



# Le point sur...

## Fluoropyrimidines (5-FU / Xeloda®)

Prévention des toxicités  
et optimisation thérapeutique





Le laboratoire Eurofins Biomnis s'attache à offrir jour après jour les tests les plus innovants, permettant une prise en charge individualisée des patients. Le concept de « médecine personnalisée » est fondé sur le principe que tous les patients atteints d'une même maladie ne doivent pas tous recevoir le même schéma thérapeutique.

Ceci est particulièrement vrai en oncologie où les chimiothérapies proposées sont le plus souvent nécessaires, mais non dénuées d'effets toxiques. Les progrès réalisés ces dernières années en médecine personnalisée nous permettent aujourd'hui de proposer des tests capables de dépister les patients à haut risque de toxicité grave et d'adapter la posologie pour optimiser l'efficacité thérapeutique.

## Le 5-FU en cancérologie

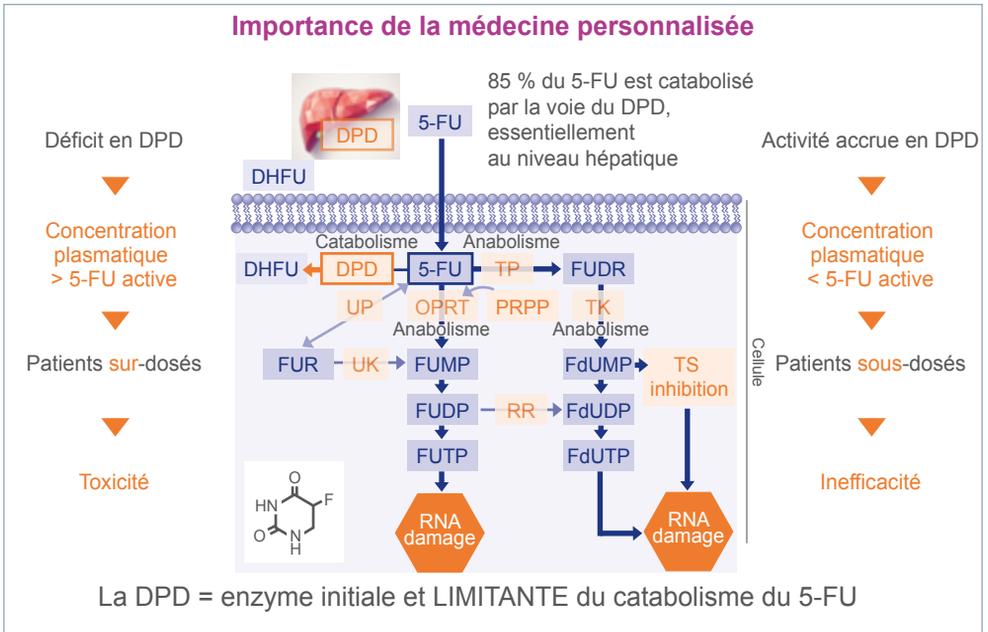
Le 5-fluoro-uracile (5-FU) et ses promédicaments oraux, notamment la capécitabine (Xeloda®), entrent dans la composition de près de 60 % des protocoles de chimiothérapie (cancers colorectaux, sein, pancréas, ORL).

Habituellement bien tolérées, ces molécules peuvent être à l'origine de toxicités sévères, essentiellement digestives, hématopoïétiques et cutanéomuqueuses.

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

**Un déficit majeur de l'activité de l'enzyme peut être à l'origine de toxicités sévères chez 20 à 25 % des patients traités et d'une toxicité polyviscérale mortelle pour 0,2 % d'entre eux.**

# Métabolisme du 5-FU



- La DPD est l'enzyme responsable de 85 % du catabolisme du 5-FU.
- Son activité est caractérisée par une grande variabilité interindividuelle.
- La DPD est soumise à des facteurs de variabilités (physiopathologiques et génétiques), à l'origine de déficits enzymatiques majeurs, voire complets, pouvant générer des complications cliniques graves.



## En pratique

Actuellement, il est possible dans la pratique clinique, d'associer un dépistage préalable du déficit en DPD et un suivi thérapeutique pharmacologique.

- ▶ **Dépistage préalable du déficit en DPD** : avant la première cure de chimiothérapie, détermine une contre-indication aux fluoropyrimidines (déficit complet) ou une réduction de la posologie initiale (déficit partiel) : test 5FU<sup>ODPMTox™</sup>
- ▶ **Suivi thérapeutique** : à chaque cure, permet de réajuster la posologie. Un algorithme intégrant les données pharmacogénétiques, pharmacologiques et physiopathologiques du patient permet d'adapter le traitement, de cure en cure, de façon personnalisée : test 5FU<sup>ODPM Protocol™</sup>

# Dépister les patients déficitaires en DPD : un enjeu majeur de santé publique (120 décès par an estimés en France)

## Approche multiparamétrique d'Eurofins Biomnis

L'approche multiparamétrique prend en considération :

- **Le génotypage** (recherche des 4 mutations délétères les plus fréquentes du gène codant la DPD) :
  - **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 %.**
- **Le phénotypage** (dosages d'U et de UH<sub>2</sub>)
  - Dosages plasmatiques pré-thérapeutiques de l'uracile endogène (U) et de son métabolite, le dihydro-uracile (UH<sub>2</sub>) ; calcul de l'indice de métabolisation de la DPD (UH<sub>2</sub>/U).
- **Les caractéristiques physiopathologiques** des patients (âge, poids, taille du patient, origine de la tumeur...)
- **Ces données, associées** à un dispositif médical de diagnostic *in vitro* marqué CE (algorithme éprouvé 5-FU<sup>ODPM Tox™</sup>), permettent :
  - ▶ **La prédiction des toxicités graves, grade III, IV : 96 %**
  - ▶ **La prédiction des toxicités létales : 100 %**



### Il est important de noter que :

- ▶ L'approche génétique, utilisée seule, est très spécifique mais peu sensible (33 %). Ce qui fait courir un risque de toxicité grave à 67 % des patients dépistés.
- ▶ L'approche phénotype utilisée seule, est plus sensible (84 %) mais pas suffisamment puisqu'il y aura un risque de toxicité grave pour 16 % des patients dépistés.
- ▶ Le meilleur résultat est obtenu avec l'approche multiparamétrique d'Eurofins Biomnis, capable de prédire 100 % des toxicités létales et 96 % des toxicités graves.

## Evaluation des toxicités aux fluoropyrimidines : 5-FU<sup>ODPM Tox™</sup>

### Avant le début des traitements, afin d'éviter les accidents toxiques sévères

- **Expérience sur plus de 20 000 patients : spécificité 96 %, sensibilité 96 %**
- La quasi totalité des toxicités graves voire mortelles ont pu être évitées.



#### En pratique

- ▶ 2 tubes héparinate de lithium (voir protocole associé réf. **K23-24P\***)
- ▶ **Délai de résultats : 4 jours ouvrés**
- ▶ En cas de risque de toxicité, les conseils thérapeutiques sont associés directement aux comptes rendus de résultats afin de vous aider à déterminer la dose à administrer lors de la 1<sup>e</sup> cure.

## Adaptation de doses du 5-FU : 5-FU<sup>ODPM Protocol™</sup>

### Tout au long du traitement, augmenter l'efficacité tout en réduisant les toxicités

- Dosage plasmatique du 5-FU avec prise en compte des résultats du 5-FU<sup>ODPM Tox™</sup>
- Permet une adaptation de la dose pour un maintien en zone thérapeutique de la concentration plasmatique en 5-FU
- **Expérience évaluée sur plus de 90 000 cures**



#### En pratique

- ▶ Prélèvement à réaliser entre la 16<sup>e</sup> et la 43<sup>e</sup> heure d'une perfusion de 46 h
- ▶ **Délai de résultat : 4 jours ouvrés**
- ▶ En cas de sous- ou de sur-dosage, les conseils thérapeutiques figurant sur les comptes rendus de résultats vous permettent d'adapter la dose à administrer à la prochaine cure.

## Avantages de l'approche multiparamétrique d'Eurofins Biomnis

5-FU<sup>ODPM Tox™</sup> - 5-FU<sup>ODPM Protocol™</sup> et logiciel **marqué CE** intègrent l'ensemble des données pharmacogénétiques, pharmacologiques et physiopathologiques

- ▶ **5FU<sup>ODPMTox™</sup> détecte 96 % des patients déficitaires partiels et 100 % des déficitaires totaux**
- Eviter des décès chez des patients «potentiellement guéris» (traitements adjuvants)
- Réaliser de réelles économies de santé : le dépistage systématique est moins onéreux que le traitement des toxicités
- Réaliser une adaptation des doses et établir un suivi thérapeutique
- Personnaliser le traitement pour une réponse optimale
- Améliorer la qualité de vie des patients pendant le traitement.



### Bibliographie

Boisdrón-Celle M, Gamelin E, Morel A. Suivi thérapeutique du 5-fluorouracile (5-FU). EMC Biologie médicale 2017 ;12 (2):1-7 [Article 90-45-0075-A].

Boisdrón-Celle M, Morel A, Gamelin E. Dihydropyrimidine dehydrogenase deficiency and toxicity to fluoropyrimidine. Ann Biol Clin (Paris). 2010 Jan-Feb;68(1):27-32.

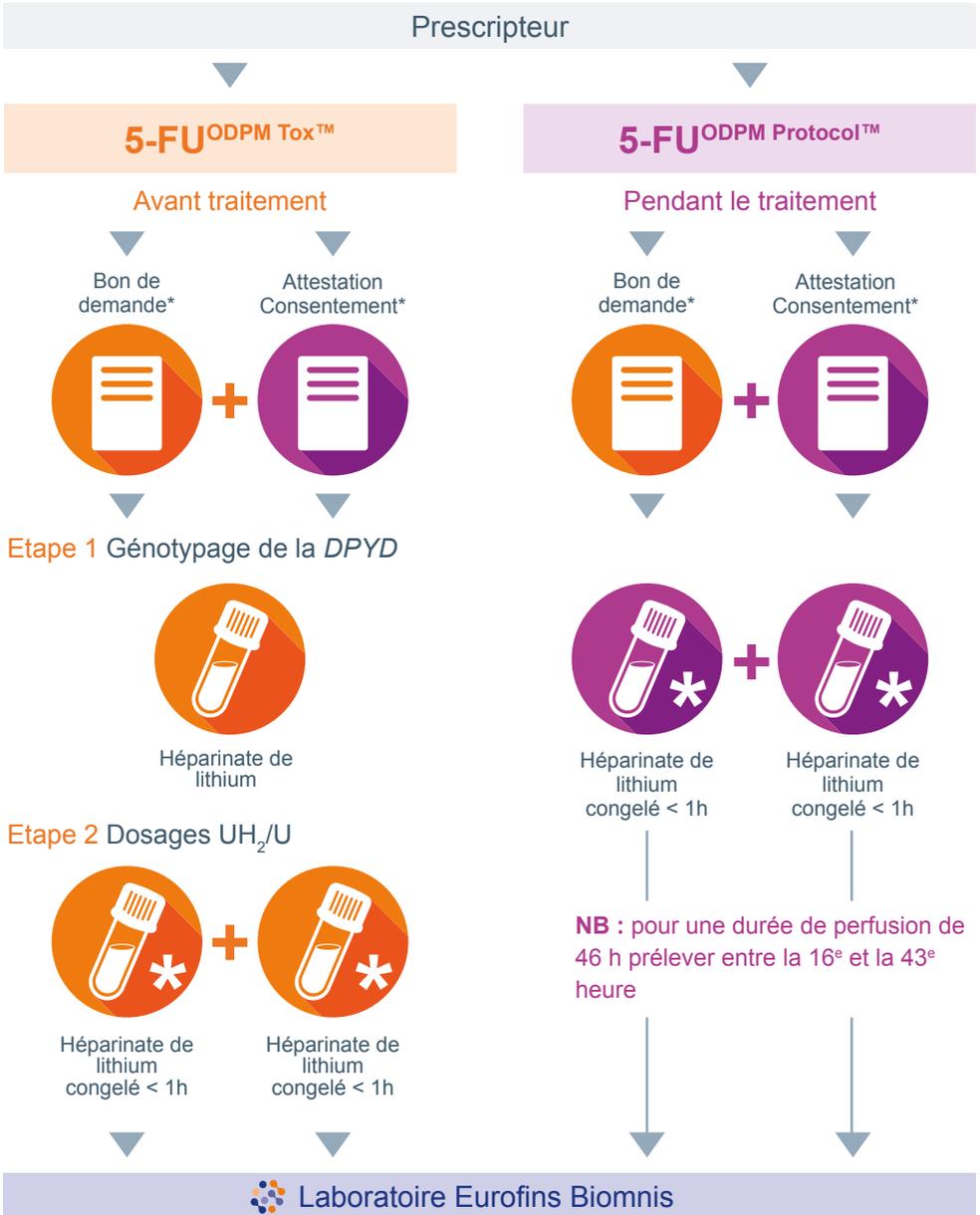
Gamelin E, Boisdrón-Celle M, Guérin-Meyer V, Delva R, Lortholary A, Genevieve F, Larra F, Ifrah N, Robert J. Correlation between uracil and dihydrouracil plasma ratio, fluorouracil (5-FU) pharmacokinetic parameters, and tolerance in patients with

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, Boisdrón-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.

Boisdrón-Celle M, Capitain O, Farou R et al. Asco Annual Meeting 2013 Abstract 3601. Prevention of 5-FU-induced health-threatening toxicity by pre-therapeutic DPD deficiency screening: Medical and economic assessment of a multiparametric approach.

## Prescription du test



\*Retrouvez tous les renseignements utiles ainsi que les documents associés sur [www.biomnis.com](http://www.biomnis.com) > Rubrique Examens > Codes analyse **5FUTO** (pour le test 5FU<sup>ODPM Tox™</sup>) et **5FUPR** (pour le test 5FU<sup>ODPM Protocol™</sup>)



## En résumé

### Dépistage pré-thérapeutique 5-FU<sup>ODPM Tox™</sup>

Éviter les toxicités sévères voire létales  
1 fois AVANT la 1<sup>ère</sup> cure

#### Déficit COMPLET en DPD

Éviter tous traitements avec  
floropyrimidines

#### Déficit PARTIEL en DPD

Proposition de **dose réduite** en  
5-FU sans réduction d'efficacité

#### Activité NORMALE en DPD

**Dose standard**  
pour la 1<sup>ère</sup> cure

### MONITORING PHARMACOCINETIQUE

5-FU<sup>ODPM Protocol™</sup>

1 prélèvement par cure

Adaptation de la dose selon la 5-FU plasmatique

- ▶ Optimisation de l'efficacité avec réduction voire augmentation de dose
- ▶ Amélioration de la qualité de vie des patients pendant le traitement
- ▶ Réduction des toxicités grade III-IV
- ▶ PAS de toxicité létale

## Des interlocuteurs dédiés

De la mise en œuvre du test jusqu'à l'interprétation des résultats

## Département de génétique et oncologie moléculaire

### Secrétariat

Lundi - Vendredi : 7h15 - 17h30  
Tél. 04 72 80 25 78 / Fax 04 72 80 25 79  
genetique-oncologique@biomnis.com

### Dr Nicole COUPRIE

Médecin Biologiste  
Tél. 04 72 80 10 04  
nicole.couprie@biomnis.com



Biomnis

### Eurofins Biomnis

17/19 avenue Tony Garnier  
BP 7322 - 69357 LYON Cedex 07 - FRANCE  
www.biomnis.com