



HAL
open science

**Recherche de déficit en dihydropyrimidine
déshydrogénase dans la prévention des toxicités sévères
sous fluoropyrimidines : évaluation des pratiques
professionnelles au centre Francois Baclesse**

Lucile Daucé

► **To cite this version:**

Lucile Daucé. Recherche de déficit en dihydropyrimidine déshydrogénase dans la prévention des toxicités sévères sous fluoropyrimidines : évaluation des pratiques professionnelles au centre Francois Baclesse. Sciences pharmaceutiques. 2022. dumas-03948750

HAL Id: dumas-03948750

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03948750>

Submitted on 20 Jan 2023

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



THESE

(Spécialité DES Pharmacie Hospitalière)

Conformément aux dispositions de l'arrêté du 4 octobre 2019

Préparée au sein de l'Université de Caen Normandie

RECHERCHE DE DEFICIT EN DIHYDROPYRIMIDINE DESHYDROGENASE DANS LA PREVENTION DES TOXICITES SEVERES SOUS FLUOROPYRIMIDINES : EVALUATION DES PRATIQUES PROFESSIONNELLES AU CENTRE FRANCOIS BACLESSE

Présentée par
Lucile DAUCÉ

Soutenue publiquement le 23 septembre 2022
devant le jury composé de

Mme Sophie KRIEGER	MCU-HDR, praticien spécialiste des Centres de Lutte Contre le Cancer (CLCC), Centre François Baclesse	Présidente du jury
Mme Céline DESFORGES	Docteur en pharmacie, praticien spécialiste des CLCC, Centre François Baclesse	Directrice de thèse
Mme Fabienne DIVANON	Docteur en pharmacie, praticien spécialiste des CLCC, Centre François Baclesse	Directrice de thèse
Mme Marie-Pierre GALAIS	Docteur en médecine, praticien spécialiste des CLCC, Centre François Baclesse	Examinatrice
Mme Lydie SPARFEL-BERLIVET	Professeur des universités, Docteur en pharmacie, UMR INSERM 1085 - Institut de Recherche en Environnement, Santé, Travail, Université de Rennes 1	Examinatrice

Thèse dirigée par Céline DESFORGES et Fabienne DIVANON

LISTE DES ENSEIGNANTS-CHERCHEURS

Directrice de la Faculté des Sciences Pharmaceutiques

Professeur Pascale SCHUMANN-BARD

Assesseurs

Professeur MALZERT-FREON Aurélie

Professeur Anne-Sophie VOISIN-CHIRET

Directrice administrative

Madame Sarah CHEMTOB

Directrice administrative adjointe

Madame Emmanuelle BOURDON

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

BOULOUARD Michel	Physiologie, Pharmacologie
BUREAU Ronan	Biophysique,
Chémoinformatique	
COLLOT Valérie	Pharmacognosie
DALLEMAGNE Patrick	Chimie médicinale
DAUPHIN François	Physiologie, Pharmacologie
DELEPEE Raphaël	Chimie analytique
FABIS Frédéric	Chimie organique
FRERET Thomas	Physiologie, Pharmacologie
GARON David	Botanique, Mycologie, Biotechnologies
GIARD Jean-Christophe	Bactériologie, Virologie
MALZERT-FREON Aurélie	Pharmacie galénique
ROCHAIS Christophe	Chimie organique
SCHUMANN-BARD Pascale	Physiologie, Pharmacologie
SICHEL François	Toxicologie
SOPKOVA Jana	Biophysique, Drug design
VOISIN-CHIRET Anne-Sophie	Chimie médicinale

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

ANDRE Véronique – HDR	Biochimie, Toxicologie
BOUET Valentine – HDR	Physiologie, Pharmacologie
BRIERE Joséphine	Biostatistique
CAILLY Thomas – HDR	Chimie bio-inorganique, Chimie organique

DENOYELLE Christophe – HDR	Biologie cellulaire et moléculaire, Biochimie, Cancérologie
DHALLUIN Anne	Bactériologie, Virologie, Immunologie
DUBOST Emmanuelle	Chimie organique
ELDIN de PECOULAS Philippe – HDR	Parasitologie, Mycologie médicale
GROO Anne-Claire	Pharmacie galénique
KIEFFER Charline	Chimie médicinale
KRIEGER Sophie (Praticien hospitalier) – HDR	Biologie clinique
LAPORTE-WOJCIK Catherine	Chimie bio-inorganique
LEBAILLY Pierre – HDR	Santé publique
LECHEVREL Mathilde – HDR	Toxicologie
LEGER Marianne	Physiologie, Pharmacologie
LEPAILLEUR Alban – HDR	Modélisation moléculaire
N’DIAYE Monique	Parasitologie, Mycologie médicale, Biochimie clinique
PAIZANIS Eleni	Physiologie, Pharmacologie
POTTIER Ivannah	Chimie et toxicologie analytiques
PREVOST Virginie – HDR	Chimie analytique, Nutrition, Education thérapeutique du patient
QUINTIN Jérôme	Pharmacognosie
RIOULT Jean-Philippe	Botanique, Mycologie, Biotechnologies
SAINT-LORANT Guillaume (Praticien hospitalier)	Pharmacie clinique
SINCE Marc– HDR	Chimie analytique
THEAULT BRYERE Joséphine	Biostatistiques
VILLEDIEU Marie – HDR	Biologie et thérapies innovantes des cancers
<u>PROFESSEUR AGREGE (PRAG)</u>	
PRICOT Sophie	Anglais
<u>PERSONNEL ASSOCIE A TEMPS PARTIEL (PAST)</u>	
SEDILLO Patrick	Pharmacie officinale
SEGONZAC Virginie	Pharmacie officinale

Enseignants titulaires du Diplôme d’Etat de Docteur en Pharmacie

REMERCIEMENTS

Au Docteur Sophie Krieger,

Vous me faites l'honneur de présider ce jury de thèse. Merci pour votre aide et votre disponibilité. Veuillez trouver ici l'expression de ma profonde reconnaissance.

Au Docteur Fabienne Divanon,

Merci de m'avoir proposé ce sujet de thèse et permis de travailler dans des conditions optimales au sein de votre équipe pendant ces deux semestres. Soyez assurée de ma gratitude.

Au Docteur Céline Desforges,

Merci pour ton encadrement, et le temps que tu m'as accordé tout au long de ce travail. Ton œil de lynx m'a été d'une précieuse aide. Je ne pouvais espérer meilleur Maître pour me former, j'ai énormément appris à tes côtés.

Au Docteur Marie-Pierre Galais,

Votre expertise et vos conseils étaient essentiels à la réalisation de ce projet. Recevez ici mes sincères remerciements.

Au Docteur Lydie Sparfel-Berlivet,

Vous m'avez initié à la toxicologie, je vous remercie d'avoir accepté de faire partie de ce jury. Recevez ma sincère considération.

A l'équipe baclésienne,

Les deux semestres passés avec vous ont été trop courts. Merci pour votre gentillesse et votre bienveillance. Travailler à vos côtés était chaque jour un plaisir.

A la team de Cherby,

Merci pour votre accueil chaleureux à mon arrivée en Normandie (... et ce malgré mes origines bretonnes !)

A l'équipe de Falaise,

Ce semestre a été chargé de jolies rencontres, et de moments chaleureux. Un grand merci à vous.

A mes parents,

Merci pour votre soutien inconditionnel tout au long de ces (longues) années d'étude. Je vous suis très reconnaissante de m'avoir permis d'arriver au bout de ce chemin dans les meilleures conditions possibles. Vos moments de « cocoonage » ont été une vraie source d'énergie. Quelques mots ne suffiront pas pour vous exprimer toute ma reconnaissance. A 27 ans, et (presque) toutes mes dents, je vais enfin arrêter de me faire disputer pour mes réveils trop matinaux !

A mes frères, belles-sœurs, neveux et nièces,

Merci pour tous vos encouragements. Partager des moments avec vous a toujours été d'un grand réconfort.

A Thibaud,

Ta présence à mes côtés est une vraie force. Merci de m'avoir transmis ces lunettes roses, au travers desquelles on voit toujours la vie du bon côté. Ton éternel optimisme, ta bonne humeur, ton énergie m'ont beaucoup aidé pour la réalisation de ce travail, et bien plus encore.

A Hortense,

Mon ptit, mon internat n'aurait pas été le même sans toi. Ton accent du sud a mis du soleil dans mon quotidien. Il me manquera chaque jour après mon départ pour la capitale.

A Morgane,

Binôme (et coloc) en or depuis le premier jour de ces études, merci pour ta bonne humeur perpétuelle, et tous nos fous rires (le tout bien sûr associé à beaucoup d'efficacité).

A Elise,

Les années ne se comptent plus, merci d'avoir toujours été là dans les moments qui comptent.

A la coloc de ouf,

Nos années de vie commune sont un excellent souvenir ! (En revanche, je ne vous remercierai pas pour les gouters nocturnes auxquels je n'étais pas invitée...)

Au Pharmagical Band,

Vous avez mis des paillettes dans ma vie depuis le premier jour de mes études, je compte sur vous pour continuer à en mettre encore longtemps.

A Lolo,

Ma première co-interne, merci de m'avoir guidé pendant le long chemin de l'internat (de la découverte des meilleurs bars et restos cherbourgeois, aux conseils pour la rédaction de la thèse).

A toutes les plus que jolies rencontres faites dans le cadre de ces études (Coralie, Corentin, Quentin, Elise, Fabienne, Léa, Mélanie, Diane, Coline & co) J'espère que nous allons continuer à partager de jolis moments ensemble.

SOMMAIRE

INTRODUCTION.....	7
PARTIE 1 : CONTEXTE, RÉFÉRENTIELS	8
I - Contexte	8
1 - Généralités.....	8
2 - Synthèse des fluoropyrimidines	8
3 - Pharmacodynamie et pharmacocinétique du 5-FU	9
3.1 - Pharmacodynamie.....	9
3.2 - Diffusion	9
3.3 - Métabolisme.....	9
3.4 - Élimination.....	10
4 - Pharmacodynamie et pharmacocinétique de la capécitabine	10
4.1 - Pharmacodynamie.....	10
4.2 - Absorption.....	10
4.3 - Métabolisme.....	10
4.4 - Élimination.....	11
5 - Indications et posologies du 5-FU.....	11
6 - Indications et posologies de la capécitabine	12
7 - Toxicités sous fluoropyrimidines	12
7.1 - Grades des toxicités	13
7.2 - Déficit en DPD.....	14
7.3 - Toxicités fréquentes sous fluoropyrimidines	14
7.4 - Antidote du 5-FU et de la capécitabine.....	15
8 - Méthodes de recherche du déficit en DPD.....	16
8.1 - Génotypage	16
8.2 - Phénotypage.....	19
II - Référentiels	21
1 - Recommandations du Groupe de Pharmacologie Clinique Oncologique (GPCO) – Unicancer.....	21
2 - Recommandations HAS – INCa (décembre 2018)	21
3 - Résumés des caractéristiques du produit du 5-FU et de la capécitabine.....	22
4 - Ministère de la santé.....	22
PARTIE 2 : ÉVALUATION DES PRATIQUES PROFESSIONNELLES (EPP).....	23
I - Matériel et méthode.....	23
1 - Définition de l'EPP	23
2 - Référentiel	23

3 - Méthode.....	23
II - Résultats.....	24
1 - Dosages de l'uracilémie effectués au CFB	24
1.1 - Dosages d'une uracilémie supérieure ou égale à 16 ng/mL	25
1.2 - Localisations des cancers des patients chez qui une uracilémie a été dosée.....	27
1.3 - Profils des patients ayant une uracilémie supérieure ou égale à 16 ng/mL	27
2 - Dosage de l'uracilémie avant instauration de fluoropyrimidines.....	31
2.1 - Premier cycle réalisé avec une réduction de dose en raison de l'indisponibilité de l'uracilémie.....	32
2.2 - Début de traitement par fluoropyrimidines décalé en raison de l'indisponibilité du résultat de l'uracilémie	36
2.3 - Traitement par fluoropyrimidines reçu pleine dose en l'absence de résultat de l'uracilémie.....	40
3 - Adaptation de dose au premier cycle en cas d'uracilémie supérieure ou égale à 16 ng/mL.....	42
3.1 - Administration de la fluoropyrimidine avec une réduction de dose inférieure à 50%.....	43
3.2 - Réduction de dose à 50% après intervention pharmaceutique.....	44
3.3 - Administration de la fluoropyrimidine avec une réduction de dose supérieure à 50%.....	45
4 - Réévaluation de la dose à partir du deuxième cycle	46
4.1 - Adaptations de dose au deuxième cycle	46
4.2 - Adaptations de dose sur l'ensemble des cycles : patients traités par 5-FU	49
4.3 - Adaptations de dose sur l'ensemble des cycles : patients traités par capécitabine	53
4.3 - Impact des interventions pharmaceutiques	57
5 - Absence d'adaptation de dose en cas d'uracilémie inférieure à 16 ng/mL.....	59
6 - Dosages multiples de l'uracilémie chez un même patient	60
6.1 - Dosages avant traitement par fluoropyrimidines	60
6.2 - Second dosage après traitement par fluoropyrimidines	62
7 - Conformité des cinq critères	66
PARTIE 3 : DISCUSSION - CONCLUSION	67
I - Axes d'amélioration des pratiques professionnelles au CFB.....	67
1 - Dosage de l'uracilémie avant instauration de fluoropyrimidines.....	67
1.1 - Causes de l'absence de dosage de l'uracilémie disponible au premier cycle	67
1.2 - Conduites tenues devant l'absence de dosage de l'uracilémie disponible au premier cycle	68
1.3 - Délais d'obtention de l'uracilémie.....	71
1.4 - Statut des prescripteurs (junior/senior)	73
1.5 - Propositions d'actions d'amélioration	74

2 - Adaptation de dose au premier cycle chez les patients déficitaires partiels en DPD...	75
3 - Réévaluation de la dose à partir du deuxième cycle chez les patients déficitaires partiels en DPD.....	77
4 - Dosages multiples de l'uracilémie chez un même patient	79
4.1 - Deux dosages réalisés avant traitement par fluoropyrimidines	79
4.2 - Second dosage de l'uracilémie réalisé après traitement par fluoropyrimidines...	83
5 - Synthèse des axes d'amélioration proposés	84
II – Toxicités sous fluoropyrimidines	84
1 - Patients déficitaires en DPD.....	84
2 - Décès sous traitement par fluoropyrimidines chez les patients déficitaires en DPD...	86
3 - Toxicités de grade 3 et 4 chez les patients déficitaires en DPD.....	87
4 - Toxicités survenues chez les patients ayant une uracilémie supérieure à 20 ng/mL ...	88
5 - Autres facteurs pouvant expliquer des toxicités sous fluoropyrimidines.....	89
5.1 - Association à d'autres cytotoxiques.....	89
5.2 - Déficit en thymidylate synthétase	90
5.3 - Déficit en cytidine désaminase	90
5.4 - Polymorphisme du gène <i>MTHFR</i>	90
5.5 - Mode d'administration des fluoropyrimidines.....	91
5.6 - Modifications post-transcriptionnelles du gène <i>DPYD</i>	91
5.7 - Caractéristiques physiopathologiques des patients	91
III – Conclusion	91

LISTE DES ABREVIATIONS

5'DFCR : 5'-désoxy-5-fluorocytidine
5'DFUR : 5'-désoxy-5-fluorouridine
5-FU : 5-fluorouracile
ADN : acide désoxyribonucléique
AMM : Autorisation de Mise sur le Marché
ARN : acide ribonucléique
CFB : Centre François Baclesse
CTCAE : Common Terminology Criteria for Adverse Events
CO₂ : dioxyde de carbone
COMEDIMS : Commission du Médicament et des Dispositifs Médicaux Stériles
Cx : cycle n°x
DCF : protocole associant docétaxel, cisplatine et 5-fluorouracile
DFG : débit de filtration glomérulaire
DHU/U : dihydrouracile/uracile
DOF : protocole associant docétaxel, oxaliplatine et 5-fluorouracile
DPD : dihydropyrimidine déshydrogénase
EPP : Evaluation des pratiques professionnelles
FdUMP : 5-fluorodéoxyuridine 5'-monophosphate
FEC : protocole associant 5-FU, épirubicine et cyclophosphamide
FOLFIRI : protocole associant 5-FU et irinotécan
FOLFIRINOX : protocole associant 5-FU, irinotécan et oxaliplatine
FOLFOX : protocole associant 5-FU et oxaliplatine
FP : fluoropyrimidine
GPCO - Unicancer : groupe de pharmacologie clinique oncologique d'Unicancer
GPR : Guide de Prescription et Rein
HAS : Haute Autorité de Santé
Hb : hémoglobine
IDE : Infirmier Diplômé d'Etat
INCa : Institut National du Cancer
IP : Intervention Pharmaceutique
OMS : Organisation Mondiale de la Santé
PNN : polynucléaires neutrophiles
Pq : plaquettes
RCP : réunion de concertation pluridisciplinaire

RCPr : résumé des caractéristiques du produit

RNPGx : Réseau National de Pharmacogénétique

RT : radiothérapie

T_{max} : temps d'atteinte de la concentration maximale

U : uracilémie

UGT1A1 : uridine diphosphate glucuronosyltransférase 1A1

VADS : voies aéro-digestives supérieures

XELOX : protocole associant la capécitabine et l'oxaliplatine

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Impacts de mutations du gène <i>DPYD</i> sur le rapport DHU/U (M. Henricks et al, translating <i>DPYD</i> genotype into DPD phenotype: using the <i>DPYD</i> gene activity score, pharmacogenomics, 2015)	17
Figure 2 : Statut DPD et conduite à tenir en fonction du résultat de l'uracilémie	21
Figure 3: Prise en charge des patients déficitaires partiels en DPD	25
Figure 4 : Patients chez qui un traitement par fluoropyrimidines (FP) n'a pas été mis en place	26
Figure 5 : Patients chez qui une uracilémie supérieure ou égale à 16ng/mL a été dosée alors qu'un traitement par fluoropyrimidines (FP) était en cours.....	26
Figure 6 : Comparaison des localisations des cancers des patients déficitaires partiels en DPD <i>versus</i> non déficitaires en DPD.....	27
Figure 7 : Uracilémies des patients déficitaires partiels en DPD traités par fluoropyrimidines	28
Figure 8 : Vérification de l'absence de déficit en DPD avant instauration de fluoropyrimidines (FP).....	31
Figure 9 : Conduites tenues devant l'absence de résultat de l'uracilémie disponible avant instauration de fluoropyrimidines chez des patients naïfs de traitement	32
Figure 10 : Premiers cycles réalisés avec une réduction de dose en raison de l'absence de dosage de l'uracilémie	32
Figure 11 : Début de traitement décalé en raison de l'indisponibilité des résultats de l'uracilémie	37
Figure 12 : Administration de fluoropyrimidines (FP) pleine dose alors que le résultat de l'uracilémie n'était pas disponible.....	40
Figure 13 : Réductions de dose effectuées sur la fluoropyrimidine au premier cycle chez les patients déficitaires partiels	43

Figure 14 : Administration du premier cycle de fluoropyrimidines (FP) avec une réduction de dose inférieure à 50% chez des patients déficitaires partiels en DPD.....	43
Figure 15 : Administration du premier cycle de fluoropyrimidines (FP) avec une réduction de dose supérieure à 50% chez des patients déficitaires partiels en DPD.....	45
Figure 16 : Modifications de posologie effectuées au deuxième cycle (patients traités par 5-FU et capécitabine)	47
Figure 17: Tolérance du premier cycle pour les patients traités par 5-FU chez qui la même dose a été poursuivie au deuxième cycle.....	48
Figure 18: Tolérance du premier cycle pour les patientes traitées par capécitabine chez qui la même dose a été poursuivie au deuxième cycle.....	48
Figure 19: Profils de réduction de dose des patients traités par 5-FU ayant reçu plus d'un cycle de 5-FU (pourcentage de la dose standard).....	49
Figure 20 : Profil 1 : Administration de l'ensemble des cycles avec 50% de réduction de dose	50
Figure 21 : Profil 2 : Administration du 5-FU avec 50% de réduction de dose puis 25 à 30% de réduction de dose	51
Figure 22 : Profil 3 : Administration du 5-FU avec 50% de réduction de dose en début de traitement puis pleine dose	52
Figure 23 : Profil 4 : Début de traitement par 5-FU avec 25% de réduction de dose, puis administration du traitement pleine dose	52
Figure 24 : Profil 5 : Administration du 5-FU pleine dose.....	53
Figure 25 : Dose de capécitabine administrée aux patients ayant une uracilémie supérieure ou égale à 16 ng/mL (en pourcentage de la dose standard).....	54
Figure 26 : Patientes traitées par capécitabine ayant eu une augmentation de dose à partir du deuxième cycle	54
Figure 27 : Patientes ayant reçu l'ensemble du traitement à la même dose.....	55

Figure 28 : Patientes ayant bénéficié d'une augmentation puis d'une réduction de la dose de capécitabine administrée.....	56
Figure 29 : Patiente ayant bénéficié d'une réduction de dose sur la capécitabine à partir du deuxième cycle	57
Figure 30 : Valeurs des uracilémies dosées chez un même patient avant traitement par fluoropyrimidines.....	61
Figure 31 : Variations entre l'uracilémie pré-thérapeutique et l'uracilémie après administration de fluoropyrimidines chez 11 patients	62
Figure 32 : Dosage de l'uracilémie en fonction du temps chez des volontaires sains (B.A.W. Jacobs et al. Pronounced between-subject and circadian variability in thymidylate synthase and dihydropyrimidine déshydrogénase enzyme activity in human volunteers, British Journal of Clinical Pharmacology, sept 2016)	82
Figure 33 : Répartition des patients ayant bénéficié d'un dosage de l'uracilémie dans le cadre de l'enquête réalisée par la HAS et l'INCa (n = 38 862) (« Recherche d'un déficit en dihydropyrimidine déshydrogénase visant à prévenir certaines toxicités sévères sous traitement comportant des fluoropyrimidines », HAS-INCa, décembre 2018)	85
Figure 34 : Répartition des patients ayant bénéficié d'un dosage de l'uracilémie au Centre François Baclesse entre janvier 2019 et mai 2021 (n = 1169)	85
Figure 35 : Répartition des uracilémies des patients déficitaires partiels traités par fluoropyrimidines au Centre François Baclesse (entre janvier 2019 et mai 2021)	88

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Indice de performance de l’OMS avant instauration du traitement des patients déficitaires partiels en DPD traités par fluoropyrimidines	28
Tableau 2 : Caractéristiques des patients déficitaires partiels en DPD qui ont été traités par fluoropyrimidines.....	30
Tableau 3 : Patients ayant bénéficié d’une réduction de dose lors de l’administration du premier cycle de fluoropyrimidines devant l’indisponibilité du résultat de l’uracilémie	36
Tableau 4 : Patients dont le début de traitement par fluoropyrimidines a été décalé devant l’indisponibilité du résultat de l’uracilémie	39
Tableau 5 : Patients ayant reçu un traitement par fluoropyrimidines sans réduction de dose alors que le résultat de l’uracilémie n’était pas disponible	42
Tableau 6 : Délais entre la dernière administration de la fluoropyrimidine et le dosage de l’uracilémie.....	63
Tableau 7 : Taux de conformité des 5 critères évalués au Centre François Baclesse conformément aux recommandations de la HAS et de l’INCa « Recherche de déficit en DPD en vue de prévenir certaines toxicités sévères sous traitement comportant des fluoropyrimidines »	66
Tableau 8 : Uracilémies et réductions de doses effectuées au premier et au deuxième cycles chez les patients pour qui le résultat du dosage de l’uracilémie n’était pas disponible lors de la prescription du premier cycle	69
Tableau 9 : Résultats de l’uracilémie pour les différentes conduites tenues devant l’absence de dosage disponible au moment de la prescription du premier cycle de fluoropyrimidines.....	71
Tableau 10 : Comparaison des toxicités après administration de fluoropyrimidines chez les patients déficitaires partiels en DPD ayant une uracilémie comprise entre 16 ng/mL et 20 ng/mL ou supérieure à 20 ng/mL	89

INTRODUCTION

Le 5-fluorouracile (5-FU) est très largement utilisé en France depuis le début des années 1990. L'utilisation de sa prodrogue orale, la capécitabine, s'est développée au début des années 2000. Ces molécules sont indiquées dans le traitement du cancer colorectal, du cancer du sein, ainsi que dans le traitement du cancer des voies-aérodigestives supérieures (VADS).

De nombreux patients ont développé des toxicités après traitement par 5-FU ou capécitabine, parfois sévères, pouvant aller jusqu'au décès. Une partie de ces toxicités est due à un déficit en dihydropyrimidine déshydrogénase (DPD).

En 2018, la Haute Autorité de Santé (HAS) et l'Institut National du Cancer (INCa) ont rédigé des recommandations sur la recherche de déficit en DPD en vue de prévenir certaines toxicités sévères survenant sous fluoropyrimidines. L'objectif de ce travail est d'évaluer l'application de ces recommandations au Centre François Baclesse (CFB) afin d'améliorer les pratiques au sein du centre.

Dans une première partie, les généralités sur les fluoropyrimidines, les toxicités qu'elles induisent, et les moyens utilisés pour détecter un déficit en DPD seront abordés. La deuxième partie portera sur l'évaluation des pratiques professionnelles au Centre François Baclesse. Enfin, en troisième partie des axes d'amélioration des pratiques au sein du centre seront présentés.

PARTIE 1 : CONTEXTE, RÉFÉRENTIELS

I - Contexte

1 - Généralités

Le 5-FU et sa prodrogue orale, la capécitabine, sont très largement prescrits en France, notamment dans les cancers colorectaux, du sein, et des voies aéro-digestives supérieures. Le nombre de patients traités par fluoropyrimidine s'élève à environ 80 000 patients par an en France, et 2 millions de patients dans le monde (1–3).

De nombreux patients sont susceptibles de développer des toxicités de grade supérieur ou égal à 3 selon l'échelle Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE). La fréquence de ces toxicités est estimée entre 10% et 40%. Ces toxicités conduisent au décès chez 0.1 à 2% des patients recevant un traitement comportant des fluoropyrimidines (1,2,4–8).

Les toxicités fréquemment retrouvées sont l'hématotoxicité, les diarrhées, les nausées, les vomissements, la mucite, et le syndrome main-pied (1).

Le plus souvent, ces toxicités sont dues à un déficit en DPD. Cette enzyme est responsable du métabolisme de 80% du 5-FU, une diminution de son activité conduit donc à une plus forte exposition aux fluoropyrimidines et majore leurs effets indésirables (9).

Depuis 2018, la HAS et l'INCa recommandent la recherche d'un déficit en DPD avant instauration d'un traitement comportant des fluoropyrimidines (10).

2 - Synthèse des fluoropyrimidines

Le 5-FU a été synthétisé en 1957 par Heidelberger et Duschinsky. L'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) a été obtenue en France en 1993 pour le 5-FU et en 2001 pour la capécitabine. Il s'agit d'antinéoplasiques de la classe des antimétabolites (antiprimidines) (10,11).

3 - Pharmacodynamie et pharmacocinétique du 5-FU

3.1 - Pharmacodynamie

Le 5-FU est un dérivé fluoré de l'uracile. L'uracile est une base entrant dans la composition de l'acide ribonucléique (ARN), et le précurseur de la thymine, base nécessaire à la synthèse de l'acide désoxyribonucléique (ADN). L'uracile joue donc un double rôle, en participant à la synthèse de l'ARN qui préside la synthèse des protéines et la synthèse de l'ADN, qui permet la division cellulaire.

Le 5-FU exerce son activité antinéoplasique via plusieurs mécanismes. D'une part, il est métabolisé en 5-fluorodéoxyuridine 5'-monophosphate (FdUMP) qui, en présence de 6-méthylènetétrahydrofolate, se lie à la thymidylate synthétase (enzyme qui métabolise l'uracile en thymine). Cela bloque la méthylation de l'uracile en thymine. Il y a alors inhibition de la synthèse d'ADN, ce qui freine la prolifération cellulaire. D'autre part, le 5-FU est phosphorylé en triphosphate et incorporé à la place de l'uracile dans l'ARN. Cela entraîne des erreurs de lecture lors de la synthèse des protéines, et la production de ribosomes immatures.

3.2 - Diffusion

Le 5-FU a une demi-vie courte (environ 6 minutes). Sa diffusion tissulaire est très rapide, et sélective dans les tissus à croissance rapide (moelle osseuse, muqueuse intestinale, tissus tumoraux). Au bout de 4 heures, les concentrations dans ces tissus sont 6 à 8 fois supérieures à celles des tissus à croissance plus lente. Après 24 heures, la moelle osseuse et la muqueuse intestinale ne contiennent pratiquement plus de 5-FU, alors que le tissu tumoral contient toujours la même quantité de produit.

3.3 - Métabolisme

Le 5-FU est rapidement métabolisé en produits inactifs (dioxyde de carbone (CO₂), urée, et α -fluoro- β -alanine). Le métabolisme se fait principalement par voie hépatique. Le 5-FU est catabolisé par l'enzyme DPD en dihydro-5-fluorouracile. Ce métabolite est beaucoup moins toxique que le 5-FU. L'activité de la DPD constitue la vitesse limitante du processus. La dihydropyrimidinase coupe ensuite le cycle pyrimidique pour produire l'acide 5-fluoro-uréido-propionique. Enfin, la β -uréido-propionase coupe cet acide pour produire l' α -fluoro- β -alanine, qui est éliminée dans l'urine.

3.4 - Élimination

La demi-vie du 5-FU est de 6 minutes. L'élimination des métabolites inactifs du 5-FU s'effectue par les voies respiratoires et rénales (10,12,13).

4 - Pharmacodynamie et pharmacocinétique de la capécitabine

4.1 - Pharmacodynamie

La capécitabine est un précurseur non cytotoxique du 5-FU administré par voie orale. Elle agit donc également en inhibant la synthèse de l'ADN et de l'ARN.

4.2 - Absorption

Après administration par voie orale, la capécitabine est largement et rapidement absorbée. Le temps d'atteinte de la concentration maximale (T_{max}) est estimé à 1,5 à 2 heures. Le taux d'absorption diminue avec la prise d'aliments. Il est donc recommandé de prendre les comprimés 30 minutes après la fin d'un repas.

4.3 - Métabolisme

L'activation de la capécitabine en 5-FU s'effectue en 3 étapes. La capécitabine est premièrement métabolisée en 5'-désoxy-5-fluorocytidine (5'DFCR) par la carboxylestérase hépatique. Le 5'DFCR est ensuite métabolisé en 5'-désoxy-5-fluorouridine (5'DFUR) par la cytidine désaminase, localisée au niveau hépatique et dans les tissus tumoraux. Enfin, la thymidine phosphorylase permet l'activation du 5'DFUR en 5-FU. L'activité de cette enzyme mesurée dans la tumeur colorectale primitive était 4 fois plus élevée que celle dans le tissu voisin sain. *In fine*, la biotransformation enzymatique de la capécitabine conduit à des concentrations en 5-FU plus élevées dans les tissus tumoraux que dans les tissus sains. Le métabolisme est ensuite identique à celui du 5-FU.

Après administration de capécitabine à des patients atteints de cancer colorectal, le ratio de la concentration du 5-FU dans les tissus tumoraux par rapport à la concentration dans le plasma était de 21,4, alors que le ratio tissus sains/plasma était de 8,9. La variabilité interindividuelle de l'exposition à la capécitabine et de ses métabolites est forte (entre 27 et 89%).

4.4 - Élimination

La demi-vie d'élimination de la capécitabine est de 51 minutes. Environ 3% de la dose est éliminée de manière inchangée dans les urines. Les métabolites inactifs sont éliminés par voie urinaire et par voie respiratoire (1,3,14).

5 - Indications et posologies du 5-FU

Le 5-FU est indiqué dans :

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

Au Centre François Baclesse, le 5-FU est administré en continu sur 44 à 48 heures, à la posologie de 2400mg/m² dans les cancers digestifs. Il peut être associé à l'irinotécan, l'oxaliplatine et/ou à des anticorps monoclonaux. Le 5-FU est administré en continu les deux premiers jours de chaque cycle de 14 jours. Le lévofolinate de calcium est administré à la posologie de 20mg/m².

Dans les cancers des voies aéro-digestives, le 5-FU est administré à la posologie de 4000mg/m² en continu sur 96 heures. Il est administré du premier au quatrième jour de chaque cycle de 21 jours. Le 5-FU est le plus souvent associé à des sels de platine, et/ou des anticorps monoclonaux (cetuximab, etc.).

Dans le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCPr) du 5-FU, il est précisé que le 5-FU doit être utilisé avec précaution chez les patients insuffisants rénaux et hépatiques, mais aucune adaptation posologique n'est recommandée (13). Ces recommandations sont en accord avec les recommandations du Guide de Prescription et Rein (GPR) (15).

6 - Indications et posologies de la capécitabine

La capécitabine est indiquée dans :

- le cancer du côlon stade III
- le cancer colorectal métastatique
- le cancer gastrique en association aux sels de platine
- le cancer du sein en monothérapie ou en association avec le docétaxel

La posologie de la capécitabine est de 800 à 1250mg/m² deux fois par jour :

- pendant 14 jours suivis d'une période sans traitement de 7 jours
- 5 jours sur 7 ou bien en continu en association avec la radiothérapie.

La posologie de la capécitabine peut varier lorsqu'elle est utilisée en association avec d'autres molécules cytotoxiques.

Selon le RCPr de la capécitabine, chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée (clairance à la créatinine avant traitement entre 30 et 50 mL/min) une réduction de dose de 25% est recommandée lorsque la dose initiale est de 1250mg/m² deux fois par jour (14). Le site GPR recommande cette adaptation posologique pour des Débits de Filtration Glomérulaires (DFG) allant de 30 à 60 mL/min (14,16).

Aucune adaptation posologique n'est recommandée en cas de posologie initiale à 1000mg/m² deux fois par jour. La capécitabine est contre indiquée en cas d'insuffisance rénale sévère (clairance à la créatinine avant traitement inférieure à 30mL/min) selon le RCPr de la capécitabine et selon GPR. La capécitabine est contre-indiquée en cas d'insuffisance hépatique sévère (14,16).

7 - Toxicités sous fluoropyrimidines

La cause principale de toxicités induites par le 5-FU et la capécitabine est un déficit en DPD. La DPD est l'enzyme limitante du métabolisme des fluoropyrimidines. En effet, environ 80% de la dose totale de 5-FU est transformée en métabolites inactifs par la DPD (9,17,18).

Les toxicités sous fluoropyrimidines dues à un déficit en DPD sont précoces, généralement observées après le premier cycle (dans 56% des cas dans l'étude de M. Tsalic et ses collaborateurs) (2,19).

La fréquence des toxicités de grade supérieur ou égal à 3 est augmentée chez les sujets âgés de 70 ans et plus (24% *versus* 16% pour les patients âgés de moins de 70 ans dans une étude prospective réalisée par M. Tsalic et ses collaborateurs chez 243 patients traités pour un cancer du côlon) (2).

7.1 - Grades des toxicités

La sévérité des toxicités est communément gradée selon l'échelle CTCAE. Les toxicités sont classées d'un grade 1 à un grade 5 :

- grade 1 : asymptomatique ou effet indésirable avec symptômes légers ne nécessitant pas de traitement
- grade 2 : effet indésirable modéré, nécessitant un traitement médical minimal, local ou non invasif, interférant avec les activités élémentaires de la vie quotidienne
- grade 3 : effet indésirable sévère ou médicalement significatif, mais sans mise en jeu immédiate du pronostic vital, conduisant à une hospitalisation ou prolongation d'hospitalisation, invalidant et/ou interférant avec les activités élémentaires de la vie quotidienne
- grade 4 : effet indésirable mettant en jeu le pronostic vital et nécessitant une prise en charge en urgence
- grade 5 : décès lié à l'effet indésirable

Par exemple, pour une anémie, la toxicité est gradée selon la valeur de l'hémoglobine :

- grade 1 : hémoglobine < 10g/dL
- grade 2 : hémoglobine entre 8g/dL et 10g/dL
- grade 3 : hémoglobine < 8g/dL
- grade 4 : menace du pronostic vital
- grade 5 : décès

Les grades des toxicités les plus fréquemment rencontrées sous fluoropyrimidines sont disponibles en annexe 1 (20).

7.2 - Déficit en DPD

La cause principale de toxicités sévères induites par le 5-FU et la capécitabine est un déficit en DPD (17). Ce déficit serait responsable de 20 à 60% des toxicités sévères induites par les fluoropyrimidines (21,22). La DPD est l'enzyme limitante du métabolisme des fluoropyrimidines. Un déficit entraîne donc une plus forte exposition au 5-FU et à ses métabolites cytotoxiques (1,3,17). Le déficit peut être partiel, ou bien total si l'activité de la DPD dosée est inférieure ou égale à 5% (1). Un déficit partiel en DPD est présent chez 3 à 15% des patients et 0.1 à 0.5% des patients ont un déficit complet en DPD (5,23–25).

7.3 - Toxicités fréquentes sous fluoropyrimidines

Les toxicités sous fluoropyrimidines concernent particulièrement les tissus à renouvellement rapide (moelle osseuse, appareil digestif, peau, etc.)

Selon le RCPr du 5-FU, les effets indésirables très fréquents ($\geq 1/10$) sont :

- nausées/vomissements,
- diarrhées,
- hématotoxicité : neutropénie, leucopénie, thrombocytopénie, anémie, agranulocytose, pancytopenie,
- mucites,
- syndromes mains-pieds,
- cardiotoxicité : ischémie ou symptômes semblables à une cardiomyopathie avec anomalies à l'électrocardiogramme,
- immunosuppression, infections,
- asthénie,
- hyperuricémie,
- alopecie

D'après une étude de M. Tsalic et ses collaborateurs réalisée de manière prospective en 2003 chez 243 patients traités par 5-FU dans le cadre de cancers colorectaux, 13% des patients ont été hospitalisés pour des toxicités induites par la chimiothérapie. 10% des patients ont déclaré une mucite de grade 3-4, 9% des patients une neutropénie fébrile, 8% des diarrhées de grade 3-4. 2% des patients sont décédés. Le taux de toxicité sévère était plus important chez les femmes (18%) que chez les hommes (9%) (2).

Pour la capécitabine, les effets indésirables retrouvés très fréquemment ($\geq 1/10$) selon le RCPr sont :

- anorexie
- nausées/vomissements
- diarrhées
- douleurs abdominales
- stomatites
- syndrome mains-pieds
- neutropénie, leucopénie, anémie, thrombopénie
- asthénie
- neuropathies périphériques
- alopecie
- myalgies, arthralgies

7.4 - Antidote du 5-FU et de la capécitabine

Il existe un antidote en cas de surdosage de 5-FU ou de capécitabine : l'uridine triacétate (Vistogard®). L'uridine triacétate est désacétylé et entre en compétition avec le 5-fluorouridine-5'-triphosphate (métabolite cytotoxique du 5-FU) pour l'incorporation dans l'ADN, permettant ainsi une moindre toxicité dans les tissus sains. Il doit être administré au maximum 96 heures après la dernière prise de fluoropyrimidine. Une étude réalisée par W. Wee Ma et ses collaborateurs sur 142 patients ayant présenté un surdosage suite à l'administration de fluoropyrimidines a montré une survie de 96% des patients à un mois (26).

Deux cas d'utilisation du Vistogard® ont été rapportés dans les 96 heures après administration de fluoropyrimidines chez des patients déficitaires en DPD. Cela a permis la récupération sur le plan hématologique et cutané pour deux patients :

- un premier patient avait présenté une thrombopénie de grade 3 et une atteinte cutanée de grade 3
- un second patient avait présenté une thrombopénie de grade 4 et toxicité neurologique de grade 3 (27).

Un autre cas est rapporté sur l'utilisation du Vistogard® 3 semaines après la dernière prise de capécitabine chez une patiente déficiente en DPD : la patiente, âgée de 57 ans, a présenté des diarrhées, nausées, vomissements, une confusion et une pancytopénie fébrile ayant entraîné une hospitalisation après 4 jours de prise de capécitabine. La patiente ne s'améliorant pas après 17

jours de prise en charge symptomatique et une antibiothérapie probabiliste large spectre, un traitement par Vistogard® a été débuté. La patiente a commencé à s'améliorer 6 jours après l'instauration de l'antidote (28).

Il n'existe cependant pas d'étude sur la récupération après toxicités induites par les fluoropyrimidines comparant l'utilisation de l'antidote à une prise en charge symptomatique seule.

Le Vistogard® est disponible sous autorisation d'accès compassionnel en France. Aucun stock n'est détenu en France, mais uniquement en Angleterre pour l'Europe ; cela entraîne un délai avant possibilité d'instauration du traitement. Or, il ne peut être utilisé qu'au maximum 96 heures après la dernière prise de traitement.

8 - Méthodes de recherche du déficit en DPD

Plusieurs méthodes ont été décrites pour rechercher un déficit enzymatique en DPD. Les plus couramment utilisées sont le génotypage et le phénotypage.

8.1 - Génotypage

L'enzyme DPD est codée par le gène *DYPD*. Le plus souvent, un déficit en DPD est dû à un polymorphisme nucléotidique de ce gène (24). Environ 160 mutations du gène *DPYD* ont été décrites à ce jour (23). Parmi elles, une trentaine conduisent à une activité réduite voire nulle de la DPD (1, 23–26).

Pour une même mutation, l'impact sur le rapport dihydrouracile/uracile (DHU/U) pré-thérapeutique peut être différent (Figure 1). La mutation peut être homozygote (une même mutation sur chacun des deux allèles), hétérozygote (une mutation sur un des deux allèles) ou double hétérozygote (une mutation différente sur chacun des deux allèles). L'activité de la DPD sera différente en fonction du caractère homozygote ou hétérozygote de la mutation. Par exemple, un patient porteur de mutations c.1236G>A et *DPYD**2A sur deux allèles différents aura une réduction de l'activité de la DPD de 75%. Si ces deux variants sont sur le même allèle, la réduction de l'activité sera de 50%. La présence de plusieurs mutations différentes du gène *DPYD* entraînera également une plus forte réduction de l'activité DPD que la présence d'un seul variant (24). La fréquence des mutations hétérozygotes est estimée à 5% et celle des mutations homozygotes à 0,2% (33).

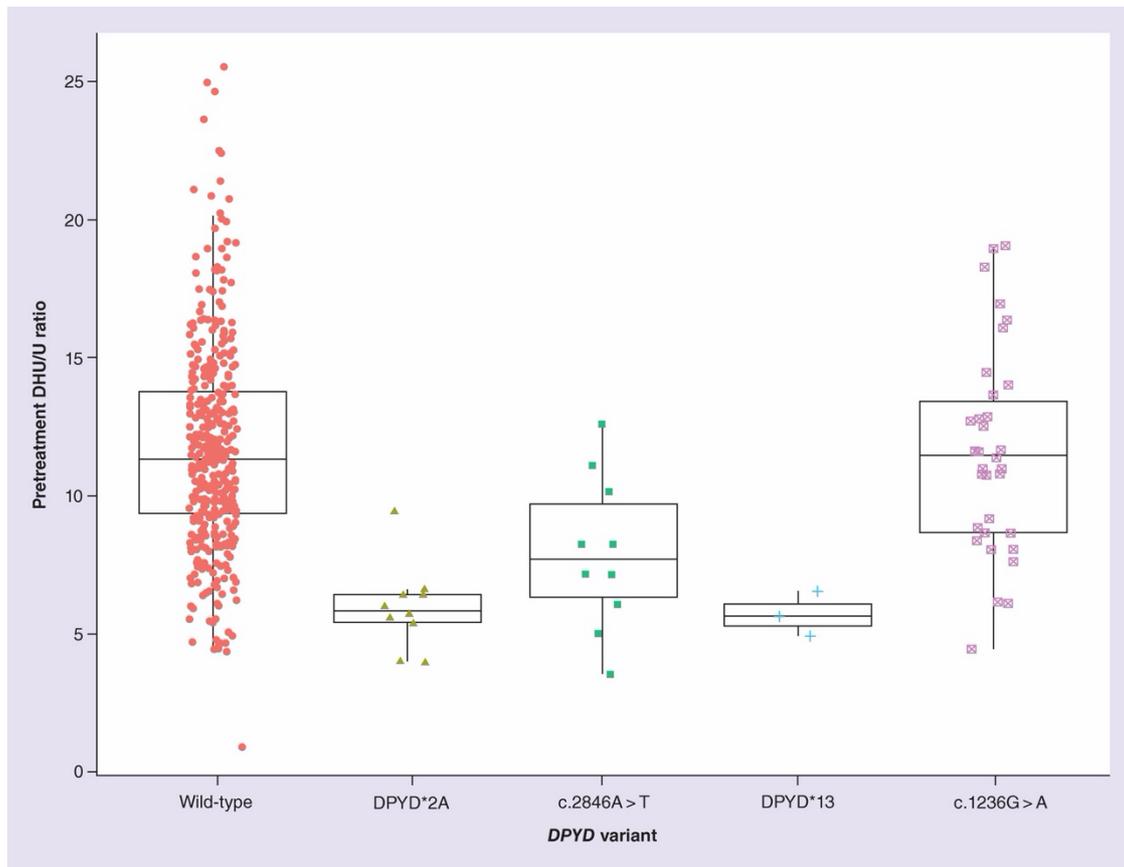


Figure 1 : Impacts de mutations du gène *DPYD* sur le rapport DHU/U (M. Henricks et al, translating *DPYD* genotype into DPD phenotype: using the *DPYD* gene activity score, pharmacogenomics, 2015)

En pratique, 4 mutations sont généralement recherchées : IVS14+1G>A/*DPYD**2A, c.1679T>G/*DPYD**13, c.2846A>T et HapB3 (29).

- Mutation *DPYD**2A

La mutation *DPYD**2A conduit à une réduction de l'activité de la DPD de 50% à l'état hétérozygote et une inactivité totale de la DPD lorsque cette mutation est présente à l'état homozygote. Elle touche environ 1% de la population caucasienne (24).

M. Deenen et ses collaborateurs ont réalisé une étude prospective sur plus de 2000 patients. Le variant *DPYD**2A a été recherché chez chaque patient avant de recevoir du 5-FU. En cas de présence du variant, les patients recevaient le 5-FU avec une réduction de dose supérieure ou égale à 50%, puis la dose était adaptée selon la tolérance aux cycles suivants. Les toxicités de grade supérieur ou égal à 3 ont été diminuées de 45% (73% dans le groupe sans adaptation de dose, *versus* 28% dans le groupe avec adaptation de dose selon le génotypage). Le coût de prise

en charge par patient était légèrement inférieur dans le groupe initialement génotypé, en tenant compte du coût du génotypage (2772 euros *versus* 2817 euros) (34).

- Mutation *DPYD**13

La mutation *DPYD**13 entraîne une réduction de l'activité de la DPD de 60 à 68% à l'état hétérozygote et de 75% à l'état homozygote. Cette mutation est présente chez 0,07% à 0,1% des patients.

- Mutation c.2846A>T

La mutation c.2846A>T est responsable d'une diminution de l'activité de la DPD de 20 à 35% lorsqu'elle est présente à l'état hétérozygote. A l'état homozygote, la mutation c.2846A>T entraîne une réduction de l'activité de la DPD de 50%. Elle est présente chez 1% de la population caucasienne, et 0.1% de la population afro-américain.

- HapB3

Cette mutation est présente chez 2.6 à 6.3% de la population caucasienne. Elle entraîne une réduction de l'activité de la DPD de 50 à 75% lorsqu'elle est présente à l'état homozygote. Selon la HAS et l'INCa, le niveau de preuve pour l'association entre le variant HApB3 et la survenue de toxicités sévères est jugé insuffisant.

Les données sont limitées sur la fréquence de ces mutations dans d'autres populations que la population caucasienne. Selon le RCPr du 5-FU, ces 4 variants sont « pratiquement absents dans les populations d'origine africaine, afro-américaine ou asiatique » (13).

De nombreuses mutations sur le gène *DPYD* sont donc décrites. Seulement certaines de ces mutations ont un impact sur l'activité de la DPD. Ces mutations ont une fréquence faible, l'impact sur l'activité de la DPD n'est donc pas toujours déterminé (9,10,24,35,36).

Le service de qualité des services de santé d'Ontario a publié en 2021 une méta-analyse. 25 études mettaient en évidence un risque de toxicités sévères plus élevé chez les patients présentant une mutation sur le gène *DPYD* traités par fluoropyrimidines à dose standard par rapport aux patients ne présentant pas de mutation sur ce gène. Dans 6 autres études, les toxicités sévères présentées par les patients ne présentant pas de mutation du gène *DPYD* étaient

comparées aux toxicités présentées par les patients ayant une mutation sur ce gène pour qui la posologie de fluoropyrimidines a été adaptée : ces études suggèrent que l'adaptation des posologies de fluoropyrimidines guidée par le génotypage chez les patients présentant une mutation du gène *DPYD* permet le retour à un taux de toxicité comparable à celui des patients de génotype *DPYD* sauvage traité par des doses standard de fluoropyrimidines. Cependant, le niveau de preuve est jugé faible (21). Dans ces 6 études, 14 à 38% des patients ne présentant pas de mutation du gène *DPYD* ont présenté des toxicités sévères, *versus* 18 à 50% des patients présentant une mutation du gène *DPYD* pour qui la posologie de fluoropyrimidines avait été adaptée (37–42).

8.2 - Phénotypage

Le phénotypage consiste en la mesure de l'uracilémie ou du rapport dihydrouracile/uracile en pré-thérapeutique. La technique la plus utilisée est le dosage de l'uracilémie. L'uracile est le substrat endogène de la DPD. Une uracilémie élevée signe donc une faible activité de la DPD, L'uracilémie est une variable continue ; plus la valeur de l'uracilémie est élevée, plus le déficit est important.

Selon les recommandations de la HAS et de l'INCa de 2018 :

- une valeur de l'uracilémie inférieure à 16ng/mL signe une absence de déficit en DPD
- une valeur de l'uracilémie supérieure ou égale à 16ng/mL et inférieure à 150ng/mL est considérée comme évocatrice d'un déficit partiel en DPD
- une valeur de l'uracilémie supérieure ou égale à 150ng/mL est considérée comme évocatrice d'un déficit total en DPD.

Le seuil de 16 ng/mL a notamment été validé à partir d'une étude publiée en 2017 par D. Meulendijks et ses collaborateurs, réalisée chez 550 patients traités par fluoropyrimidines. L'uracilémie a été dosée en pré-thérapeutique. Les mutations des gènes *DPYD* (c.2846A>T, c.1679T>G, c.1129-5923C>G, et c.1601G>A) et *TYMS* ont également été recherchées. Les patients ont ensuite été traités par fluoropyrimidines, sans adaptation de posologie. Les patients présentant une uracilémie supérieure à 16ng/mL étaient plus à risque de développer des toxicités de grade supérieur ou égal à 3 (Odd ratio = 5,3). Seules les toxicités survenues après le premier cycle ont été prises en compte dans cette étude. La prédiction des toxicités sévères était moins bonne en prenant en compte seulement les mutations des gènes *DPYD* et *TYMS* (22). Le seuil de 16ng/mL a été confirmé dans une étude réalisée par M.-C. Grimaldi et ses collaborateurs chez 43 patients : le risque relatif de développer des toxicités supérieures ou

égales à un grade 4 est de 20.6 chez les patients ayant une uracilémie supérieure à 16ng/mL (31).

La fréquence des patients déficitaires complets en DPD est faible. Le seuil de 150ng/mL a été validé par la HAS et l'INCa en se basant sur l'analyse de données de 40 000 patients, recueillis auprès de 7 laboratoires français pratiquant le dosage de l'uracilémie en 2018 (10).

Le dosage de l'uracilémie est réalisé à partir d'un prélèvement sanguin, puis analysé par chromatographie liquide haute performance, le plus souvent couplée à la spectrométrie de masse (43).

8.3 - Approche combinant génotypage et phénotypage

Certaines approches combinent le phénotypage et le génotypage. Selon les études, un patient est considéré comme déficitaire si :

- le génotypage et le phénotypage montrent un déficit en DPD ou bien ;
- le génotypage ou le phénotypage montrent un déficit en DPD.

La société ODPM propose la recherche du déficit en DPD *via* une approche multiparamétrique combinant génotypage, phénotypage, caractéristiques du patient (âge, sexe, etc.) et traitement envisagé (5-FU^{ODPMTox}) (30).

Selon le groupe d'experts réunis par la HAS et l'INCa en 2018 dans le cadre de la rédaction des recommandations sur la recherche du déficit en DPD en prévention de certaines toxicités sévères sous fluoropyrimidines, il n'existe pas actuellement d'approche combinée permettant des performances supérieures au génotypage ou au phénotypage réalisés seuls (10).

Dans une étude de M. Boisdron-Celle et al., une approche combinant d'abord un génotypage, puis, un phénotypage lorsqu'un déficit est suspecté avec le génotypage est proposé (45).

Le groupe d'experts réunis par la HAS et l'INCa a conclu au fait que le phénotypage semble le plus adapté à la recherche d'un déficit en DPD, le génotypage ne permettant actuellement d'identifier qu'une faible partie des patients déficitaires totaux en DPD. Parmi les méthodes de phénotypage, celle retenue comme étant la plus fiable par les experts est le dosage de l'uracilémie (10).

II - Référentiels

1 - Recommandations du Groupe de Pharmacologie Clinique Oncologique (GPCO) – Unicancer

En février 2018, l'ANSM a recommandé de réaliser le dépistage du déficit en DPD conformément aux recommandations du GPCO - Unicancer. Ces recommandations préconisent la recherche du déficit en DPD avant instauration d'un traitement à base de 5-FU ou capécitabine par phénotypage (dosage de l'uracile plasmatique en première intention, éventuellement complété par le rapport dihydrouracile/uracile plasmatique), en y associant le génotypage des variants *DPYD*2A*, *DPYD*13*, p.D4959V et HapB3. Si nécessaire, la posologie doit être adaptée au déficit en DPD dès le premier cycle, puis adaptée à la tolérance pour les cycles suivants (4).

2 - Recommandations HAS – INCa (décembre 2018)

En décembre 2018, la HAS et l'INCa ont recommandé le dosage de l'uracilémie avant mise en place du traitement. Une uracilémie supérieure ou égale à 150 ng/mL évoque un déficit complet en DPD ; le traitement par fluoropyrimidines est alors contre-indiqué. Une uracilémie supérieure ou égale à 16ng/mL et inférieure à 150ng/mL évoque un déficit partiel en DPD ; la posologie initiale de fluoropyrimidines doit être adaptée en fonction de la valeur d'uracilémie mesurée, du protocole de chimiothérapie et des critères physiopathologiques du patient. Dès le deuxième cycle, la posologie de fluoropyrimidine doit être adaptée selon la tolérance du premier cycle.

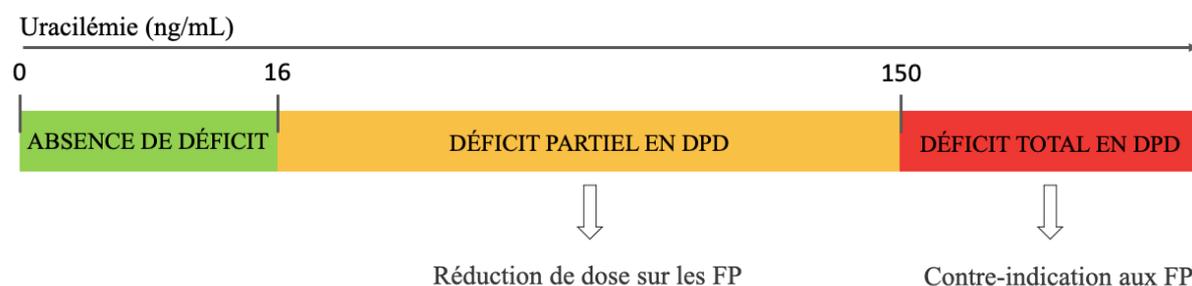


Figure 2 : Statut DPD et conduite à tenir en fonction du résultat de l'uracilémie

Afin de ne pas retarder la prise en charge du patient, le délai entre la prescription du test et l'obtention du résultat par le clinicien doit être idéalement de 7 jours et au maximum de 10 jours (10).

3 - Résumés des caractéristiques du produit du 5-FU et de la capécitabine

Les RCPr de la capécitabine et du 5-fluorouracile mentionnent une contre-indication au traitement chez les patients ayant un déficit complet avéré en DPD.

4 - Ministère de la santé

Selon la note d'information N°DGS/PP2/DGOS/PF2/PF4 du ministère de la santé (19 mars 2019), la mention « résultats uracilémie pris en compte » doit être inscrite systématiquement sur les prescriptions de 5-FU et de capécitabine.

PARTIE 2 : ÉVALUATION DES PRATIQUES PROFESSIONNELLES (EPP)

I - Matériel et méthode

1 - Définition de l'EPP

L'EPP est définie dans le décret 2005-346 du 14 avril 2005 comme « l'analyse de la pratique professionnelle en référence à des recommandations et selon une méthode élaborée ou validée par la HAS [qui] inclut la mise en œuvre et le suivi d'actions d'amélioration de la pratique. L'EPP a pour but l'amélioration continue de la qualité des soins et du service rendu aux patients par les professionnels de santé. Elle vise à promouvoir la qualité, la sécurité, l'efficacité et l'efficience des soins et de la prévention » (décret d'application de l'article L.4133-1-1 du code de la santé publique). L'EPP s'inscrit donc dans une démarche globale de qualité, qui vise à améliorer la qualité des soins et la sécurité de la prise en charge.

La première étape de l'EPP est le recueil de données. Ces données sont ensuite analysées, et comparées aux résultats attendus, conformément aux recommandations professionnelles en vigueur. Puis, un plan d'actions d'amélioration est mis en place. Pour finir, une réévaluation doit être réalisée pour mesurer l'impact des actions d'amélioration.

2 - Référentiel

L'objectif de ce travail est d'évaluer la conformité des pratiques du CFB aux recommandations de la HAS et de l'INCa émises en décembre 2018 : « Recherche de déficit en dihydropyrimidine déshydrogénase en vue de prévenir certaines toxicités sévères survenant sous traitement comportant des fluoropyrimidines ».

3 - Méthode

Afin de répondre à cet objectif, cinq critères ont été évalués :

- Critère n°1 : réalisation d'un dosage de l'uracilémie avant instauration de fluoropyrimidines pour tout patient n'ayant pas été traité antérieurement par fluoropyrimidines (sans avoir développé de toxicités de grade supérieur ou égal à 3)
- Critère n°2 : adaptation de la dose de fluoropyrimidines au premier cycle en cas d'uracilémie supérieure ou égale à 16 ng/mL

- Critère n°3 : réévaluation de la dose de fluoropyrimidines à partir du deuxième cycle en cas d'uracilémie supérieure ou égale à 16 ng/mL
- Critère n°4 : absence d'adaptation de dose en cas d'uracilémie inférieure à 16 ng/mL
- Critère n°5 : réalisation d'un seul dosage de l'uracilémie

Ces 5 critères ont été évalués sur l'ensemble des patients ayant reçu un traitement par fluoropyrimidines au Centre François Baclesse entre le 31 janvier 2019 et le 10 mai 2021. Un taux de conformité à 100% par rapport aux recommandations de la HAS et de l'INCa est attendu pour chacun de ces critères.

La liste des patients ayant reçu un traitement par 5-FU a été extraite du logiciel Chimio® ; pour les patients ayant reçu de la capécitabine, la liste a été extraite du logiciel DxCare®. Pour chaque patient, la disponibilité d'un dosage de l'uracilémie avant la date de première prescription de 5-FU ou de capécitabine ou bien l'administration d'une de ces deux molécules auparavant a été vérifiée.

Les données sur la tolérance du traitement sont disponibles dans le dossier patient informatisé (logiciel DxCare®). Les patients recevant un traitement par capécitabine dans le cadre d'un cancer du sein bénéficient d'une consultation tripartite (oncologue - pharmacien - IDE) lors de l'instauration du traitement, puis sont vus en consultation par leur oncologue référent à la fin du premier cycle. Les consultations sont ensuite espacées selon la tolérance du traitement, et la fragilité du patient.

Les patients sous 5-FU voient, en plus des consultations avec leur oncologue référent, un médecin en hôpital de jour avant chaque administration de chimiothérapie. Aussi, certains patients sont contactés deux jours avant leur rendez-vous en hôpital de jour par un IDE, afin de faire le point sur les événements survenus durant l'intercure (variation de poids, effets indésirables, etc.).

II - Résultats

1 - Dosages de l'uracilémie effectués au CFB

Entre le 31 janvier 2019 et le 10 mai 2021, l'uracilémie a été dosée chez 1169 patients au CFB. Une uracilémie supérieure ou égale à 16 ng/mL a été dosée chez 63 patients, soit 5.4% des patients. Il s'agissait d'un dosage après traitement par fluoropyrimidines pour 2 patients. Un

déficit en DPD a donc été détecté chez 61 patients, soit 5,2% des patients chez qui un dosage de l'uracilémie a été réalisé.

1.1 - Dosages d'une uracilémie supérieure ou égale à 16 ng/mL

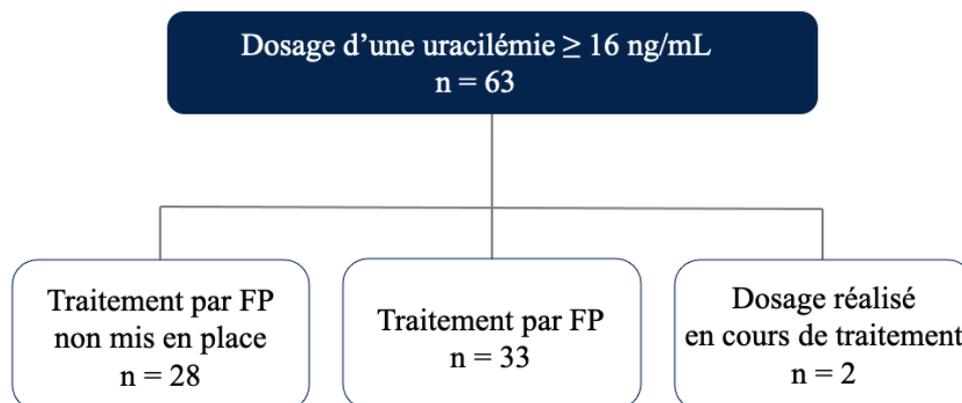


Figure 3: Prise en charge des patients déficitaires partiels en DPD

Parmi les 63 patients chez qui une uracilémie supérieure ou égale à 16 ng/mL a été dosée, 33 ont reçu un traitement par fluoropyrimidines : 22 patients ont été traités par 5-FU (patients 1 à 22) et 11 patients par capécitabine (patient 23 à 33).

Pour 28 de ces 63 patients, le traitement par fluoropyrimidines n'a finalement pas été mis en place. Il s'agissait le plus souvent de la mise en place d'un traitement par une autre molécule, indépendamment de la valeur de l'uracilémie (n = 12) ou d'un décès avant instauration du traitement (n = 11). Une prise en charge palliative exclusive a été décidée pour 3 patients. Deux patients présentaient une contre-indication au traitement par fluoropyrimidines (contre-indication cardiologique pour un patient, et uracilémie supérieure à 150 ng/mL pour un patient).

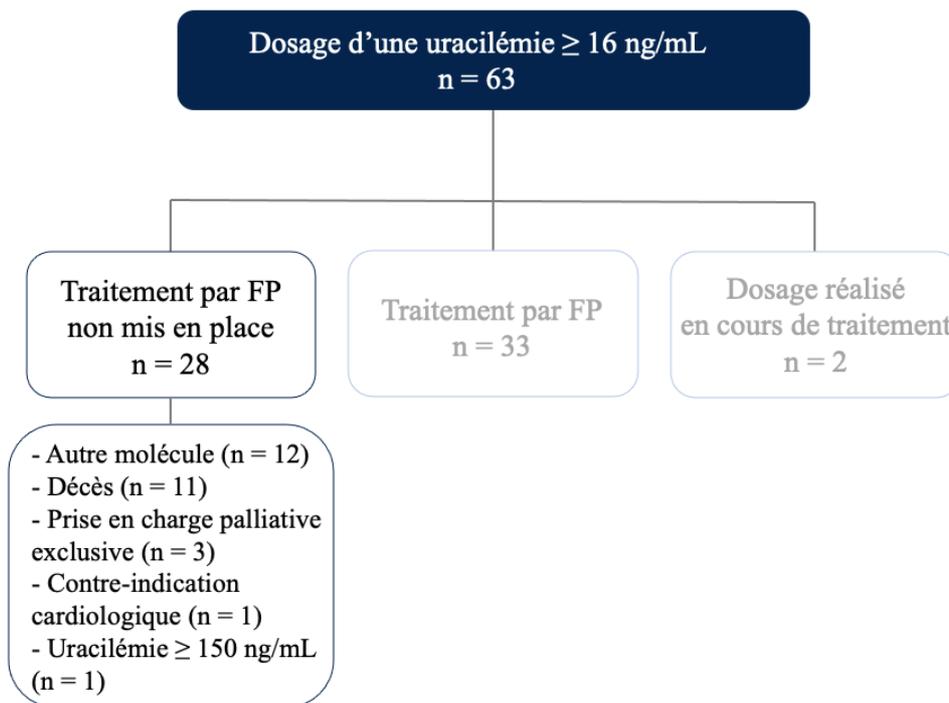


Figure 4 : Patients chez qui un traitement par fluoropyrimidines (FP) n'a pas été mis en place

Une uracilémie supérieure ou égale à 16ng/mL a été dosée chez deux patients alors qu'ils étaient en cours de traitement par fluoropyrimidines. Cela ne reflète donc pas nécessairement un déficit partiel en DPD.

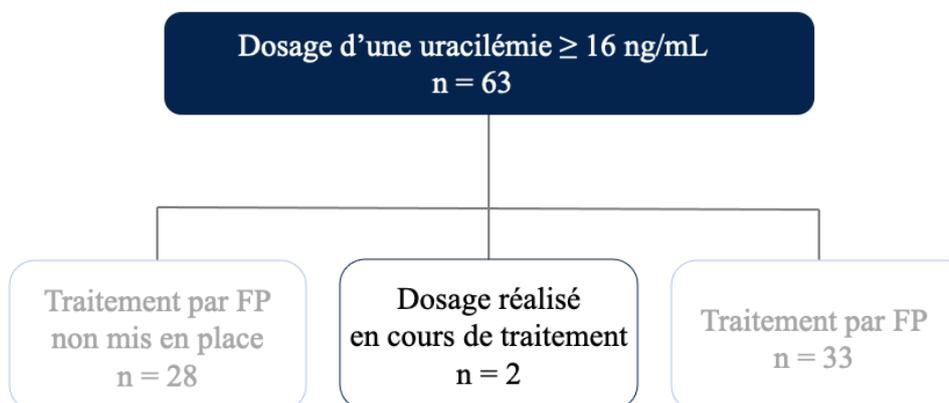


Figure 5 : Patients chez qui une uracilémie supérieure ou égale à 16ng/mL a été dosée alors qu'un traitement par fluoropyrimidines (FP) était en cours

Le traitement a pu être mis en place pour les 33 autres patients ayant une uracilémie supérieure ou égale à 16 ng/mL.

1.2 - Localisations des cancers des patients chez qui une uracilémie a été dosée

Parmi les patients chez qui une uracilémie a été dosée, environ un tiers des patients étaient atteints d'un cancer colorectal, un quart d'un cancer des VADS, et un quart d'un cancer du sein (Figure 6).

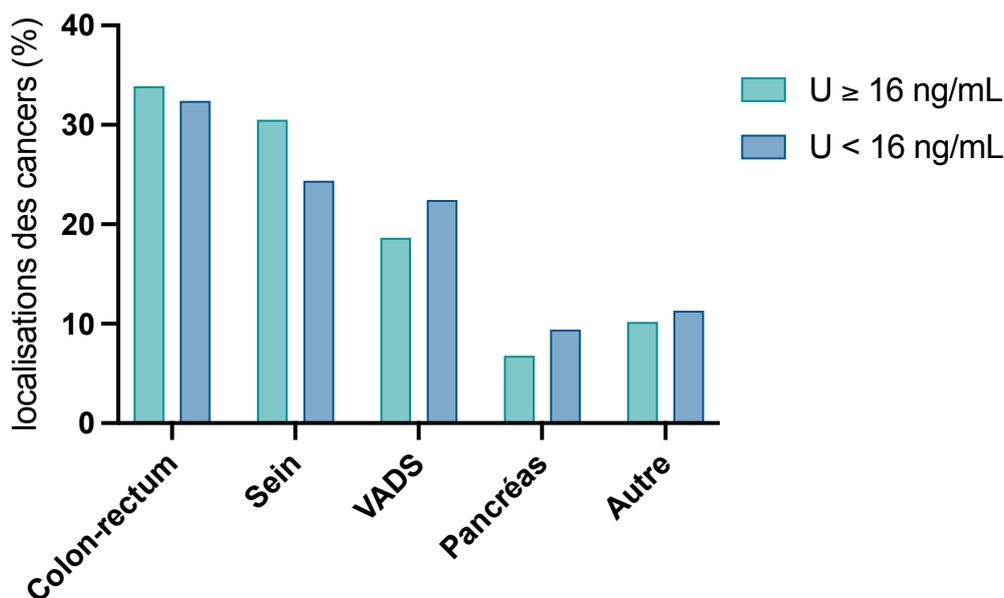


Figure 6 : Comparaison des localisations des cancers des patients déficitaires partiels en DPD *versus* non déficitaires en DPD

1.3 - Profils des patients ayant une uracilémie supérieure ou égale à 16 ng/mL

- Sexe

Parmi les patients traités par 5-FU, 16 étaient des hommes et 6 des femmes. Concernant les patients traités par capécitabine, 9 étaient des femmes, et un des patients était un homme.

- Age

La moyenne d'âge des patients chez qui une uracilémie supérieure ou égale à 16 ng/mL a été dosée est de 64,3 ans. Le patient le plus jeune avait 26 ans au moment de l'administration de fluoropyrimidine (patient 19), et le plus âgé 89 ans (patient 33).

- Indice de performance de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS)

Parmi les 22 patients traités par 5-FU ayant une uracilémie supérieure ou égale à 16 ng/mL, 5 avaient, avant l'instauration du traitement, un indice de performance OMS à 0, 9 un indice de performance OMS à 1, 7 un indice de performance OMS à 2, et un patient avait un indice de performance OMS à 3. Concernant les patients traités par capécitabine, 2 avaient un indice de performance OMS 0, 4 patients un indice de performance OMS à 1, 4 un indice de performance OMS à 2, et un patient avait un indice de performance OMS à 3.

Indice de performance OMS	Patients traités par 5-FU (n=22) (pourcentage)	Patients traités par capécitabine (n=22) (pourcentage)
0	5 (22,7%)	2 (18,2%)
1	9 (40,9%)	4 (36,4%)
2	7 (31,8%)	4 (36,4%)
3	1 (4,6%)	1 (9,1%)

Tableau 1 : Indice de performance de l'OMS avant instauration du traitement des patients déficitaires partiels en DPD traités par fluoropyrimidines

- Uracilémie

L'uracilémie moyenne des patients traités par fluoropyrimidines ayant une uracilémie supérieure ou égale à 16 ng/mL est de 20,2 ng/mL ; la plus faible uracilémie est de 16 ng/mL et la plus élevée est de 43 ng/mL.

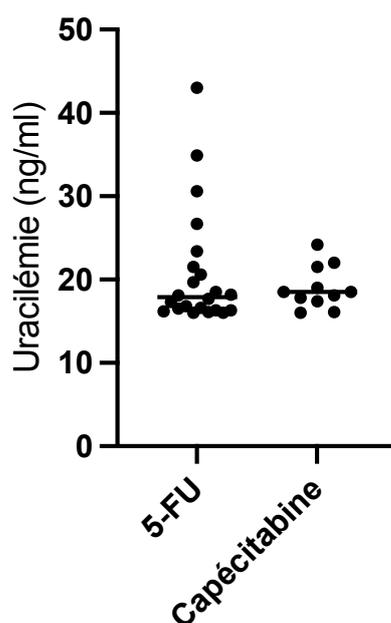


Figure 7 : Uracilémies des patients déficitaires partiels en DPD traités par fluoropyrimidines

- Fonction rénale

Une seule patiente (patiente 27) avait une fonction rénale inférieure à 30mL/min (27 mL/min avant le premier cycle).

Patient	Sexe	Age (années)	Surface corporelle (m2)	Uracilémie (ng/mL)	Protocole	Indice de performance OMS
1	H	73	1,75	16	FOLFIRINOX	1
2	H	58	2	16,1	FOLFOX - panitumumab	0
3	F	61	1,58	16,2	FOLFOX	0
4	F	62	2	16,3	RT - 5-FU - carboplatine	2
5	H	77	1,68	18,2	5-FU	1
6	H	79	1,73	43	5-FU - bevacizumab	2
7	H	52	1,91	20,6	FOLFIRI - bevacizumab	1
8	F	54	1,80	21,5	FOLFIRINOX - bevacizumab	0
9	H	55	1,56	23,4	FOLFIRI	1
10	H	70	1,73	17,3	FOLFOX	1
11	H	52	1,77	16,5	FOLFIRI	2
12	F	82	1,71	16,6	RT - 5-FU - mitomycine	2
13	H	63	1,75	19,7	FOLFIRI - panitumumab	1
14	F	80	1,77	16,8	5-FU - RT	1
15	H	59	1,54	18,1	5-FU - cisplatine - RT	2
16	H	78	1,91	26,7	5-FU - panitumumab	1

Patient	Sexe	Age (années)	Surface corporelle (m2)	Uracilémie (ng/mL)	Protocole	Indice de performance OMS
17	H	62	1,9	18,5	5-FU - carboplatine	2
18	H	63	1,88	17,7	FOLFIRI - panitumumab	0
19	H	26	1,65	16,3	FOLFOX	1
20	F	76	1,48	34,9	FOLFOX	0
21	H	68	1,87	30,6	DOF - atézolizumab	3
22	H	49	1,48	16	5-FU – carboplatine - cetuximab	2
23	F	70	1,85	16,1	Capécitabine	1
24	F	63	1,76	17,4	Capécitabine	2
25	F	53	1,55	18,5	Capécitabine	2
26	F	51	1,62	18,5	Capécitabine	2
27	F	70	1,61	16	Capécitabine	1
28	F	75	1,62	21,5	Capécitabine	3
29	F	59	1,89	24,2	Capécitabine	1
30	F	49	1,66	18,1	XELOX	0
31	H	75	1,78	17,8	Capécitabine - RT	1
32	H	70	2	19	Capécitabine - RT	0
33	F	89	1,8	22	Capécitabine - RT	2

Tableau 2 : Caractéristiques des patients déficitaires partiels en DPD qui ont été traités par fluoropyrimidines

DOF : protocole associant docétaxel, oxaliplatine et 5-FU ; FOLFIRINOX : protocole associant 5-FU, irinotécan et oxaliplatine ; FOLFOX : protocole associant 5-FU et oxaliplatine ; FOLFIRI : protocole associant 5-FU et irinotécan ; RT : radiothérapie ; XELOX : protocole associant capécitabine et oxaliplatine

2 - Dosage de l'uracilémie avant instauration de fluoropyrimidines

Sur la période allant du 31 janvier 2019 au 10 mai 2021, 1287 patients ont reçu un traitement par fluoropyrimidines au Centre François Baclesse : 892 patients ont été traités par 5FU, et 395 par capécitabine. Parmi ces patients, 1269, soit 98.7%, ont bénéficié d'un dosage de l'uracilémie dont le résultat était disponible au premier cycle (69%) ou avaient reçu un traitement antérieur par fluoropyrimidines sans avoir déclaré de toxicité de grade supérieur ou égal à 3 (29,7%).

Pour 17 patients (soit 1,3% des patients ayant reçu un traitement par fluoropyrimidines), l'uracilémie n'a pas été dosée avant le début du traitement par fluoropyrimidines, alors qu'ils n'avaient pas reçu précédemment de traitement par 5-FU ni capécitabine. L'uracilémie était en cours de dosage au moment de l'administration ou à la date prévue de l'administration du 1^{er} cycle pour 12 patients. L'uracilémie n'a pas été dosée pour 5 patients.

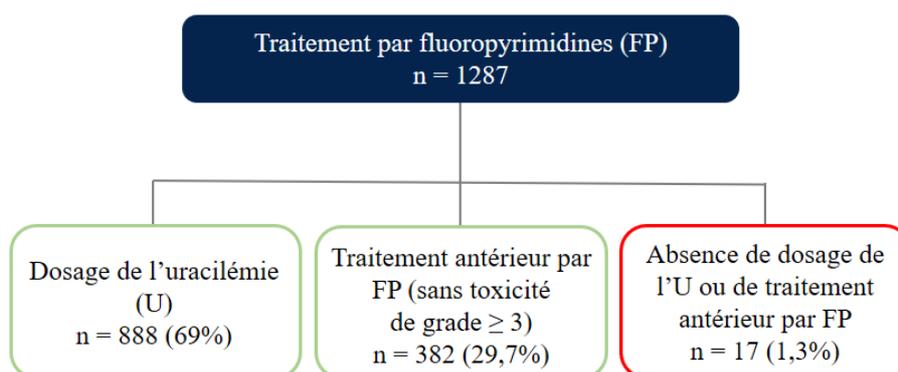


Figure 8 : Vérification de l'absence de déficit en DPD avant instauration de fluoropyrimidines (FP)

Différentes conduites ont été tenues devant l'absence de dosage de l'uracilémie :

- administration du premier cycle avec une réduction de dose, puis ré-évaluation de la dose dès l'obtention des résultats de l'uracilémie (n=7)
- décalage du premier cycle, dans l'attente de la disponibilité de l'uracilémie (n=6)
- administration de la fluoropyrimidines pleine dose (n=5) (uracilémie non dosée pour 4 patients et administration pleine dose alors que le dosage était en cours pour un patient)

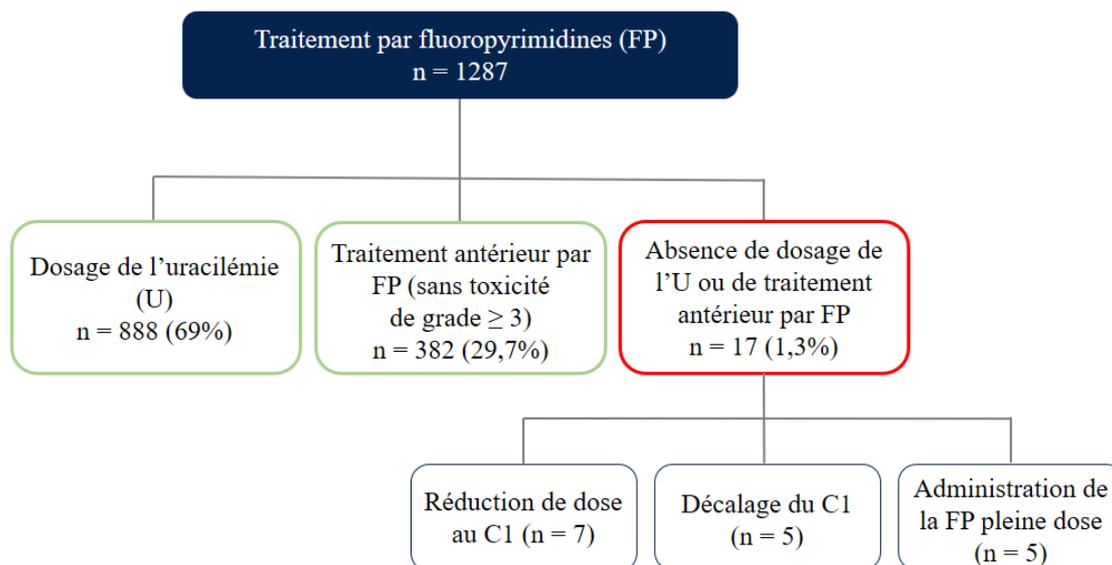


Figure 9 : Conduites tenues devant l'absence de résultat de l'uracilémie disponible avant instauration de fluoropyrimidines chez des patients naïfs de traitement

2.1 - Premier cycle réalisé avec une réduction de dose en raison de l'indisponibilité de l'uracilémie

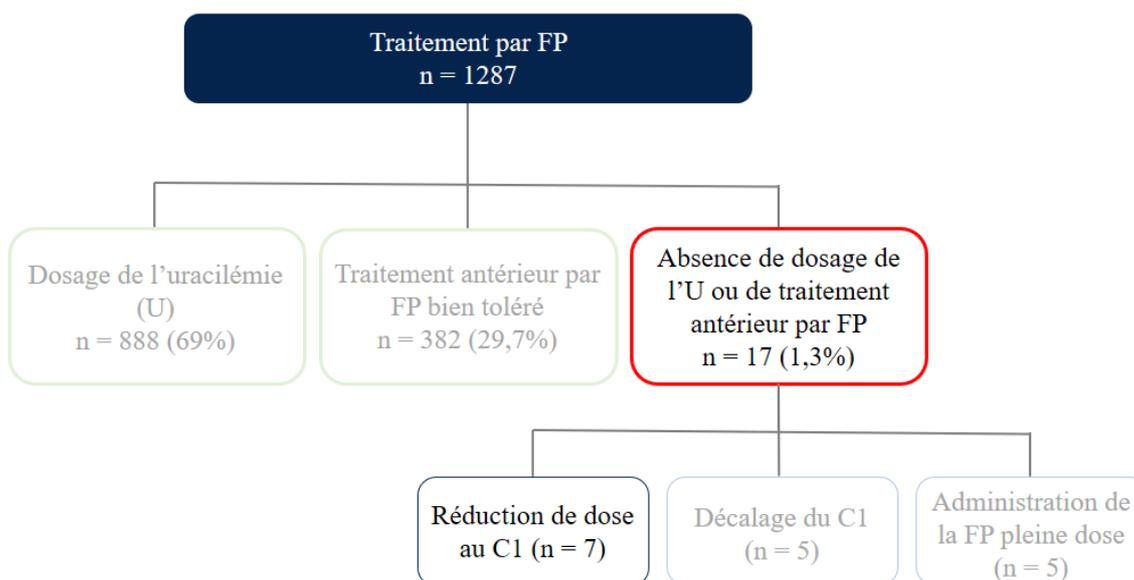


Figure 10 : Premiers cycles réalisés avec une réduction de dose en raison de l'absence de dosage de l'uracilémie

Le traitement par fluoropyrimidine a été débuté avec une réduction de dose pour 7 patients, devant l'absence de résultat d'uracilémie. Il s'agissait d'un traitement par 5-FU pour les 7 patients. Pour 5 des patients, le traitement a été prescrit pleine dose, puis, après appel du pharmacien, la prescription a été modifiée avec une réduction de dose sur le 5-FU. Pour 2 autres patients, le 5-FU a été prescrit d'emblée avec une réduction de dose.

- Réduction de dose sur le 5-FU effectuée après intervention pharmaceutique (IP)

Une réduction de dose sur le 5-FU a été effectuée pour 5 patients après appel du prescripteur par le pharmacien.

Mme S., 65 ans, a été programmée en hôpital de jour pour un traitement par FOLFIRINOX (protocole associant 5-FU, irinotécan et oxaliplatine) dans le cadre d'un adénocarcinome du pancréas. Une réduction de dose de 20% sur l'oxaliplatine et l'irinotécan avait été validée en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP). Le traitement a été prescrit par un médecin sénior sans réduction de dose sur le 5-FU alors que le dosage de l'uracilémie n'avait pas été prescrit. Après intervention pharmaceutique, la prescription a été modifiée, avec 50% de réduction de dose sur le 5-FU.

La prescription du dosage de l'uracilémie n'apparaît pas dans les prescriptions de biologie lors de la consultation d'annonce. L'uracilémie a été prélevée le jour de la réalisation du premier cycle, les résultats ont été édités deux jours après et étaient normaux (11.5ng/mL).

Après le premier cycle, la patiente a présenté des nausées de grade 2 (selon le compte-rendu d'hôpital de jour « part d'anxiété importante et contexte d'introduction de morphiniques »). Après avis de l'oncologue référent, le deuxième cycle a été prescrit sans réduction de dose sur le 5-FU, mais avec 30% de réduction de dose sur l'oxaliplatine et l'irinotécan. La patiente a présenté des nausées de grade 2 et vomissements de grade 1 après ces cycles. Le traitement a été arrêté après 4 cycles pour progression.

Mr M., 73 ans, a débuté un traitement par FOLFOX (protocole associant 5-FU et oxaliplatine) dans le cadre d'un adénocarcinome de l'estomac avec carcinose péritonéale. Le patient avait reçu en 2018 un cycle de FOLFOX, dans un autre établissement, qui avait été bien tolérée, mais il y avait eu extravasation de la chimiothérapie. Le dosage de l'uracilémie n'a pas été prescrit. Le pharmacien a appelé le médecin pour l'en informer. En l'absence de résultat d'uracilémie disponible, le premier cycle au Centre François Baclesse a été réalisée avec une réduction de dose de 20% sur le 5-FU (décision du médecin sénior d'hôpital de jour en concertation avec l'oncologue référent). Le deuxième cycle a été décalé de 2 semaines en raison d'une altération de l'état général. Le patient a été hospitalisé avec mise en place d'une nutrition parentérale et d'une antibiothérapie probabiliste pour une pneumopathie infectieuse. L'uracilémie n'a pas été dosée, le patient a reçu 4 cycles de FOLFOX, toujours avec 20% de réduction de dose sur le 5-FU. Il est décédé à l'issue de ces 4 cycles (altération de l'état général avec vomissements dans un contexte de carcinose péritonéale).

Mr J., 52 ans, a été traité pour un adénocarcinome colorectal métastatique au niveau hépatique par FOLFIRI (protocole associant 5-FU et irinotécan), dans l'attente des résultats du statut NRAS/BRAF. Le traitement a été validé en RCP alors que le patient était hospitalisé au Centre François Baclesse pour douleurs abdominales dans un contexte d'hépatomégalie et d'ascite. Le traitement a dans un premier temps été prescrit sans réduction de dose par un médecin sénior. Le pharmacien a appelé le prescripteur pour l'informer que l'uracilémie n'avait pas été prélevée. Le 5-FU a été administré avec 50% de réduction de dose dans l'attente du résultat de l'uracilémie. L'uracilémie a été prélevée la veille de l'administration du traitement. Le résultat était disponible 7 jours plus tard, l'uracilémie était de 16.5 ng/mL. La tolérance de ce cycle a été marquée par une neutropénie de grade 4 non fébrile, et des saignements et diarrhées de grade 2. Le deuxième cycle a été décalé de 7 jours. La réduction de dose de 50% a été poursuivie pour les 3 cycles suivants. Après le quatrième cycle, le patient a présenté une altération de l'état général, une anémie de grade 3, et une neutropénie de grade 2 non fébrile. Le cinquième cycle a été annulé, puis le patient est décédé à son domicile.

Mr C., 55 ans, a été traité par docétaxel, oxaliplatine et 5-FU (DOF) dans le cadre d'un cancer de l'estomac. Le traitement a été prescrit par un médecin sénior dans un premier temps sans réduction de dose, puis avec 50% de réduction de dose sur le 5-FU après appel du pharmacien au prescripteur l'informant que le résultat du dosage de l'uracilémie n'était pas disponible. Ce premier cycle a été bien toléré. L'uracilémie avait été prélevée le jour de la validation du traitement par DOF en RCP. Le traitement a été débuté deux jours après la RCP et a été bien toléré. Le résultat était disponible le lendemain de la réalisation du premier cycle et était normal (7,3 ng/mL). Le 5-FU a été prescrit à dose pleine à partir du deuxième cycle.

Mr R., 64 ans, a reçu un traitement par FOLFIRINOX dans le cadre d'un adénocarcinome pancréatique. Lors de la consultation de prise en charge initiale, un traitement par gemcitabine et cisplatine a été évoqué, le dosage de l'uracilémie n'a donc pas été prescrit. Lors de la RCP, il s'agissait finalement d'une origine pancréatique, un traitement par FOLFIRINOX a été validé. Il a également été validé lors de cette RCP que l'uracilémie serait prélevée le jour du premier cycle, et que ce premier cycle serait réalisé avec 50% de réduction de dose sur le 5-FU dans l'attente des résultats du dosage de l'uracilémie. Le traitement a été prescrit par un interne en médecine, sans réduction de dose sur le 5-FU. La réduction de dose a été effectuée après appel du pharmacien. Le dosage de l'uracilémie est revenu normal 6 jours plus tard. Le deuxième cycle et le troisième cycle ont été administrés avec une réduction de dose de 30% sur le 5-FU (altération de l'état général), puis avec 20% de réduction de dose aux cycles suivants.

- Prescription avec une réduction de dose sur le 5-FU d'emblée

Le traitement a été prescrit d'emblée avec une réduction de dose sur le 5-FU pour 2 patients.

Mr R., 61 ans a été pris en charge pour un carcinome du pancréas, traité par FOLFIRINOX. Une réduction de dose de 20% sur les trois molécules a été validée lors de la RCP. Le dosage de l'uracilémie n'a pas été prescrit lors de la consultation de prise en charge initiale. L'uracilémie a été prélevée le jour du premier cycle. Le patient a reçu le traitement avec 50% de réduction de dose sur le 5-FU. La prescription a été réalisée par un médecin sénior. La tolérance du premier cycle a été marquée par des diarrhées de grade 1 et des nausées de grade 2. Le deuxième cycle a également été prescrit avec 50% de réduction de dose. Le résultat de l'uracilémie était disponible 14 jours après la réalisation du premier cycle, et était normal (9.8 ng/mL). Le deuxième cycle a également été administré avec 50% de réduction de dose sur le 5-FU (résultats du dosage de l'uracilémie numérisés le jour de l'administration du deuxième cycle). Le troisième cycle a été administré avec 20% de réduction de dose, après intervention pharmaceutique, mentionnant au prescripteur que le résultat de l'uracilémie était disponible, normal et que les deux premiers cycles avaient été bien tolérés. Le traitement a été poursuivi jusqu'à 8 cycles, toujours avec 20% de réduction de dose sur le 5-FU.

Mr H., 78 ans, a débuté un traitement par FOLFOX pour un adénocarcinome colique. Le traitement a été validé en RCP alors que le patient était hospitalisé, sans avoir bénéficié antérieurement d'une consultation de prise en charge initiale. L'uracilémie a été prélevée le lendemain de la RCP. Le traitement a été débuté 7 jours après la RCP, en hospitalisation. Devant l'absence de résultat d'uracilémie, le 5-FU a été débuté avec une réduction de dose de 50%. Le traitement a été prescrit par un interne en médecine, après accord de l'oncologue référent. Le résultat était normal (8.7 ng/mL) et disponible le lendemain du premier cycle. Le traitement a été poursuivi sans réduction de dose sur le 5-FU dans un autre centre hospitalier. Une bonne tolérance des 3 cycles reçus sans réduction de dose sur le 5-FU est rapportée lors de la consultation avec l'oncologue référent.

Au total, sur les 7 patients, 6 ont reçu le premier cycle avec une réduction de dose de 50%, et un avec une réduction de dose de 20%. En moyenne, l'uracilémie était disponible 5,2 jours après l'administration du premier cycle. Cette uracilémie était normale pour 5 patients, et supérieure à 16 ng/mL pour un patient (16,5 ng/mL). L'uracilémie n'a pas été dosée pour un des patients.

Patient	Âge (années)	Localisation	Protocole	Réduction au C1	Réductions aux cycles suivants	Délai d'obtention de l'uracilémie (après C1) (jours)
Mr S.	65	Pancréas	FOLFIRINOX	50%	0%	2
Mr M.	73	Estomac	FOLFOX	20%	20% (AEG)	Non dosée
Mr J.	52	Colon- rectum	FOLFIRI	50%	50% (U>16ng/mL)	7
Mr C.	55	Estomac	DOF	50%	0%	1
Mr R.	64	Pancréas	FOLFIRINOX	50%	30% (AEG), puis 20%	6
Mr R.	61	Pancréas	FOLFIRINOX	50%	50% au C2, puis 20%	14
Mr H.	78	Colon	FOLFOX	50%	0%	1

Tableau 3 : Patients ayant bénéficié d'une réduction de dose lors de l'administration du premier cycle de fluoropyrimidines devant l'indisponibilité du résultat de l'uracilémie

Pour 4 des 7 patients, le traitement par 5-FU a été débuté avec une réduction de dose car le dosage de l'uracilémie n'avait pas été prescrit.

Pour les 3 autres patients, le traitement a été débuté moins de 7 jours après le prélèvement de l'uracilémie. L'indication a débuté le traitement en urgence, sans attendre les résultats de l'uracilémie, avec une réduction de dose de 50% sur le 5-FU a été validée en RCP pour un de ces patients. Le traitement a été débuté au cours d'une hospitalisation au Centre François Baclesse pour les deux autres patients.

2.2 - Début de traitement par fluoropyrimidines décalé en raison de l'indisponibilité du résultat de l'uracilémie

Le début de traitement par fluoropyrimidines a été décalé d'emblée par le prescripteur devant l'absence de résultat de l'uracilémie disponible pour 3 patients, et après intervention pharmaceutique pour 2 patients.

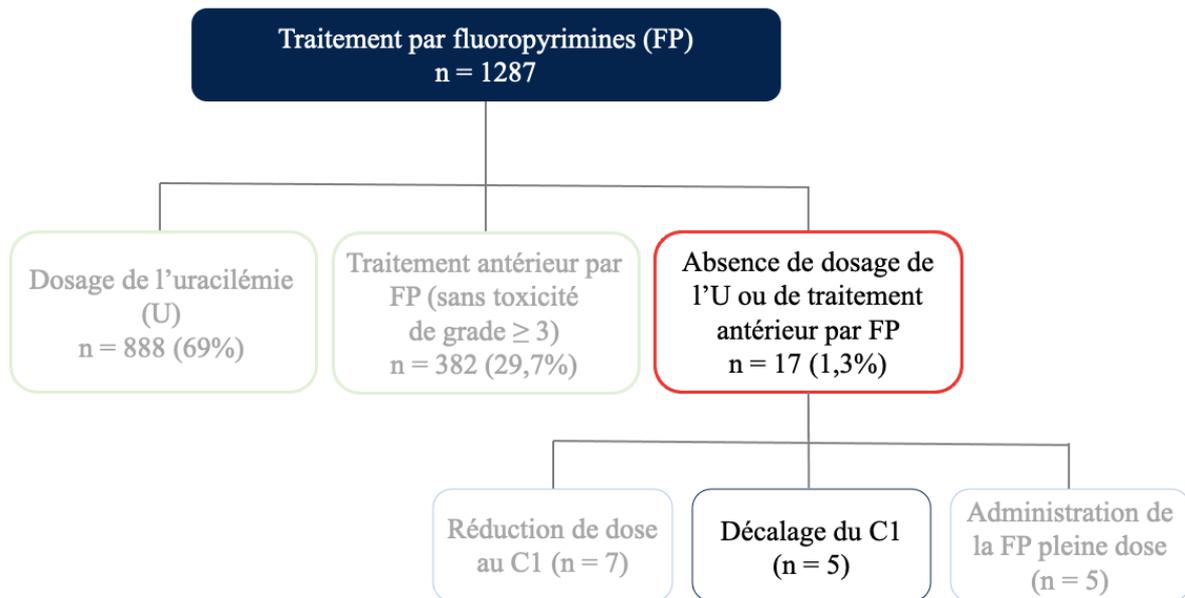


Figure 11 : Début de traitement décalé en raison de l'indisponibilité des résultats de l'uracilémie

- Début de traitement décalé d'emblée par le prescripteur

Un traitement par 5-FU, épirubicine et cisplatine a été validé pour Mr F., 56 ans, en récurrence précoce méningée d'un adénocarcinome de l'ethmoïde. Le traitement a été validé en RCP, l'uracilémie a été prescrite lors de la consultation d'annonce 3 jours plus tard, et le prélèvement a été effectué 5 jours après.

Le premier cycle a été réalisé alors que l'uracilémie n'avait pas encore été prélevée. Le patient a reçu uniquement de l'épirubicine et du cisplatine au premier cycle dans le cadre d'un cancer des VADS, pour ne pas décaler le traitement, la récurrence précoce montrant le caractère agressif de la tumeur. Le traitement a été prescrit par un médecin sénior, puis administré en hospitalisation de semaine. Le patient a présenté des nausées de grade 3 de J3 à J10, ayant entraîné une anorexie. Le résultat de l'uracilémie était disponible 14 jours après la réalisation du premier cycle et était normal. Le deuxième cycle a été réalisé avec une réduction de dose de 50% sur le 5-FU. On retrouve dans le dossier du patient la mention « uracilémie à 15 : baisse de 50% du 5-FU ». Le traitement a été poursuivi avec 50% de réduction de dose sur le 5-FU au deuxième et au troisième cycle, avec une bonne tolérance de ces deux cycles, puis arrêté pour progression.

Une radio-chimiothérapie avec 5-FU et carboplatine a été validée pour Mr B., 58 ans, dans le cadre d'un carcinome épidermoïde du voile du palais. L'uracilémie a été prélevée une première fois, mais la quantité de sang prélevée était insuffisante. Le traitement a été prescrit par un médecin sénior, puis débuté en hospitalisation par carboplatine seul en attendant le résultat de l'uracilémie. Un deuxième prélèvement a été effectué 10 jours après le début du premier cycle.

Le résultat était disponible 8 jours plus tard, soit 18 jours après le premier cycle et était normal. Le 5-FU a été administré pleine dose à partir du 2^e cycle, et bien toléré.

Mr Be., 47 ans, devait débiter un traitement par carboplatine, cetuximab et 5-FU dans un cancer des VADS. Le prélèvement de l'uracilémie a été effectué 3 jours après la RCP. Le résultat a été édité avant la réalisation du premier cycle selon le compte rendu du laboratoire, mais il a été intégré dans le dossier patient informatisé le lendemain du premier cycle. Le traitement a débuté par carboplatine et cetuximab, sans 5-FU en hospitalisation de semaine. Un médecin sénior a prescrit le traitement. Le résultat comprenait un dosage de l'uracilémie à 16 ng/mL mais aussi un génotypage ne mettant pas en évidence de mutation. La conclusion du laboratoire est « pas de mise en évidence de déficit en DPD ». Le premier cycle a été bien toléré. Lors du deuxième cycle, le 5-FU a été administré pleine dose. Le patient n'a pas présenté d'effet indésirable.

- Début de traitement décalé par le prescripteur après intervention pharmaceutique

Pour deux autres patients, le 5-FU a été prescrit pleine dose alors que les résultats de l'uracilémie n'étaient pas disponibles. Après appel du pharmacien, les prescripteurs ont décidé pour les deux patients de décaler le premier cycle lorsque les résultats de l'uracilémie seraient disponibles :

- Le premier cycle de FOLFOX de Mr C., 66 ans, atteint d'un cancer colorectal a été décalé d'une semaine. Il n'y a pas de trace de prescription du dosage de l'uracilémie dans le dossier patient informatisé lors de la consultation prévoyant l'administration d'une chimiothérapie comprenant du 5-FU. Le médecin sénior de l'hôpital de jour a demandé le dosage de l'uracilémie la veille de la date d'administration initialement prévue. Le résultat de l'uracilémie était disponible 4 jours plus tard et était normal (7 ng/mL). Le 5-FU a été administré sans réduction de dose à partir du deuxième cycle, et a été bien toléré.
- Le premier cycle de FOLFOX de Mme A., 61 ans, prise en charge pour un cancer du pancréas, a été décalé de 6 jours. Le résultat de l'uracilémie était disponible 5 jours après la date d'administration du 5-FU initialement prévue. La valeur était supérieure à la normale (16.2ng/mL). Le premier cycle a été prescrit par un médecin sénior et administré avec une réduction de dose de 25%. La date de prescription de l'uracilémie n'est pas disponible dans le dossier patient informatisé. L'uracilémie a été prélevée 7 jours avant la date du premier cycle initialement prévue. Le résultat était disponible 12

jours après le prélèvement. Le traitement a été poursuivi avec 25% de réduction de dose au deuxième cycle, puis administré pleine dose après le troisième cycle devant la bonne tolérance.

Patient	Âge (années)	Localisation	Protocole	Délai d'obtention de l'U (jours)	Décalage du 5-FU (jours)
Mr F.	56	VADS	5-FU, épirubicine, cisplatine	13	21
Mr B.	58	VADS	5-FU, carboplatine, radiothérapie	23	21
Mr Be.	47	VADS	5-FU, cetuximab, carboplatine	14	21
Mr C.	66	Colon- rectum	FOLFOX	4	7
Mr A.	61	Pancréas	FOLFOX	12	6

Tableau 4 : Patients dont le début de traitement par fluoropyrimidines a été décalé devant l'indisponibilité du résultat de l'uracilémie

2.3 - Traitement par fluoropyrimidines reçu pleine dose en l'absence de résultat de l'uracilémie

- Traitement reçu pleine dose alors que l'uracilémie n'a pas été prélevée

Un traitement par fluoropyrimidines a été débuté pleine dose chez quatre patients, alors que l'uracilémie n'avait pas été prélevée.

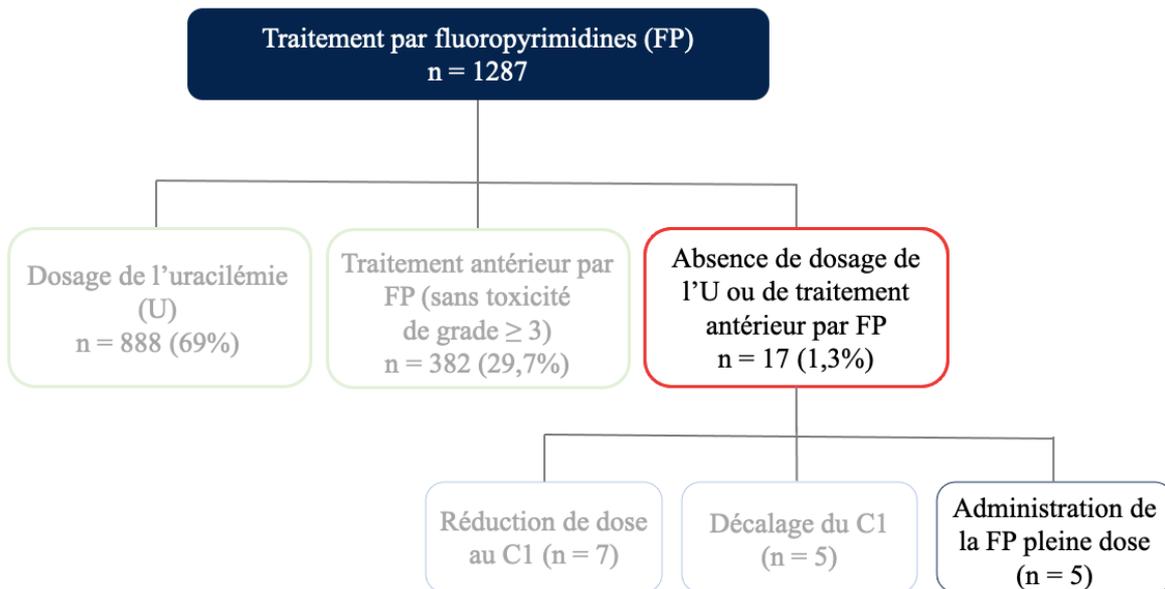


Figure 12 : Administration de fluoropyrimidines (FP) pleine dose alors que le résultat de l'uracilémie n'était pas disponible

Cela a concerné deux patientes traitées par capécitabine et deux patients traités par 5-FU.

Mme H., 46 ans, a débuté un traitement par capécitabine associée au lapatinib dans le cadre d'un cancer du sein, au cours d'une hospitalisation au CFB. Un médecin sénior a prescrit le traitement. La patiente a bien toléré le premier cycle (« absence de troubles digestifs, d'hématotoxicité et de mucite » selon les observations médicales). Le traitement a été poursuivi sans réduction de dose au deuxième cycle.

Mme V., 71 ans, a été suivie pour un adénocarcinome du rectum traité par radiothérapie associée à la capécitabine. Elle a présenté des diarrhées de grade 1 après 2 semaines de traitement. La patiente a poursuivi la capécitabine à pleine dose.

Mme G., 54 ans, a été prise en charge pour un carcinome épidermoïde de la gencive inférieure. Un traitement par cetuximab, cisplatine et 5-FU a été validé en RCP. Lors d'une consultation précédant le premier cycle, la patiente était dans un état général très précaire avec une

dénutrition sévère ; un traitement par carboplatine et cetuximab a alors été proposé. Mme G. a reçu un premier cycle de carboplatine et cetuximab sans 5-FU (protocole « cetuximab carboplatine 5-FU cure 1 », (dose de charge de cetuximab) avec mise à zéro du 5-FU). Elle a ensuite été incluse dans le protocole « cetuximab carboplatine 5-FU cure 2 et suivantes » sans mise à zéro du 5FU. Au cours du cycle, la patiente a présenté une anémie de grade 2, une neutropénie de grade 4, une thrombopénie de grade 2, et une mucite de grade 2. Un traitement par carboplatine cetuximab a été repris au cycle suivant.

Mr L., 56 ans, a débuté un suivi pour un carcinome lingual localement avancé. Une radiochimiothérapie par carboplatine 5FU a été mise en place. La tolérance du premier cycle a été marquée par une mucite de grade 1, et une anémie de grade 1. Le traitement a été poursuivi sans réduction de dose.

- Traitement reçu pleine dose alors que le dosage de l'uracilémie était en cours

Un traitement par 5-FU a été débuté à pleine dose alors que le dosage de l'uracilémie était en cours pour un patient. Mr F., 60 ans, a été pris en charge pour un adénocarcinome de l'antre gastrique métastatique d'emblée au niveau ganglionnaire. Il a reçu un traitement par FOLFOX dans le cadre d'un essai thérapeutique. L'uracilémie n'était pas disponible lors du premier cycle. Après appel du pharmacien, le prescripteur (médecin sénior) a confirmé la réalisation du premier cycle à pleine dose. Les résultats étaient disponibles neuf jours après le prélèvement (deux jours après la réalisation du premier cycle), et étaient normaux (11.1 ng/mL). La tolérance du premier cycle a été bonne (nausées de grade 1). Le patient a poursuivi le traitement sans réduction de dose.

Patient	Âge (années)	Localisation	Protocole	Délai d'obtention de l'U (jours)
Mme H	46	Sein	Capécitabine, lapatinib	Non dosée
Mme V.	71	Rectum	Capécitabine radiothérapie	Non dosée
Mme G.	54	VADS	5-FU, cisplatine, cetuximab	Non dosée
Mme L.	56	VADS	5-FU, carboplatine, radiothérapie	Non dosée
Mr F.	60	Estomac	FOLFOX	9

Tableau 5 : Patients ayant reçu un traitement par fluoropyrimidines sans réduction de dose alors que le résultat de l'uracilémie n'était pas disponible

Au total, un traitement par fluoropyrimidines a été débuté pour 17 patients, sans que le résultat de l'uracilémie soit disponible (chez des patients n'ayant pas reçu antérieurement de traitement par fluoropyrimidine). Différentes conduites ont été tenues par les prescripteurs devant cette situation :

- décalage du début d'administration de la fluoropyrimidine (n=7)
- administration du premier cycle avec une réduction de dose (n=5)
- administration du premier cycle sans réduction de dose (n=5)

3 - Adaptation de dose au premier cycle en cas d'uracilémie supérieure ou égale à 16 ng/mL

Selon le référentiel de l'INCa et de la HAS « Recherche de déficit en DPD en vue de prévenir certaines toxicités sévères sous traitement comportant des fluoropyrimidines », en cas de déficit partiel en DPD (soit une uracilémie supérieure ou égale à 16 ng/mL), la dose de fluoropyrimidines au premier cycle doit être adaptée sur la base « d'un dialogue clinico-biologique en fonction du niveau d'uracilémie, du protocole de chimiothérapie et des critères

physiopathologiques du patient ». Les recommandations du GPCO (Groupe de Pharmacie Clinique Oncologique), d'Unicancer et du RNPGx (Réseau National de Pharmacogénétique) préconisent une réduction de dose de 25% ou 50% sur la fluoropyrimidine, en fonction de la profondeur du déficit en DPD, lorsque l'uracilémie est comprise entre 16 ng/mL et 100 ng/mL (5).

Parmi les 33 patients présentant une uracilémie supérieure ou égale à 16 ng/mL traités par fluoropyrimidines, 28 ont reçu un traitement avec une réduction de 50% lors du premier cycle. Pour 3 de ces patients, la dose a été adaptée après intervention pharmaceutique (2 prescriptions initialement sans réduction de dose, et une prescription avec une réduction de dose de 30%).

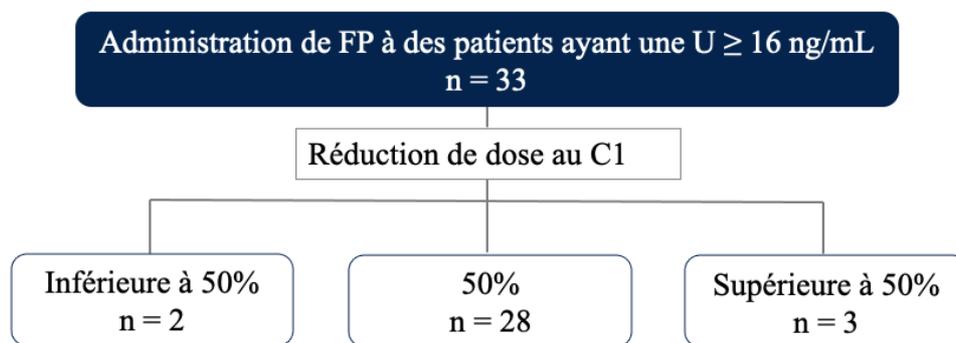


Figure 13 : Réductions de dose effectuées sur la fluoropyrimidine au premier cycle chez les patients déficitaires partiels

3.1 - Administration de la fluoropyrimidine avec une réduction de dose inférieure à 50%

Le traitement par 5-FU a été administré avec une réduction de dose inférieure à 50% pour deux patients traités par 5-FU.

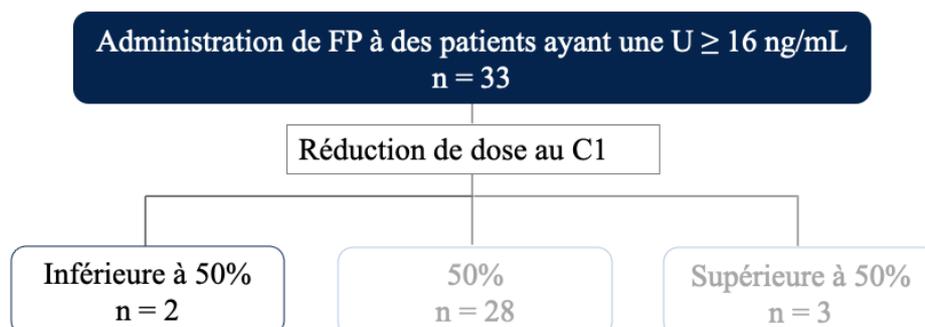


Figure 14 : Administration du premier cycle de fluoropyrimidines (FP) avec une réduction de dose inférieure à 50% chez des patients déficitaires partiels en DPD

Mr B., 49 ans (patient 22), a été traité par carboplatine - cetuximab et 5-FU pour un cancer des VADS. Devant l'absence de résultat de l'uracilémie disponible, il a reçu un premier cycle de carboplatine - cetuximab sans 5-FU. La tolérance de ce cycle a été bonne. Le résultat de l'uracilémie était de 16 ng/mL. Le deuxième cycle a été administré avec 5-FU, sans réduction de dose. Le compte-rendu du laboratoire mentionnait l'absence de déficit en DPD malgré l'uracilémie à 16 ng/mL. La tolérance de ce deuxième cycle a été bonne. Après le troisième cycle, au cours duquel le 5-FU avait également été administré pleine dose, le patient a présenté une bonne tolérance globale, mais une hématotoxicité avec une anémie de grade 2 et une neutropénie de grade 3. Le traitement a ensuite été arrêté pour progression métastatique, et altération générale du patient indiquant une hospitalisation avec prise en charge palliative exclusive. Le patient est décédé deux semaines plus tard (hypercalcémie maligne et progression tumorale).

Mme A, 61 ans (patiente 3), a reçu un traitement par FOLFOX dans le cadre d'un cancer du pancréas métastatique. Son uracilémie était de 16,2 ng/mL. Son premier cycle a été administré avec 25% de réduction de dose sur le 5-FU. La prescription a été effectuée par un sénior. La patiente a présenté des diarrhées de grade 1 et une neuropathie périphérique de grade 1.

3.2 - Réduction de dose à 50% après intervention pharmaceutique

Pour 3 des 33 patients traités par fluoropyrimidines ayant une uracilémie supérieure ou égale à 16 ng/mL, la réduction de dose a été effectuée après intervention pharmaceutique.

Mr L. (patient 4) a reçu un traitement par carboplatine - cetuximab - 5-FU pour un carcinome épidermoïde de la cavité buccale. Le traitement a été prescrit par un interne en médecine à pleine dose alors que le patient avait une uracilémie à 16.3ng/mL. Après intervention pharmaceutique, la prescription a été modifiée pour une réduction de dose de 50% sur le 5-FU. Le premier cycle a été bien toléré.

Mme T. (patient 30) a reçu une chimiothérapie adjuvante par XELOX (protocole associant capécitabine et oxaliplatine) dans le cadre d'un adénocarcinome colique. Le traitement a été prescrit pleine dose par un interne en médecine alors que l'uracilémie était de 18.1 ng/mL. La prescription a été modifiée pour une réduction de dose de 50% sur la capécitabine après intervention pharmaceutique. Le premier cycle a été bien toléré.

Mr G., 53 ans (patient 7), a été pris en charge pour un adénocarcinome rectal métastatique d'emblée au niveau hépatique et pulmonaire. Un traitement par FOLFIRI-bevacizumab a été validé en RCP. Le premier cycle a été prescrit avec une réduction de dose de 30% sur le 5-FU par un médecin sénior. Après intervention pharmaceutique, la réduction de dose a été modifiée à 50%. Le patient est décédé avant administration du 2^e cycle, indépendamment de la tolérance de la chimiothérapie (infection à COVID-19).

3.3 - Administration de la fluoropyrimidine avec une réduction de dose supérieure à 50%

Une réduction de dose supérieure à 50% a été effectuée pour trois patients.

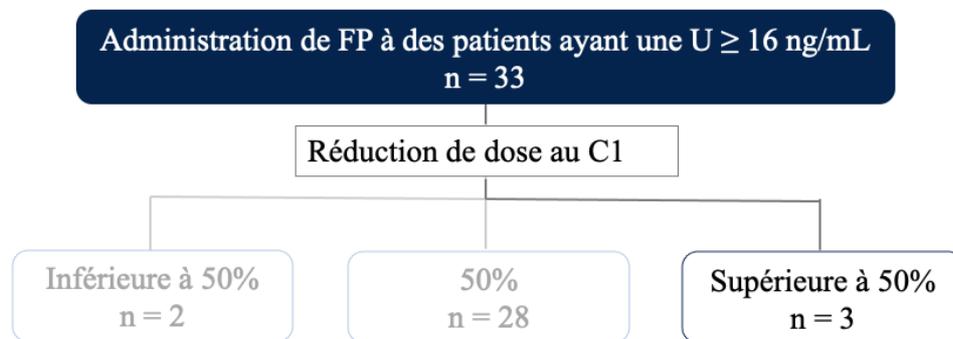


Figure 15 : Administration du premier cycle de fluoropyrimidines (FP) avec une réduction de dose supérieure à 50% chez des patients déficitaires partiels en DPD

Mme L., 70 ans (patiente 23), a été traitée par capécitabine dans le cadre d'un cancer du sein métastatique. Son uracilémie était de 16,1 ng/mL. Elle a reçu le premier cycle avec une réduction de dose de 65%. La tolérance du premier cycle a été bonne, aucun événement indésirable n'a été rapporté. Le traitement a également été bien toléré sur les deux cycles suivants, puis a été arrêté en raison d'une progression hépatique et péritonéale.

Mme S., 75 ans (patiente 28), a reçu un traitement par capécitabine pour un cancer du sein métastatique. Son uracilémie était de 21,5 ng/mL. La patiente présentait une altération de l'état général avant mise en place du traitement. Son premier cycle a été administré avec une réduction de dose de 60%. Elle a alors présenté une asthénie intense, des nausées, une somnolence, ainsi que des troubles confusionnels. L'état général de la patiente s'est dégradé, nécessitant une hospitalisation (en dehors du CFB). Elle est décédée avant la mise en place du deuxième cycle.

Une radio-chimiothérapie néoadjuvante par capécitabine a été administrée à Mme D., 89 ans (patiente 33), pour un cancer du rectum. La patiente présentait une uracilémie à 22 ng/mL. Le premier cycle a été administré avec une réduction de dose de 80%. Selon le compte-rendu de consultation, la capécitabine a été débutée avec une réduction de dose de 75% devant une uracilémie élevée, avec une augmentation de dose prévue selon la tolérance. Le traitement a été arrêté à J6 en raison d'une infection à la Covid-19, puis la radiothérapie a été poursuivie seule. La tolérance des premiers jours avait été excellente ; la patiente n'a présenté aucune diarrhée. Le traitement par capécitabine n'a pas été repris par la suite.

4 - Réévaluation de la dose à partir du deuxième cycle

Selon le référentiel « recherche de déficit en DPD en vue de prévenir certaines toxicités sévères survenant sous traitement comportant des fluoropyrimidines » de la HAS et de l'INCa, « un réajustement thérapeutique doit être envisagé dès le deuxième cycle en fonction de la tolérance au traitement et/ou d'un suivi thérapeutique pharmacologique (dosage sanguin du médicament) s'il est disponible ».

4.1 - Adaptations de dose au deuxième cycle

Parmi les 32 patients qui ont initialement bénéficié d'une réduction de dose sur la fluoropyrimidine, la dose a été augmentée lors du deuxième cycle pour 11 patients, diminuée pour un patient, et la même dose a été poursuivie pour 12 patients. Il n'y a pas eu de deuxième cycle administré pour 8 patients :

- un patient est décédé d'une infection à Sars-Cov19 après le premier cycle
- un patient est décédé dans un contexte de syndrome occlusif, et de pneumopathie d'inhalation
- un patient a été transféré en réanimation pour saignement d'une tumeur de l'hypopharynx (anémie et neutropénie de grade 3, et thrombopénie de grade 4), puis a bénéficié de soins de confort exclusifs
- une patiente est décédée avant la mise en place du deuxième cycle de capécitabine (altération de l'état général avant la mise en place du traitement)
- trois patients ont bénéficié d'un traitement par capécitabine et radiothérapie dans le cadre de cancers colorectaux, sans modification de posologie en cours de traitement
- un patient n'a reçu qu'un seul cycle de traitement d'induction par 5-FU et cisplatine, avant radiothérapie, dans le cadre d'un cancer des VADS

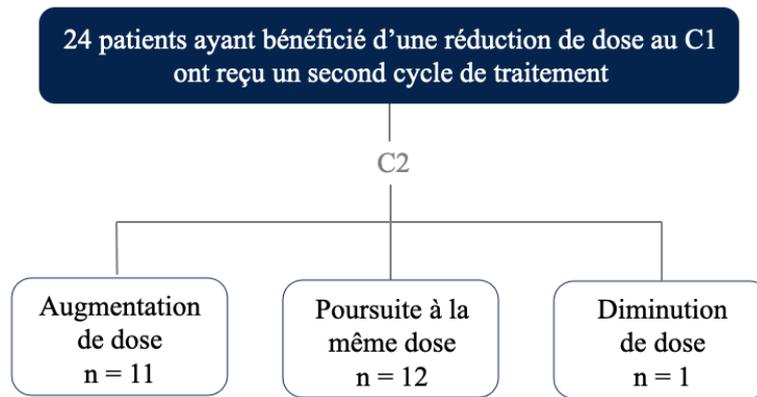


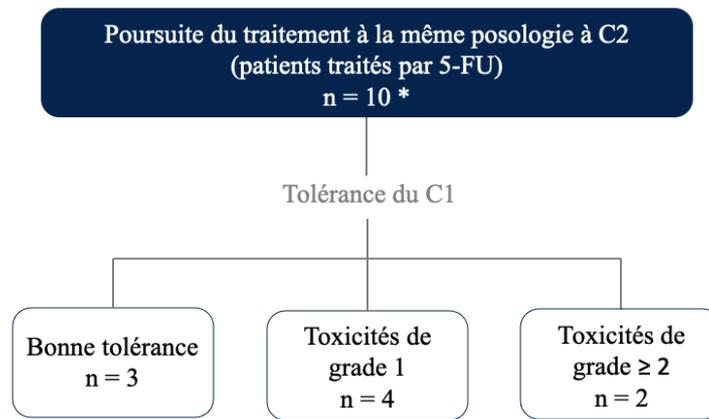
Figure 16 : Modifications de posologie effectuées au deuxième cycle (patients traités par 5-FU et capécitabine)

La même dose a été poursuivie au deuxième cycle pour 10 patients traités par 5-FU et 2 patientes traitées par capécitabine.

- Poursuite du traitement à la même dose : patients traités par 5-FU

Concernant les patients traités par 5-FU n'ayant pas eu de modification de dose au deuxième cycle :

- 3 patients ont présenté une bonne tolérance du premier cycle, sans toxicité rapportée (patients 2, 4, et 8)
- 4 patients ont déclaré des toxicités de grade 1 (nausées, diarrhées, constipation, saignement) (patients 3, 6, 12, et 16)
- 1 patient a eu des toxicités de grade 2 (nausées, vomissements, diarrhées de grade 2 pour le patient 9)
- 1 patient a présenté des toxicités de grades supérieur ou égal à 3 (saignement de grade 2, et neutropénie de grade 4 pour le patient 11)
- 1 patient a arrêté la perfusion de 5-FU au bout de 6 heures lors du premier cycle car il a présenté une hyperthermie (patient 21)



**Diffuseur débranché au bout de 6 heures lors du premier cycle pour un patient en raison d'une hyperthermie*

Figure 17: Tolérance du premier cycle pour les patients traités par 5-FU chez qui la même dose a été poursuivie au deuxième cycle

- Poursuite du traitement à la même dose : patientes traitées par capécitabine

Pour les 2 patientes ayant poursuivi le traitement par capécitabine à la même dose lors du deuxième cycle, l'une a présenté une bonne tolérance du premier cycle (patiente 27), et l'autre des vomissements et une anémie de grade 1, ainsi qu'une hyperthermie (patiente 30).

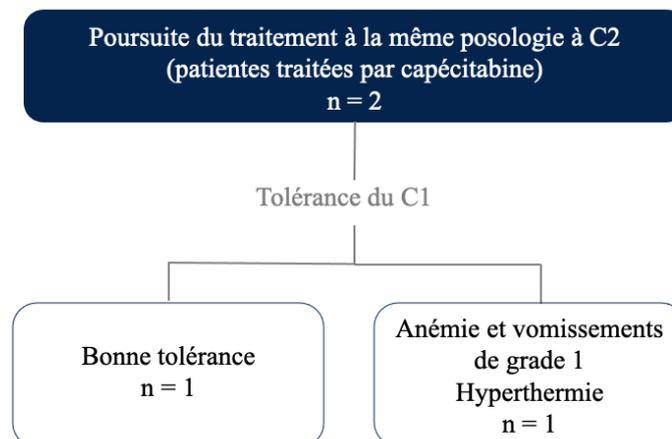


Figure 18: Tolérance du premier cycle pour les patientes traitées par capécitabine chez qui la même dose a été poursuivie au deuxième cycle

4.2 - Adaptations de dose sur l'ensemble des cycles : patients traités par 5-FU

Parmi les 22 patients avec une uracilémie supérieure ou égale à 16 ng/mL ayant reçu un traitement par 5-FU, 4 n'ont reçu qu'un seul cycle de chimiothérapie. Les 18 patients traités pendant plusieurs cycles peuvent être répartis en 4 profils selon les réductions de doses effectuées sur le 5-FU :

- Profil 1 : administration de l'ensemble des cycles avec 50% de réduction de dose (n = 6)
- Profil 2 : administration du 5-FU avec une réduction de dose de 50%, puis augmentation de dose (25 ou 30% de réduction de dose) (n = 8)
- Profil 3 : administration du 5-FU avec 50% de réduction de dose en début de traitement, puis augmentation à 25% de réduction de dose, puis administration du traitement pleine dose (n = 2)
- Profil 4 : administration de la fluoropyrimidines avec 25% de réduction de dose en début de traitement, puis pleine dose (n = 1)
- Profil 5 : administration de l'ensemble des cycles sans réduction de dose (n = 1)

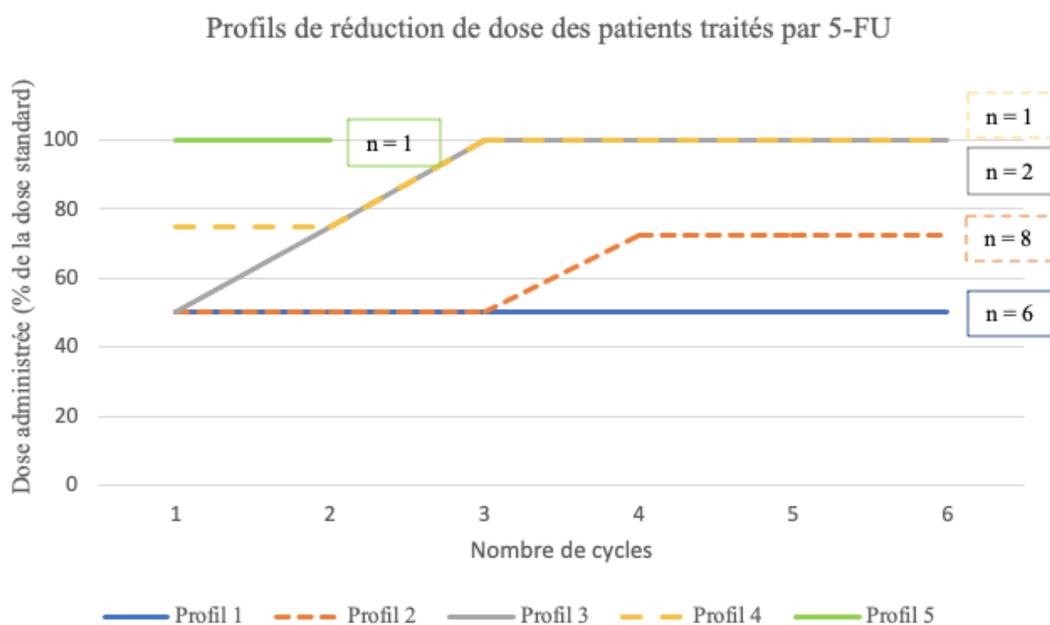


Figure 19: Profils de réduction de dose des patients traités par 5-FU ayant reçu plus d'un cycle de 5-FU (en pourcentage de la dose standard)

- Administration de l'ensemble des cycles avec 50% de réduction de dose (profil 1)

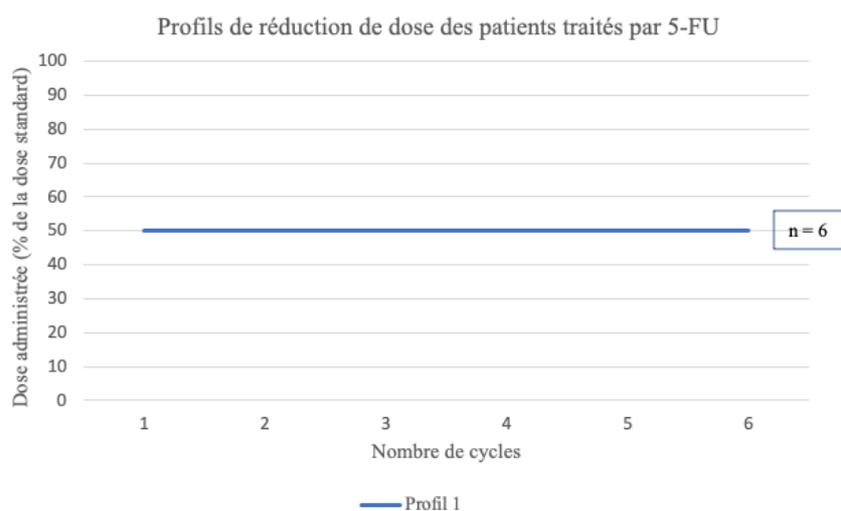


Figure 20 : Profil 1 : Administration de l'ensemble des cycles avec 50% de réduction de dose

L'ensemble des cycles a été administré avec une réduction de dose de 50% sur le 5-FU pour 6 patients (patients 4, 6, 9, 11, 12 et 16). Ces patients ont en moyenne reçus 4,3 cycles de chimiothérapie (minimum = 2 cycles, maximum = 6 cycles).

Parmi ces patients, 3 ont présenté des toxicités de grade 2 :

- thrombopénie de grade 2 après le troisième cycle pour un patient (patient 4)
- nausées, vomissements et diarrhées de grade 2 après le premier cycle pour un autre patient (patient 9)
- diarrhées et saignement de grade 2 pour un troisième patient (patient 11)

Une toxicité de grade supérieur ou égal à 3 est documentée chez un patient (neutropénie de grade 3 après le premier cycle chez le patient 11). Les 6 patients ont présenté au moins une fois une toxicité de grade 1.

- Administration du 5-FU avec une réduction de dose de 50%, puis augmentation de dose (25 à 30% de réduction de dose) (profil 2)

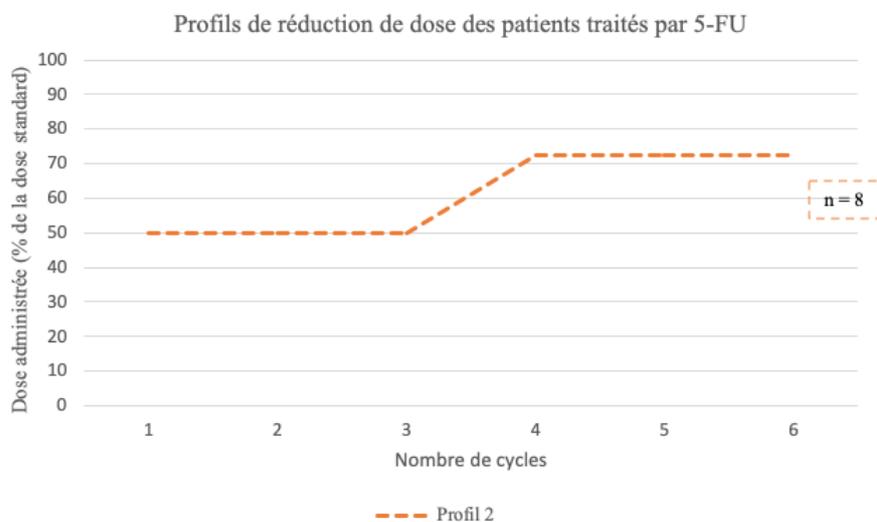


Figure 21 : Profil 2 : Administration du 5-FU avec 50% de réduction de dose puis 25 à 30% de réduction de dose

Le 5-FU a été débuté avec 50% de réduction de dose, puis poursuivi avec 25 à 30% de réduction de dose pour 8 patients (patients 1, 2, 5, 8, 14, 19, 20 et 21). Ces patients ont reçu en moyenne 8 cycles (minimum = 3 cycles, maximum = 14 cycles). L'augmentation de la dose de 50% de réduction de dose à 25% ou 30% de réduction de dose a en moyenne été effectuée après 3,4 cycles (minimum = 2 cycles, maximum = 11 cycles).

Un patient a présenté des diarrhées et des nausées de grade 2 après l'administration de son quatrième cycle (patient 5) et un autre patient des nausées de grade 2 après son cinquième cycle (patient 21) (les réductions de doses étaient alors respectivement de 30% et 25%). Deux autres patients ont déclaré des neuropathies périphériques de grade 2 et une folliculite de grade 2 respectivement imputables à l'oxaliplatine et au panitumumab (patient 1 et patient 2). L'ensemble des patients a présenté des toxicités de grade 1. Aucun patient n'a présenté de toxicité de grade supérieur ou égal à 3.

- Administration du 5-FU avec 50% de réduction de dose en début de traitement, puis augmentation à 25% de réduction de dose, puis administration du traitement pleine dose (profil 3)

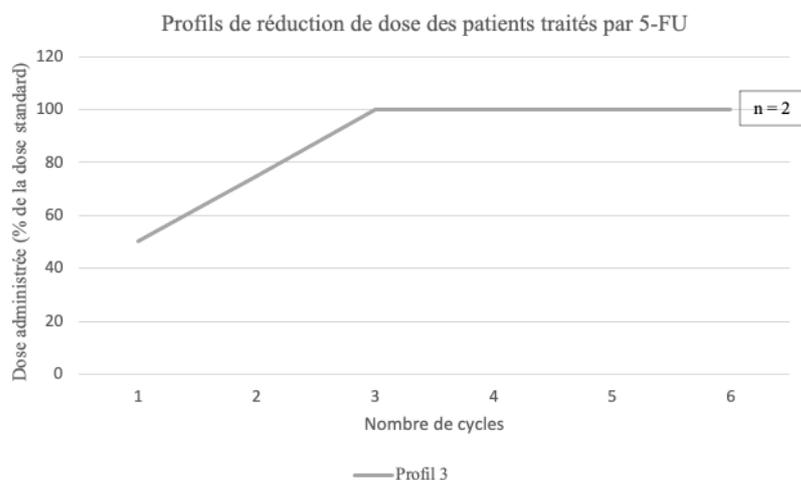


Figure 22 : Profil 3 : Administration du 5-FU avec 50% de réduction de dose en début de traitement puis pleine dose

Le traitement a été débuté avec une réduction de dose de 50% sur le 5-FU, puis progressivement augmenté jusqu'à une pleine dose pour 2 patients (patients 13 et 18). Un patient a reçu 12 cycles, et l'autre 6 cycles de traitement. Le traitement a été administré pleine dose à partir du troisième cycle pour les deux patients. Le patient 13 a eu des diarrhées de grade 2 après le 5^e cycle et le 10^e cycle et le patient 18 n'a présenté aucune toxicité de grade supérieur ou égal à 2.

- Administration de la fluoropyrimidine avec 25% de réduction de dose en début de traitement, puis pleine dose (profil 4)

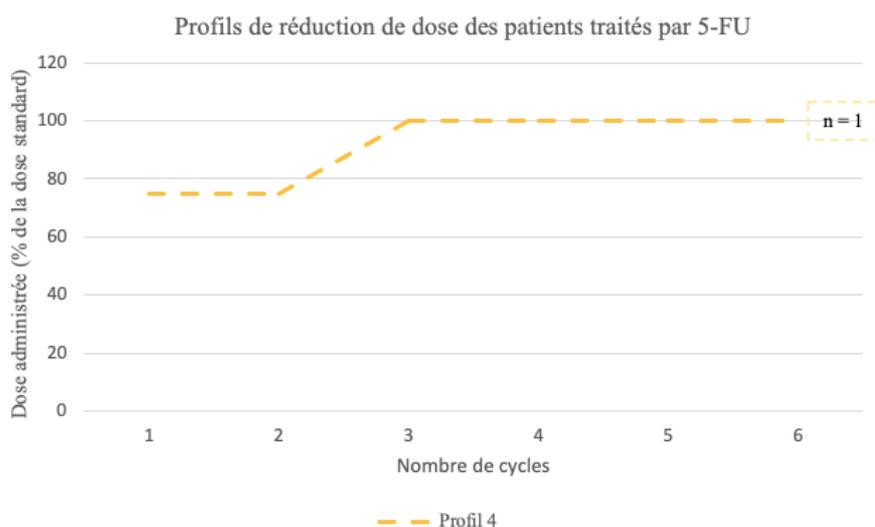


Figure 23 : Profil 4 : Début de traitement par 5-FU avec 25% de réduction de dose, puis administration du traitement pleine dose

Le traitement a été débuté avec une réduction de dose de 25%, puis poursuivi sans réduction de dose pour le patient 3. Ce patient a reçu 2 cycles avec 25% de réduction de dose sur le 5-FU puis 11 cycles sans réduction de dose sur le 5-FU. Il n'a présenté aucune toxicité de grade supérieur ou égal à 2 imputable au 5-FU (neuropathie périphérique de grade 2 après le 7^e cycle, probablement imputable à l'oxaliplatine).

- Administration de l'ensemble des cycles sans réduction de dose (profil 5)

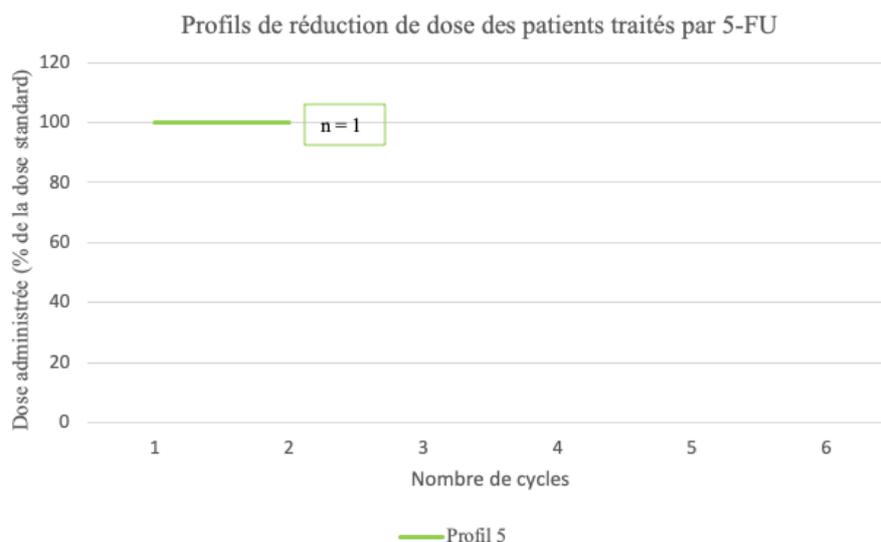


Figure 24 : Profil 5 : Administration du 5-FU pleine dose

Aucune réduction de dose n'a été effectuée sur le 5-FU pour le patient 22. Son uracilémie était de 16 ng/mL, le génotypage était normal, et le compte-rendu du laboratoire mentionnait « pas de mise en évidence d'un déficit en DPD ». Il a reçu deux cycles de traitement, et a présenté une anémie de grade 2 et une neutropénie de grade 3 après son deuxième cycle. Le traitement a été arrêté après le troisième cycle pour progression métastatique.

4.3 - Adaptations de dose sur l'ensemble des cycles : patients traités par capécitabine

Parmi les patients ayant une uracilémie supérieure ou égale à 16 ng/mL, 11 ont été traités par capécitabine ; 7 de ces patients ont reçu plus d'un cycle de traitement. Parmi ces 7 patients :

- 2 ont bénéficié d'une augmentation de dose à partir du deuxième cycle (patientes 23 et 25)
- 2 ont poursuivi le traitement à la même dose pendant l'ensemble des cycles administrés (patientes 27 et 30)
- 2 ont eu une augmentation de dose, puis une réduction de dose (patientes 24 et 26)
- 1 a eu une diminution de dose à partir du deuxième cycle (patiente 29)

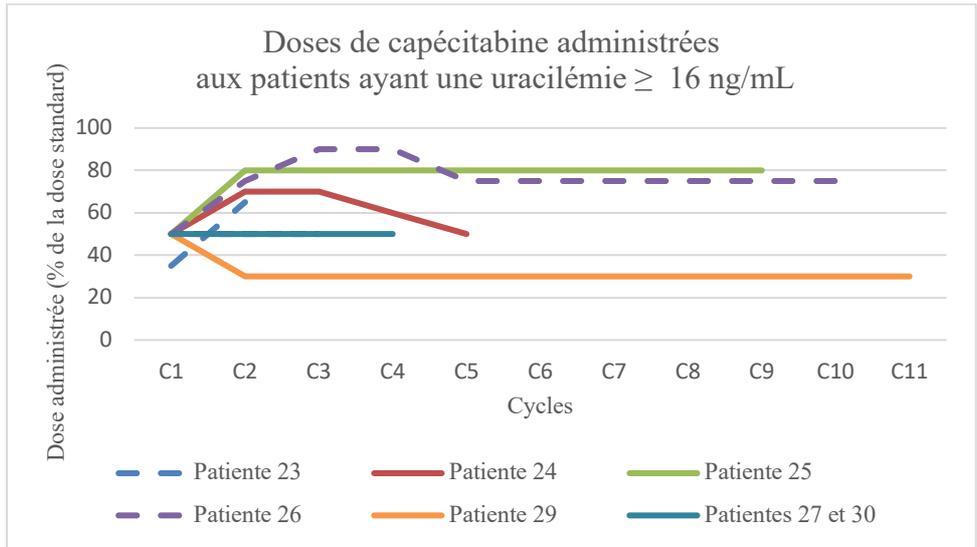


Figure 25 : Dose de capécitabine administrée aux patients ayant une uracilémie supérieure ou égale à 16 ng/mL (en pourcentage de la dose standard)

- Augmentation de la dose à partir du deuxième cycle

La dose de capécitabine administrée a été augmentée à partir du deuxième cycle pour 2 patientes (patients 23 et 25).

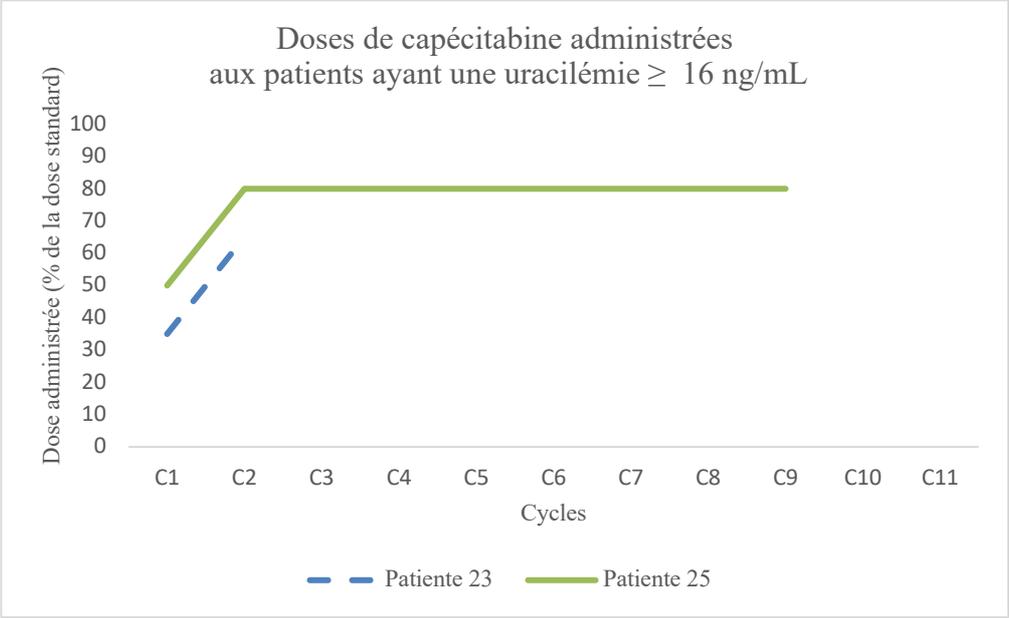


Figure 26 : Patientes traitées par capécitabine ayant eu une augmentation de dose à partir du deuxième cycle

La patiente 23 a débuté le traitement avec une réduction de dose de 65%. Aucun effet indésirable n'a été rapporté. Le traitement a été poursuivi avec une réduction de dose de 35%

pour le second cycle ; la patiente a présenté un syndrome main-pied de grade 1. Le traitement a ensuite été arrêté pour progression osseuse.

La patiente 25 a débuté le traitement avec 50% de réduction de dose. Elle a ensuite poursuivi le traitement avec 20% de réduction de dose. Elle a présenté une neutropénie de grade 2 à partir du troisième cycle, et une anémie de grade 2 à partir du huitième cycle. Aucune toxicité de grade supérieur ou égal à 3 n'a été rapportée. Le traitement a été arrêté après le 9^e cycle pour progression pulmonaire et osseuse.

- Poursuite du traitement à la même dose pour l'ensemble des cycles administrés

La poursuite du traitement à la même dose pour l'ensemble des cycles administrés concerne 2 patientes (patiente 27 et patiente 30).

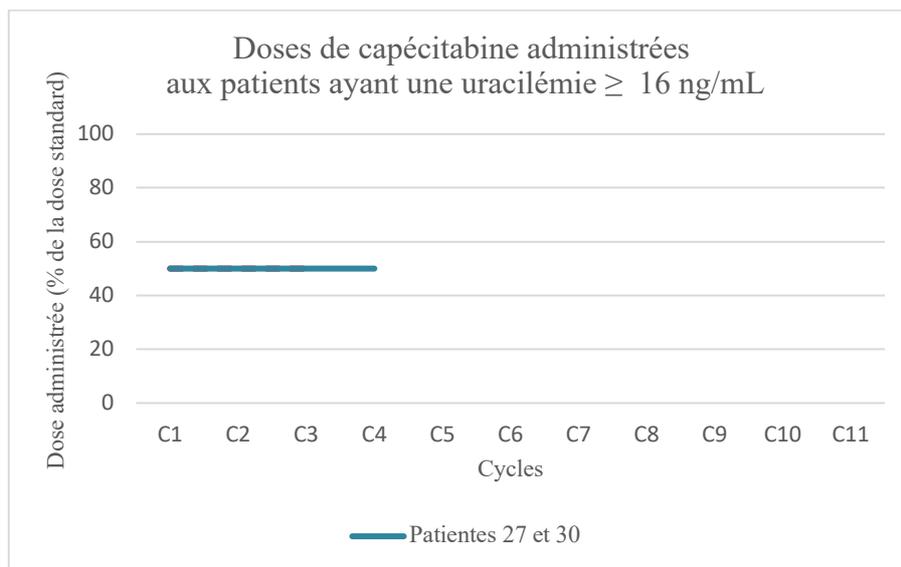


Figure 27 : Patientes ayant reçu l'ensemble du traitement à la même dose

La patiente 27 (70 ans) a reçu 3 cycles de capécitabine avec 50% de réduction de dose dans le cadre d'un cancer du sein, en 4^e ligne métastatique. Elle a présenté des vomissements de grade 1 après chaque cycle, et des étourdissements après le deuxième cycle. Le traitement a été arrêté pour progression osseuse après le 3^e cycle.

La patiente 30 (49 ans) a reçu un traitement adjuvant par XELOX (protocole associant la capécitabine et l'oxaliplatine) pour un cancer du côlon. Elle a reçu 4 cycles avec 50% de réduction de dose, qui ont été globalement bien tolérés, mais la patiente a présenté une asthénie modérée dès le premier cycle. Elle a également déclaré une neuropathie de grade 1 après le

quatrième cycle, probablement imputable à l'oxaliplatine. Cette patiente avait une insuffisance rénale chronique, avec un DFG à 30 mL/minute. La patiente est passée en surveillance après ces 4 cycles.

- Augmentation de dose puis réduction de dose

La posologie de capécitabine a dans un premier temps été augmentée, puis diminuée pour 2 patientes (patientes 24 et 26).

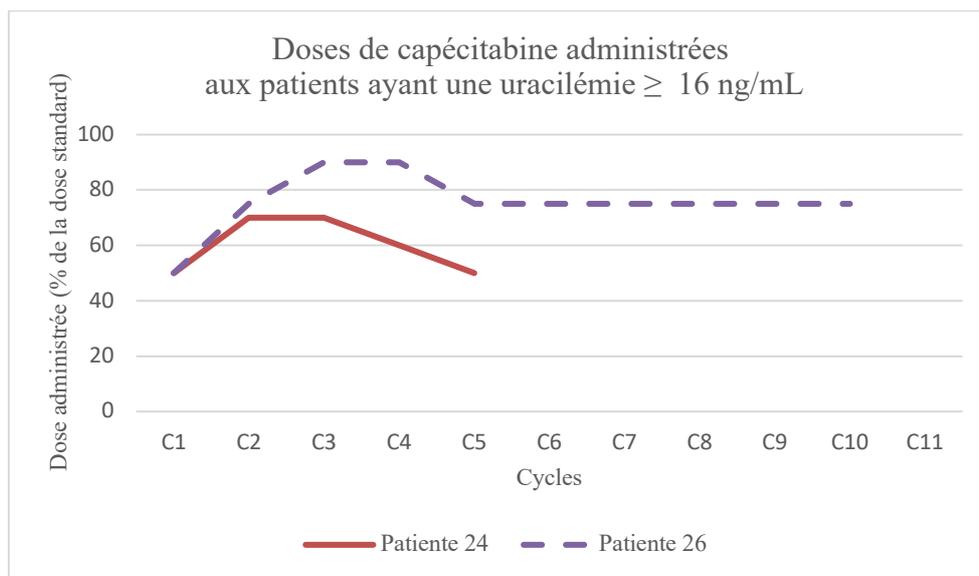


Figure 28 : Patientes ayant bénéficié d'une augmentation puis d'une réduction de la dose de capécitabine administrée

La patiente 24 (63 ans) a débuté un traitement par capécitabine, en 3e ligne métastatique dans un cancer du sein. Le traitement a été débuté avec une réduction de dose de 50% devant une uracilémie à 17,4 ng/mL, puis poursuivi avec 30% de réduction de dose au deuxième cycle devant la bonne tolérance du traitement. La patiente a présenté une anémie de grade 2 et un syndrome main-pied de grade 2 après les 2^e et 3^e cycles. Le 3^e cycle a dû être décalé d'une semaine à cause du syndrome main-pied. Le traitement a alors été repris avec 40% de réduction de dose. Le 5^e cycle a été administré avec 50% de réduction de dose devant la persistance de l'anémie de grade 2. Le traitement a ensuite été arrêté pour progression mammaire.

La patiente 26 (51 ans) a été traitée en 4^e ligne métastatique par capécitabine dans le cadre d'un cancer du sein. Elle a débuté le traitement avec 50% de réduction de dose devant une uracilémie à 18,5 ng/mL. La capécitabine a ensuite été poursuivie avec 25% de réduction de dose au 2^e cycle, puis 10% de réduction de dose à partir du 3^e cycle en raison de la bonne tolérance clinique

et biologique du traitement. Au 5^e cycle, le traitement a été repris à 25% de réduction de dose en raison de troubles digestifs. Cela a permis une bonne tolérance sur les 6 cycles suivants, en dehors d'un syndrome main-pied de grade 1 après le 9^e cycle (absence d'hématotoxicité et de troubles digestifs).

- Diminution de la dose à partir du deuxième cycle

La posologie de la capécitabine a été diminuée à partir du deuxième cycle pour une patiente ayant une uracilémie supérieure ou égale à 16 ng/mL (patiente 29).

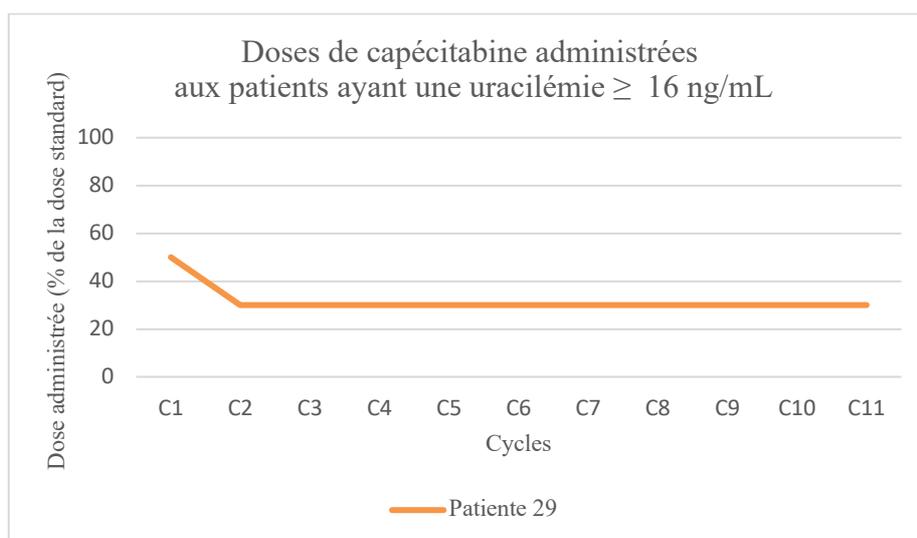


Figure 29 : Patiente ayant bénéficié d'une réduction de dose sur la capécitabine à partir du deuxième cycle

Une première uracilémie avait été dosée à 24,2 ng/mL, puis, une seconde à 15,9 ng/mL, juste avant la mise en place du traitement chez Mme M. La capécitabine a été débutée avec 50% de réduction de dose. Le premier cycle a été bien toléré. Lors de la consultation précédant le deuxième cycle, il est précisé « poursuite à la même dose car uracilémie élevée et patiente fragile », mais le traitement a été prescrit avec 70% de réduction de dose. La tolérance des cycles suivants n'a pas été bonne, avec des nausées et une anorexie. Le traitement a été poursuivi à la même dose 10 jours sur 20 à partir du 5^e cycle.

4.3 - Impact des interventions pharmaceutiques

Le prescripteur a été contacté pour 4 patients par le pharmacien, afin d'échanger sur l'adaptation de la dose à partir du deuxième cycle. La dose a été augmentée pour deux patients, et le traitement a été poursuivi à la même posologie pour deux patients.

- Augmentation de la posologie de fluoropyrimidines après intervention pharmaceutique

Mme R., 76 ans (patiente 20) a été suivie pour un adénocarcinome du côlon traité par 12 cycles de FOLFOX en traitement adjuvant. Son uracilémie étant de 34.9 ng/mL, elle a reçu son premier cycle avec une réduction de dose de 50% sur le 5-FU. Ce premier cycle a été bien toléré, en dehors de nausées grade 1, sans vomissement. Le deuxième cycle a été prescrit avec 50% de réduction de dose sur le 5-FU. Après intervention pharmaceutique, la réduction de dose a été modifiée à 30%. La tolérance de ce deuxième cycle a été marquée par une neuropathie de grade 1 et une asthénie modérée.

Mr L., 54 ans, (patient 8) a été traité par FOLFIRINOX-bevacizumab pour un adénocarcinome colique métastatique au niveau hépatique. Devant une uracilémie à 21.5ng/mL, le premier cycle a été prescrit avec une réduction de dose de 50%. Le premier cycle a été bien toléré, aucun effet indésirable n'a été rapporté. Le deuxième cycle a également été administré avec une réduction de dose de 50%. La tolérance de ce cycle a été marquée par une neuropathie périphérique de grade 1 (probablement imputable à l'oxaliplatine). Le troisième cycle a été prescrit avec une réduction de dose de 50% sur le 5-FU. Devant la bonne tolérance, après appel du pharmacien, la réduction de dose a été modifiée à 30%. Le patient a ensuite reçu cinq autres cycles de FOLFIRINOX-bevacizumab, toujours avec une réduction de dose de 30% sur le 5-FU. Durant ces cycles, le patient a présenté une neuropathie de grade 1, une candidose œsophagienne et des nausées et vomissements de grade 1.

- Poursuite du traitement à la même dose après intervention pharmaceutique

Mr B., 58 ans, (patient 2) a été pris en charge pour un adénocarcinome colique métastatique au niveau hépatique. Un traitement par FOLFOX-panitumumab a été validé en RCP. Lors du premier cycle, le 5-FU a été réduit de 50% car son uracilémie était de 16.1 ng/mL. Une bonne tolérance du premier cycle a été rapportée, sans toxicité décrite. Après appel du pharmacien, le prescripteur a souhaité maintenir une réduction de dose de 50% sur le 5-FU pour le deuxième cycle. Le patient a ensuite reçu 9 cycles supplémentaires de FOLFOX-panitumumab, toujours avec 50% de réduction de dose sur le 5-FU. Ces cycles ont été marqués par une neuropathie de grade 1, ayant motivé une réduction de dose de 20% sur l'oxaliplatine, une folliculite de grade 2 probablement imputable au panitumumab, des diarrhées de grade 1 et une mucite de grade 1. La réduction de dose est passée de 50% à 30% sur le 5-FU à partir de la 12^e cycle.

Mr L., 72 ans, a été suivi pour un adénocarcinome pancréatique. Une recherche de déficit en DPD par génotypage et phénotypage a été effectuée en 2018. L'uracilémie était de 14.7 ng/mL et il y avait une mutation pD949V présente à l'état hétérozygote. La conclusion du biologiste était alors « risque important de toxicité aux fluoropyrimidines. Dose proposée : administration de 54% de la dose théorique à la première cure. Puis augmentation par palier en fonction de la tolérance clinique ». En 2018, le patient avait reçu une première ligne de traitement par gemcitabine – capécitabine. La capécitabine avait été débutée avec une réduction de dose de 50%. Puis, devant la bonne tolérance, le traitement a été administré à pleine dose pendant 5 cycles. La capécitabine a finalement été arrêtée au 6^e cycle pour toxicité digestive et hématotoxicité (thrombopénie). En 2019, un traitement de 2^e ligne par FOLFOX a été validé. Le premier cycle a été administré avec une réduction de dose de 50% sur le 5-FU. La tolérance a été marquée par une asthénie. Le patient n'a pas eu de diarrhées ni de mucite. Le deuxième cycle a également été prescrit avec une réduction de dose de 50% sur le 5-FU. Cette dose a été confirmée par le prescripteur après appel du pharmacien.

5 - Absence d'adaptation de dose en cas d'uracilémie inférieure à 16 ng/mL

Une réduction de dose au premier cycle a été effectuée pour 4 patients ayant une uracilémie inférieure à 16 ng/mL.

Mme B., 67 ans, traitée par capécitabine pour un cancer du sein, a bénéficié d'une réduction de dose de 20% lors du premier cycle pour une uracilémie à 15.2ng/mL (« Uracilémie à 15.2ng/mL < 16 mais à risque de déficit en DPD ainsi un ajustement posologique sera réalisé pour vérifier la bonne tolérance initiale »). Le premier cycle a été très bien toléré, les cycles suivants ont donc été administrés pleine dose.

Mr F., 58 ans, a été traité par 5-FU, épirubicine et cisplatine pour un adénocarcinome du sinus ethmoïdal. Devant des nausées et vomissements de grade 3 après le premier cycle reçu sans 5-FU (uracilémie non disponible) et une uracilémie à 14.8 ng/mL, il a reçu le 5-FU avec 50% de réduction de dose à partir du deuxième cycle. Suite à ce cycle, il a présenté des nausées de grade 2. Le traitement a ensuite été arrêté pour progression.

Mr V., 72 ans, a reçu un traitement par FOLFOX pour un adénocarcinome du rectum. Son uracilémie était de 15.7 ng/mL, le premier cycle a été administré avec une réduction de dose de 30% sur le 5-FU. Le patient a reçu au total 12 cycles, toujours avec 30% de réduction de dose

sur le 5-FU malgré la bonne tolérance (diarrhées de grade 1 après C3 et C7, aucun effet indésirable de grade supérieur ou égal à 2).

Mr L., 72 ans, a débuté un traitement par FOLFOX dans le cadre d'un adénocarcinome colique métastatique au niveau hépatique. L'évaluation onco-gériatrique a conclu à un patient fragile (patient aveugle, dépendant pour les actes de la vie quotidienne, institutionnalisé en EHPAD) sans toutefois présenter de critères faisant opter pour une monothérapie par 5-FU tels que la dénutrition ou les troubles cognitifs avérés. Devant ces arguments, et une uracilémie à 13,8 ng/mL, le traitement a été débuté avec 20% de réduction de dose sur le 5-FU (« au regard du contexte, à augmenter si bonne tolérance » selon le dossier patient informatisé). Cette prescription a été effectuée par un médecin sénior d'hôpital de jour. Le patient a ensuite reçu 3 autres cycles, toujours avec 20% de réduction de dose sur le 5-FU (2^e cycle prescrit par un interne, 3^e et 4^e cycles prescrits par un médecin sénior). Le patient a présenté une bonne tolérance de ces 4 cycles, en dehors d'une neuropathie de grade 1. Puis, devant une progression pulmonaire et péritonéale, une prise en charge symptomatique exclusive a été validée en RCP.

6 - Dosages multiples de l'uracilémie chez un même patient

L'uracilémie a été dosée au moins deux fois chez 47 patients (3 patients ont bénéficié de 3 dosages de l'uracilémie). L'indication du double dosage est le plus souvent non documentée, en dehors de dosages réalisés chez des patients ayant présenté des toxicités en cours de traitement par fluoropyrimidines (6 patients) et de recontrôle de l'uracilémie devant un premier résultat supérieur à 16 ng/mL (2 patients).

6.1 - Dosages avant traitement par fluoropyrimidines

Pour 36 patients, au moins deux dosages ont été réalisés avant qu'un traitement par fluoropyrimidines ait été mis en place. Le plus petit délai entre deux dosages chez un même patient est de 2 jours, et le plus long de 527 jours ; le délai moyen est de 111 jours. L'écart moyen entre deux dosages réalisés chez un même patient est de 4 ng/mL ; le plus petit écart est de 0 et le plus grand de 25,9 ng/mL. Pour 4 patients, l'un des deux dosages se trouve sous le seuil des 16 ng/mL, et l'autre au-dessus. Les valeurs des dosages, ainsi que les délais entre deux dosages chez un même patient sont disponibles en annexe 2.

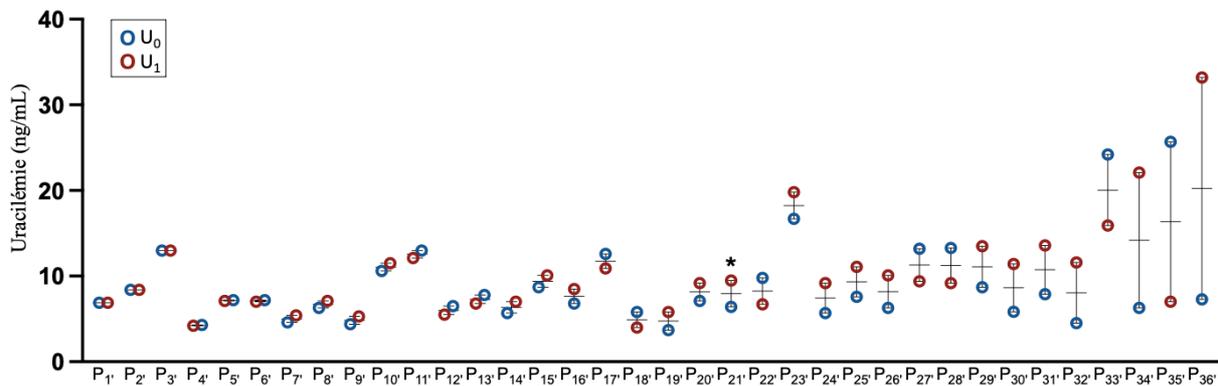


Figure 30 : Valeurs des uracilémies dosées chez un même patient avant traitement par fluoropyrimidines

*Le patient 21 a également bénéficié d'un 3^e dosage de l'uracilémie avant traitement par fluoropyrimidines d'une valeur de 12,6ng/mL.

- Patients ayant eu un dosage supérieur ou égal à 16 ng/mL et un dosage inférieur à 16 ng/mL

Un traitement par capécitabine a été validé en RCP pour Mme H., 39 ans, atteinte d'un cancer du sein métastatique au niveau hépatique et osseux. Une uracilémie avait été dosée 6 mois auparavant à 25,7 ng/mL. Un phénotypage et un génotypage ont été demandés pour confirmer le déficit en DPD. Le deuxième dosage de l'uracilémie était de 7 ng/mL. Le génotype était *DPYD*1/DPYD*1*, ce qui indique que la patiente est à risque de développer des toxicités sous fluoropyrimidines. La patiente est décédée avant le début du traitement par capécitabine. Elle avait reçu 2016 un traitement par 5-FU, épirubicine et cyclophosphamide qui avait été bien toléré.

Mme M, 60 ans (patiente 29), a reçu un traitement par capécitabine dans le cadre d'un cancer du sein. Une première uracilémie a été dosée à 24,2 ng/mL, un an avant la mise en place du traitement, puis une seconde uracilémie à 15,9 ng/mL trois semaines avant le début de traitement par capécitabine. Le traitement a été débuté avec une réduction de dose de 50%, la tolérance du traitement a été satisfaisante (absence de diarrhées, de syndrome main-pied). Lors de la consultation avec l'oncologue référent suivant le premier cycle, il était mentionné « poursuite à la même dose car uracilémie élevée et patiente fragile », mais la posologie a été diminuée, avec une reprise du traitement avec 70% de réduction de dose. La tolérance du second cycle a été « médiocre » selon le dossier patient informatisé, avec des nausées, et une perte de poids de 2 kg. La même dose a été poursuivie pour les cycles suivants, avec une administration du traitement 10 jours sur 20 à partir du 5^e cycle.

Une première uracilémie a été dosée à 6,3 ng/mL chez Mme V. en février 2019 car un traitement par capécitabine avait été envisagé. La progression n'a finalement pas été confirmée, la patiente a poursuivi son traitement par palbociclib. Une deuxième uracilémie a été prélevée en janvier 2021 (22,1 ng/mL) car un traitement par capécitabine était à nouveau envisagé ; un traitement par éribuline a été validé en RCP, indépendamment de la valeur de l'uracilémie. Le compte-rendu de laboratoire mentionnait « vérifier les conditions pré-analytiques ».

Un traitement par capécitabine a été envisagé chez Mme V, 69 ans, dans le cadre d'un cancer du sein métastatique : une première uracilémie a été dosée à 7,3 ng/mL. Le traitement n'a finalement pas été mis en place. Une seconde uracilémie a été dosée à 33,2 ng/mL six mois tard alors qu'un traitement par capécitabine avait été validé. La patiente est décédée avant la mise en place du traitement.

6.2 - Second dosage après traitement par fluoropyrimidines

Un second dosage a été réalisé après un traitement par fluoropyrimidines pour 11 patients (Patient A à Patient K) : il s'agissait d'un contrôle après toxicité sévère sous fluoropyrimidines pour 6 patients et la raison du second dosage n'était pas tracée pour 5 autres patients. Le délai entre la dernière administration de fluoropyrimidine et la mesure de l'uracilémie est croissant des patients A à H (patients traités par capécitabine) et I à K (patients traités par 5-FU). Les valeurs des uracilémies sont disponibles en annexe 3.

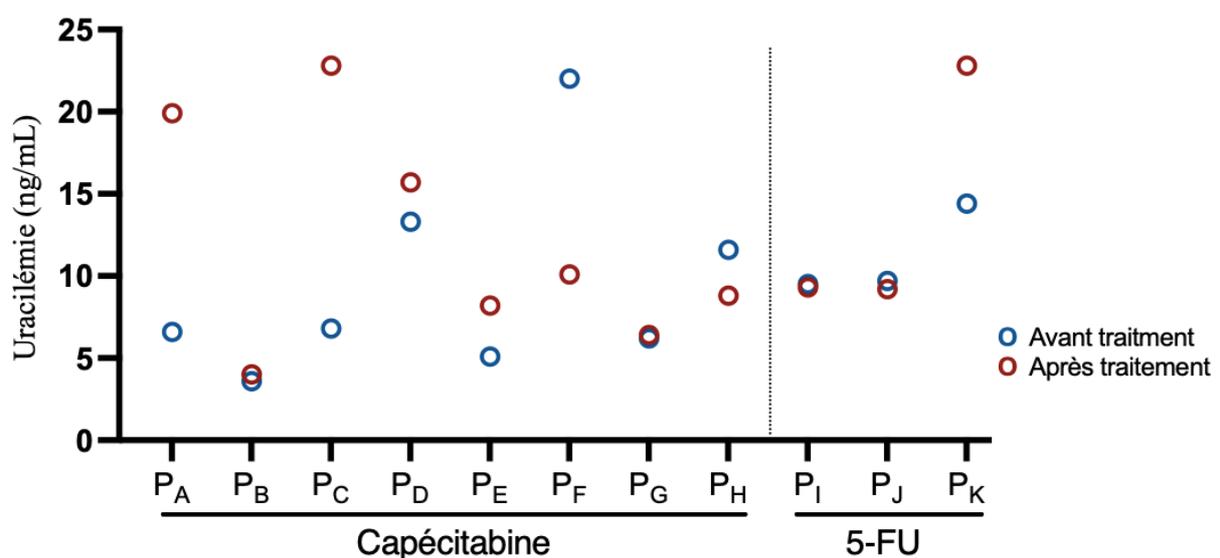


Figure 31 : Variations entre l'uracilémie pré-thérapeutique et l'uracilémie après administration de fluoropyrimidines chez 11 patients

Patient	Délai entre la mesure de l'uracilémie et la dernière administration de fluoropyrimidine (jours)
Patient A	0
Patiente B	0
Patiente C	0*
Patiente D	2**
Patiente E	6
Patiente F	14
Patiente G	15
Patiente H	30
Patient I	9
Patient J	10
Patient K	19

Tableau 6 : Délais entre la dernière administration de la fluoropyrimidine et le dosage de l'uracilémie

*La patiente C a bénéficié d'un 3^e dosage de l'uracilémie à 31,2 ng/mL alors que le traitement par capécitabine était toujours en cours

**Le patient D a bénéficié d'un 3^e dosage de l'uracilémie à 19,4 ng/mL 13 jours après la dernière prise de capécitabine

- Second dosage réalisé en raison de toxicité sévère sous fluoropyrimidines

Mr W., 75 ans, a été traité par capécitabine pour un cancer du sein métastatique. Son uracilémie pré-thérapeutique était de 6,6 ng/mL (cancer du sein métastatique). Le patient a présenté une toxicité cutanée sévère après le 6^e cycle, un second dosage de l'uracilémie a donc été demandé. L'uracilémie a été dosée alors que le traitement par capécitabine était encore en cours ; elle était de 19,9 ng/mL. Le médecin a conclu à la mise en évidence d'un déficit partiel en DPD. Le traitement a été poursuivi avec une réduction de dose de 25% pendant un cycle, puis a été arrêté en raison de la progression isolée d'une adénopathie médiastino-hilaire (patient A).

Avant de recevoir un traitement par capécitabine, une uracilémie a été dosée à 3,6 ng/mL chez Mme C., prise en charge pour un cancer du sein métastatique. Au cours du 2^e cycle, la patiente a présenté des diarrhées et vomissements de grade 2, une cytolyse de grade 2 et un malaise hypotensif ayant entraîné un décalage de la reprise du traitement de 14 jours. Un contrôle de l'uracilémie a été réalisé alors que le traitement par capécitabine était encore en cours :

l'uracilémie était de 4 ng/mL. La patiente a poursuivi le traitement pendant un cycle avec une réduction de dose de 20%, puis, le traitement a été arrêté en raison de sa toxicité hépatique (patiente B).

Mme B., 65 ans, a reçu un traitement par capécitabine dans le cadre d'un cancer du sein. Le traitement a été débuté à posologie réduite (1000 mg/m²) devant une persistance de la neuropathie périphérique et de l'atteinte des phanères des chimiothérapies précédentes. L'uracilémie pré-thérapeutique était de 13,3 ng/mL. La capécitabine a dans un premier temps été bien tolérée : absence de troubles digestifs, syndrome main-pied de grade 1. L'état de la patiente s'est dégradé 7 mois plus tard, elle a présenté une altération de l'état général, des diarrhées et vomissements, ainsi que des chutes à répétition, ayant entraîné une hospitalisation. La capécitabine a alors été définitivement arrêtée. Une uracilémie a été dosée à 15,7 ng/mL, 2 jours après l'arrêt de la capécitabine. Un troisième dosage de l'uracilémie a été réalisé 13 jours après la dernière prise de capécitabine : il était de 19,4 ng/mL. Il a été conclu à une mauvaise tolérance de la chimiothérapie « très probablement par déficit en DPD ». Une prise en charge par éribuline a ensuite été validée en RCP (patiente D).

Une première uracilémie a été dosée chez Mme T., 74 ans, car un traitement par capécitabine était envisagé. Elle était de 6,2 ng/mL. La patiente a finalement reçu dans un premier temps un traitement par paclitaxel hebdomadaire. Devant la progression, un traitement par capécitabine a été mis en place un an plus tard. Le premier cycle a été très mal toléré, avec des diarrhées ayant entraîné une perte de poids de 5kg et une insuffisance rénale aiguë. La patiente a été hospitalisée. Une deuxième uracilémie a été demandée, 15 jours après la dernière prise de capécitabine ; elle était de 6,4 ng/mL (patiente G).

En décembre 2020, Mme S. a débuté un traitement par capécitabine dans le cadre d'un carcinome mammaire en progression sous abémaciclib. Le premier dosage de l'uracilémie réalisé en pré-thérapeutique en août 2020 était de 11.6 ng/mL. Devant un syndrome main-pied persistant sous abemaciclib, la capécitabine a été débutée à la posologie de 1000mg/m² matin et soir. Après deux cycles, la patiente a présenté un syndrome main-pied de grade 3. L'uracilémie a de nouveau été dosée, à un mois de la dernière prise de capécitabine, à 8.8ng/mL (patiente H).

Mr F., 59 ans, a été traité par FOLFIRI - bevacizumab dans le cadre d'un cancer colorectal métastatique. L'uracilémie pré-thérapeutique était de 9,5 ng/mL. Le patient avait déjà reçu un

traitement par 5-FU, 2 ans auparavant, qui avait été bien toléré. Le deuxième cycle a été mal toléré (diarrhées), le cycle suivant a donc été administré sans irinotécan, et avec une réduction de dose de 30% sur le 5-FU. Un génotypage et un phénotypage ont été demandés : l'uracilémie est revenue à 9,3 ng/mL (9 jours après le débranchement du dernier diffuseur) et le génotypage du gène *DPYD* était normal. Le traitement par FOLFIRI-bevacizumab a été poursuivi avec 50% de réduction de dose sur l'irinotécan et 30% sur le 5-FU (patient I).

- Second dosage réalisé après traitement par fluoropyrimidines sans que la raison soit tracée

Un premier dosage de l'uracilémie a été réalisé chez Mme T., en vue d'un traitement par capécitabine dans le cadre d'un cancer du sein ; la valeur de l'uracilémie était de 7,8 ng/mL. Un second dosage a été réalisé 13 jours plus tard, alors que le traitement n'était pas encore débuté : l'uracilémie était alors de 6,8 ng/mL. Après instauration du traitement, l'uracilémie a été dosée deux fois alors que l'administration de capécitabine était toujours en cours : le premier dosage était de 22,8 ng/mL et le second de 31,2 ng/mL. Les résultats élevés de l'uracilémie n'ont pas été pris en compte, le traitement a été poursuivi à la même dose (patiente C).

L'uracilémie de Mme G. a été dosée en pré-thérapeutique à 5,1 ng/mL. Une seconde uracilémie a été dosée à 8,2 ng/mL, 6 jours après l'arrêt de la capécitabine au cours de son 3e cycle. La raison de ce second dosage n'est pas tracée dans le dossier ; la patiente n'a pas présenté de toxicité sévère (patiente E).

Une radio-chimiothérapie par capécitabine a été débutée chez Mme D. en traitement adjuvant dans le cancer du rectum. L'uracilémie a été dosée à 22 ng/mL en pré-thérapeutique. Le traitement a été débuté 6 jours plus tard avec 25% de réduction de dose. La patiente a reçu 6 jours de traitement (arrêt pour infection à Covid-19). Une seconde uracilémie a été dosée 14 jours après l'arrêt de la capécitabine : elle était de 10,1 ng/mL (patiente F).

Avant de débiter une radio-chimiothérapie par carboplatine et 5-FU, une uracilémie a été dosée à 9,7 ng/mL chez Mr R. Une seconde uracilémie a été dosée à 9,2 ng/mL, 10 jours après la dernière administration de 5-FU (1^e cycle) (patient J).

L'uracilémie de Mr L. a été dosée en pré-thérapeutique à 14,4 ng/mL. Le patient a ensuite reçu un traitement par FOLFIRINOX, sans réduction de dose sur le 5-FU, qui a été bien toléré. Une

seconde uracilémie a été dosée, 19 jours après le retrait du dernier diffuseur de 5-FU ; elle était de 22,8 ng/mL (patient K).

7 - Conformité des cinq critères

La conformité des 5 critères aux recommandations de la HAS et de l'INCa a été évaluée chez les 1287 patients traités par fluoropyrimidines au Centre François Baclesse entre janvier 2019 et mai 2021, dont 33 étaient déficitaires partiels :

- critère n°1 : réalisation d'un dosage de l'uracilémie avant instauration de fluoropyrimidines pour tout patient n'ayant pas été traité antérieurement par fluoropyrimidines
- critère n°2 : adaptation de la dose de fluoropyrimidines au premier cycle en cas d'uracilémie supérieure ou égale à 16 ng/mL
- critère n°3 : réévaluation de la dose de fluoropyrimidines à partir du deuxième cycle en cas d'uracilémie supérieure ou égale à 16 ng/mL
- critère n°4 : absence d'adaptation de dose en cas d'uracilémie inférieure à 16 ng/mL
- critère n°5 : réalisation d'un seul dosage de l'uracilémie

Le taux de conformité de chacun des critères est disponible dans le tableau 7.

Critère	Taux de conformité
1	98,7%
2	97%
3	58,3%
4	99,6%
5	96,1%

Tableau 7 : Taux de conformité des 5 critères évalués au Centre François Baclesse conformément aux recommandations de la HAS et de l'INCa « Recherche de déficit en DPD en vue de prévenir certaines toxicités sévères sous traitement comportant des fluoropyrimidines »

PARTIE 3 : DISCUSSION - CONCLUSION

I - Axes d'amélioration des pratiques professionnelles au Centre François Baclesse

1 - Dosage de l'uracilémie avant instauration de fluoropyrimidines

Depuis 2018, le dosage de l'uracilémie avant instauration d'un traitement comportant des fluoropyrimidines est recommandé par la HAS et l'INCa. Il est donc attendu que l'ensemble des patients n'ayant pas été traité antérieurement par ces molécules bénéficie d'un dosage de l'uracilémie avant de débiter leur premier cycle.

Au total, sur les 1287 patients traités par fluoropyrimidines au CFB entre janvier 2019 et mai 2021, le résultat de l'uracilémie n'était pas disponible au premier cycle pour 17 patients, soit 1,3% des patients. Le dosage était en cours pour 12 patients, et n'a pas été réalisé pour 5 patients.

Le pourcentage de patients pour qui le dosage de l'uracilémie n'était pas disponible au moment prévu pour l'administration du premier cycle est probablement sous-estimé. En effet, pour les 12 patients pour qui l'uracilémie était en cours de dosage, l'information apparaissait en commentaire de prescription sur le logiciel Chimio®. Il est possible que des patients aient été décalés sans que cela apparaisse sur le logiciel, et ces patients ne seront donc pas comptabilisés. De plus, le logiciel Chimio® concerne uniquement les prescriptions de 5-FU, les patients pour qui un début de traitement par capécitabine aurait été décalé ou débuté avec une réduction de dose devant l'absence de disponibilité de résultat de l'uracilémie ne seront donc pas pris en compte non plus.

1.1 - Causes de l'absence de dosage de l'uracilémie disponible au premier cycle

La non disponibilité des résultats de l'uracilémie était due à :

- l'absence de prescription du dosage de l'uracilémie au moment de la consultation d'annonce (n=9)
- un traitement débuté moins de 7 jours après le prélèvement de l'uracilémie (n=3)
- un délai supérieur à 7 jours entre le prélèvement de l'uracilémie et la disponibilité du résultat dans le dossier patient informatisé (n=3)
- un problème de prélèvement (quantité de sang prélevée insuffisante) (n=1)
- l'administration de 5-FU alors que cela n'était pas prévu chez une patiente (n=1)

On retrouve également un délai d'obtention de l'uracilémie supérieur à 7 jours pour 2 patients chez qui l'uracilémie n'avait pas été prescrite avant le premier cycle, et un patient pour qui un deuxième prélèvement a dû être réalisé car la quantité de sang prélevée lors du premier prélèvement était insuffisante.

1.2 - Conduites tenues devant l'absence de dosage de l'uracilémie disponible au premier cycle

En l'absence de résultat de l'uracilémie disponible au moment de la prescription du premier cycle pour 17 patients, les conduites tenues ont été différentes selon les situations :

- administration du premier cycle avec une réduction de dose (n=7)
- décalage du premier cycle (n=5)
- administration du premier cycle sans réduction de dose (n=5)

- Administration de la fluoropyrimidine avec une réduction de dose

Le premier cycle a été administré avec une réduction de dose sur la fluoropyrimidine pour 7 patients :

- 50% de réduction de dose pour 6 patients
- 20% de réduction de dose pour 1 patient

Au deuxième cycle, le traitement a été poursuivi à pleine dose pour 3 patients. Leurs uracilémies étaient normales. Le patient qui a débuté le traitement avec 20% de réduction de dose, a poursuivi le traitement à la même posologie car il présentait après le premier cycle une altération de l'état général ayant entraîné un décalage de deux semaines avant administration du deuxième cycle. Son uracilémie n'a pas été dosée. Un autre patient a bénéficié de 30% de réduction de dose sur le 5-FU au deuxième cycle car il présentait une altération de l'état général. Son uracilémie était normale. Enfin, le traitement a été poursuivi à 50% de réduction de dose sur le 5-FU pour 2 patients :

- un patient a présenté une neutropénie de grade 4 après le premier cycle (son uracilémie était de 16,5ng/mL)
- le résultat de l'uracilémie n'était pas disponible lors de l'administration du deuxième cycle pour le deuxième patient. Son uracilémie était disponible pour le 3^e cycle et était normale.

Patient	Réduction de dose au C1	Réduction de dose au C2	Uracilémie
Mr S.	50%	0%	Normale
Mr C.	50%	0%	Normale
Mr H.	50%	0%	Normale
Mr M.	20%	20%	Non dosée
Mr R.	50%	30%	Normale
Mr J.	50%	50%	16,5ng/mL
Mr R.	50%	50%	Normale

Tableau 8 : Uracilémies et réductions de doses effectuées au premier et au deuxième cycles chez les patients pour qui le résultat du dosage de l'uracilémie n'était pas disponible lors de la prescription du premier cycle

La réduction de dose a été effectuée après intervention pharmaceutique pour 5 des 7 patients.

L'uracilémie était en cours de dosage pour 6 patients au moment de la prescription du premier cycle, et n'a pas été dosée pour un patient.

Suite à la première administration de fluoropyrimidine avec 20% de réduction de dose, sans que le résultat de l'uracilémie soit disponible, un patient (Mr M.) a été hospitalisé pour altération de l'état général, avec mise en place d'une nutrition parentérale et d'une antibiothérapie probabiliste pour pneumopathie infectieuse. Son deuxième cycle a dû être décalé. Son uracilémie n'a finalement pas été dosée.

Mr J., pour qui le premier cycle a été administré avec 50% de réduction de dose sur le 5-FU, a présenté une neutropénie de grade 4 après son premier cycle. Son uracilémie était finalement de 16,5 ng/mL.

Aucun autre patient n'a présenté de toxicité de grade 3 ou 4 après l'administration du premier cycle de fluoropyrimidines avec une réduction de dose alors que le résultat de l'uracilémie n'était pas disponible.

- Décalage du premier cycle comportant des fluoropyrimidines

Le début d'administration du 5-FU a été décalé pour 5 patients car le résultat du dosage de l'uracilémie n'était pas disponible.

Le traitement a été débuté sans 5-FU pour 3 patients avec ajout du 5-FU à partir du deuxième cycle, lorsque le résultat de l'uracilémie était disponible. La première administration de 5-FU a été décalée de 21 jours pour ces 3 patients.

L'ensemble du traitement a été décalé pour 2 patients traités par FOLFOX : un patient a été décalé de 7 jours, et un autre patient de 6 jours.

Pour 2 des 5 patients, le traitement avait initialement été prescrit avec fluoropyrimidine à pleine dose, et le prescripteur a pris la décision de décaler le début du traitement après appel du pharmacien l'informant que le résultat du dosage de l'uracilémie n'était pas disponible.

- Administration de la fluoropyrimidine pleine dose

Un traitement comportant des fluoropyrimidines a été administré pleine dose à 5 patients alors qu'aucun dosage de l'uracilémie n'était disponible. Le dosage n'avait pas été effectué pour 4 patients, et était en cours pour un patient.

Pour 4 patients, la prescription a été validée pharmaceutiquement sans que l'absence de dosage de l'uracilémie ne soit relevée. Pour un patient, le pharmacien a appelé le prescripteur pour l'informer qu'il n'y avait pas de résultat du dosage de l'uracilémie disponible, et le prescripteur a confirmé l'administration du 5-FU à pleine dose.

Un de ces patients a présenté une neutropénie de grade 4. Les autres patients n'ont pas présenté de toxicité de grade supérieur ou égal à 3.

Au total, sur les 17 patients sans uracilémie disponible au premier cycle, l'administration de fluoropyrimidines a été effectuée avec une réduction de dose pour 9 patients :

- 7 patients ont débuté le traitement d'emblée avec une réduction de dose
- le traitement par 5-FU a été dans un premier temps décalé, puis administré avec 25% de réduction de dose devant une uracilémie à 16,2 ng/mL pour une patiente
- un patient a dans un premier temps reçu un traitement par cisplatine et épiprubine, sans 5-FU devant l'absence de disponibilité du résultat de l'uracilémie, le patient a présenté des nausées de grade 3, le 5-FU a été prescrit à partir du 2^e cycle, avec 50% de réduction de dose.

La première administration de fluoropyrimidines a été effectuée sans réduction de dose pour 8 patients.

Le traitement a été poursuivi avec une réduction de dose sur la fluoropyrimidine pour 6 patients, et sans réduction de dose pour 10 patients. Il n’y a pas eu de deuxième cycle administré pour une patiente.

L’uracilémie était finalement inférieure à 16ng/mL pour 9 patients, supérieure ou égale à 16ng/mL pour 3 patients (16 ng/mL, 16,2 ng/mL et 16,5 ng/mL), et elle n’a pas été dosée pour 5 patients. Pour chaque conduite tenue devant l’absence de dosage disponible au moment de la prescription du premier cycle, le résultat de l’uracilémie est disponible en tableau 9. Aucun patient ne présentait de déficit complet en DPD.

Résultat de l’uracilémie	Administration de la FP avec une réduction de dose au C1	C1 décalé	Administration de la FP pleine dose au C1
< 16 ng/mL	5	3	1
≥ 16 ng/mL	1	2	0
Non dosée	1	0	4

Tableau 9 : Résultats de l’uracilémie pour les différentes conduites tenues devant l’absence de dosage disponible au moment de la prescription du premier cycle de fluoropyrimidines

Une patiente a présenté une neutropénie de grade 4 après avoir reçu un cycle comportant du 5-FU pleine dose alors que son uracilémie n’était pas disponible. L’uracilémie de cette patiente n’a finalement pas été dosée. Aucun autre patient pour qui la fluoropyrimidine a été administrée pleine dose alors que le résultat de l’uracilémie n’était pas disponible n’a présenté de toxicité de grade 3 ou 4.

1.3 - Délais d’obtention de l’uracilémie

Selon les recommandations de la HAS et de l’INCa de 2018, un délai de 7 à 10 jours maximum est préconisé pour le rendu du résultat de l’uracilémie, afin de ne pas retarder la prise en charge du patient. Le délai actuel de rendu des résultats n’est pas connu au niveau national. Les données les plus récentes datent de 2017 : 17% des résultats de dosage de l’uracilémie étaient rendus

dans un délai supérieur à 7 à 10 jours. En 2016, 60% des résultats étaient rendus dans un délai supérieur à 7 à 10 jours (10). La recherche de déficit en DPD étant obligatoire depuis 2018, les laboratoires ont dû répondre à une forte augmentation des demandes de dosage de l'uracilémie. Au Centre François Baclesse, l'objectif est de respecter un intervalle de 7 jours entre le prélèvement de l'uracilémie et le rendu du résultat.

Parmi les 17 patients pour qui le dosage de l'uracilémie n'était pas disponible avant instauration d'un traitement comportant des fluoropyrimidines (alors qu'ils n'avaient pas été traités antérieurement par ces molécules) au Centre François Baclesse entre janvier 2019 et mai 2021, l'uracilémie n'a jamais été dosée pour 5 patients. Ce dosage a été demandé pour les 12 autres patients. Le délai moyen entre le prélèvement de l'uracilémie et le rendu du résultat pour ces 12 patients est de 9,3 jours. Ce délai est supérieur à 7 jours pour 6 patients (soit 50% des patients) : 9 jours, 12 jours, 13 jours, 14 jours, 14 jours, et 23 jours. L'obtention du résultat de l'uracilémie en 23 jours pour un des patients était due à un problème de prélèvement (quantité de sang prélevée insuffisante), ayant nécessité la réalisation d'un second prélèvement.

Le délai entre l'administration du premier cycle sans résultat de l'uracilémie disponible, ou la date initialement prévue pour le premier cycle lorsque celui-ci a été décalé, et l'obtention du résultat de l'uracilémie est en moyenne de 6,9 jours.

Le prélèvement de l'uracilémie est très majoritairement réalisé au centre de prélèvement du Centre François Baclesse. Il est également possible pour les patients de réaliser ce prélèvement dans un laboratoire de ville.

Lorsque le prélèvement est effectué au centre de prélèvement du Centre François Baclesse, les étapes pré-analytiques (centrifugation et congélation) sont réalisées au laboratoire du centre, puis les prélèvements sont envoyés dans un autre laboratoire pour les étapes analytiques. L'uracilémie est dosée par chromatographie liquide haute performance, et le laboratoire du centre ne dispose pas du matériel permettant de réaliser cette technique. Les départs des prélèvements vers le laboratoire extérieur sont possibles le lundi et le jeudi. Lorsque le laboratoire extérieur a analysé le prélèvement, le résultat est numérisé sur une plateforme. Le personnel du laboratoire du Centre François Baclesse doit se connecter à cette plateforme pour récupérer le résultat, et le numériser ensuite dans le dossier patient informatisé.

Au regard des délais entre la programmation en hôpital de jour pour l'administration du premier cycle de fluoropyrimidines et l'obtention du résultat de l'uracilémie le plus souvent inférieurs à 7 jours, le choix de décaler le premier cycle de quelques jours pourrait sembler le plus judicieux. Cependant, il peut être difficile de décaler de quelques jours un patient en raison des contraintes de programmation en hôpital de jour, et cela pourrait aboutir finalement à des délais de report supérieurs aux délais d'obtention de l'uracilémie. Il semble donc difficile de trancher sur la meilleure conduite à tenir devant l'absence de dosage de l'uracilémie disponible lors de la prescription du premier cycle de fluoropyrimidines ; le choix du prescripteur est guidé par le rapport bénéfice/risque évalué au regard du contexte clinique, du degré d'urgence thérapeutique et des possibilités de reprogrammation, notamment en hôpital de jour.

Les biostatisticiens du Centre François Baclesse ont été sollicités afin d'extraire les données permettant de connaître le délai moyen entre le prélèvement de l'uracilémie et la numérisation du résultat dans le dossier patient informatisé, ainsi que le pourcentage de patients pour qui ce délai est supérieur à 7 jours, pour l'ensemble des patients ayant bénéficié d'un dosage de l'uracilémie entre janvier 2019 et mai 2021.

1.4 - Statut des prescripteurs (junior/senior)

Le plus souvent, les traitements par 5-FU sont administrés en hôpital de jour. Les consultations d'hôpital de jour sont assurées par des médecins sénior, et des internes en médecine, encadrés par les médecins séniors. Selon une moyenne effectuée sur 4 mois, les médecins séniors assurent en moyenne 60% des consultations d'hôpital de jour, et les internes en médecine 40%. Les traitements par 5-FU sont parfois également instaurés en hospitalisation de semaine. Les inclusions dans les protocoles comportant du 5-FU sont généralement assurées par les médecins séniors.

Concernant les traitements par capécitabine, ils sont très majoritairement prescrits lors de consultations assurées par un médecin sénior, puis débutés à domicile. Il peut arriver que le traitement soit débuté en hospitalisation de semaine.

Les traitements par fluoropyrimidines débutés sans que le résultat de l'uracilémie ne soit disponible, 15 prescriptions sur 17 ont été réalisées par des médecins séniors, et les 2 autres prescriptions par des médecins juniors.

1.5 - Propositions d'actions d'amélioration

- Absence de prescription du dosage de l'uracilémie

Devant un dosage de l'uracilémie non réalisé car il n'avait pas été prescrit, les prescripteurs ont pris la décision d'administrer le traitement avec une réduction de dose, ou bien de décaler la première administration de fluoropyrimidines. Le traitement par fluoropyrimidine a été administré à 4 patients sans que l'absence de dosage de l'uracilémie soit relevée.

Afin de sensibiliser les prescripteurs à l'importance du dosage de l'uracilémie chez tout patient n'ayant pas été traité antérieurement par fluoropyrimidines, une plaquette sur la recherche de déficit en DPD avant traitement comportant des fluoropyrimidines va être remise à l'ensemble des prescripteurs et aux pharmaciens et interne en pharmacie du Centre François Baclesse. Un diaporama reprenant ces informations va être présenté aux médecins et internes en médecine de l'hôpital de jour.

Il est possible de paramétrer le logiciel Chimio® afin de renseigner un indicateur physiologique (l'uracilémie) lors de la prescription d'un protocole comportant une fluoropyrimidine. Cette option n'a pas été retenue jusqu'ici car cela nécessite la saisie d'une information supplémentaire par le prescripteur, potentiellement chronophage. Il s'agirait uniquement d'une retranscription, ce qui est à risque d'erreur. De plus, cela ne pourrait s'appliquer qu'au 5-FU, et pas à la capécitabine car elle n'est pas prescrite sur le logiciel Chimio®. Un commentaire va être ajouté dans chaque protocole Chimio® contenant du 5-FU afin de rappeler la nécessité de doser l'uracilémie en pré-thérapeutique, et les conduites à tenir en cas de dépistage de déficit partiel en DPD.

Les prescriptions de capécitabine sont effectuées *via* le logiciel DxCare®. La mention « résultats de l'uracilémie pris en compte » doit apparaître sur la prescription selon la note d'information N°DGS/PP2/DGOS/PF2/PF4 du ministère de la santé du 19 mars 2019. Cette mention apparaît automatiquement sur chaque prescription de capécitabine, sans que le médecin ait à saisir cette information, afin de ne pas ajouter une saisie supplémentaire qui pourrait être chronophage.

Lors des consultations de primo-prescriptions de capécitabine dans le cadre du cancer du sein, le patient voit le médecin, puis le pharmacien hospitalier, qui réalise notamment une validation pharmaceutique de la prescription et s'assure que le résultat de l'uracilémie est disponible et a

bien été pris en compte. Ces consultations de primo-prescriptions ne sont pas encore développées dans les cancers digestifs, mais elles seront mises en place prochainement.

- Traitement programmé moins de 7 jours après le prélèvement de l'uracilémie

Le délai maximal attendu pour le rendu du résultat de l'uracilémie est de 7 jours. En hôpital de jour, les secrétaires qui assurent la programmation regardent la date à laquelle l'uracilémie a été prélevée (pour les patients naïfs de traitement par fluoropyrimidines). Elles comptent ensuite un délai de 7 jours, en partant du lundi ou jeudi suivants le prélèvement, les départs des prélèvements sanguins pour le laboratoire extérieur se faisant uniquement sur ces deux jours. De cette manière, les résultats de l'uracilémie sont disponibles pour le prescripteur au moment où le patient se présente en hôpital de jour.

Il peut également arriver que le patient réalise son prélèvement sanguin en laboratoire de ville. Dans ce cas, les secrétaires contactent le patient afin de savoir quand il a réalisé son prélèvement et respectent également un délai de 7 jours avant de le programmer en hôpital de jour.

Pour un des patients, Mr R., le traitement devait être débuté sans attendre, le patient a donc été programmé moins de 7 jours après le prélèvement de l'uracilémie, et il a été validé en RCP que le premier cycle serait administré avec 50% de réduction de dose. Il est possible que d'autres patients aient débuté le traitement moins de 7 jours après le prélèvement car il s'agissait d'une situation urgente, sans que cela soit tracé dans le dossier patient informatisé.

- Administration du 5-FU chez une patiente qui ne devait pas recevoir de 5-FU

Une patiente a reçu un traitement par carboplatine, cetuximab et 5-FU alors qu'elle aurait dû recevoir un traitement par carboplatine, cetuximab sans 5-FU. La patiente a été incluse dans un protocole sur Chimio® comprenant carboplatine, cetuximab, et 5-FU, sans qu'une réduction de dose de 100% ne soit effectuée sur le 5-FU pour ne pas qu'il soit administré à la patiente. Le protocole carboplatine, cetuximab sans 5-FU n'existait pas. Il a donc été créé pour ne pas que cette erreur se reproduise.

2 - Adaptation de dose au premier cycle chez les patients déficitaires partiels en DPD

Selon les recommandations de la HAS et de l'INCa, lorsqu'un patient présente un déficit partiel en DPD (uracilémie supérieure ou égale à 16 ng/mL et inférieure à 150 ng/mL), une réduction

de dose doit être effectuée au premier cycle. La réduction de dose dépend du protocole de chimiothérapie, de la valeur de l'uracilémie, et de l'état physiopathologique du patient (âge, comorbidités, etc). Les recommandations du GPCO-Unicancer et du RNPGx proposent une réduction de dose de 25% à 50% lorsque les patients sont déficitaires partiels.

Sur la période allant de janvier 2019 à mai 2021, 33 patients déficitaires partiels ont reçu un traitement par fluoropyrimidines. Une réduction de dose de 50% a été effectuée pour 28 patients, soit 84,9% des patients. Cette réduction a été effectuée après intervention pharmaceutique pour 3 patients (9% des patients). Ces 3 interventions pharmaceutiques ont été faites par le même pharmacien. Il semble donc important de sensibiliser l'ensemble des pharmaciens du Centre François Baclesse à l'importance de la réévaluation de la posologie de fluoropyrimidines à partir du 2^e cycle pour les patients déficitaires partiels en DPD ayant bénéficié d'une réduction de dose au premier cycle.

La réduction de dose était inférieure à 50% pour 2 patients, sans que la justification soit tracée :

- un patient avait une uracilémie à 16,2ng/mL, et a présenté des diarrhées de grade 1 et une neuropathie périphérique de grade 1 après un cycle de FOLFOX administré avec 25% de réduction de dose sur le 5-FU
- un patient a reçu un traitement sans réduction de dose sur le 5-FU avec une uracilémie à 16 ng/mL (le laboratoire mentionnait sur le résultat l'absence de déficit en DPD). Le traitement a été bien toléré.

Une réduction de dose de plus de 50% a été prescrite pour 3 patients (soit 9% des patients) déficitaires partiels en DPD. Il s'agissait d'une réduction de 60% et de 65% pour des patientes traitées par capécitabine avec des uracilémies respectivement dosées à 21,5 ng/mL et 16,1 ng/mL. La capécitabine est disponible uniquement en comprimés de 150mg et 500mg. Cela rend parfois impossible l'administration de la capécitabine avec une réduction de dose à 50% exactement.

La capécitabine a été administrée avec une réduction de dose de 80% pour une patiente traitée par radiochimiothérapie : la patiente était âgée de 89 ans, et avait une uracilémie à 22ng/mL. Le traitement a été arrêté au bout de 6 jours en raison d'une infection à Sars-Cov 2. Il avait été bien toléré.

Les recommandations sur l'adaptation des doses de fluoropyrimidines au premier cycle chez les patients déficitaires partiels sont donc bien appliquées au Centre François Baclesse. Elles seront rappelées aux prescripteurs et aux pharmaciens et internes en pharmacie dans la plaquette sur la recherche de déficit en DPD qui leur sera transmise, ainsi que dans le diaporama qui sera présenté en hôpital de jour.

3 - Réévaluation de la dose à partir du deuxième cycle chez les patients déficitaires partiels en DPD

Selon les recommandations HAS-INCa et GPCO-Unicancer, RNPGx, la réduction de dose doit être réévaluée dès le deuxième cycle chez les patients déficitaires partiels en DPD, selon la tolérance du traitement, et éventuellement le suivi pharmacologique lorsqu'il est disponible.

Parmi les 32 patients déficitaires partiels en DPD ayant bénéficié d'une réduction de dose au premier cycle, 24 ont reçu un second cycle : la dose a été modifiée pour 12 patients (11 augmentations de dose et une réduction de dose), et le traitement a été poursuivi à la même posologie pour 12 patients.

Concernant les patients traités par 5-FU, 17 ont reçu un deuxième cycle, et la posologie n'a pas été modifiée pour 10 patients, alors que seul un patient a présenté une toxicité de grade supérieur ou égal à 3 (neutropénie de grade 4). Les modifications de dose ou poursuite à la même dose ne semblent pas dépendantes du statut médecin sénior ou interne en médecine :

- 4 augmentations de dose ont été réalisées par un médecin sénior, et 4 par un interne en médecine
- 6 poursuites à la même posologie ont été prescrites par un médecin sénior et 3 par un interne en médecine

Sur l'ensemble des cycles administrés à ces 17 patients, le traitement a été administré pleine dose après augmentation progressive des doses pour 3 patients. La posologie a été augmentée de 50% de réduction de dose à 25 à 30% de réduction de dose pour 8 patients : aucun de ces patients n'a présenté de toxicité de grade supérieur ou égale à 3. L'ensemble des cycles a été administré avec 50% de réduction de dose pour 6 patients : un seul patient a présenté une toxicité de grade supérieur ou égal à 3. La posologie de 5-FU n'a jamais été re-diminuée après une augmentation.

Au total, la dose a été augmentée pour 6 patients au-delà du deuxième cycle : 4 prescriptions ont été faites par un médecin sénior et 2 par un interne en médecine. Le statut du prescripteur ne semble donc pas avoir d'impact sur l'augmentation ou non de la posologie.

Pour les patients traités par capécitabine, 7 ont bénéficié d'un deuxième cycle. La posologie a été modifiée pour 5 patients, et poursuivie à l'identique pour 2 patientes : une patiente avait bien toléré le premier cycle, et la deuxième patiente avait présenté des vomissements et une anémie de grade 1, ainsi qu'une hyperthermie. Sur l'ensemble des cycles pour ces 7 patients, on retrouve 5 augmentations de dose et 5 diminutions de dose. Toutes les prescriptions de capécitabine ont été faites par un médecin sénior.

Les modifications de posologie semblent plus fréquentes chez les patients traités par capécitabine que chez les patients traités par 5-FU. Cela peut en partie s'expliquer par le fait que les patients traités par capécitabine sont toujours suivis par le même médecin, leur oncologue référent, une fois le traitement débuté, ce qui facilite la réévaluation de la posologie. Les patients traités par 5-FU sont vus avant chaque administration en hôpital de jour par un médecin sénior ou un interne en médecine, qui peut être différent à chaque consultation.

De plus, le motif de réduction de dose du 5-FU sur le logiciel Chimio® ne spécifie pas qu'il s'agit d'une réduction de dose due à un déficit partiel en DPD. Cela n'est pas toujours précisé non plus dans le compte-rendu de consultation. Un motif de réduction de dose « uracilémie ≥ 16 » va donc être créé dans le logiciel Chimio® pour que le prescripteur soit bien informé que la réduction de dose est due au fait que le patient est déficitaire partiel en DPD, ce qui sous-entend une réévaluation de la posologie à chaque cycle en cas de bonne tolérance du traitement. De plus cette recommandation sera également rappelée en commentaire dans chacun des protocoles contenant du 5-FU sur le logiciel Chimio®.

La réduction de dose au premier cycle a été faite après intervention pharmaceutique pour 3 patients sur 33. La dose a été réévaluée au-delà du deuxième cycle pour 2 patients après intervention pharmaceutique également. Il est donc important de sensibiliser l'équipe pharmaceutique sur ces différents points.

Ces recommandations seront également reprises dans la plaquette d'information qui sera transmise à l'ensemble des prescripteurs et des pharmaciens et internes en pharmacie du Centre François Baclesse, ainsi que dans le diaporama qui sera présenté à l'équipe de l'hôpital de jour.

4 - Dosages multiples de l'uracilémie chez un même patient

Au moins deux dosages de l'uracilémie ont été réalisés chez un même patient pour 47 patients. Il s'agissait de deux uracilémies dosées avant traitement pour 36 patients, et d'un dosage réalisé en pré-thérapeutique et le second après un traitement par fluoropyrimidines pour 11 patients.

4.1 - Deux dosages réalisés avant traitement par fluoropyrimidines

Un dosage de l'uracilémie a été réalisé à deux reprises, à des temps différents, pour 36 patients.

Les mutations du gène *DPYD* responsables d'une diminution de l'activité de la DPD ne sont pas documentées comme étant des mutations acquises, il n'est donc pas nécessaire de re-doser l'uracilémie lorsqu'un dosage a déjà été effectué, même plusieurs mois ou années avant l'administration de fluoropyrimidines. De même, lorsqu'un patient a déjà reçu un traitement par fluoropyrimidines, sans présenter de toxicités sévères (supérieures ou égales à un grade 3), l'uracilémie n'est pas dosée lorsqu'un nouveau traitement par ces molécules est mis en place. Des cas de patientes traitées initialement par fluoropyrimidines à faible dose, sans avoir présenté de toxicités sévères, puis qui ont présenté ultérieurement des toxicités sévères sous traitement par fluoropyrimidines à plus fortes doses sont décrits.

M. Maillard et ses collaborateurs ont rapporté le cas d'une patiente traitée par capécitabine à la posologie de 2000mg/m² dans le cadre d'un cancer du sein métastatique. La patiente avait été traitée 10 ans auparavant par un protocole FEC (protocole associant 5-FU, épirubicine, cyclophosphamide). Le 5-FU avait été administré à la dose de 500mg/m², la patiente n'avait pas présenté de toxicité sévère. Après le premier cycle de capécitabine, la patiente a été hospitalisée et le traitement a dû être interrompu en raison de diarrhées sévères ayant entraîné une hypokaliémie, de vomissements et d'un syndrome main-pied de grade 2. Une recherche de déficit en DPD a alors été effectuée par génotypage et par phénotypage, rapportant que la patiente était déficitaire partielle (mutation c.2846A> T hétérozygote et uracilémie à 35.7ng/mL). La patiente a poursuivi le traitement avec une réduction de dose de 50% (46).

Un autre cas a été décrit par C. Gbeto et ses collaborateurs : une patiente traitée par FEC n'a pas présenté de toxicité sévère lors du traitement, en dehors d'une mucite de grade 3, rapidement résolutive après traitement symptomatique. La patiente a ensuite été traitée par capécitabine et vinorelbine. Une semaine après le début du traitement, elle a présenté des toxicités sévères. Elle a été hospitalisée en soins intensifs, et est décédée. Un phénotypage a

ensuite été réalisé (sur des échantillons prélevés avant traitement) rapportant une uracilémié supérieure à 250ng/mL. La patiente présentait une mutation hétérozygote c.2846A> T (47).

Dans ces deux publications, les auteurs concluent à la nécessité de réaliser une recherche de déficit en DPD avant instauration de fluoropyrimidines à forte dose, lorsque les patients ont présenté des toxicités, même si elles n'ont pas mis en jeu le pronostic vital, sous traitement antérieur par fluoropyrimidines à plus faible dose.

Pour les 36 patients chez qui l'uracilémié a été dosée deux fois avant traitement au Centre François Baclesse, la variation moyenne entre deux dosages est de 4 ng/mL. Différents facteurs pourraient expliquer cette variation :

- Non-respect des conditions pré-analytiques
 - Impact de la prise de nourriture
 - Impact du rythme circadien
 - Problème d'identification du patient
-
- Non-respect des conditions pré-analytiques

Selon les recommandations de la HAS et de l'INCa, lors du dosage de l'uracilémié, les conditions pré-analytiques suivantes doivent être respectées suite au prélèvement sanguin :

- utilisation de tubes sans gel séparateur et avec anticoagulant pour réaliser le prélèvement (restriction des horaires de prélèvement non impérative)
- délai entre prélèvement et centrifugation de 1h30 si le prélèvement est conservé à température ambiante et de 4 heures s'il est placé à + 4°C
- centrifugation de préférence a + 4°C puis congélation immédiate du plasma obtenu
- transport devant respecter la chaîne du froid.

Lorsque l'uracilémié est prélevée, l'heure de prélèvement doit être tracée. A réception du prélèvement, le laboratoire s'assure qu'un délai de 1 heure 30 entre le prélèvement et la centrifugation est respecté.

Le bon respect des conditions pré-analytiques est vérifié au moment du dosage de l'uracilémié par le laboratoire extérieur, en dosant également le dihydrouracile. L'uracile est physiologiquement métabolisé en dihydrouracile par la DPD. Lors d'un déficit en DPD, le dosage sanguin de l'uracile est élevé et celui du dihydrouracile faible. Des concentrations d'uracile et de dihydrouracile toutes les deux élevées dans un même prélèvement suggèrent un

non-respect des conditions pré-analytiques. Dans ce cas, un nouveau prélèvement doit le plus souvent être effectué. Le laboratoire extérieur mentionne sur le résultat du prélèvement : « Uracile > 16 ng/mL, dihydrouracile > 200 ng/mL : à confirmer sur un second prélèvement. En effet, les concentrations élevées d'uracile et de dihydrouracile suggèrent un non-respect des conditions pré-analytiques, qui pourrait fausser le résultat. Vérifiez le bon respect des conditions pré-analytiques (centrifugation/décantation dans les 90 minutes suivant le prélèvement et congélation rapide du plasma ainsi obtenu), indispensables à la pertinence de l'uracilémie. Merci de bien remplir le bon de demande concernant l'heure de prélèvement, la température de stockage avant centrifugation, et l'heure de centrifugation/décantation et de congélation. » Aucun patient pour qui les données ont été collectées dans le cadre de cette évaluation des pratiques professionnelles n'était concerné par cette situation. Après consultation des biologistes du laboratoire du Centre François Baclesse, il a été rapporté que cette situation n'était que très rarement rencontrée.

- Impact de la prise de nourriture

Selon une étude réalisée par L. M Henricks et ses collaborateurs chez 16 volontaires sains, la prise de nourriture a un impact sur la valeur de l'uracilémie. L'uracilémie a été prélevée à jeun et 4 heures 30 après la prise d'un repas : la valeur de l'uracilémie était significativement plus élevée à jeun (12,6 +/- 3,4ng/mL à jeun *versus* 9,4 +/- 2,6 ng/mL 4 heures 30 après un repas) (48).

Au Centre François Baclesse, les prélèvements réalisés en vue de doser l'uracilémie peuvent être prélevés indépendamment à jeun ou après la prise d'un repas. Selon les recommandations de la HAS et de l'INCa, la « restriction des horaires de prélèvement [est] non impérative ».

- Impact du rythme circadien

Un dosage de l'uracilémie a été réalisé toutes les 4 heures chez 23 volontaires sains par B. A. W. Jacobs et ses collaborateurs. Des variations sont observées au cours des 24 heures (49).

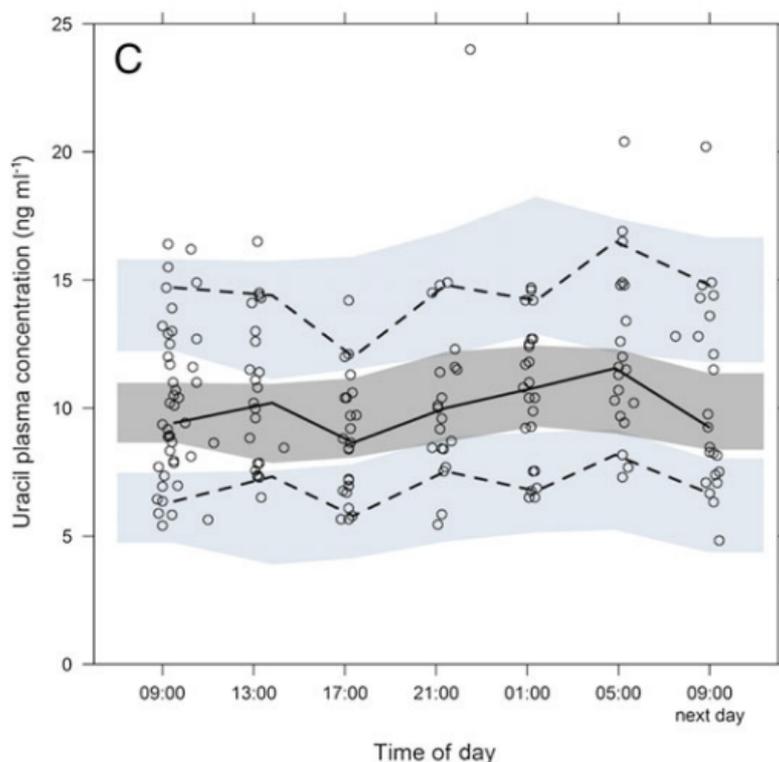


Figure 32 : Dosage de l'uracilémie en fonction du temps chez des volontaires sains (B.A.W. Jacobs et al. Pronounced between-subject and circadian variability in thymidylate synthase and dihydropyrimidine déshydrogénase enzyme activity in human volunteers, British Journal of Clinical Pharmacology, sept 2016)

Pour les patients ayant bénéficié de deux dosages de l'uracilémie avant de débuter un traitement par fluoropyrimidines au Centre François Baclesse, les heures de prélèvement sont disponibles en annexe 4.

- Problème d'identification du patient

Un écart important entre deux mesures de l'uracilémie chez un même patient pourrait également être expliqué par l'attribution du résultat du dosage de l'uracilémie à un mauvais patient. L'identitovigilance vise à éviter ces erreurs. Elle est définie par le Ministère de la Santé comme « l'ensemble des mesures mises en œuvre pour fiabiliser l'identification de l'utilisateur afin de sécuriser ses données de santé, à toutes les étapes de sa prise en charge » (50).

Au total, parmi les patients qui ont bénéficié de deux dosages de l'uracilémie au Centre François Baclesse, l'une des valeurs est en-dessous du seuil des 16 ng/mL et l'autre au-dessus pour 4 patients (soit 11,4% des patients), ce qui entraîne une différence majeure dans la prise en charge thérapeutique.

4.2 - Second dosage de l'uracilémie réalisé après traitement par fluoropyrimidines

Un second dosage après administration de fluoropyrimidines a été réalisé pour 11 patients qui avait déjà bénéficié d'un dosage de l'uracilémie en pré-thérapeutique. Cela a concerné 8 patients traités par capécitabine et 3 patients traités par 5-FU. Pour 6 patients, la raison du second dosage est expliquée dans le dossier patient informatisé comme un contrôle de l'uracilémie pour une suspicion de déficit en DPD après la survenue de toxicités sévères sous fluoropyrimidines, alors que l'uracilémie pré-thérapeutique était inférieure à 16 ng/mL.

Le délai entre la dernière administration de fluoropyrimidines et la mesure de l'uracilémie varie de 0 à 30 jours. L'uracilémie est augmentée après la prise de fluoropyrimidines par rapport à l'uracilémie pré-thérapeutique pour 6 patients : le délai entre la dernière administration de fluoropyrimidines et la mesure de l'uracilémie pour ces patients était de 0 à 10 jours. L'uracilémie après administration de fluoropyrimidines est diminuée pour 5 patients : il s'agit d'une mesure de l'uracilémie 0 jour, 14 jours, 15 jours, et 30 jours après la dernière prise de capécitabine, et 19 jours après la dernière administration de 5-FU. Cependant, l'observance des patients ne peut pas être vérifiée en ce qui concerne la capécitabine.

F. Thomas et ses collaborateurs ont décrit dans une étude publiée en 2019 une augmentation de l'uracilémie lorsqu'elle est dosée à proximité de l'administration de capécitabine ou de 5-FU. Cela concernait 13 patients traités par 5-FU et 4 patients traités par capécitabine. L'équipe a montré une augmentation de la valeur de l'uracilémie entre l'uracilémie dosée avant traitement, et l'uracilémie dosée après administration de 5-FU de 452% (+16% à +1470%). Concernant la capécitabine, ils ont montré une augmentation de l'uracilémie après prise de capécitabine de 200% (+64% à +1470%). Le délai entre l'arrêt de la capécitabine ou la dernière administration de 5-FU et le dosage de l'uracilémie n'est pas renseigné (51).

Une augmentation de l'uracilémie est logiquement attendue immédiatement après administration de fluoropyrimidines. La pertinence d'un second dosage dans le contexte peut donc être discutée, car le résultat sera difficilement interprétable.

Le 5-FU et la capécitabine lorsqu'elle est métabolisée en 5-FU ont une demie vie courtes (environ 6 minutes). Cependant, le délai à partir duquel la valeur de l'uracilémie retourne à son état de base n'est pas connu.

5 - Synthèse des axes d'amélioration proposés

Au total, afin d'améliorer les pratiques professionnelles concernant la recherche de déficit en DPD au Centre François Baclesse, une plaquette synthétique reprenant les différentes recommandations va être envoyée à l'ensemble des prescripteurs, ainsi qu'aux pharmaciens et internes en pharmacie du Centre François Baclesse, et un diaporama sera présenté à l'équipe d'hôpital de jour. Plusieurs rappels vont être effectués sur :

- l'obligation de doser l'uracilémie chez tout patient qui va recevoir un traitement par fluoropyrimidines et qui n'a pas été antérieurement traité par ces molécules, sans présenter de toxicités de grade supérieur ou égal à 3
- la réduction de dose à effectuer au premier cycle pour les patients déficitaires partiels en DPD
- la réévaluation de la posologie de fluoropyrimidines à partir du deuxième cycle pour les patients déficitaires en DPD ayant bien toléré le traitement au premier cycle
- l'absence d'indication à un dosage de l'uracilémie pour les patients présentant des toxicités sous fluoropyrimidines.

Afin de diminuer le risque de perte d'information, le motif de réduction de dose « Uracilémie ≥ 16 ng/mL » va être créé sur Chimio®.

Les documents d'aide à l'analyse pharmaceutique seront aussi complétés afin d'intégrer l'ensemble de ces points.

Les résultats de cette évaluation des pratiques professionnelles seront présentés en Commission du Médicament et des Dispositifs Médicaux Stériles (COMEDIMS).

II – Toxicités sous fluoropyrimidines

1 - Patients déficitaires en DPD

Dans le cadre de la rédaction des recommandations sur la recherche de déficit en DPD réalisée par la HAS et l'INCa, une enquête a été menée auprès de 7 laboratoires français afin de connaître la répartition des valeurs de l'uracilémie chez les patients dosés.

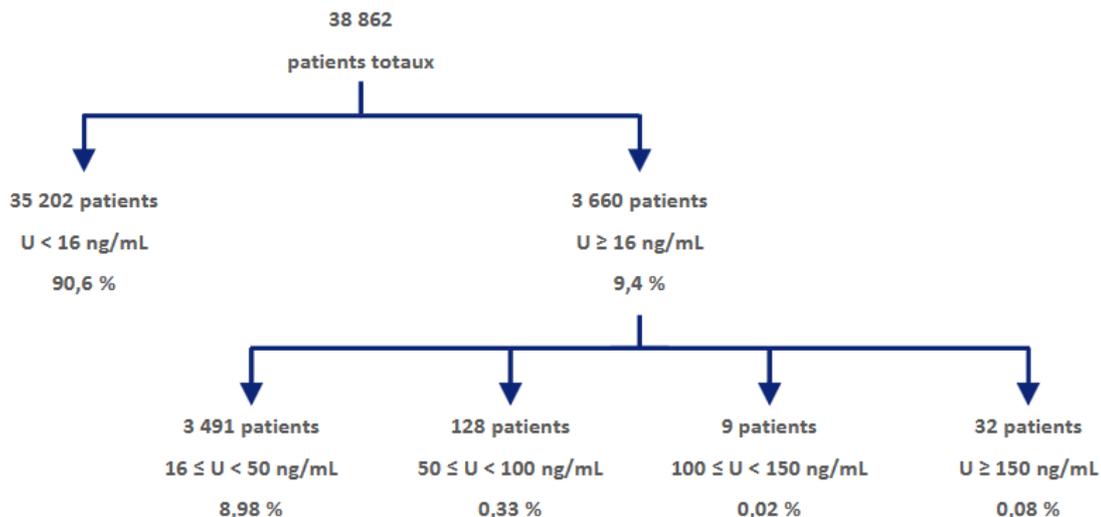


Figure 33 : Répartition des patients ayant bénéficié d'un dosage de l'uracilémie dans le cadre de l'enquête réalisée par la HAS et l'INCa (n = 38 862) (« Recherche d'un déficit en dihydropyrimidine déshydrogénase visant à prévenir certaines toxicités sévères sous traitement comportant des fluoropyrimidines », HAS-INCa, décembre 2018)

Parmi les 1169 patients dont l'uracilémie a été dosée au Centre François Baclesse entre janvier 2019 et mai 2021, 5,2% avaient une uracilémie supérieure ou égale à 16 ng/mL, soit près de 2 fois moins que le nombre de patients déficitaires partiels en DPD selon l'enquête réalisée par la HAS et l'INCa. Pour les patients déficitaires en DPD, la répartition des uracilémies est proche pour les patients de l'enquête de la HAS et de l'INCa et ceux du Centre François Baclesse.

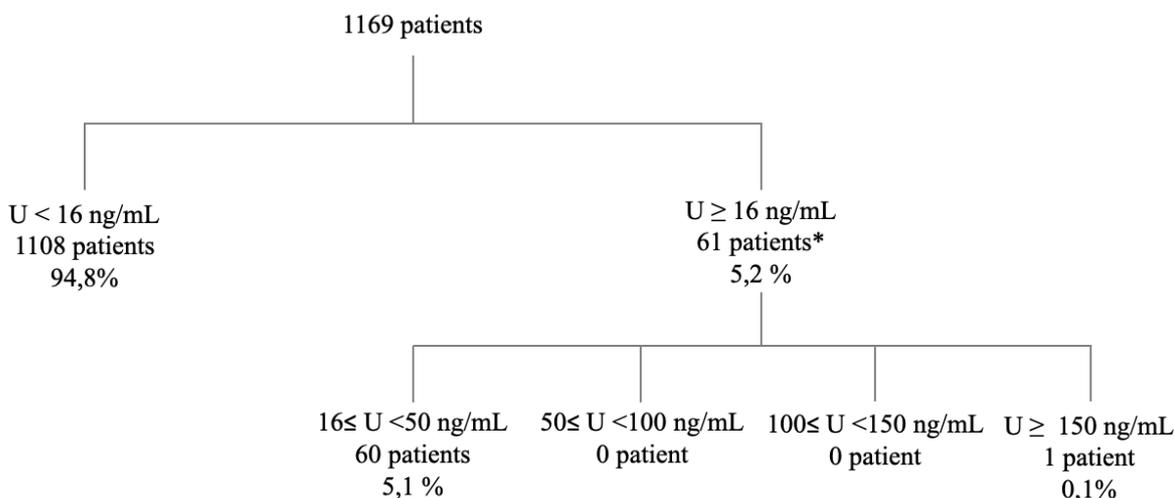


Figure 34 : Répartition des patients ayant bénéficié d'un dosage de l'uracilémie au Centre François Baclesse entre janvier 2019 et mai 2021 (n = 1169)

**Les deux patients pour qui une uracilémie supérieure ou égale à 16ng/mL a été dosée alors qu'un traitement par fluoropyrimidines était en cours, mais qui n'étaient pas déficitaires partiels initialement n'ont pas été pris en compte*

Selon les études, le taux de patients détectés déficitaires partiels en DPD varie entre 3% et 15%, ce qui est en accord avec les 5,2% de patients détectés déficitaires partiels au Centre François Baclesse. Le pourcentage de patients détectés déficitaires totaux en DPD selon la littérature est de 0,1 à 0,5% ; il est de 0,1% au CFB (5,23–25).

2 - Décès sous traitement par fluoropyrimidines chez les patients déficitaires en DPD

Les toxicités sous traitement par fluoropyrimidines conduisent au décès chez 0,1% à 2% des patients dans la population générale (1,10,25). L'ensemble de ces toxicités n'est pas dû à un déficit en DPD. Les toxicités dues à un déficit en DPD, sont précoces, et surviennent le plus souvent au cours du premier cycle selon une étude de M. Tsalic et ses collaborateurs (2). Selon les experts réunis par la HAS et l'INCa dans le cadre de l'élaboration des recommandations sur la recherche de déficit en DPD, ces toxicités surviennent généralement au cours des deux premiers cycles (10).

Au Centre François Baclesse, sur la période allant de janvier 2019 à mai 2021, 4 patients détectés déficitaires partiels en DPD sont décédés après le premier cycle de traitement. Les raisons du décès étaient les suivantes :

- infection à Sars-Cov 2
- pneumopathie d'inhalation et syndrome occlusif
- troubles confusionnels, asthénie intense (patiente traitée par capécitabine, déjà très altérée avant le début du traitement)
- saignement de la tumeur ayant entraîné une détresse respiratoire dans le cadre d'un cancer des VADS, avec anémie de grade 3, neutropénie de grade 3 et thrombopénie de grade 4.

Les uracilémies de ces 4 patients étaient respectivement de 20,6 ng/mL, 17,3 ng/mL, 21,5 ng/mL et 18,5 ng/mL. Ces 4 patients avaient bénéficié d'une réduction de dose au premier cycle (3 traitements par 5-FU ont été administrés avec 50% de réduction de dose et un traitement par capécitabine avec 60% de réduction de dose).

Les infections et l'hématotoxicité font partie des effets indésirables décrits dans le RCPr du 5-FU et de la capécitabine.

Il n'y a pas eu de décès de patient après le deuxième cycle de traitement, ni après une augmentation de la posologie de la fluoropyrimidine parmi les patients déficitaires partiels.

On retrouve dans la littérature des cas de décès précoces après administration de fluoropyrimidines, sans que la posologie ait été adaptée, chez des patients déficitaires partiels en DPD (détectés après l'administration de fluoropyrimidines). Par exemple, une patiente de 52 ans a été traitée par XELOX (oxaliplatine 130mg/m² à J1 et capécitabine 1000mg/m² de J1 à J14, avec reprise à J21) dans le cadre d'un hépatocarcinome multimétastatique. La patiente a été hospitalisée au cours du premier cycle, 9 jours après le début du traitement, pour une œsophagite de grade 4, une thrombopénie et une neutropénie de grade 4 et des rectorragies. Le traitement a été arrêté. La patiente est décédée 21 jours après sa première prise de capécitabine. Un génotypage réalisé a posteriori a montré la présence du variant 1896C>T (52).

3 - Toxicités de grade 3 et 4 chez les patients déficitaires en DPD

Dans un recueil effectué par J. Ciccolini et ses collaborateurs sur 615 patients traités par fluoropyrimidines, 80 patients (13%) ont présenté des toxicités sévères, dont 0,8% sont décédés. Lors du phénotypage, 71% de ces patients présentaient un déficit partiel en DPD. La précocité ou non d'apparition de ces toxicités n'est pas renseignée (53).

Au Centre François Baclesse, parmi les 33 patients déficitaires partiels traités par fluoropyrimidines :

- un patient a présenté une neutropénie de grade 4 après l'administration de son premier cycle de 5-FU avec 50% de réduction de dose (son uracilémie était de 16,5 ng/mL)
- un patient a présenté une neutropénie de grade 3 après l'administration de son deuxième cycle de 5-FU administré sans réduction de dose (son uracilémie était de 16 ng/mL, le compte-rendu du laboratoire mentionnait l'absence de déficit en DPD).

Aucun patient n'a présenté une toxicité de grade 3 ou 4 après une augmentation de la posologie de fluoropyrimidines.

Selon les études, la fréquence des toxicités sévères chez les patients traités par fluoropyrimidines varie entre 10 et 40% (1,2,4-6). Dans ces études, le caractère déficitaire partiel en DPD ou non n'est pas pris en compte, et il s'agit donc de traitements administrés sans réduction de dose.

Au Centre François Baclesse, 6% des patients déficitaires partiels ont présenté des toxicités de grade 3 et 4 ; cela concernait 3% des patients ayant bénéficié d'une réduction de dose. Il est difficile de comparer les données de la littérature à celles recueillies au Centre François Baclesse, car dans ces études, différents critères ne sont pas systématiquement renseignés :

- la précocité d'apparition des toxicités
- la réalisation d'un bolus pour les patients traités par 5-FU
- le caractère déficitaire partiel ou total en DPD des patients.

4 - Toxicités survenues chez les patients ayant une uracilémie supérieure à 20 ng/mL

Parmi les 33 patients déficitaires partiels en DPD, 10 avaient une uracilémie supérieure à 20 ng/mL.

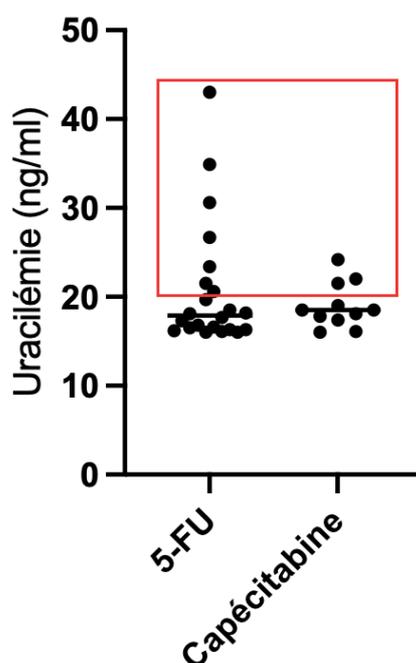


Figure 35 : Répartition des uracilémies des patients déficitaires partiels traités par fluoropyrimidines au Centre François Baclesse (entre janvier 2019 et mai 2021)

Afin d'évaluer l'augmentation ou non du risque de toxicités chez les patients déficitaires partiels ayant une uracilémie supérieure à 20ng/mL, les toxicités survenues dans ce groupe de patients ont été comparées aux toxicités survenues chez les patients ayant une uracilémie comprise entre 16 ng/mL et 20 ng/mL. Les toxicités sous fluoropyrimidines dues à un déficit en DPD étant précoces, seules les toxicités survenues dans les deux premiers cycles, ou

secondairement aux deux cycles suivant une augmentation de la posologie ont été prises en compte.

	Patients déficitaires partiels : 16ng/mL ≤ U < 20 ng/mL	Patients déficitaires partiels : U ≥ 20 ng/mL
Nombre de patients traités par FP	23	10
Toxicités de grade 3	2	0
Toxicités de grade 4	0	0
Décès après le premier cycle	2	2

Tableau 10 : Comparaison des toxicités après administration de fluoropyrimidines chez les patients déficitaires partiels en DPD ayant une uracilémie comprise entre 16 ng/mL et 20 ng/mL ou supérieure à 20 ng/mL

La comparaison de ces deux groupes de patients ne permet pas de mettre en évidence de différence dans la survenue de toxicités sévères lorsque la posologie de fluoropyrimidines a été adaptée. Cependant, le nombre de patients dans chaque groupe est faible.

5 - Autres facteurs pouvant expliquer des toxicités sous fluoropyrimidines

5.1 - Association à d'autres cytotoxiques

Le 5-FU est le plus souvent associé à d'autres cytotoxiques comme l'oxaliplatine et l'irinotécan. Ces deux dernières molécules sont plutôt associées à des toxicités tardives, contrairement aux toxicités induites par un déficit en DPD sous fluoropyrimidines qui sont généralement précoces (10). La capécitabine peut également être utilisée en association avec d'autres cytotoxiques comme l'oxaliplatine, ou bien avec la radiothérapie, qui peuvent également être responsables de toxicités.

Des facteurs génétiques peuvent expliquer une plus forte toxicité sous ces molécules qui peuvent être associées aux fluoropyrimidines. Par exemple, une mutation sur le gène *UGT1A1* (uridine diphosphate glucuronosyltransférase 1A1) est responsable d'une moindre activité de

l'enzyme UGT1A1 qui métabolise l'irinotécan en métabolite inactif, et par conséquent, engendre des toxicités telles que des diarrhées, et des neutropénies. Or, la recherche de mutation sur ce gène n'est pas systématiquement effectuée en routine.

Les toxicités relevées après traitement par combinaison de traitement ne sont donc pas nécessairement imputables aux fluoropyrimidines. Il n'est pas possible de distinguer l'imputabilité d'une molécule à un effet indésirable lorsque les effets indésirables sont non spécifiques (diarrhées, nausées, vomissements, hématotoxicité, etc) (54,55).

5.2 - Déficit en thymidylate synthétase

Le déficit en thymidylate synthétase pourrait également être impliqué dans une majoration des toxicités sous fluoropyrimidines. Un des métabolites du 5-FU, le 5-fluorodéoxyuridine 5'-monophosphate, se lie à la thymidylate synthétase, ce qui bloque la méthylation de l'uracile en thymine. Cela inhibe la synthèse de l'ADN. Une forte expression de la thymidylate synthétase est corrélée avec une bonne sensibilité au 5-FU (56). Des études suggèrent que des mutations sur le gène *TYMS* (codant pour la thymidylate synthétase) sont associées à une augmentation des toxicités après administration de 5-FU (57–59).

5.3 - Déficit en cytidine désaminase

Le cas d'une patiente de 19 ans, traitée par capécitabine pour un corticosurrénaalome a été décrit par C. Mercier et ses collaborateurs. Cette patiente a présenté une mucite de grade 4, des diarrhées, de la fièvre et une altération de l'état général, alors qu'elle n'était pas déficitaire en DPD. La patiente avait précédemment été traitée par 5-FU et avait bien toléré son traitement. L'activité de la cytidine désaminase a alors été mesurée : elle était augmentée de +180% par rapport aux valeurs usuelles. Cette enzyme est responsable du métabolisme de la capécitabine en 5-FU. Il est possible que la patiente ait présenté des toxicités car elle a été surexposée au 5-FU et à ses métabolites cytotoxiques par augmentation de l'activité de la cytidine désaminase (60).

5.4 - Polymorphisme du gène *MTHFR*

Le gène *MTHFR* code pour la méthyltétrahydrofolate réductase. Une étude réalisée par S. Afzal et ses collaborateurs sur deux cohortes de 161 et 340 patients atteints de cancer colorectaux a démontré que des mutations sur ce gène, entraînant une forte activité de la méthylène

tétrahydrofolate réductase, étaient associées à un taux de toxicité plus important lors de l'administration du 5-FU (61). C. Atasilp et ses collaborateurs suggèrent une hématotoxicité significativement plus importante chez les patients porteurs d'un polymorphisme du gène *MTHFR* (62).

5.5 - Mode d'administration des fluoropyrimidines

Dans les études rapportant les toxicités sous traitement comportant des fluoropyrimidines, l'administration ou non d'un bolus de 5-FU avant la perfusion continue n'est pas toujours renseignée. L'administration du bolus engendre une majoration des toxicités (63). Au Centre François Baclesse, la perfusion de 5-FU est administrée sans bolus préalable.

5.6 - Modifications post-transcriptionnelles du gène *DPYD*

Les modifications post-transcriptionnelles pourraient également impacter l'activité de la DPD. La méthylation du promoteur du gène *DPYD* est associée à une diminution de l'activité de la DPD (56,57).

5.7 - Caractéristiques physiopathologiques des patients

Les caractéristiques physiopathologiques des patients recevant des traitements comportant des fluoropyrimidines peuvent influencer la survenue de toxicités. L'âge supérieur à 70 ans et le sexe féminin ont été démontrés comme étant des facteurs de risques de développer des toxicités (8,63,66).

III – Conclusion

L'étude rétrospective réalisée au Centre François Baclesse dans le cadre de l'évaluation des pratiques professionnelles sur la recherche du déficit en DPD a mis en évidence un bon respect des recommandations de 2018 de la HAS et de l'INCa. Certains points peuvent être améliorés. Des mesures vont être mises en place en ce sens. Il serait intéressant d'évaluer à distance l'impact de ces mesures.

L'objectif de la recherche de déficit en DPD défini par la HAS et l'INCa est de diminuer la survenue de toxicités sévères chez les patients présentant un déficit en DPD, sans réduire l'efficacité du traitement. La méthode recommandée par les experts pour la recherche de déficit en DPD est le dosage de l'uracilémie. Au Centre François Baclesse, des écarts ont été observés

entre deux uracilémies dosées chez un même patient, sans que cela soit expliqué pour le moment.

L'impact des réductions de dose effectuées sur les fluoropyrimidines en vue de prévenir la survenue de toxicités sévères chez les patients présentant un déficit partiel en DPD reste difficile à évaluer. De nombreux facteurs autres que le déficit en DPD (association de la fluoropyrimidine à d'autres cytotoxiques, déficit en cytidine désaminase, etc.) peuvent expliquer la survenue de ces toxicités.

A l'échelle du Centre François Baclesse, l'application de réductions de dose sur les fluoropyrimidines conformément aux recommandations de la HAS et de l'INCa chez les patients présentant un déficit partiel en DPD semble réduire le risque de survenue de toxicités sévères. L'impact sur l'efficacité du traitement n'a pas pu être évalué. Il serait intéressant de confirmer ces résultats à plus grande échelle.

BIBLIOGRAPHIE

1. Knikman JE, Gelderblom H, Beijnen JH, Cats A, Guchelaar H, Henricks LM. Individualized Dosing of Fluoropyrimidine-Based Chemotherapy to Prevent Severe Fluoropyrimidine-Related Toxicity: What Are the Options? *Clin Pharmacol Ther.* mars 2021;109(3):591-604.
2. Tsalic M, Bar-Sela G, Beny A, Visel B, Haim N. Severe Toxicity Related to the 5-Fluorouracil/Leucovorin Combination (The Mayo Clinic Regimen): A Prospective Study in Colorectal Cancer Patients. *Am J Clin Oncol.* févr 2003;26(1):103-6.
3. Reigner B, Blesch K, Weidekamm E. Clinical Pharmacokinetics of Capecitabine: *Clin Pharmacokinet.* 2001;40(2):85-104.
4. Lunenburg CATC, Henricks LM, Guchelaar HJ, Swen JJ, Deenen MJ, Schellens JHM, et al. Prospective DPYD genotyping to reduce the risk of fluoropyrimidine-induced severe toxicity: Ready for prime time. *Eur J Cancer.* févr 2016;54:40-8.
5. Lorient MA, Ciccolini J, Thomas F, Barin-Le-Guellec C, Royer B, Milano G, et al. Dépistage du déficit en dihydropyrimidine déshydrogénase (DPD) et sécurisation des chimiothérapies à base de fluoropyrimidines : mise au point et recommandations nationales du GPCO-Unicancer et du RNPx. *Bull Cancer (Paris).* avr 2018;105(4):397-407.
6. Recherche de déficit en dihydropyrimidine déshydrogénase en vue de prévenir certaines toxicités sévères survenant sous traitement comportant des fluoropyrimidines. 2018 [cité 16 mars 2022]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2018-12/recherche_dun_deficit_en_dihydropyrimidine_deshydrogenase_visant_a_prevenir_certaines_toxicites_severes_associees_aux_traite.pdf
7. Rosmarin D, Palle C, Church D, Domingo E, Jones A, Johnstone E, et al. Genetic Markers of Toxicity From Capecitabine and Other Fluorouracil-Based Regimens: Investigation in the QUASAR2 Study, Systematic Review, and Meta-Analysis. *J Clin Oncol.* 1 avr 2014;32(10):1031-9.
8. Schwab M, Zanger UM, Marx C, Schaeffeler E, Klein K, Dippon J, et al. Role of Genetic and Nongenetic Factors for Fluorouracil Treatment-Related Severe Toxicity: A Prospective Clinical Trial by the German 5-FU Toxicity Study Group. *J Clin Oncol.* 1 mai 2008;26(13):2131-8.
9. Meulendijks D, Henricks LM, Sonke GS, Deenen MJ, Froehlich TK, Amstutz U, et al. Clinical relevance of DPYD variants c.1679T>G, c.1236G>A/HapB3, and c.1601G>A as predictors of severe fluoropyrimidine-associated toxicity: a systematic review and meta-analysis of individual patient data. *Lancet Oncol.* déc 2015;16(16):1639-50.

10. HAS INCa. Recherche de déficit en dihydropyrimidine déshydrogénase en vue de prévenir certaines toxicités sévères sous traitement comportant des fluoropyrimidines [Internet]. 2018 [cité 16 avr 2022]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/201812/recherche_dun_deficit_en_dihydropyrimidine_deshydrogenase_visant_a_prevenir_certaines_toxicites_severes_associees_aux_traite.pdf
11. Duschinsky R, Plevin E, Heidelberger C. THE SYNTHESIS OF 5-FLUOROPYRIMIDINES. *J Am Chem Soc.* août 1957;79(16):4559-60.
12. Panczyk M. Pharmacogenetics research on chemotherapy resistance in colorectal cancer over the last 20 years. *World J Gastroenterol.* 2014;20(29):9775.
13. Résumé des caractéristiques du produit du 5-FU [Internet]. [cité 20 févr 2022]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=64590923&typedoc=R>
14. ANSM. Résumé des caractéristiques du produit de la capécitabine [Internet]. [cité 20 févr 2022]. Disponible sur: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0216567.htm>
15. GPR. Adaptations posologiques du 5-FU chez l'insuffisant rénal selon le Guide de Prescription et Rein (GPR) [Internet]. [cité 16 août 2022]. Disponible sur: <http://sitegpr.com/fr/rein/analyse-dordonnance/>
16. GPR. Adaptations posologiques de la capécitabine chez l'insuffisant rénal selon le Guide de Prescription et Rein (GPR) [Internet]. [cité 16 août 2022]. Disponible sur: <http://sitegpr.com/fr/rein/analyse-dordonnance/>
17. Longley DB, Harkin DP, Johnston PG. 5-Fluorouracil: mechanisms of action and clinical strategies. *Nat Rev Cancer.* mai 2003;3(5):330-8.
18. Diasio RB, Harris BE. Clinical Pharmacology of 5-Fluorouracil: *Clin Pharmacokinet.* avr 1989;16(4):215-37.
19. van Kuilenburg AB, Haasjes J, Richel DJ, Zoetekouw L, Van Lenthe H, De Abreu RA, et al. Clinical implications of dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD) deficiency in patients with severe 5-fluorouracil-associated toxicity: identification of new mutations in the DPD gene. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res.* déc 2000;6(12):4705-12.
20. Common Terminology Criteria for Adverse Events [Internet]. avr 2022. Disponible sur: https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/docs/ctcae_v5_quick_reference_8.5x11.pdf
21. Ontario Health (Quality). DPYD Genotyping in Patients Who Have Planned Cancer Treatment With Fluoropyrimidines: A Health Technology Assessment. *Ont Health Technol Assess Ser.* 2021;21(14):1-186.

22. Meulendijks D, Henricks LM, Jacobs BAW, Aliev A, Deenen MJ, de Vries N, et al. Pretreatment serum uracil concentration as a predictor of severe and fatal fluoropyrimidine-associated toxicity. *Br J Cancer*. mai 2017;116(11):1415-24.
23. Wörmann B, Bokemeyer C, Burmeister T, Köhne CH, Schwab M, Arnold D, et al. Dihydropyrimidine Dehydrogenase Testing prior to Treatment with 5-Fluorouracil, Capecitabine, and Tegafur: A Consensus Paper. *Oncol Res Treat*. 2020;43(11):628-36.
24. Henricks LM, Lunenburg CA, Meulendijks D, Gelderblom H, Cats A, Swen JJ, et al. Translating *DPYD* genotype into DPD phenotype: using the *DPYD* gene activity score. *Pharmacogenomics*. juill 2015;16(11):1275-84.
25. Gamelin E, Boisdron-Celle M, Morel A. Dépistage des patients déficitaires en dihydropyrimidine déhydrogénase avant traitement par fluoropyrimidines. *Therapies*. mars 2007;62(2):99-103.
26. Ma WW, Saif MW, El-Rayes BF, Fakih MG, Cartwright TH, Posey JA, et al. Emergency use of uridine triacetate for the prevention and treatment of life-threatening 5-fluorouracil and capecitabine toxicity: Uridine Triacetate for 5-FU and Capecitabine. *Cancer*. 15 janv 2017;123(2):345-56.
27. Lampropoulou DI, Laschos K, Amylidi AL, Angelaki A, Soupos N, Boumpoucheropoulos S, et al. Fluoropyrimidine-induced toxicity and DPD deficiency : A case report of early onset, lethal capecitabine-induced toxicity and mini review of the literature. Uridine triacetate: Efficacy and safety as an antidote. Is it accessible outside USA? *J Oncol Pharm Pract*. avr 2020;26(3):747-53.
28. Zurayk M, Keung YK, Yu D, Hu EH. Successful use of uridine triacetate (Vistogard) three weeks after capecitabine in a patient with homozygous dihydropyrimidine dehydrogenase mutation: A case report and review of the literature. *J Oncol Pharm Pract*. janv 2019;25(1):234-8.
29. Morel A, Boisdron-Celle M, Fey L, Soulie P, Craipeau MC, Traore S, et al. Clinical relevance of different dihydropyrimidine dehydrogenase gene single nucleotide polymorphisms on 5-fluorouracil tolerance. *Mol Cancer Ther*. nov 2006;5(11):2895-904.
30. Hsiao HH, Lin SF. Pharmacogenetic Syndrome of Dihydropyrimidine Dehydrogenase Deficiency. *Curr Pharmacogenomics*. 1 mars 2007;5(1):31-8.
31. Etienne-Grimaldi MC, Boyer JC, Beroud C, Mbatchi L, van Kuilenburg A, Bobin-Dubigeon C, et al. New advances in *DPYD* genotype and risk of severe toxicity under capecitabine. Galli A, éditeur. *PLOS ONE*. 8 mai 2017;12(5):e0175998.
32. Offer SM, Fossum CC, Wegner NJ, Stuflesser AJ, Butterfield GL, Diasio RB. Comparative Functional Analysis of *DPYD* Variants of Potential Clinical Relevance to

- Dihydropyrimidine Dehydrogenase Activity. *Cancer Res.* 1 mai 2014;74(9):2545-54.
33. Boisdron-Celle M, Morel A, Gamelin E. Déficits en dihydropyrimidine déshydrogénase et toxicité aux fluoropyrimidines. *Ann Biol Clin (Paris)*. janv 2010;68(1):27-32.
 34. Deenen MJ, Meulendijks D, Cats A, Sechterberger MK, Severens JL, Boot H, et al. Upfront Genotyping of *DPYD* * 2A to Individualize Fluoropyrimidine Therapy: A Safety and Cost Analysis. *J Clin Oncol.* 20 janv 2016;34(3):227-34.
 35. Henricks LM, Opdam FL, Beijnen JH, Cats A, Schellens JHM. *DPYD* genotype-guided dose individualization to improve patient safety of fluoropyrimidine therapy: call for a drug label update. *Ann Oncol.* déc 2017;28(12):2915-22.
 36. Meulendijks D, Henricks LM, van Kuilenburg ABP, Jacobs BAW, Aliev A, Rozeman L, et al. Patients homozygous for *DPYD* c.1129-5923C>G/haplotype B3 have partial DPD deficiency and require a dose reduction when treated with fluoropyrimidines. *Cancer Chemother Pharmacol.* oct 2016;78(4):875-80.
 37. Lunenburg CATC, Henricks LM, Dreussi E, Peters FP, Fiocco M, Meulendijks D, et al. Standard fluoropyrimidine dosages in chemoradiation therapy result in an increased risk of severe toxicity in *DPYD* variant allele carriers. *Eur J Cancer.* nov 2018;104:210-8.
 38. Henricks LM, van Merendonk LN, Meulendijks D, Deenen MJ, Beijnen JH, de Boer A, et al. Effectiveness and safety of reduced-dose fluoropyrimidine therapy in patients carrying the *DPYD* *2A variant: A matched pair analysis: Matched pair analysis of *DPYD* *2A carriers. *Int J Cancer.* 1 mai 2019;144(9):2347-54.
 39. Kleinjan JP, Brinkman I, Bakema R, van Zanden JJ, van Rooijen JM. Tolerance-based capecitabine dose escalation after *DPYD* genotype-guided dosing in heterozygote *DPYD* variant carriers: a single-center observational study. *Anticancer Drugs.* avr 2019;30(4):410-5.
 40. Stavraka C, Pouptsis A, Okonta L, DeSouza K, Charlton P, Kapiris M, et al. Clinical implementation of pre-treatment *DPYD* genotyping in capecitabine-treated metastatic breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat.* juin 2019;175(2):511-7.
 41. Wigle TJ, Povitz BL, Medwid S, Teft WA, Legan RM, Lenehan J, et al. Impact of pretreatment dihydropyrimidine dehydrogenase genotype-guided fluoropyrimidine dosing on chemotherapy associated adverse events. *Clin Transl Sci.* juill 2021;14(4):1338-48.
 42. Henricks LM, Lunenburg CATC, de Man FM, Meulendijks D, Frederix GWJ, Kienhuis E, et al. *DPYD* genotype-guided dose individualisation of fluoropyrimidine therapy in patients with cancer: a prospective safety analysis. *Lancet Oncol.* nov 2018;19(11):1459-67.
 43. Robin T, Saint-Marcoux F, Toinon D, Tafzi N, Marquet P, El Balkhi S. Automatic quantification of uracil and dihydrouracil in plasma. *J Chromatogr B.* avr 2020;1142:122038.
 44. Boisdron-Celle M, Capitain O, Faroux R, Borg C, Metges JP, Galais MP, et al.

Prevention of 5-fluorouracil-induced early severe toxicity by pre-therapeutic dihydropyrimidine dehydrogenase deficiency screening: Assessment of a multiparametric approach. *Semin Oncol.* févr 2017;44(1):13-23.

45. Boisdron-Celle M, Remaud G, Traore S, Poirier AL, Gamelin L, Morel A, et al. 5-Fluorouracil-related severe toxicity: A comparison of different methods for the pretherapeutic detection of dihydropyrimidine dehydrogenase deficiency. *Cancer Lett.* mai 2007;249(2):271-82.

46. Maillard M, Eche-Gass A, Ung M, Brice A, Marsili S, Montastruc M, et al. Severe toxicity of capecitabine in a patient with DPD deficiency after a safe FEC-100 experience: why we should test DPD deficiency in all patients before high-dose fluoropyrimidines. *Cancer Chemother Pharmacol.* avr 2021;87(4):579-83.

47. Gbeto CC, Quaranta S, Mari R, Fanciullino R, Roche C, Nahon S, et al. Lethal toxicities after capecitabine intake in a previously 5-FU-treated patient: why dose matters with dihydropyrimidine dehydrogenase deficiency. *Pharmacogenomics.* août 2019;20(13):931-8.

48. Henricks LM, Jacobs BAW, Meulendijks D, Pluim D, van den Broek D, de Vries N, et al. Food-effect study on uracil and dihydrouracil plasma levels as marker for dihydropyrimidine dehydrogenase activity in human volunteers: Food effect-study on U and DHU levels. *Br J Clin Pharmacol.* déc 2018;84(12):2761-9.

49. Jacobs BAW, Deenen MJ, Pluim D, Hasselt JGC, Krähenbühl MD, Geel RMJM, et al. Pronounced between-subject and circadian variability in thymidylate synthase and dihydropyrimidine dehydrogenase enzyme activity in human volunteers. *Br J Clin Pharmacol.* sept 2016;82(3):706-16.

50. Ministère de la Santé et des Préventions. Définition de l'identitovigilance [Internet]. [cité 17 juin 2022]. Disponible sur: <https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/qualite-des-soins-et-pratiques/securite/securite-des-soins-securite-des-patients/article/identitovigilance>

51. Thomas F, Maillard M, Launay M, Tron C, Etienne-Grimaldi MC, Gautier-Veyret E, et al. Artificial increase of uracilemia during fluoropyrimidine treatment can lead to DPD deficiency misinterpretation. *Ann Oncol.* juin 2021;32(6):810-1.

52. Ciccolini J, Mercier C, Dahan L, Evrard A, Boyer JC, Richard K, et al. Toxic death-case after capecitabine + oxaliplatin (XELOX) administration: probable implication of dihydropyrimidine deshydrogenase deficiency. *Cancer Chemother Pharmacol.* août 2006;58(2):272-5.

53. Ciccolini J, Mercier C, Evrard A, Dahan L, Boyer JC, Duffaud F, et al. A Rapid and Inexpensive Method for Anticipating Severe Toxicity to Fluorouracil and Fluorouracil-based

Chemotherapy. *Ther Drug Monit.* oct 2006;28(5):678-85.

54. Takano M, Sugiyama T. UGT1A1 polymorphisms in cancer: impact on irinotecan treatment. *Pharmacogenomics Pers Med.* févr 2017;Volume10:61-8.
55. Falvella FS, Cheli S, Martinetti A, Mazzali C, Iacovelli R, Maggi C, et al. DPD and UGT1A1 deficiency in colorectal cancer patients receiving triplet chemotherapy with fluoropyrimidines, oxaliplatin and irinotecan: Pharmacogenetics for triplet chemotherapy. *Br J Clin Pharmacol.* sept 2015;80(3):581-8.
56. Torén W, Ansari D, Andersson B, Spelt L, Andersson R. Thymidylate synthase: a predictive biomarker in resected colorectal liver metastases receiving 5-FU treatment. *Future Oncol.* févr 2018;14(4):343-51.
57. Dean L, Kane M. Fluorouracil Therapy and DPYD Genotype. In: Pratt VM, Scott SA, Pirmohamed M, Esquivel B, Kane MS, Kattman BL, et al., éditeurs. *Medical Genetics Summaries* [Internet]. Bethesda (MD): National Center for Biotechnology Information (US); 2012 [cité 11 août 2022]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK395610/>
58. Lecomte T, Ferraz JM, Zinzindohoué F, Lorient MA, Tregouet DA, Landi B, et al. Thymidylate Synthase Gene Polymorphism Predicts Toxicity in Colorectal Cancer Patients Receiving 5-Fluorouracil-based Chemotherapy. *Clin Cancer Res.* 1 sept 2004;10(17):5880-8.
59. Baldeo C, Vishnu P, Mody K, Kasi PM. Uridine triacetate for severe 5-fluorouracil toxicity in a patient with thymidylate synthase gene variation: Potential pharmacogenomic implications. *SAGE Open Med Case Rep.* 1 janv 2018;6:2050313X1878640.
60. Mercier C, Dupuis C, Blesius A, Fanciullino R, Yang CG, Padovani L, et al. Early severe toxicities after capecitabine intake: possible implication of a cytidine deaminase extensive metabolizer profile. *Cancer Chemother Pharmacol.* mai 2009;63(6):1177-80.
61. Afzal S, Gusella M, Vainer B, Vogel UB, Andersen JT, Broedbaek K, et al. Combinations of Polymorphisms in Genes Involved in the 5-Fluorouracil Metabolism Pathway Are Associated with Gastrointestinal Toxicity in Chemotherapy-Treated Colorectal Cancer Patients. *Clin Cancer Res.* 1 juin 2011;17(11):3822-9.
62. Atasilp C, Lenavat R, Vanwong N, Chansriwong P, Sirachainan E, Reungwetwattana T, et al. Effects of polymorphisms in the MTHFR gene on 5-FU hematological toxicity and efficacy in Thai colorectal cancer patients. *Front Oncol.* 15 juill 2022;12:916650.
63. Macdonald JS. Toxicity of 5-fluorouracil. *Oncol Williston Park N.* juill 1999;13(7 Suppl 3):33-4.
64. Ezzeldin HH, Lee AM, Mattison LK, Diasio RB. Methylation of the *DPYD* Promoter: An Alternative Mechanism for Dihydropyrimidine Dehydrogenase Deficiency in Cancer Patients. *Clin Cancer Res.* 15 déc 2005;11(24):8699-705.

65. Yu J, McLeod HL. Methylation of the DPYD Promoter and Dihydropyrimidine Dehydrogenase Deficiency. *Clin Cancer Res.* 15 juin 2006;12(12):3864-3864.
66. Abdel-Rahman O, Karachiwala H. Impact of age on toxicity and efficacy of 5-FU-based combination chemotherapy among patients with metastatic colorectal cancer; a pooled analysis of five randomized trials. *Int J Colorectal Dis.* oct 2019;34(10):1741-7.

ANNEXES

Annexe 1 : grades des toxicités les plus fréquentes sous fluoropyrimidines selon l'échelle CTCAE

Toxicité	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
Anémie	Hémoglobine (Hb) < 10g/dL	8g/dL < Hb < 10g/dL	Hb < 8g/dL, indication à une transfusion	Mise en jeu du pronostic vital nécessitant une prise en charge en urgence	Décès
Neutropénie	PNN (polynucléaires neutrophiles) < 1500/mm ³	1000/mm ³ < PNN < 1500/mm ³	500/mm ³ < PNN < 1000/mm ³	PNN < 500/mm ³	-
Thrombopénie	Pq (plaquettes) < 75 000/mm ³	50 000/mm ³ < Pq < 75 000/mm ³	25 000/mm ³ < Pq < 50 000/mm ³	Pq < 25 000/mm ³	-
Diarrhées	Augmentation de moins de 4 du nombre de selles par jour par rapport à l'état initial	Augmentation de 4 à 6 du nombre de selles par jour par rapport à l'état initial	Augmentation de 7 ou plus du nombre de selles par jour par rapport à l'état initial ; incontinence, hospitalisation requise	Mise en jeu du pronostic vital nécessitant une prise en charge en urgence	Décès
Nausées	Perte d'appétit sans modification	Diminution des prises alimentaires, sans perte	Apport calorique oral et apport hydrique insuffisants, nécessité d'une sonde de	-	-

	des habitudes alimentaires	de poids significative, déshydratation ou malnutrition	nutrition entérale, d'une nutrition parentérale ou d'une hospitalisation		
Vomissements	1 à 2 épisodes (espacés de 5 min) en 24h	3 à 5 épisodes (espacés de 5 min) en 24h	≥ 6 épisodes (espacés de 5 min) en 24h, nécessité d'une sonde de nutrition entérale, d'une nutrition parentérale ou d'une hospitalisation	Mise en jeu du pronostic vital nécessitant une prise en charge en urgence	Décès
Syndrome d'érythrodysesthésie palmo-plantaire	Modifications légères de la peau ou dermatite légère sans douleur	Modifications cutanées avec douleur interférant avec les activités instrumentales de la vie quotidienne	Modifications cutanées sévères avec douleur interférant avec les activités élémentaires de la vie quotidienne	-	-

Annexe 2 : Valeurs des uracilémies prélevées chez un même patient (avant traitement par fluoropyrimidines)

Patient	Délai entre les deux dosages (j)	1^e dosage de l'U (ng/mL)	2^e dosage de l'U (ng/mL)	Différence entre les 2 dosages
Patient 1'	39	6,9	6,9	0
Patient 2'	21	8,4	8,4	0
Patient 3'	4	13	13	0

Patient 4'	29	4,3	4,2	0,1
Patient 5'	20	7,2	7,1	0,1
Patient 6'	21	7,2	7	0,2
Patient 7'	8	4,6	5,4	0,8
Patient 8'	33	6,3	7,1	0,8
Patient 9'	10	4,4	5,3	0,9
Patient 10'	16	10,6	11,5	0,9
Patient 11'	29	13	12,1	0,9
Patient 12'	42	6,5	5,5	1
Patient 13'	13	7,8	6,8	1
Patient 14'	527	5,7	7	1,3
Patient 15'	367	8,7	10,1	1,4
Patient 16'	8	6,8	8,5	1,7
Patient 17'	8	12,6	10,9	1,7
Patient 18'	5	5,8	4	1,8
Patient 19'	6	3,7	5,8	2,1
Patient 20'	257	7,1	9,2	2,1
Patient 21'	2	6,4	9,5	3,1*
Patient 22'	203	9,8	6,7	3,1
Patient 23'	29	16,7	19,8	3,1
Patient 24'	182	5,7	9,2	3,5
Patient 25'	234	7,6	11,1	3,5
Patient 26'	42	6,3	10,1	3,8
Patient 27'	7	13,2	9,4	3,8
Patient 28'	99	13,3	9,2	4,1
Patient 29'	70	8,7	13,5	4,8
Patient 30'	3	5,8	11,4	5,6
Patient 31'	12	7,9	13,6	5,7
Patient 32'	235	4,5	11,6	7,1
Patient 33'	353	24,2	15,9	8,3
Patient 34'	679	6,3	22,1	15,8
Patient 35'	178	25,7	7	18,7
Patient 36'	215	7,3	33,2	25,9

*Le patient 21' a également eu un dosage 32 jours après le premier dosage à 12,6 ng/mL

Annexe 3 : Valeurs des uracilémies prélevées en pré-thérapeutique et après traitement par fluoropyrimidines chez un même patient

	Uracilémie en pré-thérapeutique (ng/mL)	Uracilémie après traitement par fluoropyrimidines (ng/mL)	Délai après la dernière administration de fluoropyrimidines (jours)
Patient A	6,6	19,9	0
Patiente B	3,6	4	0
Patiente C	6,8	22,8	0*
Patiente D	13,3	15,7	2**
Patiente E	5,1	8,2	6
Patiente F	22	10,1	14
Patiente G	6,2	6,4	15
Patiente H	11,6	8,8	30
Patient I	9,5	9,3	9
Patient J	9,7	9,2	10
Patient K	14,4	22,8	19

*La patiente C a également bénéficié d'un 3^e dosage de l'uracilémie à 31,2ng/mL alors que le traitement par capécitabine était toujours en cours.

** Le patient D a également bénéficié d'un 3^e dosage de l'uracilémie à 19,4ng/mL 13 jours après la dernière prise de capécitabine.

Annexe 4 : Heures de prélèvements des uracilémies chez les patients ayant été prélevés deux fois avant traitement par fluoropyrimidines

Patient	1^e dosage de l'U (ng/mL)	Heure de prélèvement	2^e dosage de l'U (ng/mL)	Heure de prélèvement
Patient 1'	6,9	11h30	6,9	10h20
Patient 2'	8,4	11h55	8,4	10h45
Patient 3'	13	12h05	13	15h45
Patient 4'	4,3	11h00	4,2	11h25
Patient 5'	7,2	10h10	7,1	12h40
Patient 6'	7,2	12h40	7	16h30

Patient 7'	4,6	14h30	5,4	12h20
Patient 8'	6,3	11h00	7,1	13h55
Patient 9'	4,4	12h10	5,3	13h20
Patient 10'	10,6	13h10	11,5	11h35
Patient 11'	13	13h00	12,1	13h00
Patient 12'	6,5	11h00	5,5	15h00
Patient 13'	7,8	9h40	6,8	14h40
Patient 14'	5,7	9h30	7	15h40
Patient 15'	8,7	11h15	10,1	12h20
Patient 16'	6,8	10h45	8,5	10h30
Patient 17'	12,6	13h00	10,9	9h15
Patient 18'	5,8	14h00	4	13h00
Patient 19'	3,7	16h10	5,8	11h50
Patient 20'	7,1	11h00	9,2	13h10
Patient 21'	6,4	15h30	9,5	12h20*
Patient 22'	9,8	11h45	6,7	16h20
Patient 23'	16,7	9h35	19,8	16h00
Patient 24'	5,7	16h30	9,2	11h30
Patient 25'	7,6	13h10	11,1	9h20
Patient 26'	6,3	16h30	10,1	11h25
Patient 27'	13,2	12h25	9,4	9h00
Patient 28'	13,3	9h00	9,2	10h15
Patient 29'	8,7	14h10	13,5	7h45
Patient 30'	5,8	15h10	11,4	13h35
Patient 31'	7,9	15h00	13,6	12h50
Patient 32'	4,5	12h50	11,6	15h00
Patient 33'	24,2	12h35	15,9	11h55
Patient 34'	6,3	12h30	22,1	8h15
Patient 35'	25,7	13h40	7	16h15
Patient 36'	7,3	15h25	33,2	12h55

*Le patient 21' a bénéficié d'un 3^e dosage de l'uracilémie d'une valeur de 12,6 ng/mL qui a été prélevé à 10h00



UNIVERSITÉ
CAEN
NORMANDIE

U.F.R. Santé
Faculté des Sciences Pharmaceutiques

VU, LE PRESIDENT DU JURY

CAEN, LE

VU, LE DIRECTEUR DE LA FACULTE
DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

CAEN, LE

L'université n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses et mémoires. Ces opinions doivent être considérées comme propres à leurs auteurs.

TITRE

RECHERCHE DE DEFICIT EN DIHYDROPYRIMIDINE DESHYDROGENASE DANS LA PREVENTION DES TOXICITES SEVERES SOUS FLUOROPYRIMIDINES : EVALUATION DES PRATIQUES PROFESSIONNELLES AU CENTRE DE LUTTE CONTRE LE CANCER FRANCOIS BACLESSE (CFB)

Résumé

Les patients présentant un déficit en dihydropyrimidine déshydrogénase (DPD) sont plus à risque de développer des toxicités sévères au cours d'un traitement comportant des fluoropyrimidines. En 2018, la Haute Autorité de Santé et l'Institut National du Cancer ont publié des recommandations sur la recherche de ce déficit pour tout patient débutant un traitement par 5-fluorouracile ou capécitabine. L'application de ces recommandations au CFB a été évaluée en prenant en compte plusieurs critères, notamment la recherche d'un déficit en DPD avant l'instauration du traitement, l'adaptation de la posologie en cas de déficit partiel, et la réévaluation de la dose selon la tolérance à partir du 2e cycle. Ces critères ont respectivement été conformes à hauteur de 98,7%, 97%, et 58,3%. Entre janvier 2019 et mai 2021, 33 patients déficitaires partiels ont été traités par fluoropyrimidines au CFB. Parmi ces 33 patients, 2 ont développé des toxicités de grade 3 et 4, soit 6% des patients.

TITLE

DIHYDROPYRIMIDINE DESHYDROGENASE (DPD) DEFICIENCY SCREENING AND SEVERE TOXICITIES PREVENTION WITH FLUOROPYRIMIDINES-BASED TREATMENT : PROFESSIONAL PRACTICES EVALUATION AT FRANCOIS BACLESSE COMPREHENSIVE CANCER CENTER (FBC)

Summary

Patients with DPD deficiency of are more at risk of developing severe toxicities with fluoropyrimidine-based treatments. In 2018, the French National Agency for the Safety of Medicine and Health Products and National Cancer Institute published recommendations for DPD deficiency screening in patients scheduled to receive 5-fluorouracil or capecitabine-based treatment. The application of these recommendations at the FBC has been assessed taking into account different criteria, especially screening DPD deficiency before initiating fluoropyrimidine based-treatment, reducing the initial dose according to DPD status, considering dose increase at subsequent cycles depending on treatment tolerance. Compliance rate for these criteria were respectively 98,7%, 97%, and 58,3%. From January 2019 to May 2021, 33 patients diagnosed with partial deficiency were treated with fluoropyrimidine-based treatment at the FBC. Among these 33 patients, 2 suffered grade 3 and 4 toxicities (6% of the patients).

Mots-clés

Chimiothérapie - Toxicologie - Prise en charge personnalisée du patient - Pharmacie clinique