



Adaptation des traitements par fluoropyrimidines (5 Fluoro-uracile) : vers une médecine personnalisée

Les fluoropyrimidines sont des molécules très largement utilisées en cancérologie puisqu'elles entrent dans la composition de près de 60 % des protocoles de chimiothérapie, dans le traitement de nombreux cancers : colorectum, œsophage, estomac, sein, voies aérodigestives supérieures, pancréas. Elles sont non seulement utilisées en situation métastatique, mais également et de plus en plus souvent, en situation adjuvante, chez des patients traités pour une tumeur localisée, ayant un risque de rechute.

Ces molécules (le 5-fluoro-uracile (5-FU), mais aussi les promédicaments oraux : capécitabine-Xéroda®, ftorafur-UFT®), habituellement bien tolérées, sont parfois à l'origine de toxicités sévères, essentiellement digestives, hématopoïétiques et cutanéomuqueuses.

Les effets toxiques aigus très précoces des fluoropyrimidines sont dus pour une large part à la variabilité interindividuelle du métabolisme, dépendant principalement de l'activité de la dihydropyrimidine déshydrogénase (DPD), l'enzyme majeure

de leur catabolisme.

Cette variabilité inter-individuelle très importante n'est pas prise en compte à l'heure actuelle, ce qui fait courir au patient des risques importants de toxicité ou, a contrario, d'inefficacité thérapeutique.

De ce constat, découle une nouvelle approche, fondée sur une approche multiparamétrique (la pharmacogénétique, prenant en considération les polymorphismes du gène impliqués dans le métabolisme du 5-FU, l'indice de métabolisation (uracile, dihydrouracile), les caractéristiques physiologiques du patient) combinée à un suivi thérapeutique, afin d'éviter les effets toxiques sévères tout en s'assurant de l'efficacité thérapeutique.



1. Métabolisme du 5-FU

Il dépend essentiellement de l'activité d'une enzyme, la DPD, dont l'activité est caractérisée par une grande variabilité interindividuelle (jusqu'à un facteur 6).

Le 5-fluoro-uracile (5-FU) est éliminé principalement après métabolisation, essentiellement au niveau hépatique, mais aussi pulmonaire. Son élimination urinaire sous forme inchangée ne représente que 5 à 10 % de la dose administrée.

La DPD est l'enzyme initiale du métabolisme des pyrimidines. Ubiquitaire, elle est responsable du catabolisme de 85 % du 5-FU. La réaction métabolique initiale, faisant intervenir la DPD, est également l'étape majeure et limitante. Elle permet la réduction du 5-FU en 5-fluoro-5,6-dihydrouracile (FUH2) et est aussi responsable de la transformation des bases pyrimidiques naturelles (uracile et thymine) en leurs dérivés dihydrogénés. La deuxième étape du catabolisme fait intervenir une autre enzyme, la dihydropyrimidinase.

La DPD est soumise à un polymorphisme génétique, de transmission autosomique codominante. Ce polymorphisme est à l'origine de déficits enzymatiques majeurs (3 à 5 %), voire complets (0,2–0,5 %), pouvant générer des complications cliniques graves.

Le déficit enzymatique est multifactoriel ; les polymorphismes génétiques sont retrouvés chez 33% des patients faisant une toxicité grave d'emblée. La recherche du polymorphisme génétique repose essentiellement sur celle de single nucleotide polymorphism [SNP]), qui jouent un rôle potentiel dans la variabilité du métabolisme des fluoropyrimidines. Les autres facteurs responsables de la variabilité inter-patient de l'activité de la DPD sont mis en évidence par l'indice de métabolisation (quantification de l'uracile et du dihydrouracile endogènes) qui permet d'avoir un reflet de l'activité de l'enzyme.

2. Dépistage des patients déficitaires en DPD

Différentes approches ont été développées. Les méthodes de dépistage des patients déficitaires en activité DPD peuvent être classées en phénotypiques et génotypiques.

2.1 Approche phénotypique

Différents tests ont été évalués ; celui qui offre les meilleures performances combine les dosages plasmatiques préthérapeutiques du substrat naturel uracile endogène (U) et de son métabolite le dihydro-uracile (UH2). Les deux composés sont dosés dans le plasma par UPLC (*Ultra Performance liquid Chromatography*) avec détecteur UV avant traitement. Cette quantification permet de déterminer entre autres, l'indice de métabolisation (UH2/U).

2.2 Approche génotypique

Elle permet la détection de SNP sur le gène de la DPD ou de son promoteur. Là encore, différentes techniques sont disponibles : HPLC dénaturante, pyroséquençage, Restriction-length polymorphism (RFLP), ou technique PCR avec discrimination allélique.

Plus de 13 000 SNP ont été rapportés au niveau du gène de la DPD : la plupart sont silencieux, d'autres, une quinzaine, sont situés à des endroits majeurs pour l'activité de l'enzyme. La mutation délétère la plus étudiée (mais pas la plus fréquente : IVS14+1G>A) est localisée sur le site d'épissage près de l'exon 14. Il a été montré que l'activité de la protéine mutée était nulle chez les sujets homozygotes. À l'état hétérozygote, son activité est réduite de plus de la moitié par rapport à un sujet non muté, ce qui est suffisant pour induire une toxicité sévère au 5-FU. Les mutations les plus souvent retrouvées (par ordre de fréquence) sont :

- D949V - rs67376798 - exon 22 : 1,8 % ;
- IVS14+1G>A - DPYD*2 - rs3918290, intron 14 : 1,2 % ;

- I560S - DPYD*13 - rs55886062 - exon 13 : 0,3 % ;
- Del TCAT - DPYD*7 - exon 4 : 0,3 %.

2.3 Discussion

Actuellement, cette approche multiparamétrique (5FU^{ODPM TOX™}) de détection des patients déficitaires en DPD est la plus spécifique et la plus sensible. En effet, le phénotypage a une grande sensibilité mais une plus faible spécificité, tandis que le génotypage est doté d'une excellente spécificité, mais d'une sensibilité médiocre. Les deux approches, associées aux caractéristiques physiologiques et physiopathologiques du patient sont complémentaires et permettent, lorsqu'elles sont associées (approche multiparamétrique), de détecter 99 % des patients déficitaires en DPD. Ainsi, le dépistage des patients à haut risque de toxicité devient réalisable en pratique courante (résultats en 8 jours).

3. Suivi thérapeutique du 5-FU

Après injection intraveineuse directe de 5-FU, la concentration plasmatique, chez des métaboliseurs extensifs, diminue rapidement avec une demi-vie de 10 minutes. La fixation aux protéines plasmatiques est faible, de l'ordre de 10 %. De nombreux auteurs ont montré que le 5-FU avait une pharmacocinétique non linéaire et qu'il existait une importante variation interindividuelle avec notamment, un coefficient de variation interindividuel des concentrations à l'équilibre de 15 à 20 %. Ceci, associé à la très grande variabilité du métabolisme des fluoropyrimidines, fait que les concentrations plasmatiques de 5-FU mesurées chez les patients traités varient de manière importante.

Dans une étude randomisée publiée en 2008 dans *Journal of Clinical Oncology*, les auteurs ont montré que, pour une même dose calculée en fonction de la surface corporelle, 40 % des patients étaient sous-dosés (risque d'échappement thérapeutique) alors que 20 % étaient

surdosés (risque toxique).

Associée au dépistage préalable des déficits en DPD, une surveillance reposant sur des dosages plasmatiques de 5-FU peut être proposée aux patients pendant toute la durée de leur traitement, afin d'optimiser les protocoles thérapeutiques.

4. Applications en thérapeutique

Le dépistage des déficits en DPD ne se limite pas à un simple rendu de résultats : déficitaire ou non déficitaire. Le diagnostic de déficit, le plus souvent, ne contre-indique pas le traitement par fluoropyrimidines, mais impose une réduction de dose et surtout une surveillance pharmacocinétique. Le conseil thérapeutique est donc indispensable pour guider le clinicien vers la posologie de 5-FU adéquate.

Avec cette approche combinée de dépistage préthérapeutique de déficit en DPD et de surveillance pharmacocinétique en cas de déficit avéré, le pourcentage d'effets secondaires graves passe de 20 - 25 % à 0,6 %. Une étude médico-économique rétrospective présentée à l'ASCO GI en janvier 2012 a clairement démontré l'intérêt économique de ce dépistage.

5. Conclusion

Aujourd'hui, les progrès réalisés en pharmacologie permettent de proposer, sur une simple prise de sang, un dépistage préalable au traitement par fluoropyrimidines du déficit en DPD et un suivi thérapeutique pharmacocinétique.

Le dépistage préalable du déficit en DPD permet d'éviter les toxicités sévères en diminuant la posologie initiale ; le suivi thérapeutique au décours, permet de réajuster la posologie à la hausse en cas de concentrations plasmatiques insuffisantes. Des abaques sont désormais disponibles, combinant plusieurs paramètres liés au patient et au traitement, pour proposer des conseils thérapeutiques.

En pratique, une évaluation multiparamétrique de la toxicité des fluoropyrimidines est réalisée avant traitement (5-FU^{ODPM TOX™}) intégrant une approche phénotypique (dosages d'U et de UH2) et génotypique (recherche des 4 mutations les plus fréquentes du gène codant la DPD) ainsi que différents paramètres physiopathologiques (âge, poids, taille du patient, origine de la tumeur...). En cours de traitement par perfusion continue de 5-FU, des dosages de 5-FU sont réalisés (5-FU^{ODPM PROTOCOL™}), les résultats de ces dosages étant intégrés dans un calculateur reprenant les données du dépistage et permettant, selon le protocole thérapeutique, une interprétation des résultats et un conseil thérapeutique.

ODPM détient les licences exclusives des procédés 5FU^{ODPM TOX™} et 5FU^{ODPM PROTOCOL™} de la part de l'Institut de Cancérologie de l'Ouest – Université d'Angers.

Bibliographie

- Boisdron-Celle M, Morel A, Gamelin E. Dihydropyrimidine dehydrogenase deficiency and toxicity to fluoropyrimidine. *Ann Biol Clin (Paris)*. 2010 Jan-Feb;68(1):27-32.
- Boisdron-Celle M, Guérin-Meyer V, Capitain O. 5-Fluorouracile : MSI, pharmacocinétique, DPD, TYMS et MTHFR. In « Médecine personnalisée en cancérologie

digestive – vers un traitement à la carte » sous la direction de O. Bouchée et PL. Puig, Springer Verlag Ed, Paris, 2013.

- Gamelin E, Boisdron-Celle M, Delva R, Regimbeau C, Cailleux PE, Alleaume C, Maillat ML, Goudier MJ, Sire M, Person-Joly MC, Maigre M, Maillart P, Fety R, Burtin P, Lortholary A, Dumesnil Y, Picon L, Geslin J, Gesta P, Danquechin-Dorval E, Larra F, Robert J. Long-term weekly treatment of colorectal metastatic cancer with fluorouracil and leucovorin: results of a multicentric prospective trial of fluorouracil dosage optimization by pharmacokinetic monitoring in 152 patients. *J Clin Oncol*. 1998 Apr;16(4):1470-8.
- Gamelin E, Boisdron-Celle M, Guérin-Meyer V, Delva R, Lortholary A, Genevieve F, Larra F, Ifrah N, Robert J. Correlation between uracil and dihydrouracil plasma ratio, fluorouracil (5-FU) pharmacokinetic parameters, and tolerance in patients with advanced colorectal cancer: A potential interest for predicting 5-FU toxicity and determining optimal 5-FU dosage. *J Clin Oncol*. 1999 Apr;17(4):1105.
- Gamelin E, Delva R, Jacob J, Merrouche Y, Raoul JL, Pezet D, Dorval E, Piot G, Morel A, Boisdron-Celle M. Individual fluorouracil dose adjustment based on pharmacokinetic follow-up compared with conventional dosage: results of a multicenter randomized trial of patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol*. 2008 May 1;26(13):2099-105.
- Gamelin E, Boisdron-Celle M, Morel A. La dihydropyrimidine déshydrogénase (DPD). *Oncologie*. 2014 ;16 :96-102.
- Morel A, Boisdron-Celle M, Fey L, Lainé-Cessac P, Gamelin E. Identification of a novel mutation in the dihydropyrimidine dehydrogenase gene in a patient with a lethal outcome following 5-fluorouracil administration and the determination of its frequency in a population of 500 patients with colorectal carcinoma. *Clin Biochem*. 2007 Jan;40(1-2):11-7.
- Morel A, Boisdron-Celle M, Fey L, Soulie P, Craipeau MC, Traore S, Gamelin E. Clinical relevance of different dihydropyrimidine dehydrogenase gene single nucleotide polymorphisms on 5-fluorouracil tolerance. *Mol Cancer Ther*. 2006 Nov;5(11):2895-904.

