est-à-dire d'études perspicaces et appropriées, tant concernant les populations touchées que les différents tests de dépistages disponibles.

En Belgique, les données concernant la population concernée par cette problématique sont quasi inexistantes, il est donc très compliqué de réaliser une étude de pharmaco-économie visant à estimer l'impact budgétaire de la mise en place d'un dépistage systématique avant la mise en place du traitement. Des études sont nécessaires afin d'estimer le nombre de patients belges traités annuellement par un dérivé de fluoropyrimidines, le nombre de patients porteurs de mutations, plus exposés à un risque de toxicité, ... (Hodroj et al. 2021). Cependant, en se basant sur des études étrangères, le bénéfice économique d'un dépistage systématique n'est plus à prouver compte-tenu des sommes mais également des effets toxiques, voire même des vies qui seraient épargnées par un test réalisé en amont.

Une carence en données également à pointer est celle qui concerne la fréquence des mutations dans les différentes populations. Les informations disponibles concernant les populations caucasiennes sont faibles et discordantes mais elles sont au moins existantes, contrairement aux données concernant les populations non-caucasiennes. Il est estimé que les populations

africaines, afro-américaines, asiatiques, ... sont moins touchées par les mutations DPYD que les populations caucasiennes mais ces approximations sont biaisées par le peu d'études les concernant.

Il serait également nécessaire de mener plus amples recherches afin d'améliorer les performances des différents tests disponibles.

Les tests de génotypages, c'est-à-dire les tests actuellement remboursés en Belgique, ont une valeur prédictive positive insuffisante et manquent cruellement de sensibilité. Les tests de phénotypage, quant à eux, posent problème au niveau logistique (exigences au niveau pré-analytique et difficultés de transport). De plus, les liens entre les paramètres examinés par ce type de tests ne sont pas totalement élucidés, une piste à explorer serait par exemple la réalisation d'une étude qui aurait pour but de mieux comprendre les corrélations entre l'uracilémie, la clairance du 5-FU, les toxicités engendrées par une élimination diminuée du médicament, ... (Hodroj et al. 2021). Cependant, il existe quelques études plaçant les tests de phénotypage comme étant plus pertinents que les tests de génotypage, en plus d'être meilleurs marché, ce qui explique leur remboursement et leur mise en place en France.

D'autres pistes sont à explorer afin de permettre l'obtention de tests plus performants : augmenter le nombre de variants détectables par les tests de génotypage, faciliter la logistique des tests de phénotypage qui nécessiteraient des échantillons moins exigeants, rendre plus accessible les tests réalisés au sein des PBMC ou encore combiner le phénotypage et le génotypage avec, par exemple, le kit multiparamétrique proposé par la firme ODPM (kit qui pourrait éventuellement prouver sa valeur en terme de méthode de dépistage à l'aide d'une étude pertinente et correctement conçue).

D'autres hypothèses sont également citées dans les recommandations françaises, comme par exemple la proposition d'un criblage complet du gène DPYD, c'est-à-dire une exploration de l'intégralité du gène lié à cet enzyme déficitaire, ce qui permettrait de mieux comprendre les potentielles mutations pouvant s'y trouver. (INCa s. d.)

Jouer de tests plus performants permettrait d'obtenir des guidelines plus appropriées concernant l'adaptation posologique en elle-même, l'ensemble des recommandations concernant une diminution de la dose de médicament ne sont basées que sur des seuils relativement approximatifs. D'autres études ont besoin d'être menées afin d'obtenir des recommandations précises quant à la manière d'adapter les doses de médicament en fonction de la mutation détectée, du seuil d'uracilémie, du rapport UH2/U ou encore de la concentration plasmatique

obtenue par monitoring thérapeutique. Ce n'est, au final, qu'à l'aide de tests plus performants et de seuils plus rigoureux que les toxicités liées aux fluoropyrimidines pourront être mieux appréhendées et évitées. Tout comme il est également indispensable de ne pas diminuer la dose du traitement lorsque ce n'est pas nécessaire, au risque d'exposer le patient à une dose inefficace qui mettrait également sa vie en danger (Dolat et al. 2020).

Finalement, la pierre angulaire de cette problématique est simplement la sensibilisation des patients, médecins et pharmaciens. Une enquête française (Loriot et al. 2019) a été déployée et a permis de mettre en avant les difficultés rencontrées par les laboratoires pratiquant la recherche de déficit enzymatique, le premier obstacle mis en avant par cette enquête est la non-sensibilisation des médecins à cette problématique (voir annexe 3).

Ensuite, parmi les raisons expliquant pourquoi certains laboratoires ne proposent pas la recherche de ce déficit, le nombre insuffisant de demandes afin d'assurer une certaine rentabilité se place en deuxième position (voir annexe 4).

Enfin, parmi les explications données par les médecins afin d'expliquer pourquoi ils ne prescrivent pas de tests de dépistage ou pourquoi ils retardent le moment de la prescription figurent l'absence de guidelines officielles ainsi qu'une connaissance insuffisante des tests et de leur disponibilité (voir annexes 5 et 6).

Un moyen de sensibiliser tant les prestataires de soins de santé que les patients serait, par exemple, d'utiliser un moyen visuel, un pictogramme qui pousserait le patient à se renseigner auprès de son médecin ou de son pharmacien et qui, à son tour, serait encouragé à s'informer sur la problématique. Une proposition de pictogramme serait par exemple, celui-ci :

Figure 4 : proposition de pictogramme visant à sensibiliser les patients et prestataires de soins de santé (Clément Julien, 2022)



V. Conclusion :

Évidemment, il est plus simple de citer les différents points à améliorer plutôt que de réellement y remédier. Des freins évidents (le manque de moyens financiers, la crise sanitaire actuelle, ...) sont à considérer avant de jeter la pierre aux différentes institutions de santé quant à l'absence de réaction face à cette problématique.

De plus, même avec des tests de dépistages plus compétents et des monitorings thérapeutiques systématiques, il est impossible de totalement éliminer les toxicités liées aux fluoropyrimidines qui, en tant que molécules anti-cancéreuses, auront toujours une action nocive.

Il faut également relativiser quant à l'implication du déficit en DPD dans ces toxicités, même s'il est prouvé qu'il y a une relation claire entre une enzyme peu fonctionnelle et la survenue d'effets indésirables. Il n'en résulte pas moins que d'autres facteurs sont à prendre en compte : la toxicité peut venir d'une comorbidité, d'un anti-cancéreux utilisé en même temps afin d'obtenir une action combinée, voire même d'un tout autre médicament responsable d'une interaction médicamenteuse, ... D'où l'importance d'un suivi thérapeutique du médicament.

Cependant, il est certain que les guidelines actuelles belges ainsi que les notices se référant aux médicaments apparentés au fluorouracile ne sont pas suffisantes. La Belgique et peut être même l'Europe devraient se calquer sur les différentes dispositions entreprises par la France afin de diminuer au maximum la survenue de toxicité due aux fluoropyrimidines et ce, en commençant par diriger et financer des études qui auraient pour but de déterminer l'impact de cette problématique à leur échelle. Cela permettrait d'obtenir des données directement en lien avec leur population et leur distribution des mutations, ce qui permettrait à chaque institution de déterminer les guidelines les plus pertinentes et adaptées à leur besoin.

Il faut également nuancer les dispositions prises par la France, certes le dépistage y est systématique mais le TDM lui, ne l'est pas.

Enfin, le problème sous-jacent demeure dans la fiabilité des tests actuellement sur le marché, un test n'ayant pas une sensibilité et une spécificité suffisantes ne permet pas de mettre en avant les patients ayant besoin d'une adaptation posologique, ce qui, en conséquence, provoque des toxicités qui seraient pourtant facilement évitables en amont de la mise en place du traitement.

I. Annexes :

Annexe 1 : Tableau reprenant les principales mutations documentées de la dihydropyrimidine déshydrogénase (Musuamba 2021)

Table 1. Main DPYD mutations and resulting consequences on DPD activity.

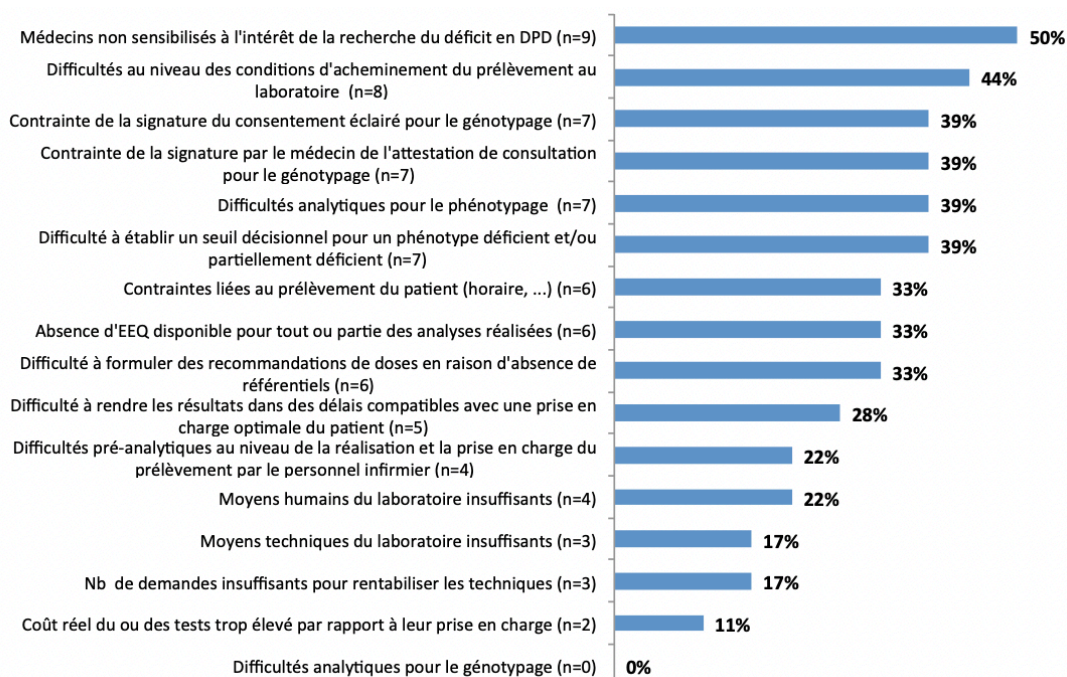
Mutation	Frequency	Effect on DPD Activity
Rs3918290 or IVS14+1G>A or DPYD*2A	<0.005 - 3.5% Rare in Asian or African American subjects	DPYD*2A catalytically inactive Low DPD activity (<12.5% activity), fluoropyrimidine toxicity
Rs67376798 or 2846A > T or D949V	0,56%	Low DPD activity (>25% activity) and fluoropyrimidine toxicity
Rs55886062A>C or I560S or DPYD*13	Rare (0.07%)	Low DPD activity (12.5 – 25% activity) and fluoropyrimidine toxicity
Rs42549303C>del or DPYD*3	rare	Probable Reduced-function / decreased activity
Rs1801159T>C or 1627A>G or DPYD*5	7 (in Finnish subjects) – 30 %	Contradictory results
Rs1801160C>T or 2194G>A or DPYD*6	0.7 – 9 %	Contradictory results
Rs1801265A>G or 85T>C or DPYD*9A	2.9 – 13.7 %	Contradictory results
DPYD*4	-	Contradictory results
Y186C	26 % in population with African ancestry associated with reduced DPD activity [12]	46% reduction
Del TCAT295-298 or DPYD*7	-	Nun-functional enzyme
1156 G > T or E386Ter	-	Nun-functional enzyme
2657G > A or R886H or DPYD*9B	-	25% DPD activity
G2983 or V995F or DPYD*10	-	Potential interference with electron flux
1590T > C on the DPYD gene promoter	-	Lower DPYD expression

Annexe 2 : effets indésirables du Fluorouracile dont la fréquence est inférieure à 1/100 (CBIP, s. d.)

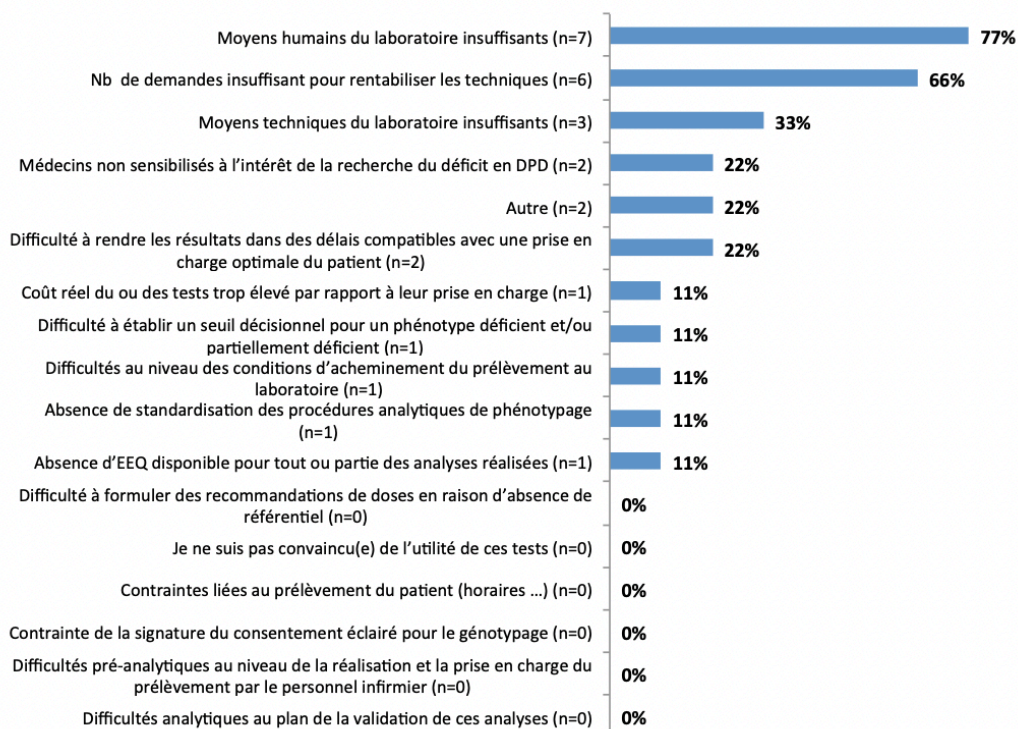
- Affections du système immunitaire : réactions allergiques généralisées, anaphylaxie, choc anaphylactique.
- Affections endocriniennes : augmentation de la T4 (thyroxine totale), augmentation de la T3 (triiodothyronine totale).
- Affections psychiatriques : euphorie, état de confusion mentale réversible, désorientation
- Affections du système nerveux : nystagmus, céphalées, étourdissement, symptômes parkinsoniens, signes pyramidaux, euphorie, somnolence, symptômes de leucoencéphalopathie, notamment ataxie, syndrome cérébelleux aigu, dysarthrie,

- confusion mentale, désorientation, myasthénie, aphasie, convulsions ou coma, insuffisance rénale, neuropathie périphérique, encéphalopathie hyperammonémique
- Affections oculaires : larmoiement excessif, vision trouble, perturbation des mouvements oculaires, névrite optique, diplopie, baisse de l'acuité visuelle, photophobie, conjonctivite, blépharite, ectropion, dacryosténos
 - Affections cardiaques : arythmies, infarctus du myocarde, ischémie myocardique, myocardite, insuffisance cardiaque, cardiomyopathie dilatée, choc cardiaque, arrêt cardiaque, mort cardiaque subite, tachycardie, essoufflement, péricardite
 - Affections vasculaires : ischémie cérébrale, intestinale et périphérique, syndrome de Raynaud, thromboembolie, thrombophlébite/veines endommagées (tracking), hypotension
 - Affections gastro-intestinales : déshydratation, septicémie, ulcère et saignement gastro-intestinal (peut conduire à l'arrêt du traitement), desquamation
 - Affections hépatobiliaires : lésions cellulaires hépatiques, nécrose hépatique (d'évolution fatale dans certains cas), sclérose biliaire, cholécystite
 - Affections de la peau et du tissu sous-cutané : dermatite, altérations cutanées (par exemple, sécheresse cutanée, érosion caractérisée par des fissures, érythème, éruption maculopapulaire prurigineuse), exanthème, urticaire, photosensibilité, hyperpigmentation de la peau, stries hyperpigmentées ou dépigmentation sur le trajet veineux, changements au niveau des ongles (par exemple, pigmentation bleue superficielle diffuse, hyperpigmentation, dystrophie unguéale, douleur et épaissement du lit unguéal, paronychie) et onycholyse.
 - Affections du système reproducteur et des seins : troubles de la spermatogenèse et de l'ovulation
 - Troubles généraux et anomalies au site d'administration : fièvre, décoloration de la veine à proximité des sites d'injection

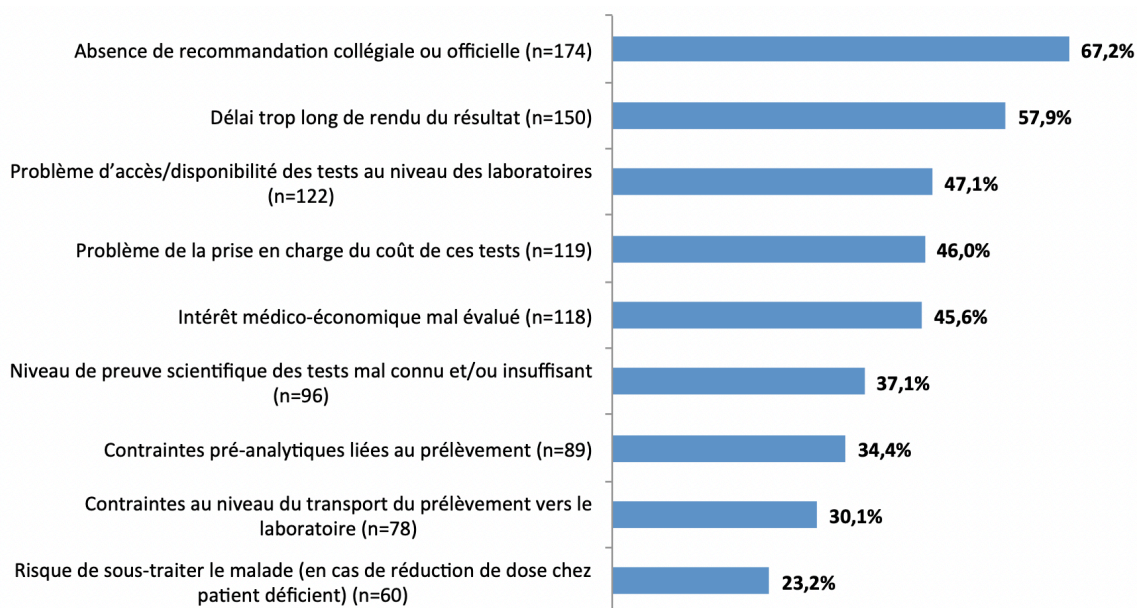
Annexe 3 : Principales difficultés rencontrées dans la pratique quotidienne pour les laboratoires réalisant la recherche du déficit en DPD (Loriot et al. 2019)



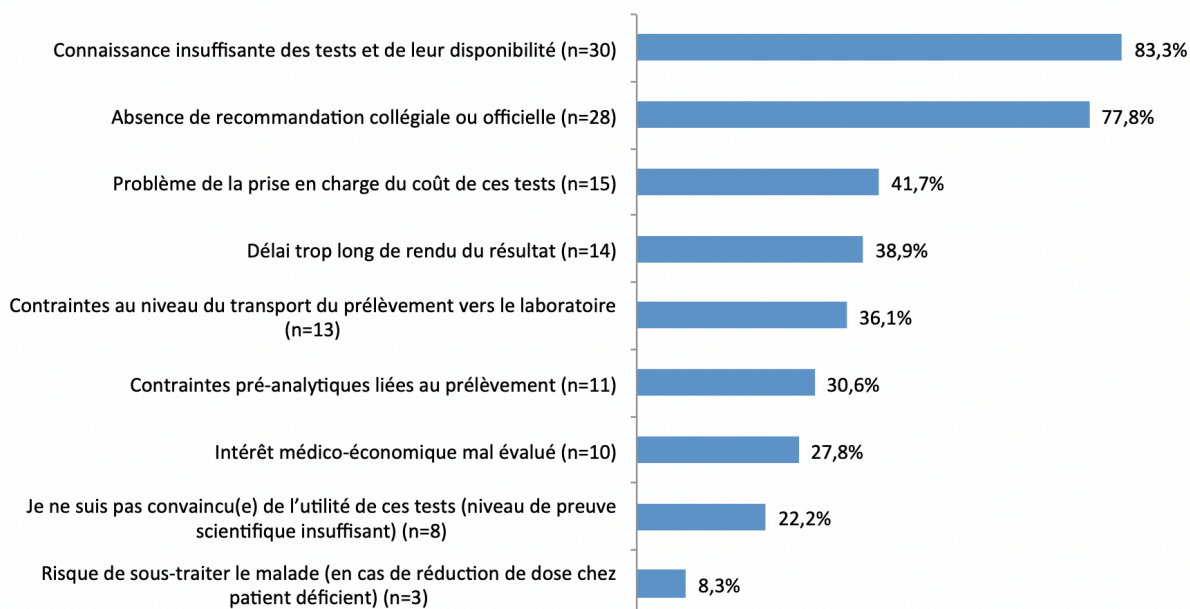
Annexe 4 : Principaux freins dans la mise en place du test de dépistage d'un déficit en DPD (Loriot et al. 2019)



Annexe 5 : Les raisons qui freinent les demandes de recherche du déficit en DPD pour les médecins prescripteurs (Loriot et al. 2019)



Annexe 6 : Les raisons qui font que certains médecins ne prescrivent pas actuellement la recherche du déficit en DPD (Loriot et al. 2019)



II. Bibliographie :

AFMPS. 2019. « vig_news_fr_2019_avril_final.pdf ». 2019.
https://www.afmps.be/sites/default/files/content/vig_news_fr_2019_avril_final.pdf.

———. s. d. « Flash VIG-news : 5-fluorouracil et capécitabine - Recommandations en cas de déficit en dihydropyrimidine deshydrogénase (DPD) | AFMPS ». Consulté le 15 avril 2022.
https://www.afmps.be/fr/news/flash_vig_news_5_fluorouracil_et_capecitabine_recommandations_en_cas_de_deficit_en.

———. s. d. « PRAC mars 2019 - Début de l'arbitrage : étude sur le dépistage des patients avant un traitement au fluorouracile, à la capécitabine, au tégafur et à la flucytosine | AFMPS ». Consulté le 15 avril 2022.
https://www.afmps.be/fr/news/prac_mars_2019_debut_de_larbitrage_etude_sur_le_depistage_des_patients_avant_un_traitement_au.

« AFMPS - DHPC : Médicaments contenant du 5-fluorouracile (i.v.), de la capécitabine et du tégafur : Tests de prétraitement pour identifier les patients déficients en DPD à risque accru de toxicité sévère ». s. d. Consulté le 14 avril 2022.
https://www.afmps.be/sites/default/files/content/dhpc_fluorouracil_fr_-_website.pdf.

Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé, Institut national du cancer, et Haute autorité de Santé. s. d. « Information pour les patients : CHIMIOTHÉRAPIES À BASE DE 5-FLUOROURACILE (5-FU) OU CAPÉCITABINE ET DÉFICIT EN DIHYDROPYRIMIDINE DÉSHYDROGÉNASE (DPD).pdf ». Consulté le 14 avril 2022.
https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2019-04/fiche_info_patients_dpd_5_fu.pdf.

Boisdron-Celle, M., G. Remaud, S. Traore, A. L. Poirier, L. Gamelin, A. Morel, et E. Gamelin. 2007. « 5-Fluorouracil-Related Severe Toxicity: A Comparison of Different Methods for the Pretherapeutic Detection of Dihydropyrimidine Dehydrogenase Deficiency ». *Cancer Letters* 249 (2): 271-82. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2006.09.006>.

Boisdron-Celle, Michele, Olivier Capitain, Roger Faroux, Christophe Borg, Jean Philippe Metges, Marie Pierre Galais, Mehdi Kaassis, et al. 2017. « Prevention of 5-Fluorouracil-Induced Early Severe Toxicity by Pre-Therapeutic Dihydropyrimidine Dehydrogenase Deficiency Screening: Assessment of a Multiparametric Approach ». *Seminars in Oncology* 44 (1): 13-23. <https://doi.org/10.1053/j.seminoncol.2017.02.008>.

Bouché, Olivier, Pierre Laurent-Puig, M. Boisdron- Celle, V. Guérin- Meyer, et O. Capitain. 2013. *5-fluorouracile : MSI, pharmacocinétique, DPD, TYMS et MTHFR - Médecine*

personnalisée en cancérologie digestive: vers un traitement à la carte. Paris Berlin Heidelberg: Springer.

CBIP. s. d. « Résumé des caractéristiques du produit - capécitabine ».

———. s. d. « Résumé des caractéristiques du produit - fluorouracil ».

———. s. d. « Résumé des caractéristiques du produit - Teysuno ».

Cortejoso, Lucía, Xandra García-González, María I. García, Pilar García-Alfonso, María Sanjurjo, et Luis A. López-Fernández. 2016. « Cost-Effectiveness of Screening for DPYD Polymorphisms to Prevent Neutropenia in Cancer Patients Treated with Fluoropyrimidines ». Brief-report. [Http://Dx.Doi.Org/10.2217/Pgs-2016-0006](http://Dx.Doi.Org/10.2217/Pgs-2016-0006). Future Medicine Ltd London, UK. London, UK. 1 juin 2016. <https://doi.org/10.2217/pgs-2016-0006>.

Coupire, Nicole. s. d. « L'évaluation du risque de toxicité des fluoropyrimidines ». *Eurofins Biomnis* (blog). Consulté le 13 avril 2022. <https://preprod21.eurofins-biomnis.com/biomnis-live/light-on/evaluation-risque-de-toxicite-fluoropyrimidines/>.

Deenen, Maarten J., Didier Meulendijks, Annemieke Cats, Marjolein K. Sechterberger, Johan L. Severens, Henk Boot, Paul H. Smits, et al. 2016. « Upfront Genotyping of DPYD*2A to Individualize Fluoropyrimidine Therapy: A Safety and Cost Analysis ». *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology* 34 (3): 227-34. <https://doi.org/10.1200/JCO.2015.63.1325>.

Dogné, Jean-Michel, Jonathan Douxfils, Bernard Masereel, et Flora Musuamba Tshinanu. 2021. « [MPHAM116] Cours de pharmacothérapie et complément de pharmacologie, Université de Namur ».

Dolat, Marine, Pauline Macaire, Françoise Goirand, Julie Vincent, Audrey Hennequin, Rémi Palmier, Leïla Bengrine-Lefevre, François Ghiringhelli, Bernard Royer, et Antonin Schmitt. 2020. « Association of 5-FU Therapeutic Drug Monitoring to DPD Phenotype Assessment May Reduce 5-FU Under-Exposure ». *Pharmaceuticals* 13 (11): 416. <https://doi.org/10.3390/ph13110416>.

EMA. 2019. « Fluorouracil and Fluorouracil Related Substances (Capecitabine, Tegafur Flucytosine) Containing Medicinal Products ». Text. European Medicines Agency. 15 mars 2019. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/fluorouracil-fluorouracil-related-substances-capecitabine-tegafur-flucytosine-containing-medicinal>.

EMA, EMA. 2020. « EMA Recommendations on DPD Testing Prior to Treatment with Fluorouracil, Capecitabine, Tegafur and Flucytosine ». Text. European Medicines Agency. 30 avril 2020. <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-recommendations-dpd-testing-prior-treatment-fluorouracil-capecitabine-tegafur-flucytosine>.

Ethgen, Olivier. s. d. « [MPHAM129] Pharmaco-économie et évaluation de la technologie de la santé », 73.

Etienne-Grimaldi, Marie-Christine, Jean-Christophe Boyer, Christophe Beroud, Litaty Mbatchi, André van Kuilenburg, Christine Bobin-Dubigeon, Fabienne Thomas, et al. 2017. « New Advances in DPYD Genotype and Risk of Severe Toxicity under Capecitabine ». *PloS One* 12 (5): e0175998. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0175998>.

European Medicines Agency. s. d. « EMA : Article 31 referral - review on screening patients before treatment with fluorouracil, capecitabine, tegafur and flucytosine ». Consulté le 15 avril 2022. https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/fluorouracil-fluorouracil-related-substances-article-31-referral-ema-starts-review-screening_en.pdf.

Faruque, Fahim, Heejung Noh, Arif Hussain, Edward Neuberger, et Eberechukwu Onukwugha. 2019. « Economic Value of Pharmacogenetic Testing for Cancer Drugs with Clinically Relevant Drug-Gene Associations: A Systematic Literature Review ». *Journal of Managed Care & Specialty Pharmacy* 25 (2): 260-71. <https://doi.org/10.18553/jmcp.2019.25.2.260>.

« Fiche-pratique-dépistage-déficit-en-DPD-V6.pdf ». s. d. Consulté le 27 décembre 2022. <https://www.onco-hdf.fr/app/uploads/2019/05/Fiche-pratique-d%C3%A9pistage-d%C3%A9ficit-en-DPD-V6.pdf>.

Fleming, R.A., G. Milano, A. Thyss, M. Christine Etienne, N. Renee, M. Schneider, F. Demard, et R.A. Fleming. 1992. « Correlation between Dihydropyrimidine Dehydrogenase Activity in Peripheral Mononuclear Cells and Systemic Clearance of Fluorouracil in Cancer Patients ». *Cancer Research* 52 (10): 2899-2902.

Gamelin, E., M. Boisdron-Celle, V. Guérin-Meyer, R. Delva, A. Lortholary, F. Genevieve, F. Larra, N. Ifrah, et J. Robert. 1999. « 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 ». *Journal of Clinical Oncology* 17 (4): 1105-10. <https://doi.org/10.1200/jco.1999.17.4.1105>.

Gamelin, E., M. Boisdron-Celle, F. Larra, et J. Robert. 1997. « A Simple Chromatographic Method for the Analysis of Pyrimidines and their Dihydrogenated Metabolites ». *Journal of Liquid Chromatography & Related Technologies* 20 (19): 3155-72. <https://doi.org/10.1080/10826079708000481>.

Haute Autorité de Santé. s. d. « Cancer : recherche d'un déficit en enzyme dihydropyrimidine déshydrogénase (DPD) avant chimiothérapie ». Haute Autorité de Santé. Consulté le 14 avril 2022. https://www.has-sante.fr/jcms/c_2966449/fr/cancer-recherche-d-un-deficit-en-enzyme-

dihydropyrimidine-deshydrogenase-dpd-avant-chimiotherapie.

———. s. d. « Des recommandations pour prévenir certaines toxicités sévères des chimiothérapies par fluoropyrimidines ». Haute Autorité de Santé. Consulté le 14 avril 2022. https://www.has-sante.fr/jcms/c_2892234/fr/des-recommandations-pour-prevenir-certaines-toxicites-severes-des-chimiotherapies-par-fluoropyrimidines.

Henderson, Raymond, Declan French, Richard Sullivan, Tim Maughan, Mike Clarke, et Mark Lawler. 2019. « Molecular Biomarkers and Precision Medicine in Colorectal Cancer: A Systematic Review of Health Economic Analyses ». *Oncotarget* 10 (36): 3408-23. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.26909>.

Henricks, Linda M., Carin A. T. C. Lunenburg, Femke M. de Man, Didier Meulendijks, Geert W. J. Frederix, Emma Kienhuis, Geert-Jan Creemers, et al. 2019. « A Cost Analysis of Upfront DPYD Genotype-Guided Dose Individualisation in Fluoropyrimidine-Based Anticancer Therapy ». *European Journal of Cancer* 107 (janvier): 60-67. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2018.11.010>.

Henricks, Linda M, Carin ATC Lunenburg, Didier Meulendijks, Hans Gelderblom, Annemieke Cats, Jesse J Swen, Jan HM Schellens, et Henk-Jan Guchelaar. 2015. « Translating DPYD genotype into DPD phenotype: using the DPYD gene activity score ». *Pharmacogenomics* 16 (11): 1275-84. <https://doi.org/10.2217/pgs.15.70>.

Hodroj, K., D. Barthelemy, J.-C. Lega, G. Grenet, M.-C. Gagnieu, T. Walter, J. Guitton, et L. Payen-Gay. 2021. « Issues and Limitations of Available Biomarkers for Fluoropyrimidine-Based Chemotherapy Toxicity, a Narrative Review of the Literature ». *ESMO Open* 6 (3). <https://doi.org/10.1016/j.esmoop.2021.100125>.

INCa, HAS. s. d. « Recherche de déficit en dihydropyrimidine déshydrogenase en vue de prévenir certaines toxicités sévères survenant sous traitement comportant des fluoropyrimidines (5-fluorouracile), Recommandations et référentiels, INCa, HAS, décembre 2018 ». Consulté le 14 avril 2022. 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.

Launay, Manon, Joseph Ciccolini, Claire Fournel, Carmelo Blanquicett, Charlotte Dupuis, Nicolas Fakhry, Florence Duffaud, Sébastien Salas, et Bruno Lacarelle. 2017. « UPFRONT DPD DEFICIENCY DETECTION TO SECURE 5-FU ADMINISTRATION: PART 2- APPLICATION TO HEAD-AND-NECK CANCER PATIENTS ». *Clinical cancer drugs* 4 (2): 122-28. <https://doi.org/10.2174/2212697x04666170817123425>.

Lawrence C. Brody. s. d. « Thymine ». In *Genome.gov*. Consulté le 13 avril 2022.

<https://www.genome.gov/genetics-glossary/Thymine>.

Lemaitre, Florian, Françoise Goirand, Manon Launay, Etienne Chatelut, Jean-Christophe Boyer, Alexandre Evrard, Marie-Noelle Paludetto, Romain Guilhaumou, Joseph Ciccolini, et Antonin Schmitt. 2018. « Suivi thérapeutique pharmacologique du 5-fluorouracile : mise au point et recommandations du groupe STP-PT de la SFPT et du GPCO-Uncancer ». *Bulletin du Cancer* 105 (9): 790-803. <https://doi.org/10.1016/j.bulcan.2018.06.008>.

Loriot, Marie-Anne, Joseph Ciccolini, Fabienne Thomas, Chantal Barin-Le-Guellec, Bernard Royer, Gérard Milano, Nicolas Picard, et al. 2018. « Dépistage du déficit en dihydropyrimidine déshydrogénase (DPD) et sécurisation des chimiothérapies à base de fluoropyrimidines : mise au point et recommandations nationales du GPCO-Uncancer et du RNPGx ». *Bulletin du Cancer* 105 (4): 397-407. <https://doi.org/10.1016/j.bulcan.2018.02.001>.

Loriot, Marie-Anne, Fadil Masskouri, Paolo Carni, Karine Le Malicot, Jean-François Seitz, Pierre Michel, Jean-Louis Legoux, et al. 2019. « Intérêts et limites de la recherche du déficit en dihydropyrimidine déshydrogénase dans le suivi des patients traités par fluoropyrimidines : résultats de deux enquêtes nationales de pratiques réalisées auprès des médecins et des biologistes ». *Bulletin du Cancer* 106 (9): 759-75. <https://doi.org/10.1016/j.bulcan.2019.04.013>.

Meulendijks, Didier, Linda M. Henricks, Bart A. W. Jacobs, Abidin Aliev, Maarten J. Deenen, Niels de Vries, Hilde Rosing, et al. 2017. « Pretreatment Serum Uracil Concentration as a Predictor of Severe and Fatal Fluoropyrimidine-Associated Toxicity ». *British Journal of Cancer* 116 (11): 1415-24. <https://doi.org/10.1038/bjc.2017.94>.

Musuamba, Flora. 2021. « [MPHAM113] Cours de pharmacogénétique, Université de Namur ».

« ODPM : Produit / ODPM Tox ». s. d. Consulté le 10 juillet 2022. <http://www2.odpm.fr/fr/Produits/ODPM-Tox>.

ONCO - Hauts-De-France, réseau régional de cancérologie, ONCO. 2018. « fiche pratique-depistage du deficit en dpd.pdf ». novembre 2018. <https://oncocdn.keeo.com/fiche-pratique-depistage-deficit-en-dpd-v4-32042.pdf>.

Paulsen, Niels Herluf, Fie Vojdeman, Stig Ejdrup Andersen, Troels K. Bergmann, Marianne Ewertz, Peter Plomgaard, Morten Rix Hansen, et al. 2022. « DPYD Genotyping and Dihydropyrimidine Dehydrogenase (DPD) Phenotyping in Clinical Oncology. A Clinically Focused Minireview ». *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology* 131 (5): 325-46. <https://doi.org/10.1111/bcpt.13782>.

RNPGx. s. d. « Réseau francophone de pharmacogénétique ». Consulté le 4 janvier 2023.

<https://rnpgx.shinyapps.io/RNPGx/>.

Stavraka, Chara, Athanasios Pouptsis, Leroy Okonta, Karen DeSouza, Philip Charlton, Matthaios Kapiris, Anthony Marinaki, Eleni Karapanagiotou, Dionysis Papadatos-Pastos, et Janine Mansi. 2019. « Clinical Implementation of Pre-Treatment DPYD Genotyping in Capecitabine-Treated Metastatic Breast Cancer Patients ». *Breast Cancer Research and Treatment* 175 (2): 511-17. <https://doi.org/10.1007/s10549-019-05144-9>.

Traoré, Sory, Michele Boisdron-Celle, Gilles Hunault, Thierry Andre, Alain Morel, Veronique Guerin-Meyer, Olivier Capitain, et Erick Gamelin. 2012. « DPD deficiency: Medicoeconomic evaluation of pretreatment screening of 5-FU toxicity. » *Journal of Clinical Oncology* 30 (4_suppl): 410-410. https://doi.org/10.1200/jco.2012.30.4_suppl.410.

Unicancer. s. d. « Le Groupe de Pharmacologie Clinique Oncologique ». La Recherche Unicancer. Consulté le 4 janvier 2023. <https://recherche.unicancer.fr/fr/les-groupes-d-experts/le-groupe-de-pharmacologie-clinique-oncologique/>.

Université de Liège. 2007. « Reflexions - homozygote et hétérozygote ». 2007. https://www.reflexions.uliege.be/cms/c_340059/fr/homozygote-heterozygote.

VIDAL. s. d. « Tégafur : substance active à effet thérapeutique ». VIDAL. Consulté le 14 avril 2022. <https://www.vidal.fr/medicaments/substances/tegafur-18986.html>.

III. Iconographie :

Figure 1 : Mutations cliniquement significatives de la dihydropyrimidine déshydrogénase (INCa s. d.)

(« Recherche de déficit en dihydropyrimidine déshydrogénase en vue de prévenir certaines toxicités sévères survenant sous traitement comportant des fluoropyrimidines (5-fluorouracile), Recommandations et référentiels, INCa, HAS, décembre 2018 » s. d.)

Figure 2 : Métabolisme et élimination de la capecitabine, du tégafur et du 5-fluorouracile

(Timmers L, Swart E, Boons C, Mangnus D, Ven P, Peters G, et al. The use of capecitabine in daily practice: A study on adherence and patients' experiences. Patient preference and adherence. 19 oct 2012;6:741-8.)

Figure 3 : Valeurs seuils utilisées pour l'interprétation du rapport UH2/U dans trois laboratoires (INCa s. d.)

(« Recherche de déficit en dihydropyrimidine déshydrogénase en vue de prévenir certaines toxicités sévères survenant sous traitement comportant des fluoropyrimidines (5-fluorouracile), Recommandations et référentiels, INCa, HAS, décembre 2018 » s. d.)

Figure 4 : proposition de pictogramme visant à sensibiliser les patients et prestataires de soin de santé

(Clément Julien, 2022)

Les fluoropyrimidines sont une famille de molécules utilisées dans le traitements de différents types de cancer. On y retrouve comme chef de file le fluorouracile. Ces médicaments sont éliminés par une enzyme, la dihydropyrimidine déhydrogénase (la DPD). Celle-ci est soumise à différentes mutations génétiques responsables d'une diminution de sa capacité à éliminer les médicaments. Les patients concernés ont alors besoin d'une adaptation posologique afin d'éviter une concentration plasmatique trop élevée qui mènerait à des effets toxiques potentiellement mortels.

Aujourd'hui, il existe des guidelines dont le but est d'harmoniser et de rassembler les connaissances actuelles quant à cette problématique mais également d'aiguiller les prestataires de soin quant à la manière d'adapter le dosage à chaque patient concerné par un déficit en DPD.

Ces recommandations se basent sur différents types de tests de dépistage qui permettent de mettre en avant un déficit partiel ou complet en enzyme. Malheureusement, ces tests ne sont pas infaillibles et les études se rapportant aux adaptations posologiques ne sont pas toujours en concordance.

Au niveau belge, les guidelines publiées par l'AFMPS (l'agence fédérale des médicaments et produits de santé) se calquent sur les recommandations françaises et européennes mais aucune étude n'est actuellement en cours afin d'estimer les besoins, ni l'impact de la problématique sur la population belge.

Ce mémoire a pour but de réaliser un état de l'art sur les recommandations nationales concernant la recherche de déficit en dihydropyrimidine déhydrogénase mais également sur les adaptations posologiques qui en découle.

Fluoropyrimidines are a family of molecules used in the treatment of various types of cancer, the most used one being fluorouracil. These drugs are eliminated by an enzyme, dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD). This enzyme is characterized by genetic mutations that reduce its ability to eliminate drugs. The concerned patients need a dosage adjustment in order to stay in a right plasma concentration. Otherwise, it could lead to potentially fatal toxic effects.

Currently, there are guidelines that aim to harmonize and collect the knowledge about this issue and to give guidance to health care providers on how to adapt the dosage to each patient affected by a DPD deficiency.

These recommendations are based on different types of screening tests that are able to identify a partial or complete enzyme deficiency. Unfortunately, these tests are not perfect and the studies relating to dosage adjustments are not always in agreement.

At the Belgian level, the guidelines published by the FAMHP (the Federal Agency for Medicines and Health Products) are based on French and European recommendations but no study is currently planned to estimate the needs or the impact of the problem on the Belgian population.

The aim of this document is to provide a state of the art on national recommendations concerning the search for dihydropyrimidine dehydrogenase deficiency and the resulting dosage adjustments

Université de Namur | Faculté de Médecine | Département de Pharmacie

Rue de Bruxelles, 61 | 5000 Namur | Belgique

www.unamur.be/medecine/etudes-pharmacie

