

Table des matières

Partie I : Les fluoropyrimidines et leurs recommandations de sécurité d'emploi.....	20
1. Introduction :	21
2. Le 5-Fluorouracile :	22
2.1. Historique :	22
2.2. Pharmacodynamie :	23
2.3. Pharmacocinétique :	27
2.3.1. Absorption :	27
2.3.2. Distribution :	28
2.3.3. Métabolisation et élimination :	28
2.4. Non linéarité de la pharmacocinétique du 5FU :	29
2.5. Indications :	30
2.6. Effets indésirables :	30
2.6.1. Toxicité hématologique :	31
2.6.2. Toxicité digestive :	31
2.6.3. Toxicité cutanée :	31
2.6.4. Toxicité cardiaque et neurologique :	32
2.7. Principaux protocoles dans lesquels le 5FU est employé (41) :	34
2.7.1. Protocole LV5FU2 standard :	34
2.7.2. Protocole LV5FU2 simplifié :	35
2.7.3. Protocole FOLFOX :	36
2.7.4. Protocole FOLFIRI :	37
2.7.5. Protocole FOLFIRINOX :	37
2.7.6. Protocole FOLFOXIRI :	38
2.7.7. Protocole Mitomycine-C + 5FU :	39
2.7.8. Protocole FLOT : Docetaxel + oxaliplatine + Folate + 5FU	39
3. La capécitabine :	41
3.1. Historique :	41
3.2. Pharmacocinétique :	42
3.2.1. Absorption et anabolisme :	42
3.2.2. Distribution :	43
3.2.3. Métabolisme et élimination :	44
3.3. Indications :	46
3.4. Effets indésirables :	46
3.4.1. Toxicité cutanée :	46

3.4.2.	<i>Toxicité digestive :</i>	48
3.4.3.	<i>Toxicité cardiovasculaire :</i>	49
3.4.4.	<i>Toxicité neurologique :</i>	49
3.4.5.	<i>Toxicité hématologique :</i>	49
3.5.	Protocoles employant la capécitabine :	50
3.5.1.	<i>Capécitabine en monothérapie :</i>	50
3.5.2.	<i>Protocole XELOX :</i>	50
3.5.3.	<i>Protocole XELIRI :</i>	50
3.5.4.	<i>CAPTEM :</i>	51
3.5.5.	<i>Protocole CAP50 :</i>	51
4.	La dihydropyrimidine déshydrogénase (DPD) :	51
4.1.	Description de l'enzyme :	51
4.2.	Législation et recommandations autour de la DPD :	53
4.3.	Dépistage d'un déficit en DPD :	54
4.4.	Adaptation posologique en fonction des différents phénotypes :	56
Partie II : Regard sur les pratiques du CHU de Rouen par rapport à la législation et aux recommandations en vigueur		58
1.	Matériels et méthodes :	59
2.	Résultats :	60
2.1.	Description de la cohorte :	60
2.2.	Délai de rendu des résultats de l'uracilémie :	64
2.3.	Pratiques de prescription des fluoropyrimidines :	68
2.4.	Incidence des effets indésirables :	71
2.4.1.	<i>Incidence des effets indésirables sous 5FU et capécitabine, tous grades confondus, pour l'intégralité de la cohorte :</i>	71
2.4.2.	<i>Incidence chez les extensifs limites (tous grades confondus) :</i>	72
2.4.3.	<i>Incidence des effets indésirables chez les déficitaires partiels :</i>	74
2.4.4.	<i>Comparaison des incidences des effets indésirables les plus sévères :</i>	76
2.4.5.	<i>Comparaison des effets indésirables (tous grades confondus) selon l'adaptation posologique :</i>	77
3.	Discussion :	79
4.	Conclusion :	86
5.	Annexes :	87
6.	Bibliographie :	100
7.	Serment de Galien :	110

Liste des figures :

Figure 1 : Comparaison structurale entre l'uracile, le 5-Fluorouracile, la Thymine, d'après Diasio et Harris.....	23
Figure 2 : Voie anabolique du 5FU d'après Aparicio T. et Al.....	24
Figure 3 : Complexe ternaire Thymidylate synthétase – FdUMP - N5,N10-Méthylènetétrahydrofolate d'après Diasio et Harris.....	25
Figure 4 : Cibles des différents métabolites du 5FU	27
Figure 5 : Toxicité mitochondriale du 5FU, médié par ces catabolites, d'après Depetris et al	33
Figure 6 : Liste non exhaustive des protocoles contenant du 5FU en oncologie digestive	40
Figure 7 : Molécule de capécitabine	42
Figure 8 : Voie d'activation de la capécitabine d'après Walko et Al.....	43
Figure 9 : Anabolisme et catabolisme de la capécitabine d'après Reigner et Al.....	45
Figure 10 : Réaction de réduction des pyrimidines catalysée par la DPD, d'après Omura et al	52
Figure 11 : Score d'activité de chaque variant et score total permettant la prédiction du phénotype des patients, d'après Loriot et al.....	56
Figure 12 : Adaptation posologique recommandée en fonction du phénotype, d'après Loriot et al.....	57
Figure 13 : Fréquence des différents types de cancer digestifs au sein de la cohorte.....	61
Figure 14 : Fréquence de prescriptions des différents protocoles à base de 5FU.....	62
Figure 15 : Fréquence de prescriptions des différents protocoles à base de capécitabine.....	63
Figure 16 : Répartition des différents phénotypes au sein de la cohorte.....	64
Figure 17 : Nombre de patients ayant une uracilémie disponible avant ou après initiation de traitement.....	66
Figure 18 : Nombre et proportion de patients ayant un commentaire indiquant le phénotype dans le logiciel CHIMIO®.....	67
Figure 19 : Nombre et proportion de patients ayant l'indicateur physiologique renseigné dans le logiciel CHIMIO®.....	67

Figure 20 : Comparaison des posologies moyennes en fluoropyrimidines à l'initiation entre les différents phénotypes.....	69
Figure 21 : Distribution des posologies en fluoropyrimidines à l'initiation chez les déficitaires partiels.....	70
Figure 22 : Comparaison des incidences des différents effets indésirables entre la cohorte générale et les extensifs limites.....	72
Figure 23 : Comparaison entre les incidences des différents effets indésirables entre les déficitaires partiels et la cohorte générale.....	73
Figure 24 : Distribution des posologies en fluoropyrimidines chez les patients en surdosage selon les recommandations des pharmacologues.....	74
Figure 25 : Incidence des différents effets indésirables (tous grades confondus) chez les déficitaires partiels recevant une dose réduite ou une pleine dose.....	75
Figure 26 : Comparaison entre les incidences des différents effets indésirables entre les déficitaires partiels et la cohorte générale	76
Figure 27 : Incidence des différents effets indésirables (tous grades confondus) chez les déficitaires partiels recevant une dose réduite ou une pleine dose.....	78
Figure 28 : Distribution des posologies en fluoropyrimidines chez les patients en surdosage selon les recommandations des pharmacologues.....	83

Liste des annexes :

Annexe 1 : Proposition de résolution tendant à la création d'une commission d'enquête sur le scandale sanitaire lié au 5-Fluorouracile	87
Annexe 2 : note d'information N°DGS/PP2/DGOS/PF2/PF4 du 19 mars 2019	91

*Partie I : Les fluoropyrimidines et
leurs recommandations de
sécurité d'emploi*

1. Introduction :

Les fluoropyrimidines sont des antinéoplasiques utilisés dans les cancers digestifs, gynécologiques et ORL. Ces molécules sont la pierre angulaire du traitement des néoplasies digestives.

Comme tout anticancéreux, ces médicaments sont à marge thérapeutique étroite, et des effets indésirables surviennent fréquemment. Ces toxicités sont liées à la lyse des cellules médiées par ces molécules.

Les fluoropyrimidines sont métabolisés par une série de réactions enzymatiques conduisant à des catabolites dénués d'effet thérapeutiques. La 1^{ère} enzyme de ce catabolisme est la dihydropyrimidine déshydrogénase (DPD) (1), cette enzyme est l'enzyme limitante du catabolisme de ces anticancéreux. Des mutations vont altérer le fonctionnement de cette enzyme et provoquer une accumulation de 5-Fluorouracile. Cette accumulation va induire des effets indésirables sévères voire potentiellement létales en fonction de la profondeur du déficit et de la posologie administrée.

En raison de ces décès imputables au fluorouracile et à ce déficit enzymatique, il a été dans un premier temps, recommander de doser l'uracilémie, qui est corrélé au fonctionnement de la DPD (Annexe 1).

Les pratiques des prescripteurs vis-à-vis de l'uracilémie, étant hétérogènes, la réalisation d'une uracilémie chez tout patient devant commencer un traitement par fluoropyrimidines devient obligatoire en 2019 (Annexe 2).

Cette obligation de dépistage a pour objectif d'éviter une partie des toxicités sévères imputables aux fluoropyrimidines (2).

2. Le 5-Fluorouracile :

2.1. Historique :

L'uracile est une base azotée de type pyrimidique (structure hexagonale comprenant 4 atomes de carbone et deux atomes d'azote) spécifique de l'ARN.

Elle joue un rôle important au niveau des tissus à croissance rapide : d'une part, elle est le précurseur de la thymine, base nécessaire à la synthèse d'ADN qui préside à la division cellulaire ; d'autre part, elle entre dans la composition des ARN qui permettent la synthèse des protéines et des enzymes cellulaires.

La découverte du potentiel antimétabolique d'un dérivé de l'uracile repose sur une succession d'observations. En 1954, Rutman et al font le constat que les cellules d'hépatocarcinome chez le rat consomment davantage d'uracile que les cellules saines (1). Quelques années plus tard, se basant sur les recherches de Liébec et Peters (2) qui ont montré que la substitution d'un atome d'hydrogène par un atome de fluor sur la molécule d'acide acétique conduit à la synthèse d'un raticide, Charles Heidelberger incorpore un atome de fluor sur une base pyrimidique et démontre que cette modification bloque le métabolisme cellulaire (3).

A ce stade, deux composés auraient pu être porteurs d'une activité antinéoplasique : le 5-Fluorouracile et le 6-Fluorouracile (3).

Le 5-Fluorouracile (5FU) sera le composé retenu pour deux raisons. La 1^{ère} raison concerne le 6-Fluorouracile, qui est un composé instable et inactif biologiquement (4).

La 2^{nde} raison est d'ordre biochimique, la thymine (figure 1) étant un nucléotide

synthétisé par méthylation en position 5 de l'uracile, il a été prédit qu'un dérivé modifié de l'uracile en position 5 inhiberait la synthèse de thymine (3).

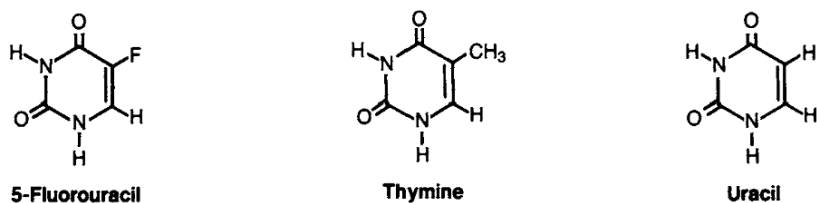


Figure 1 : Comparaison structurale entre l'uracile, le 5-Fluorouracile, la Thymine, d'après Diasio et Harris (5)

2.2. Pharmacodynamie :

Le 5FU agit principalement pendant la phase S du cycle cellulaire. Cette action pharmacologique nécessite au préalable un métabolisme intracellulaire dans lequel trois voies anaboliques d'importance inégale sont impliquées (5).

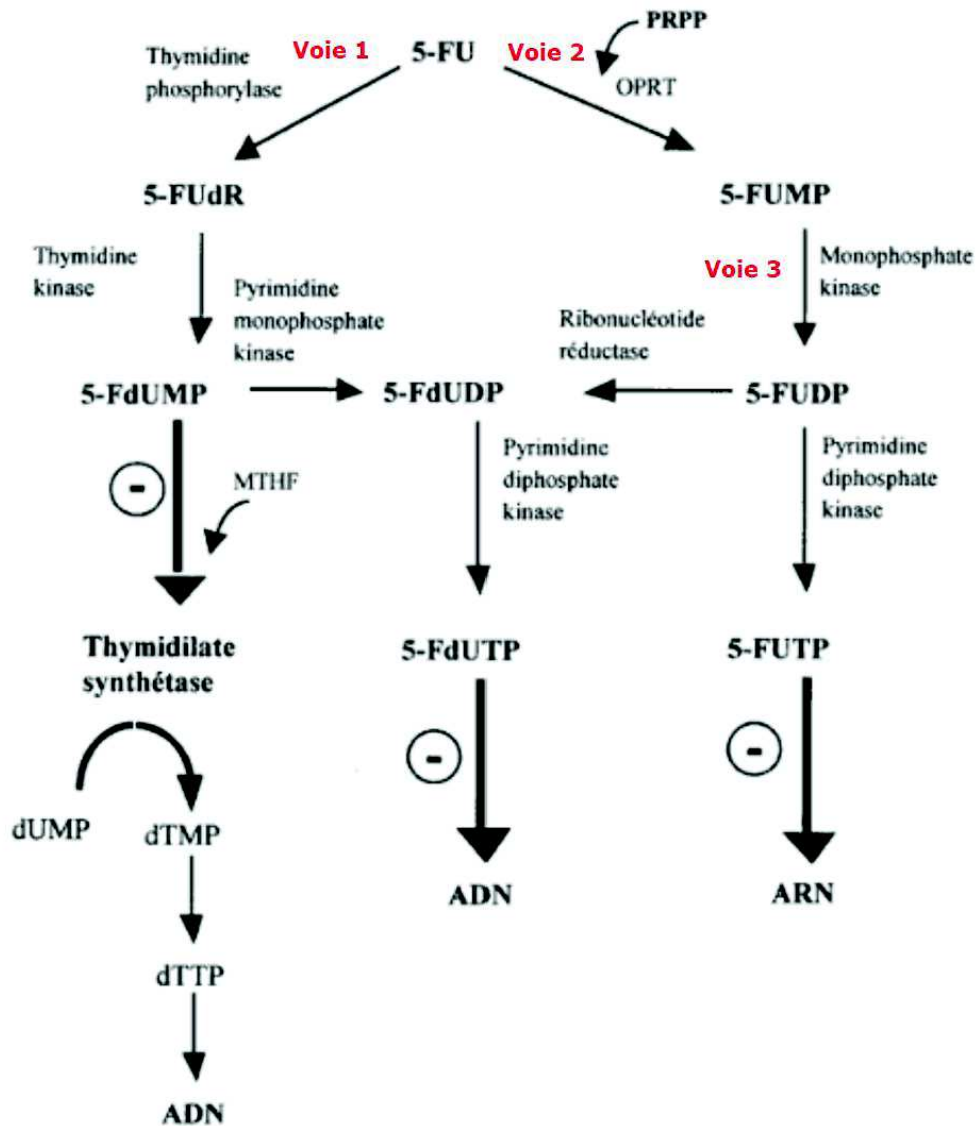


Figure 2 : Voie anabolique du 5FU d'après Aparicio T. et Al (6)

Légende :

5FU = 5-Fluorouracile

PRPP = Phosphoribosyl pyrophosphatase

OPRT = Orotatephosphoribosyl transférase

5FUdR = 5-Fluorodesoxyuridine

5FUMP = 5-Fluorouridinemonomosphate

5-FDUMP = 5-Fluorodesoxyuridinemonomosphate

5-FdUDP = 5-Fluorodesoxyuridinediphosphate

5FUDP = 5-Fluorouridinediphosphate

MTHF = Methylènetetrahydrofolate

5-FdUTP = 5-Fluorodesoxyuridinetriphosphate

5FUTP = 5-Fluorouridinetriphosphate

dUMP = Desoxyuridinemonomosphate

dTMP = Desoxythymidinemonophosphate

dTTP = Desoxythymidinetriphosphate

La 1^{ère} voie fait appel aux thymidine phosphorylase et thymidine kinase pour convertir le 5FU en fluorodesoxyuridine-monophosphate (FdUMP). Celui-ci se lie à la thymidylate synthétase, enzyme qui catalyse la méthylation de l'uracile en thymine en présence du cofacteur 6-Méthylènetétrahydrofolate, qui agira en guise de donneur de méthyle. La formation d'un complexe ternaire entre l'enzyme, le FdUMP et le cofacteur (figure 3) bloque l'étape de méthylation, provoquant ainsi une inhibition de la synthèse d'ADN et donc de la prolifération cellulaire.

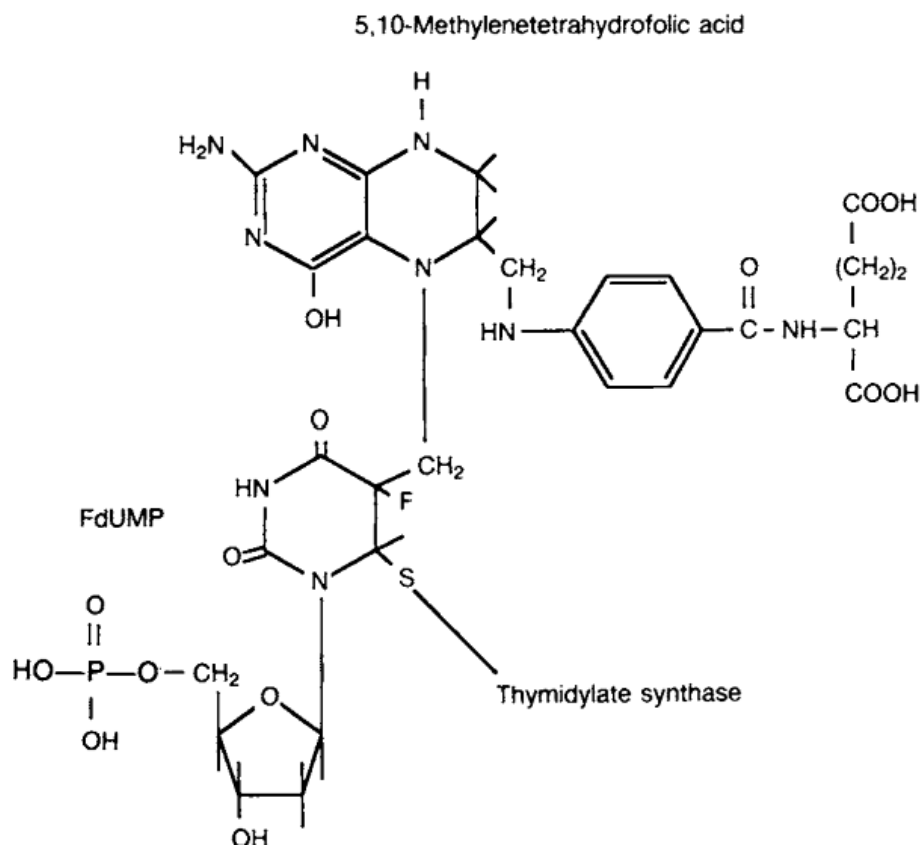


Figure 3 : Complexe ternaire Thymidylate synthétase – FdUMP - N5,N10-Méthylènetétrahydrofolate d'après Diasio et Harris (5)

La 2^{nde} voie permet la conversion directement du 5FU en fluorouridine-monophosphate par l'orotidine-5'-monophosphate phosphoribosyltransferase.

La 2nde voie permet la conversion directement du 5FU en fluorouridine-monophosphate par l'orotidine-5'-monophosphate phosphoribosyltransferase.

La 3^{ème} voie repose sur une cascade de phosphorylation du 5FU, en présence de d' α -D-ribose-1-phosphate et d'ATP. Le 5FU est transformé en fluorouridine par l'uridine phosphorylase puis intervient ensuite l'uridine kinase qui va produire du Fluorouridine-monophosphate (FUMP) (5,7). Ce composé peut être à son tour phosphorylé par les uridine kinase pour donner successivement le fluorouridine-diphosphate (FUDP) et le fluorouridine-triphosphate (FUTP). Celui-ci peut alors s'incorporer dans les différents types d'ARN, entraînant des erreurs de lecture du code génétique lors de la traduction (8) et aboutissant à la synthèse de coenzymes et de ribosomes inefficaces (9). Le FUTP est également responsable d'altérations dans la maturation des différents types d'ARN, conduisant à la synthèse d'ARN immature et non fonctionnel (10).

Le FUDP peut également être converti en Fluorodesoxyuridine-diphosphate (FdUDP), qui sera phosphorylé en Fluorodesoxyuridine-triphosphate (FdUTP) qui pourra alors être incorporé dans l'ADN donnant naissance à un ADN frauduleux. Cette incorporation va générer des mésappariements car le FdUTP s'apparie préférentiellement avec les résidus Guanine qu'avec les résidus Adénine (11). Elle va également provoquer un arrêt de la synthèse d'ADN par inhibition de la thymidilate synthétase et une fragmentation de l'ADN frauduleux.

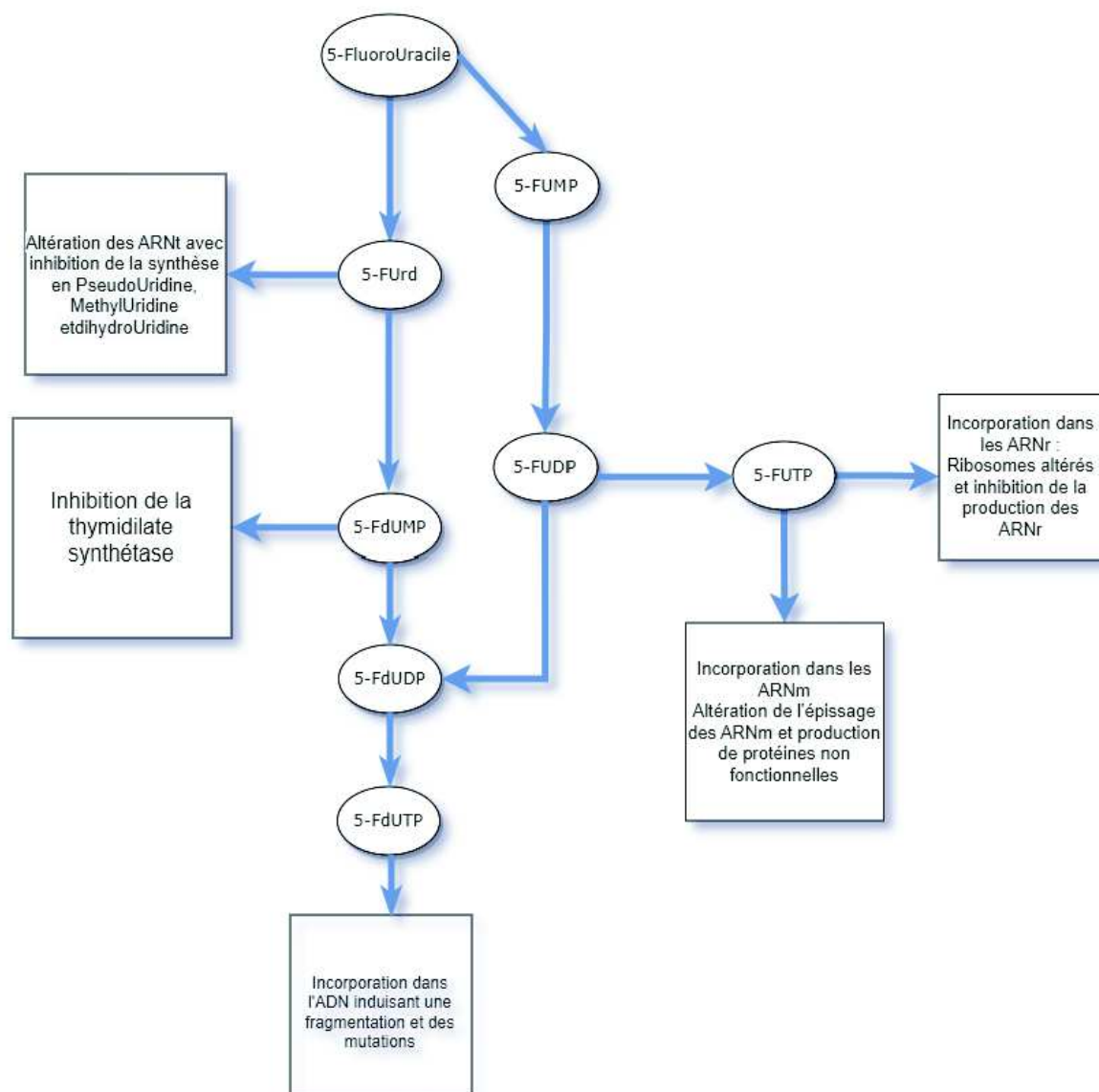


Figure 4 : Cibles des différents métabolites du 5FU

2.3. Pharmacocinétique :

2.3.1. Absorption :

Le 5FU est résorbé par voie digestive mais son absorption est soumise à de fortes variations inter et intra-individuelles, résultant d'une biodisponibilité per os variant alors de 0 à 80% (12). Les mécanismes pouvant expliquer ces variations ne sont pas élucidés. Le pH au niveau du tractus digestif supérieur pourrait augmenter l'absorption (5). La

présence de la dihydropyrimidine déshydrogénase (DPD), principale enzyme impliquée dans le catabolisme des pyrimidines, dans la muqueuse gastrique et intestinale, ainsi qu'au niveau du foie (13), pourrait exercer un fort effet de premier passage hépatique. Devant une biodisponibilité per os imprévisible, cette voie d'administration n'est pas envisageable pour cette molécule.

Le 5FU est également utilisé par voie cutanée. Son absorption sur peau saine est négligeable, de l'ordre de moins de 6% (14) mais elle est 15 à 75 fois plus importante lors d'une application sur peau lésée (15).

2.3.2. Distribution :

Le 5FU est faiblement lié aux protéines plasmatiques (<15%) (16). Son volume de distribution est compris entre 0,1 et 0,4 L/kg, avec un Vd moyen de 15 L (17). La pénétration intracellulaire du 5FU est assurée par les transporteurs de type SLC (Solute carrier) SLC29A2 et SLC22A7 assurant une diffusion facilitée de l'uracile et du 5FU au sein de la cellule (18,19). Le 5FU et ses métabolites sont des substrats des transporteurs de type ABC (ATP binding cassette), protéine d'efflux permettant l'élimination de ces molécules hors des cellules (17). Une surexpression de ces transporteurs pourrait être un mécanisme de résistance des cellules tumorales à cet antinéoplasique.

2.3.3. Métabolisation et élimination :

L'élimination du 5FU sous forme inchangée par voie urinaire est anecdotique et représente moins de 10% de la dose administrée (5).

Comme nous l'avons vu précédemment, le 5FU est une prodrogue et doit être anabolisé pour exercer son action anticancéreuse. Le 5FU possède également un métabolisme

catabolique, dont le siège principal est le foie et l'enzyme limitante, la DPD. Essentiellement présente au niveau hépatique, elle est également retrouvée au niveau pulmonaire, pancréatiques et dans les leucocytes. Elle métabolise la quasi-totalité de la dose administrée par une succession de réactions (20).

La 1^{ère} étape est une réduction du 5FU en 5,6-dihydro-5-fluorouracile (FUH2) (5). Le FUH2 va alors subir l'action de la dihydropyrimidinase, enzyme provoquant l'hydrolyse du cycle pyrimidine et libérant l'acide α -fluoro- β -uréido-propionique (FUPA). Le FUPA va alors être dégradé en β -fluoroalanine (FBAL) par la β -uréidopropionase.

Le FBAL a alors 2 devenir, il peut être dégradé en urée et en dioxyde de carbone par la N-carbamoyl- β -alanine aminohydrolase, ou bien être conjugué par la N-acyl CoA transférase catabolisant une réaction de conjugaison entre le FBAL et l'acide cholique (21).

Tous ces métabolites sont produits dans le foie par un métabolisme intense, comme en témoigne la demi-vie du 5FU qui est de l'ordre de 10 minutes (16). Chacun de ces métabolites est dénué d'activité thérapeutique.

2.4. Non linéarité de la pharmacocinétique du 5FU :

La DPD peut être saturée par l'administration d'un bolus de 5FU, pratique que l'on rencontre essentiellement dans les protocoles d'oncologie digestives. Cette saturation se traduit par une augmentation des concentrations plasmatiques et de la demi-vie (22).

2.5. Indications :

Par voie IV, le 5FU est indiqué essentiellement dans les adénocarcinomes digestifs évolués, dans les cancers colorectaux après résection en situation adjuvante, dans les carcinomes épidermoïdes des voies aérodigestives supérieures et de l'oesophage, mais il peut être également prescrit dans les adénocarcinomes mammaires après traitement locorégional ou lors des rechutes, ainsi que dans les adénocarcinomes ovariens. (9).

Il peut être utilisé au cours de chimiothérapies néoadjuvantes, adjuvantes ou palliatives, sous forme de monothérapie ou de polychimiothérapies.

Sous forme topique, le 5FU est employé dans le traitement des condylomes génitaux, de la kératose préépithéliomateuses, dans les formes inopérables de la maladie de Bowen et de l'érythroplasie de Queyrat (23) et de la kératose actinique (24).

En ophtalmologie, le 5FU est utilisé dans les néoplasies squameuses de la surface oculaire (25) ou bien après les trabéculotomies, les chirurgies de la cataracte ou encore après le traitement chirurgical des glaucomes, sous forme topique ou injection intra-oculaire. Le 5FU, dans ces indications, module la cicatrisation de la plaie ou des plaies post-opératoires et peut améliorer le pronostic de ces interventions (26). Néanmoins, il ne semble pas exister de consensus permettant d'orienter les ophtalmologistes vers le 5FU plutôt que la Mitomycine C, antibiotique à activité anti-cancéreuse présentant également une activité anti-fibrotique en ophtalmologie (26).

2.6. Effets indésirables :

Le 5FU est un agent de chimiothérapie « conventionnel ». Ces molécules présentent la particularité de cibler le cycle cellulaire mais de façon non spécifique. Ce sont donc les

cellules à renouvellement rapide comme les cellules sanguines et les cellules du tube digestif qui vont être les plus affectées par la toxicité du 5FU.

2.6.1. Toxicité hématologique :

Le 5FU peut être à l'origine de myélosuppression pouvant se traduire par une leucopénie, une anémie ou une thrombopénie. Le nadir se situe entre le 9^{ème} et 14^{ème} jour. La récupération se fait en 3 et 4 semaines (27).

2.6.2. Toxicité digestive :

Les troubles digestifs sont dose-dépendants et se traduisent principalement par des vomissements qui seront pris en charge à l'aide d'une prémédication par sétrons, corticoïdes et apripitant, en fonction du potentiel émétisant du protocole prescrit. Le 5FU est également responsable de diarrhées et de stomatites qui vont survenir dans les 7 à 10 jours après l'administration du cytotoxique (9).

2.6.3. Toxicité cutanée :

L'une des toxicités caractéristiques des anti-pyrimidines est le syndrome main-pied, se caractérisant par une éruption cutanée au niveau de la paume des mains et des pieds qui sera alors précédée d'une sensation de cuisson, et qui pourra évoluer vers une desquamation des zones concernées.

Cette toxicité, dans ses formes les plus graves, peut entraver les gestes de la vie quotidienne, et imposer une réduction de dose ou bien un espacement des cures (28). Le 5FU peut être responsable de photosensibilisation, notamment au niveau de la zone de perfusion, et d'hyperpigmentation.

Cette molécule est peu alopéciant (29).

2.6.4. Toxicité cardiaque et neurologique :

Le 5FU est un antinéoplasique présentant une cardiotoxicité se traduisant par des angors, des infarctus, des arythmies ou bien des morts subites d'origine cardiaque.

L'incidence de ces effets indésirables est variable selon les études et fluctue de 1,2 à 35% (30,31). Néanmoins la majorité des études ne rapportent que des toxicités de grade 3 et 4, ce qui laisse supposer que les effets indésirables cardiologiques imputables au 5FU sont sous-estimés.

L'origine de ces effets indésirables n'est pas connue à l'heure actuelle. Plusieurs hypothèses ont été émises comme la survenue d'une vasoconstriction (32), l'apoptose des cellules endothéliales déclenchant alors une réaction inflammatoire libérant alors des substances vasoconstrictrices et pro-agrégantes (33).

Une autre théorie soutenue par plusieurs auteurs, soutient que le FBAL et le fluoroacétate (FAC), catabolites du 5FU, entraînent une diminution de production d'énergie par les mitochondries (figure 5) (34,35). Cette déplétion énergétique serait à l'origine des effets indésirables cardiovasculaires et neurologiques du 5FU.

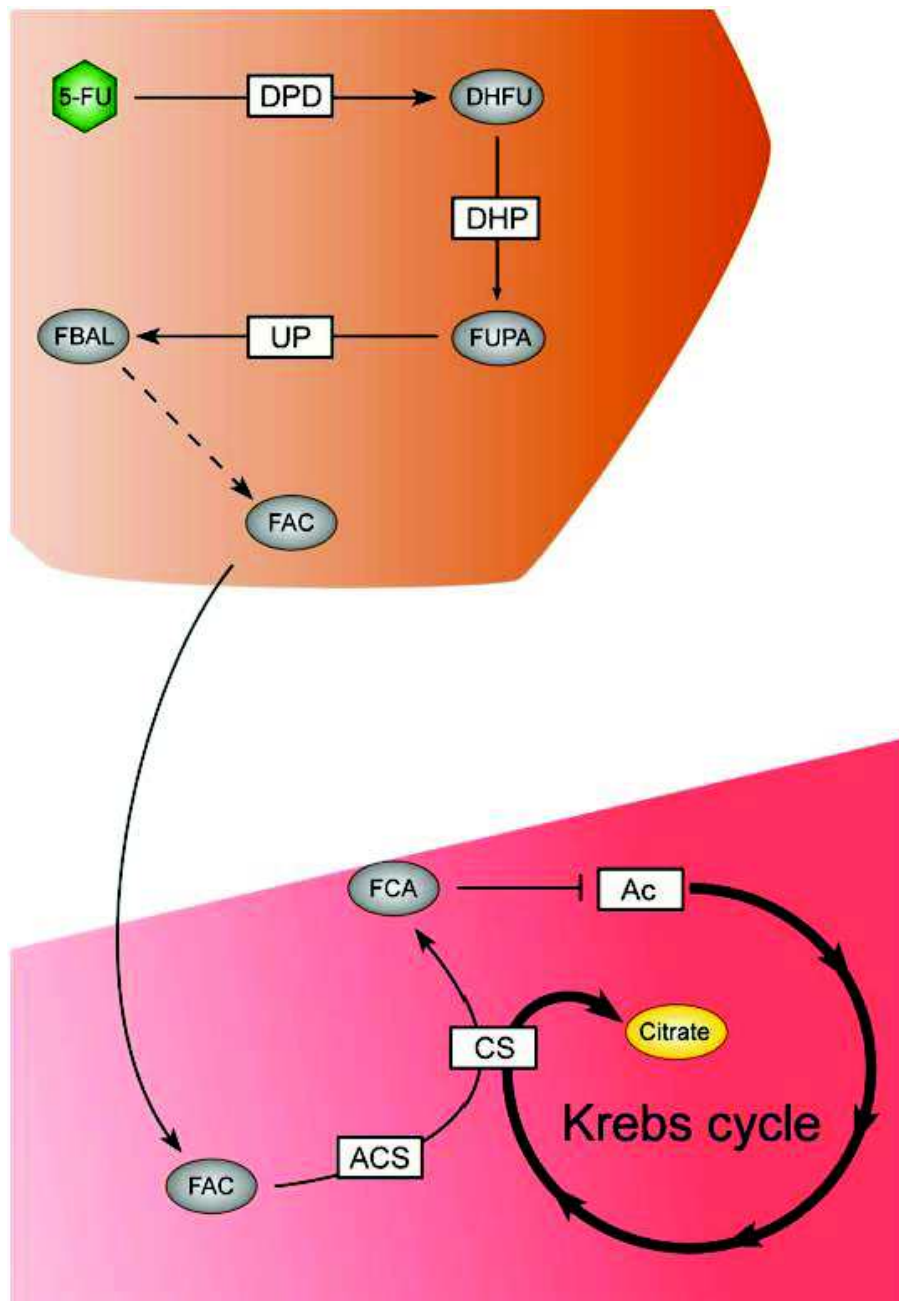


Figure 5 : Toxicité mitochondriale du 5FU, médié par ces catabolites, d'après Depetris et al (31)

Légende :

ACS = AcetylCoA synthase

CS = Citrate synthase

AC = Aconitase

Le 5FU est également incriminé dans la survenue d'ataxie cérébelleuses et d'encéphalopathies (36). Son incidence serait estimée entre 2 et 5% (37). Une relation dose-effet semble être à l'origine de la survenue de ces effets indésirables.

Comme pour la toxicité cardiaque, le mécanisme de survenue de cet effet indésirable n'est pas élucidé, mais la toxicité mitochondriale du FAC est l'une des pistes retenues. Ce catabolite en inhibant la chaîne respiratoire crée une déprivation en ATP qui se répercute notamment sur le bon fonctionnement du cycle de l'urée, générant alors une hyperammoniémie (38,39).

Un traitement par thiamine à fortes doses a été proposé, éventuellement en association avec une corticothérapie (37,38).

Le 5FU est également incriminée dans la formation de lésions inflammatoires démyélinisantes, qui est une complication subaiguë ou chronique apparaissant après quelques mois (40). Ces lésions répondent aux corticostéroïdes et le pronostic est généralement favorable après l'arrêt du traitement.

2.7. Principaux protocoles dans lesquels le 5FU est employé (41) :

2.7.1. Protocole LV5FU2 standard :

Ce protocole est indiqué dans les cancers colorectaux métastatiques ou dans le traitement adjuvant des cancers colorectaux de stade III chez les patients refusant un traitement par oxaliplatine à cause d'un risque de toxicité majorée et de stade II à haut risque après évaluation de la balance bénéfice-risque.

Ce protocole est employé dans le traitement adjuvant des cancers pancréatiques mais également en situation palliative dans les formes métastatique chez les patients ayant un performance status à 2 (patient ambulant et capable de se prendre en charge, mais incapable de fournir un travail et alité pendant moins de 50 % de son temps).

Ce protocole associe de l'acide folinique à la posologie de 200 mg/m² ou de l'acide L-folinique, à la posologie de 100 mg/m² en perfusion sur 2 heures suivi d'un bolus de 5FU à la posologie de 400 mg/m² en perfusion sur 10 minutes puis d'une perfusion continue de 5FU à la posologie de 600 mg/m² sur 22 heures. Ces trois perfusions sont réalisées à J1 et J2.

Néanmoins, il est possible de préparer une perfusion continue à la posologie de 1200 mg/m² pour le J1 et J2, et d'interrompre la perfusion du 5FU à H24 afin de réaliser la seconde perfusion d'acide folinique puis de reprendre la perfusion continue de 5FU. Ce protocole est administré tous les 14 jours.

2.7.2. Protocole LV5FU2 simplifié :

Ce protocole est la pierre angulaire des protocoles d'oncologie digestive ayant recours au 5FU. Ce protocole possède les mêmes indications que le protocole dont il dérive (42–44). En association avec le bevacizumab, le LV5FU2 est indiqué dans le traitement du cancer colorectal métastatique (45).

Comme son nom l'indique, ce protocole est simplifié par rapport au LV5FU2 classique, une perfusion d'acide folinique est réalisée suivi du bolus de 5FU suivi à son tour, d'une perfusion prolongée de 5FU sur 46 heures. La seconde perfusion de folinate et du bolus de 5FU n'ont plus lieu.

2.7.3. Protocole FOLFOX :

Le protocole FOLFOX est indiqué les cancers du côlon de stade II à haut risque de récurrence, et ceux de stade III ainsi qu'en situation métastatique (46–48), ainsi que les cancers rectaux T3 où ce protocole est indiqué en situation adjuvante après chimiothérapie néoadjuvante par FOLFIRINOX puis radiochimiothérapie concomitante CAP50 (49), ou bien en cas de radiothérapie courte, ce protocole sera appliqué en néoadjuvant (50).

Ce protocole pourra s'adresser en péri-opératoire, aux patients avec un cancer du rectum mais présentant une contre-indication à la radiothérapie (51), ainsi qu'aux cancers gastriques avancés ou métastatiques en 1^{ère} ligne (52) et aux cancers de l'œsophage et de la jonction œsogastrique (53,54).

Dans le cancer des voies biliaires, ce protocole est employé en adjuvant chez les patients ayant un carcinome ampullaire après résection chirurgicale R0 ou R1 et ayant un état général conservé et selon le phénotype immunohistochimique (55), et en 2^{nde} ligne dans la maladie métastatique (56).

Dans le cancer du pancréas, le FOLFOX représente une option dans les traitements de 1^{ère} ligne chez les patients ayant une maladie métastatique, avec un performance status égale à 2 et/ou une bilirubinémie supérieure à 1,5 fois la limite supérieure normale (57,58).

En association avec le bevacizumab, le cetuximab ou encore le panitumumab, ce protocole correspond au traitement de 1^{ère} ligne du cancer colorectal métastatique. Les intercures de ces protocoles sont identiques à celle du FOLFOX.

Le protocole FOLFOX associe une perfusion unique d'oxaliplatine à J1 au LV5FU-2 simplifié, ce protocole est administré toutes les 2 semaines.

2.7.4. Protocole FOLFIRI:

Le protocole FOLFIRI est employé uniquement dans le traitement palliatif des cancers colorectaux métastatique en 1^{ère} ligne ou en 2^{nde} ligne après progression sous FOLFOX ou en cas de toxicité sous oxaliplatine, car le protocole FOLFIRI n'a pas démontré d'efficacité en situation adjuvante dans les cancers colorectaux (59).

Dans les cancers du pancréas métastatiques, il est possible d'avoir recours à ce protocole en 2^{nde} ligne après une 1^{ère} ligne par gemcitabine (57,60).

Comme pour le protocole FOLFOX, le bevacizumab, le panitumumab et le cetuximab peuvent être associés au protocole FOLFIRI, sans modification de l'intercure (45).

Le FOLFIRI correspond à une perfusion d'irinotécan à J1 associé au LV5FU2 simplifié, et est administré tous les 14 jours.

2.7.5. Protocole FOLFIRINOX:

Le protocole FOLFIRINOX est un protocole associant de l'irinotécan, de l'oxaliplatine, du folinate, un bolus de 5FU à J1 et une perfusion de 46 heures de 5FU, l'intercure de ce protocole est de 14 jours. Des versions modifiées de ce protocole existent où la posologie de l'irinotécan peut être réduite de 180 mg/m² à 150 mg/m² et/ou le bolus de 5FU n'est pas effectué.

Dans les cancers du pancréas, le protocole modifié est utilisé en adjuvant pendant 6 mois si la tumeur est opérable d'emblée (61).

Il représente une option de traitement dans les tumeurs borderline et dans les tumeurs localement avancées (62–64).

Lorsque la maladie est métastatique, le protocole FOLFIRINOX représente le traitement de première ligne chez les patients de moins de 75 ans, ayant un performance status de 0 ou 1, et ayant une bilirubinémie inférieure à 1,5 fois la normale (65).

Le FOLFIRINOX modifié est également employé dans les cancers des voies biliaires en adjuvant lorsque le phénotype immunohistochimique de la lésion est pancréato-biliaire (66).

Dans les cancers colorectaux métastatiques, le FOLFIRINOX peut être employé chez les patients ne présentant pas de comorbidités majeures et la résecabilité des lésions devra être rediscuté après 4 à 6 cures (67). Dans cette indication, ce protocole peut être associé au bevacizumab, ou panitumumab ou bien au cetuximab (68).

2.7.6. Protocole FOLFOXIRI :

Le FOLFOXIRI est limité aux cancers colorectaux métastatiques (69).

Ce protocole comporte les mêmes molécules que le FOLFIRINOX mais la posologie en irinotécan est plus faible (165 mg/m²), le bolus de 5FU n'existe pas dans ce protocole et la posologie du 5FU en perfusion continue est plus importante (3200 mg/m² sur 46 heures).

L'intercure est identique au FOLFIRINOX.

2.7.7. Protocole Mitomycine-C + 5FU :

Ce protocole est employé dans la prise en charge des cancers du canal anal T2 à T4 N0 à N3 (70,71), il associe de la mitomycine C en bolus à J1 et du 5FU en diffuseur de J1 à J4 à la posologie de 1000 mg/m²/j soit une dose totale de 4000 mg/m². L'intercure de ce protocole est de 28 jours.

Plusieurs variantes de ce protocole semblent exister, les variations étant : 5FU infusionnel sur 5 jours, la posologie de 5FU peut varier de 750 à 1000 mg/m²/j, la posologie de mitomycine peut varier de 10 à 15 mg/m².

2.7.8. Protocole FLOT : Docetaxel + oxaliplatine + Folate + 5FU

Ce protocole est la chimiothérapie de référence dans les formes localisées des cancers de l'estomac, 4 cures seront réalisés en pré-opératoire puis 4 cycles en post-opératoire (72).

Le FLOT est une association de docétaxel, d'oxaliplatine à J1, de folinate et de 5FU en perfusion continue de 24 heures. L'intercure de ce protocole est de 14 jours.

Protocole	Indication	Posologie du 5FU	Intercure
Cisplatine + 5FU + Radiothérapie	Carcinome oesophagien évolué sur le plan locorégional	4000 mg/m ² /96 heures en perfusion continue	28 jours
Cisplatine + 5FU (sans radiothérapie)	Carcinome oesophagien évolué sur le plan locorégional et cancer du canal anal métastatique d'emblée chez les patients ne pouvant supporter une trichimiothérapie ou avec un indice de performance OMS-2	5000 mg/m ² /120 heures en perfusion continue	28 jours
LV5FU2 + Cisplatine	Adénocarcinomes gastriques localement évolués ou métastatique Cholangiocarcinomes localement avancés ou métastatique Cancer de l'œsophage Cancer du canal anal	2400 mg/m ² .48 heures en perfusion continue	14 jours
DCF : Docétaxel + Cisplatine + 5FU	Cancer gastrique métastatique	750 mg/m ² /J pendant 5 jours	28 jours
mDCF	Cancer du canal anal métastatique	2400 mg/m ² /j pendant 2 jours	14 jours
ECF : Epirubicine + Cisplatine + 5FU	Adénocarcinome gastrique localement avancé ou dans le traitement péri-opératoire des adénocarcinomes gastriques en cas de contre-indication au Docétaxel	200 mg/m ² /j pendant 21 jours	28 jours

Figure 6 : Liste non exhaustive des protocoles contenant du 5FU en oncologie digestive

3. La capécitabine :

3.1. Historique :

Le 5FU est un agent majeur de la chimiothérapie anticancéreuse, notamment en oncologie digestive. Néanmoins, sa demi-vie courte, amenant la concentration circulante rapidement sous le seuil thérapeutique, la voie d'administration, le recours aux perfusions prolongées, ainsi que la toxicité ont poussé au développement d'analogues de cette antinéoplasique qui serait administrable per os, présentant une efficacité comparable ou supérieure au 5FU avec un meilleur profil de sécurité.

Le 5'-deoxy-5-fluorouridine (5'dFUR) a donc été développé afin de délivrer de façon sélective aux tumeurs solides de fortes doses de 5FU (73). Mais lorsqu'il est administré per os, ce composé est métabolisé en 5FU au niveau intestinal, pouvant être responsable de diarrhées, qui est la toxicité principale et limitante de ce médicament (74).

Afin de limiter cet effet indésirable, Miwa et al. ont mis au point une nouvelle prodrogue nécessitant une réaction d'anabolisme supplémentaire, qui est la capécitabine, un carbamate de fluoropyrimidine (figure 8).

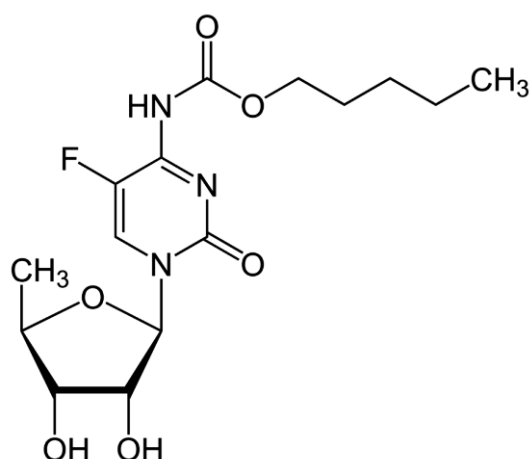


Figure 7 : Structure chimique de la capécitabine (75)

3.2. Pharmacocinétique :

3.2.1. Absorption et anabolisme :

Son absorption par voie intestinale est rapide et quasi-totale, la concentration maximale en capécitabine est atteinte en 2 heures. L'absorption est ralentie et réduite lorsque la capécitabine est prise au cours d'une repas (76).

La capécitabine est alors métabolisé dans le foie par la carboxylesterase dans un premier temps, libérant alors du 5'-deoxy-5-fluorocytidine (5'dFCR). Ce 1^{er} métabolite pourra lors être converti soit dans le foie, soit dans la tumeur en 5'dFUR. Le 5'dFUR devra à son tour être converti en 5FU sous l'action de la thymidine phosphorylase, enzyme surexprimée dans les tissus tumoraux (figure 9) (73,77).

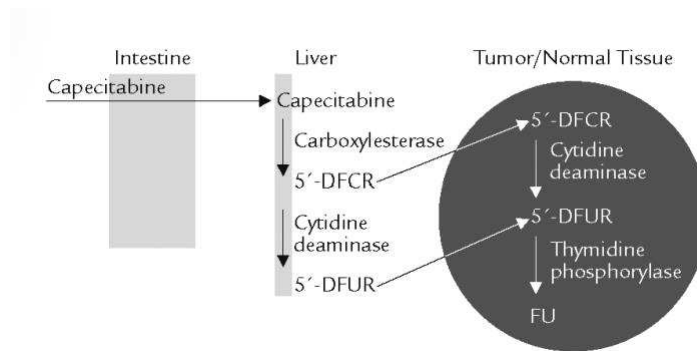


Figure 8 : Voie d'activation de la capécitabine d'après Walko et Al (78)

Les études précliniques ont démontré que la capécitabine inhibe de façon plus importante la croissance des cellules tumorales que l'association uracile + tegafur ou le 5FU (79,80).

3.2.2. Distribution :

La capécitabine est faiblement liée aux protéines plasmatiques. Environ 54% de la dose est liée préférentiellement à l'albumine (81).

Concernant la distribution de la capécitabine, les concentrations en 5FU au niveau tumorale sont plus élevés que les concentrations plasmatiques contrairement au 5FU en IV où les concentrations plasmatiques et tumorales sont équivalentes à cause d'une faible diffusion.

On retrouve également des concentrations tumorales de 5FU plus élevées que dans les tissus sains, à l'exception du tissu hépatique où les concentrations sont identiques entre le tissu sain et cancéreux (73).

3.2.3. Métabolisme et élimination :

Le métabolisme de la capécitabine passe dans un premier temps par une série de réactions d'anabolisme visant à produire du 5FU, suivi par un catabolisme du 5FU produit (figure 10). La quasi-totalité de la dose administrée est éliminée dans les urines sous forme de FBAL majoritairement.

Sa demi-vie est comprise entre 0,6 et 0,8 heure. La demi-vie des métabolites formés (5'DFCR, 5'DFUR, FUH2, FU) est également courte, allant de 0,7 à 1,3 heure, sauf pour le FBAL dont la demi-vie s'étend de 2,6 heures à 11,5 heures (82).

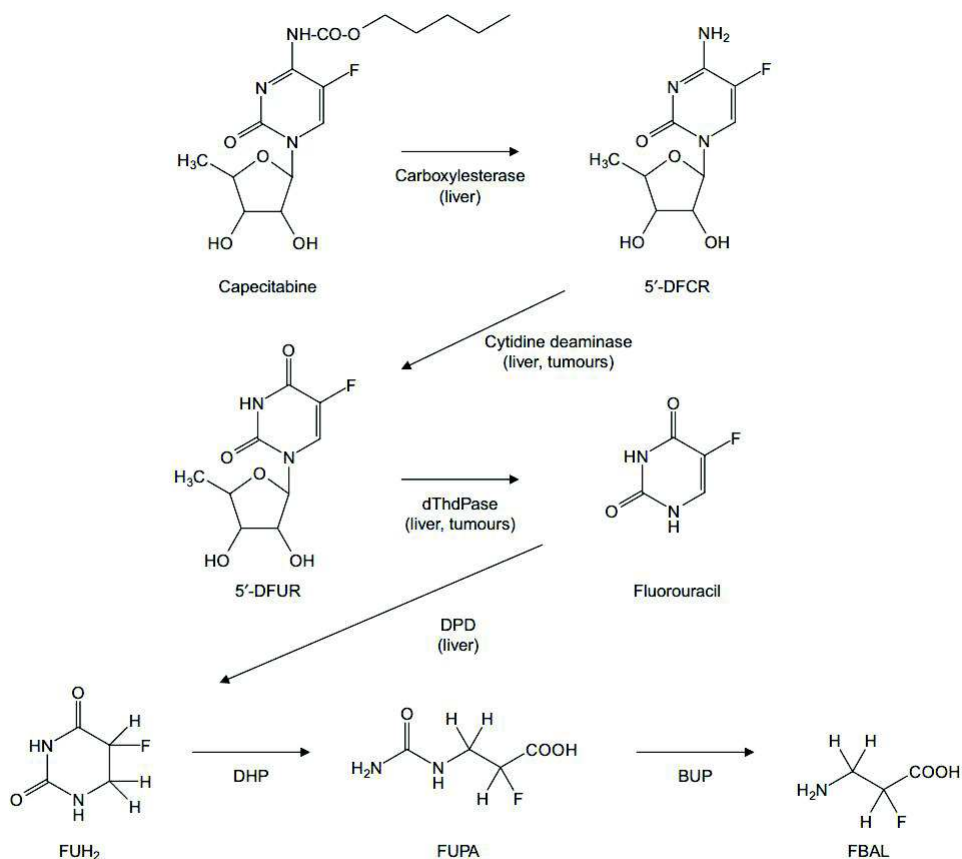


Fig. 2. Metabolic pathway of capecitabine. Tissues with high enzyme activities are shown in parentheses. 5'-DFCR = 5'-deoxy-5-fluorocytidine; 5'-DFUR = 5'-deoxy-5-fluorouridine; DPD = dihydropyrimidine dehydrogenase; dThdPase = thymidine phosphorylase; FBAL = α -fluoro- β -alanine; FUH₂ = dihydro-5-fluorouracil; FBAL = α -fluoro- β -alanine; FUPA = 5-fluoro-ureido-propionic acid.

Légende :

5'-dFCR : 5'-deoxy-5-fluorocytidine

FBAL : β -fluoroalanine

5'-dFUR : 5'-deoxy-5-fluorouridine

FUH₂ : dihydro-5-fluorouracil

DPD : Dihydropyrimidine déshydrogénase

FUPA : Acide 5-fluoro-uréidopropionique

dThdPase : Thymidine phosphorylase

Figure 9 : Anabolisme et catabolisme de la capécitabine d'après Reigner, et Al (82)

L'insuffisance hépatique ne semble pas avoir d'impact sur les paramètres pharmacocinétiques de cet antinéoplasique (82).

Contrairement à l'insuffisance rénale où une diminution de 50% de la fonction rénale augmente l'AUC du 5'DFUR de 23% et fortement l'AUC du FBAL (83). Néanmoins l'AUC du 5FU et de la capécitabine semblent inchangés.

La capécitabine est contre-indiqué chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère et la dose de capécitabine doit être réduite de 25% chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée, en raison d'effets indésirables de grade 3 et 4 plus fréquents au sein de cette population, en cas de prescription d'une dose pleine de capécitabine (81,83).

3.3. Indications :

La capécitabine dispose des indications suivantes : tancer du côlon de stade III en situation adjuvante, cancer colorectal métastatique, cancer gastrique avancé en association avec des sels de platine. Cette molécule est également indiqué dans le cancer du sein localement avancé ou métastatique en association au docétaxel après échec d'une chimiothérapie à base d'anthracyclines, ou bien en monothérapie après échec d'une chimiothérapie à base de taxanes et à une chimiothérapie contenant une anthracycline ou lorsqu'une chimiothérapie par anthracycline n'est pas adaptée (81).

3.4. Effets indésirables :

3.4.1. Toxicité cutanée :

Le syndrome main-pied est l'un des effets indésirables les plus fréquents de la capécitabine, son incidence varie selon les études de 22 à 74% (84).

Cet effet indésirable survient plus fréquemment avec la capécitabine qu'avec le 5FU, les réactions de grade III sont également plus fréquentes et surviennent chez 11 à 28% des patients qui sont traités (85).

La physiopathologie de cet effet indésirable n'est pas connue à l'heure actuelle, mais plusieurs hypothèses ont été émises.

Ce syndrome serait une réaction inflammatoire imputable à une surexpression de la cyclo-oxygénase 2 (COX2), directement ou indirectement par la capécitabine ou ces métabolites, aux niveaux des paumes et de la plante des pieds. L'examen microscopique des tissus affectés par le syndrome main-pied étaye cette théorie par la présence d'une infiltration leucocytaire, d'une vasodilatation ainsi que de la présence d'œdème.

Des études cliniques ont évalué l'efficacité des inhibiteurs de COX2 dans le syndrome main-pied. Ces molécules semblent réduire l'incidence du syndrome main-pied mais ce sont des études avec de faibles cohortes de patients ou monocentriques (86).

Il a également été supposé que les microtraumatismes au niveau des paumes des mains et des plantes des pieds conduiraient à une extravasation de la capécitabine et de ses métabolites.

La capécitabine serait également sécrétée par les glandes sudoripares eccrines, glandes qui sont présentes en grandes quantités au niveau des mains et des pieds, expliquant l'accumulation de ce cytotoxique dans ces zones et la survenue de cette toxicité (87).

Un cas de syndrome main-pied unilatéral chez un patient présentant une hémiplégie a été rapporté, avec pour explication que l'hémiplégie avait induit des modifications au niveau de la peau, mais les biopsies effectuées n'ont rien révélé d'anormal (88).

Une autre hypothèse a été avancée, mettant en cause les métabolites de la capécitabine. Les kératinocytes présentent une forte expression de la Thymidine phosphorylase, ce qui conduit à une forte conversion du 5'-dFUR en 5FU et à son accumulation (89). Un

autre argument en faveur de cette hypothèse est que l'incidence du syndrome main-pied est moins élevé avec l'association uracile/tégafur, le tégafur étant un inhibiteur de la DPD (90).

De plus, il a été constaté au niveau plasmatique que les taux de catabolites (FUH2 et FBAL) sont plus importants que les taux plasmatiques de 5FU et de 5'-dFUR. Néanmoins, les catabolites ne semblent pas majorer la cytotoxicité du 5FU et 5'-dFUR et les études n'ont pas mis en évidence de corrélation entre les concentrations circulantes des différents métabolites de la capécitabine et la fréquence ainsi que la sévérité du syndrome main-pied (91).

La dernière hypothèse retenue implique les transporteurs, notamment la P-glycoprotéine (P-gP) (92,93). Trois polymorphismes de la P-gP ont été particulièrement étudiés (C1236T, G2677A/T, et C3435T).

Chez les patients présentant un syndrome main-pied modéré à sévère, les patients traités par capécitabine et porteurs d'une substitution « C » vers « T » pour les polymorphismes C1236T et C3435T, présentent une incidence plus faible vis à vis de cet effet indésirable (94).

3.4.2. Toxicité digestive :

La capécitabine a pour effet indésirables au niveau digestif : des nausées et vomissements, ainsi que des diarrhées, des douleurs abdominales, une anorexie, des stomatites, une dyspepsie et peut être également incriminé dans la survenue d'iléus (95).

Les diarrhées sont l'un des effets indésirables le plus fréquent de la capécitabine, et elles seraient liés à la conversion de la capécitabine en 5'DFUR au niveau intestinal.

Le Lopéramide constitue l'un des traitements de cet effet indésirable en raison de sa capacité à ralentir le transit intestinal grâce à ses propriétés anticholinergiques et agoniste opioïde mais également grâce à sa capacité à inhiber la carboxylestérase 2 (CES2) du tube digestif, ce qui contribue à réduire la concentration locale en 5'dFUR (96).

3.4.3. Toxicité cardiovasculaire :

La toxicité cardiovasculaire de la capécitabine est comparable à celle du 5FU, son incidence est identique à celle du 5FU lorsqu'il est associé à l'acide folinique. Les effets indésirables les plus fréquents sont des douleurs thoraciques, des palpitations, des épisodes de dyspnées ainsi que des épisodes d'hypotension (97).

L'incidence des effets indésirables les plus sévères tel que l'infarctus du myocarde, le choc cardiogénique, ou l'arrêt cardiaque est estimé entre 0 et 2% (98).

Ces troubles cardiaques communs au 5FU et à la capécitabine laisse supposer un mécanisme toxique similaire mais qui n'est pas connue à l'heure actuelle.

3.4.4. Toxicité neurologique :

La capécitabine est incriminée dans la survenue d'encéphalopathies et d'ataxies cérébelleuses, les encéphalopathies diffèrent toutefois de celles induites par le 5FU car elles sont plus précoces sous capécitabine et la récupération semble plus rapide (36).

3.4.5. Toxicité hématologique :

Etant un agent de chimiothérapie « conventionnelle », la capécitabine va affecter les tissus à renouvellement rapide comme la moelle osseuse et être responsable d'anémie,

de thrombopénie, de neutropénie et de pancytopenie. L'incidence des troubles hématologiques imputable à la capécitabine est moindre que celle sous 5FU (99,100).

3.5. Protocoles employant la capécitabine :

3.5.1. Capécitabine en monothérapie :

La capécitabine en monothérapie peut être utilisée dans le cancer colorectal métastatique, dans le traitement adjuvant du cancer du côlon de stade III après résection, dans le cancer du sein en récurrence locale ou en rechute et dans les cancers gastriques avancés.

En monothérapie, la capécitabine est administrée à la posologie de 2500 mg/m²/j en 2 prises journalières pendant 14 jours avec une intercure de 21 jours. Il existe également un autre schéma d'administration où la capécitabine est administrée à la posologie de 1250 mg/m²/j en 2 prises journalières en continu (81).

3.5.2. Protocole XELOX :

Le protocole XELOX s'adresse aux patients ayant un cancer colorectal métastatique (101–103), et associe de l'oxaliplatine à la capécitabine, à la posologie de 2000 mg/m²/j répartis en 2 doses journalières et pendant 14 jours, avec une intercure de 21 jours. L'adjonction de Bevacizumab à ce protocole est possible et ne modifie pas l'intercure.

3.5.3. Protocole XELIRI :

Le protocole XELIRI est employé en première ligne dans les cancers colorectaux métastatiques (104).

Ce protocole consiste en une association d'irinotécan avec la capécitabine. La capécitabine est administré à la même dose que dans le protocole XELOX, sur 14 jours, tous les 21 jours. Ce protocole peut être associé au bevacizumab.

3.5.4. CAPTEM:

Le protocole CAPTEM est indiqué dans les tumeurs neuroendocrines pancréatiques métastatiques (105). Il associe du Témzolomide à la capécitabine, à la posologie de 1500 mg/m²/j répartis en 2 prises journalières pendant 14 jours, tous les 28 jours.

3.5.5. Protocole CAP50:

Ce protocole associe de la radiothérapie à la capécitabine à la posologie de 1600 mg/m²/j répartis en 2 prises par jour, avec une durée totale de traitement de 5 semaines. La capécitabine n'est administré que les jours de radiothérapie. Ce protocole est indiqué dans les cancers du rectum (51).

4. La dihydropyrimidine déshydrogénase (DPD):

4.1. Description de l'enzyme:

La dihydropyrimidine déshydrogénase est l'enzyme limitante du métabolisme des pyrimidines (1). C'est un homodimère de 222 kDa au total, chaque monomère se compose de 5 sous unités.

Chaque sous-unité est composée de 1025 acides aminés, un résidu Flavine-Adénine-Dinucléotide (FAD), un résidu Flavine mononucléotide (FMN) et de 16 atomes de fer et de soufre donnant alors 4 clusters fer-soufre pour chaque sous-unité (106).

Cette enzyme est codée par le gène DPYD, portée par le bras court du chromosome 1 (107).

Cette enzyme comporte un grand nombre de cofacteurs impliqués dans les réductions.

Elle catalyse la réaction de réduction de l'uracile en 5,6-DihydroUracile en présence de NADPH,H⁺, qui est la 1^{ère} étape du catabolisme de l'uracile (figure 11). Cette enzyme est présente dans un grand nombre de tissus, mais elle est surtout concentrée au niveau hépatique, et va métaboliser plus de 80% de la dose administrée en 5FU.

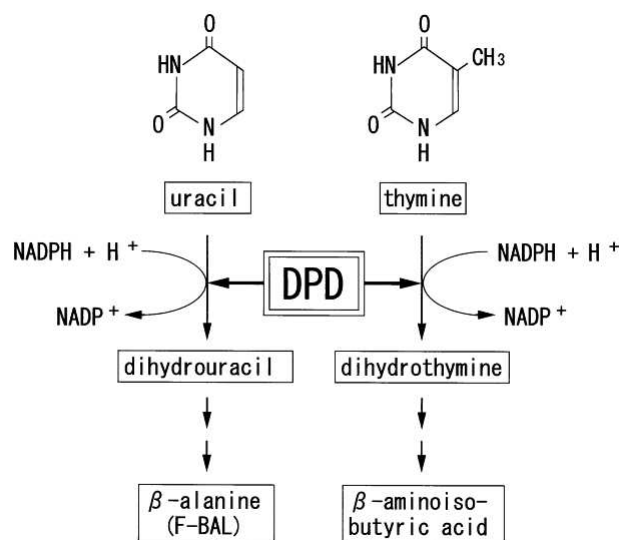


Figure 10 : Réaction de réduction des pyrimidines catalysée par la DPD, d'après Omura et al (1)

L'altération du fonctionnement de cette enzyme va conduire à une accumulation du 5FU et à la survenue d'effets indésirables graves (toxicités de grade III et IV), voire jusqu'au décès du patient (toxicité de grade V) (108).

4.2. Législation et recommandations autour de la DPD :

La prise en compte du phénotype du patient semble donc indispensable au bon usage des chimiothérapies à base de 5FU ou de capécitabine et à leur sécurisation. Des tests étaient disponibles depuis les années 90 pouvant dépister ces déficits (109).

Mais en France, la question du dépistage n'a été soulevée que fin 2017, avec la saisine de la Direction Générale de la Santé auprès de l'Institut National du CAncer (INCA) pour élaborer des recommandations vis-à-vis de ce dépistage (Annexe 1).

La 1^{ère} recommandation encourageant les prescripteurs à réaliser une recherche systématique d'un déficit en DPD sera émise en Février 2018 par l'ANSM, suivi d'une nouvelle recommandation émise fin 2018 par l'INCA et la HAS, préconisant à leur tour, une recherche systématique d'un déficit enzymatique avant toute initiation de chimiothérapies à base de Fluorouracile ou de capécitabine (2).

Devant la constatation de pratiques hétérogènes par les établissements de santé, le 24 Avril 2019, la recherche de déficit en DPD devient obligatoire et doit être réalisé avant l'initiation d'une chimiothérapie à base de 5FU. Le dépistage d'un déficit en dihydropyrimidine déshydrogénase par mesure de l'uracilémie par chromatographie liquide haute performance est alors inscrit sur la liste des actes et prestations pris en charge par la sécurité sociale (Annexe 2).

La valeur seuil de l'uracilémie est fixée à 16ng/mL par la recommandation INCA-HAS mais il est précisé que ces abaques n'ont pas été validés cliniquement, avec une balance bénéfice/risque qui reste à évaluer, et que la posologie prescrite en fluoropyrimidine sera le fruit d'une discussion clinico-biologique. Par ailleurs, chez les patients déficitaires

partiels recevant une dose réduite de fluoropyrimidine, la posologie pourra être réajustée lors des cures suivantes en fonction de la tolérance du patient et éventuellement sur la base du suivi thérapeutique et pharmacologique du 5FU.

L'autre point souligné par cette recommandation est le délai de rendu des résultats, les résultats devront être rendus dans un délai de 7 à 10 jours.

4.3. Dépistage d'un déficit en DPD :

Deux tests biologiques sont réalisés actuellement en routine, pour évaluer la fonctionnalité de cette enzyme : le génotypage avec la recherche des principaux variants ayant un impact fonctionnel sur la DPD, et le phénotypage qui consiste en un dosage de l'uracilémie par HPLC (17).

D'autres méthodes d'exploration fonctionnelle de l'enzyme sont disponibles comme la mesure de l'activité de la DPD dans les leucocytes, ou la mesure du ratio Uracile/Dihydrouracile (rapport U/UH₂).

La méthode de référence en France, à l'heure actuelle, est l'uracilémie. Ce prélèvement présente l'avantage de pouvoir déceler une altération fonctionnelle de l'enzyme, peu importe le génotype présenté par le patient. Comme tout examen de biologie médicale, l'uracilémie présente un certain nombre de conditions pré-analytiques à respecter (2) :

- Utilisation de tubes sans gel séparateur et avec anticoagulant
- Délai maximal entre le prélèvement et la centrifugation du prélèvement est de 1H30 si le prélèvement est conservé à température ambiante, ou 4H si le prélèvement est conservé à 4°
- Centrifugation de préférence à 4° puis congélation immédiate du plasma décanté

- Le transport du prélèvement doit respecter la chaîne du froid

A partir des valeurs mesurées d'uracilémie, 3 phénotypes ont été décrits : les patients ayant une enzyme totalement fonctionnelle sont de phénotype « extensif » et présente une uracilémie inférieure à 16ng/mL, les patients présentant une enzyme partiellement fonctionnelle sont de phénotype « déficitaire partiel » et leur uracilémie est comprise entre 16 et 150 ng/mL. Les patients présentant une enzyme non fonctionnelle sont de phénotype « déficitaire totale » et présentent une uracilémie supérieure à 150 ng/mL (2).

Le génotypage repose aujourd'hui sur la recherche de 4 variants (110) :

- DPYD*2A
- DPYD*13
- c.2846A>T
- HapB3 : combinaison de 5 polymorphismes génétiquement liés

Le génotypage présente l'avantage d'avoir des contraintes pré-analytiques moins contraignantes que l'uracilémie. Toutefois, la sensibilité de cette méthode de détection est faible. Les 4 mutations recherchées ne permettent pas d'expliquer tous les déficits enzymatiques détectés par le phénotypage. De plus, ces mutations sont rarement retrouvées dans les populations africaines et asiatiques (2).

Un score d'activité de la DPD a également été développé et se base sur la détection des 4 variants recherchés en routine. Chaque variant se voit imputé un score d'activité en fonction de sa répercussion sur l'activité enzymatique de la DPD, et la somme de ces scores donne un score total à partir duquel il est possible de prédire le phénotype du patient (figure 12) (111).

Activité enzymatique attribuée aux variants fonctionnels du gène *DPYD*

Activité (d'après [18,35])	Allèle <i>DPYD</i>	Fréquence allélique chez les Caucasiens	% de Caucasiens porteurs d'au moins un allèle muté
1 (référence)	*1 (allèle sauvage)	–	
0,5	Haplotype B3 comprenant : c.1129-5923C>G (rs75017182) ; c.1236G>A, p.E412E (rs56038477) ; c.483+18G>A (rs56276561) ; c.680+139G>A (rs6668296) ; c.959-51T>C (rs115349832)	0,022	4,3
0,5	c.2846A>T, p.D949V (rs67376798)	0,007	1,3
0 (activité nulle)	*2A, c.1905+1G>A (rs3918290)	0,006	1,2
0 (activité nulle)	*13, c.1679T>G, p.I560S (rs55886062)	0,001	0,2

Phénotype DPD prédit sur la base d'un score correspondant à la somme des activités des 2 allèles présentant les plus faibles activités

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

Figure 11 : Score d'activité de chaque variant et score total permettant la prédiction du phénotype des patients, d'après Lorient et al (112)

4.4. Adaptation posologique en fonction des différents phénotypes :

En fonction du phénotype ou du génotype du patient, des adaptations de doses sont nécessaires afin de limiter la survenue de toxicités de grade III ou IV imputables aux fluoropyrimidines.

Le groupe de pharmacologie clinique oncologique (GPCO-UNICANCER) et le réseau de pharmacogénétique hospitalière ont émis des recommandations nationales, préconisant une réduction de posologie de 25 à 50% chez les déficitaires partiels et une contre-indication stricte des fluoropyrimidines chez les déficitaires totaux (figure 13).

Ces réductions de doses permettent de réduire l'incidence des effets indésirables de grade III ou IV chez ces populations à risque, sans compromettre l'efficacité du traitement (112).

Recommandations de doses (5-FU, capécitabine) en fonction du phénotype DPD	
Phénotype DPD	Dose recommandée
Normal Phénotype normal (Uracilémie < 16 ng/mL) et/ou Phénotype prédit ^a = score 2	100 % de la dose standard
Intermédiaire Phénotype partiellement déficitaire (Uracilémie ≥ 16 ng/mL) et/ou Phénotype prédit ^a = score 1,5 ou 1	Entre 50 % (score 1) et 75 % (score 1,5) de la dose standard à la première cure en fonction du contexte clinique. Dose adaptée en fonction de la profondeur du déficit si phénotypage. Dose ré-ajustée aux cures suivantes en fonction de la tolérance
Déficient Phénotype nul (Uracilémie > 100 ng/mL) et/ou Phénotype prédit ^a = score 0,5 ou 0	Fluoropyrimidines contre-indiquées

Figure 12 : Adaptation posologique recommandée en fonction du phénotype, d'après
Loriot et al (112)

L'objectif de ce travail est donc d'évaluer si le circuit actuel des fluoropyrimidines, pour les patients devant bénéficier d'une chimiothérapie, respecte la législation mise en place et si ce circuit permet de sécuriser la prise en charge de ces patients.

*PARTIE II : Regard sur les
pratiques du CHU de Rouen par
rapport à la législation et aux
recommandations en vigueur*

1. Matériels et méthodes :

Cette étude est rétrospective observationnelle. A partir du logiciel CHIMIO® (Computer Engineering), la liste des patients ayant été inclus dans un protocole comportant du 5FU a été extraite. Pour chaque patient, ont été colligés le service prescripteur, le protocole prescrit, l'indication de la chimiothérapie, les dates de cures, les posologies ainsi que la notion d'une recherche du déficit en DPD. Sur ce point, la législation exige l'inscription par le prescripteur de la mention « Résultats uracilémie pris en compte » sur toute prescription de fluoropyrimidines, et la vérification pour les pharmaciens de la présence de cette mention avant toute dispensation. Pour ce faire et pour le 5FU, l'unité de reconstitution des cytotoxiques (URCC) du CHU de Rouen a mis en place un indicateur physiologique dans le logiciel CHIMIO® (Computer Engineering), permettant au prescripteur de renseigner le phénotype du patient entre 3 mentions : uracilémie inférieure à 16 ng/mL, uracilémie comprise entre 16 et 150 ng/mL et uracilémie supérieure à 150 ng/mL. En plus de cet indicateur, les pharmaciens vérifient soit dans le dossier patient informatisé soit auprès des prescripteurs que le patient a bénéficié d'un dosage d'uracilémie et ajoutent l'information dans la fiche du patient dans le logiciel CHIMIO®. Pour la capécitabine, ce sont les prescriptions sur support papier qui ont été analysées.

A l'aide du dossier patient informatisé (CDP2), les effets indésirables entre chaque cure et leur gravité ont également été recensés.

Le recueil des données s'est effectué sur toute l'année 2020. Les tests statistiques ont été effectués à l'aide du logiciel R. Afin de comparer certaines moyennes, le test de

Mann-Whitney a été employé, et pour comparer les incidences, le test exact de Fischer a été utilisé.

2. Résultats :

2.1. Description de la cohorte :

Un total de 255 patients ont été inclus dans des protocoles contenant une fluoropyrimidine. Cent deux patients ont été ultérieurement exclus pour une des raisons suivantes :

- 3 patients n'ont pas reçu de 5FU ou de capécitabine (recours au protocole pour une maintenance par anticorps monoclonal par exemple),
- 3 patients étaient inclus dans des essais cliniques or la présence d'un déficit en DPD est un critère d'exclusion au sein de ces études,
- 1 patient en raison du protocole dans lequel il a été inclut (chimiothérapie intra-artérielle hépatique, ce protocole est administré de façon locale).
- 52 patients ont été écartés car ils avaient déjà bénéficié d'une chimiothérapie à base de fluoropyrimidines avant la mise en place de la législation, ces patients n'ont donc pas eu d'uracilémie.
- 43 patients n'ont pas pu être inclus car il n'a pas été capable de retrouver les résultats de leurs phénotypes.

La cohorte finale se compose alors de 153 patients, avec une moyenne d'âge de 66 ans [37-82 ans, écart-type : 10 ans]. Cette cohorte se compose de 92 hommes (60%) et 61 femmes (40%), soit un sex-ratio de 1,5 H/F.

Les cancers colorectaux ont été diagnostiqués chez 81 patients (53%), 34 (22%) patients avaient un cancer du pancréas. 24 (15%) patients ont un cancer de l'œsophage, et 11 patients (7%) avaient un cancer de l'estomac. (figure 13)

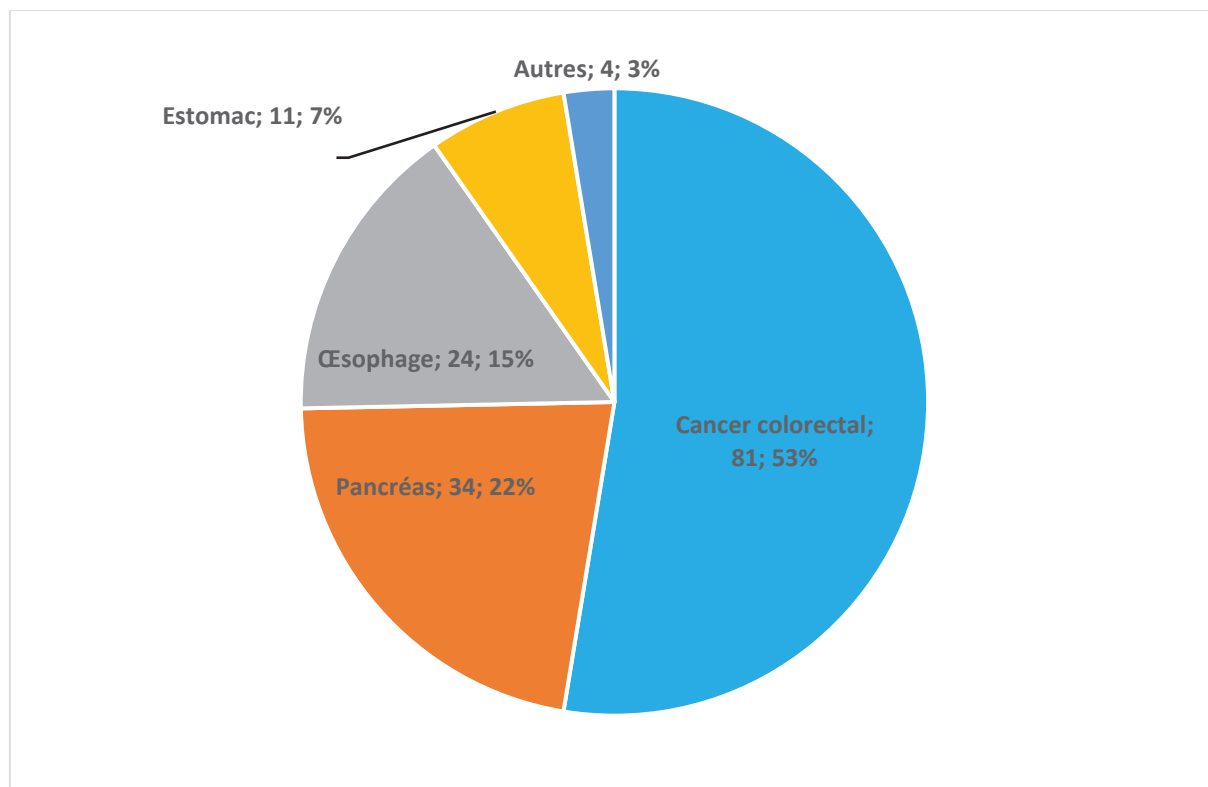


Figure 13 : Fréquence des différents types de cancer digestifs au sein de la cohorte

Treize protocoles différents à base de 5FU ont été identifiés au cours de cette étude.

Parmi les plus utilisées, le protocole FOLFOX était le plus prescrit avec 85 inclusions, représentant 48% des protocoles. Une association avec un anticorps monoclonal était présente dans 24 inclusions (28%).

Le protocole FOLFIRI a été prescrit 32 fois (18%). L'association FOLFIRI + anticorps monoclonal représente 15 inclusions sur les 32 (47%).

Ensuite, 30 (17%) inclusions dans le protocole FOLFIRINOX, 11 (6%) dans le protocole LV5FU2 (dont 18% en association avec un anticorps monoclonal) et 6 (3%) inclusions dans le protocole FOLFOXIRI ont été effectuées. Le protocole FOLFOXIRI + anticorps monoclonal a été 2 fois plus prescrits en association que le protocole classique (figure 14).

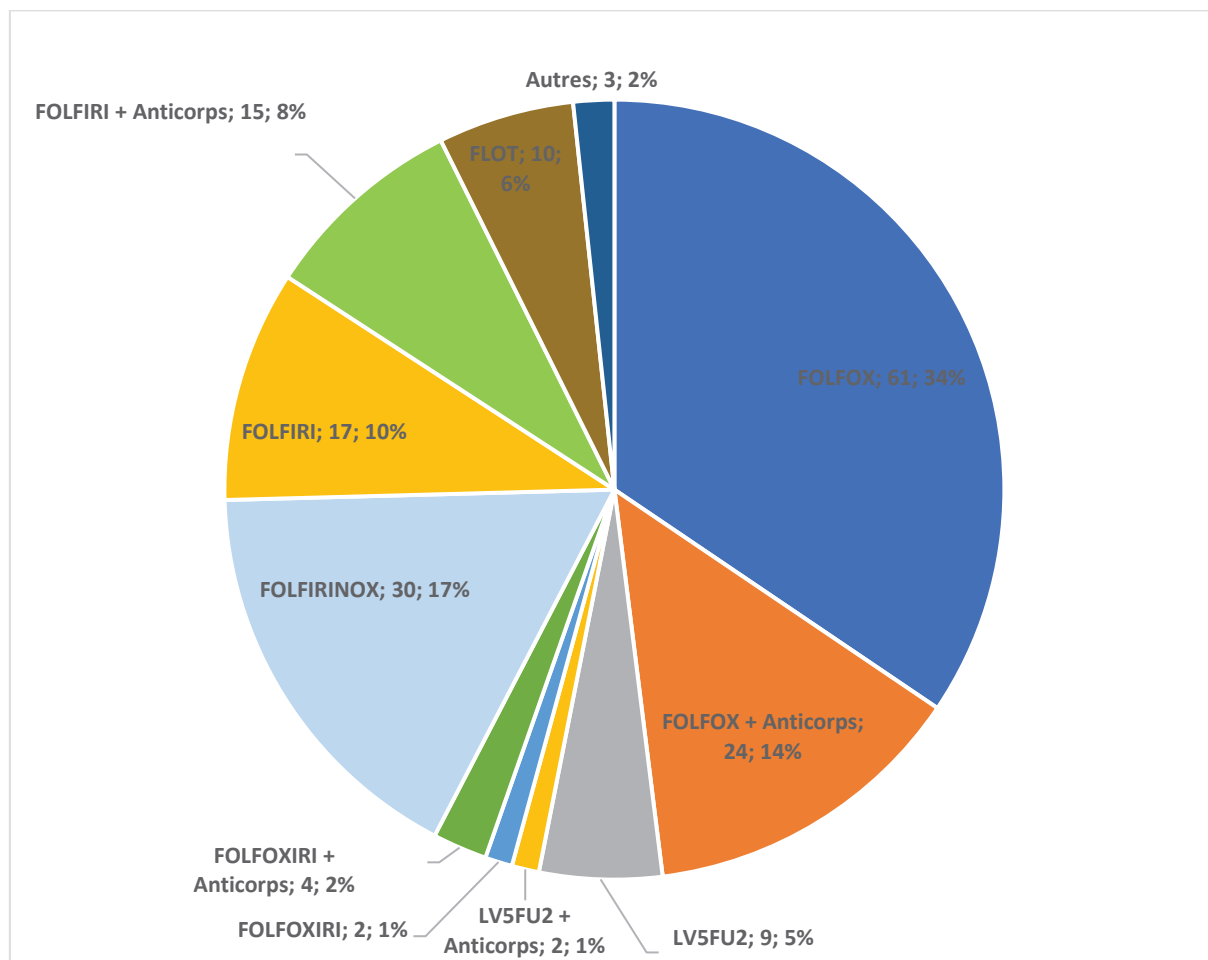


Figure 14 : Fréquence de prescriptions des différents protocoles à base de 5FU

Cinq protocoles contenant de la capécitabine ont été recensés, pour un total de 26 inclusions.

Le plus prescrit était le protocole XELOX qui représentait 16 (62%) inclusions dont 2 (20%) en association avec un anticorps monoclonal.

La capécitabine a été prescrite en monochimiothérapie dans 6 (24%) cas, elle était associée à un anticorps monoclonal dans 3 (50%) de ces inclusions, suivi par le protocole CAP50 qui a été prescrit dans 4 (14%) cas. (Figure 15).

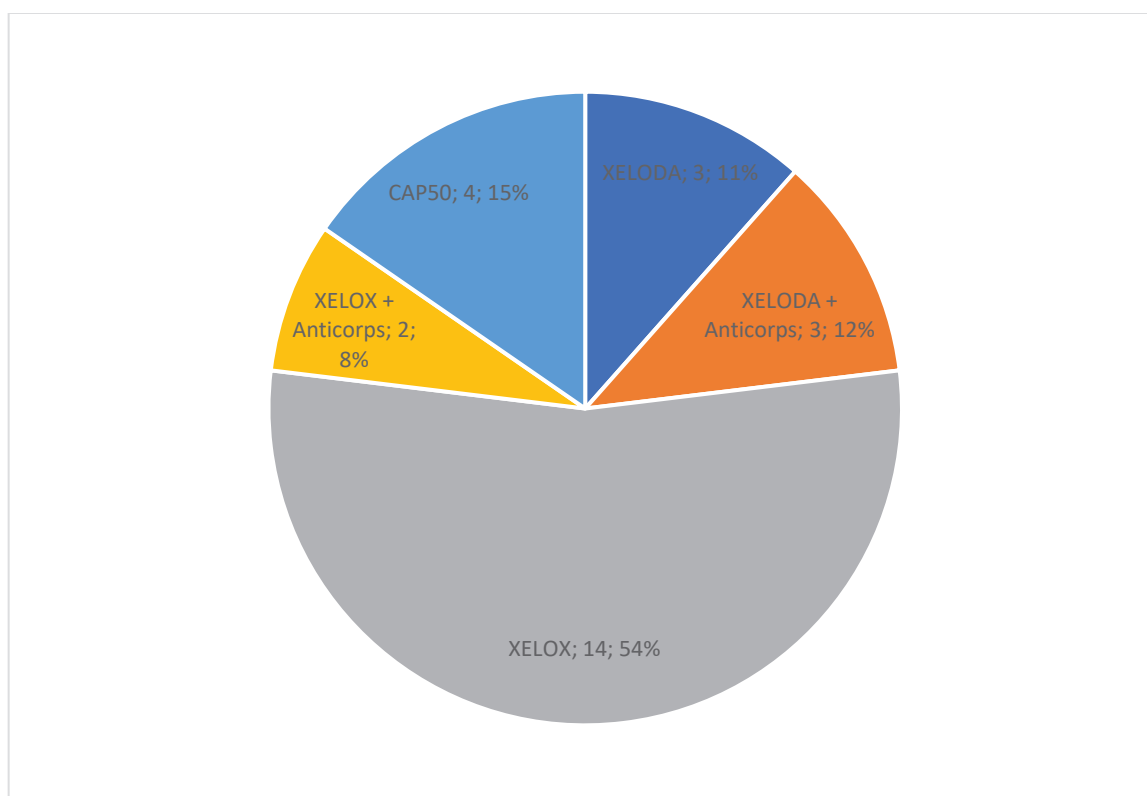


Figure 15 : Fréquence de prescriptions des différents protocoles à base de capécitabine

Concernant la recherche du déficit en DPD, le phénotype est connu pour 153 patients sur les 248 (62%) patients initialement inclus. Pour 43 patients (17%) aucune information n'a été retrouvée dans le dossier patient ni sur le logiciel CHIMIO®. 52 patients (21%) avaient déjà reçu une fluoropyrimidine avant l'obligation du dépistage, le dosage de l'uracilémie dans cette sous-population est uniquement recommandé chez les patients développant des toxicités sévères.

Le phénotype extensif est retrouvé chez 133 patients (87%) dont 23 patients (15%) sont de phénotype extensif limite car cette population présente une uracilémie supérieure ou

égale à 11 ng/mL et inférieure à 16 ng/mL. Vingt patients (13%) sont de phénotype déficitaire partiel (figure 16).

Le nombre moyen de cures de l'ensemble de la cohorte était de 7 cures/patients. Les extensifs et extensifs limites ont réalisés respectivement, 6,5 et 7 cures/patients en moyennes. Tandis que les déficitaires partiels ont réalisés 4 cures/patients en moyenne.

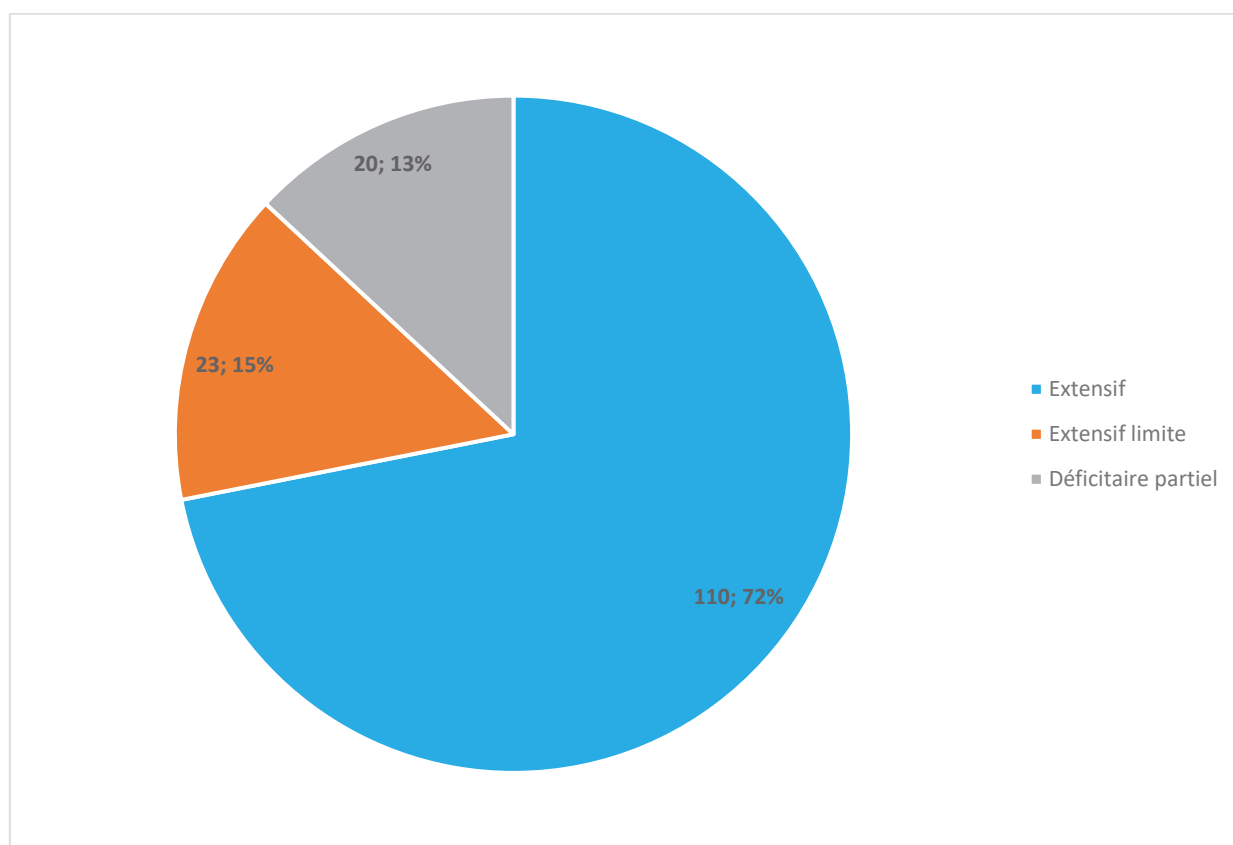


Figure 16 : Répartition des différents phénotypes au sein de la cohorte

2.2. Délai de rendu des résultats de l'uracilémie :

Pour le temps de rendu des résultats, 117 demandes d'uracilémie ont été prises en charge par le laboratoire de pharmacologie-toxicologie du CHU de Rouen, qui fait sous-traiter ces demandes d'uracilémie par le CHU de Lille. Sept patients ont eu un prélèvement de contrôle, 3 (43%) prélèvements de contrôle présentent des résultats discordants avec le

1^{er} prélèvement. Les 43 patients restants ont réalisé leur uracilémie dans un laboratoire privé.

En raison de potentielles erreurs dans la date d'enregistrement de certains prélèvements (délai entre le prélèvement et le rendu supérieur à 3 mois), 9 de ces prélèvements ont été écartés. Le temps moyen de rendu des résultats est de 15,6 jours [8 – 25 jours, écart-type : 3,4 jours].

Sur un total de 101 patients, 73 (72%) patients avaient une uracilémie de disponible avant leur 1^{ère} cure. Le nombre de patients disposant d'une uracilémie avant la 2^{ème} cure s'élève à 98 patients (97%). La totalité des patients disposent de leur uracilémie avant la 3^{ème} cure (figure 17). Il est intéressant de noter que deux patients n'ont jamais eu d'uracilémie, cette situation est « justifiée » par le fait que ces patients ont été initiés dans d'autres établissements, avec une bonne tolérance d'une dose pleine de 5FU.

Il est intéressant de noter que parmi les 28 (28%) patients n'ayant pas d'uracilémie de disponible à la 1^{ère} cure, 8 (29%) de ces patients ont été prélevés tardivement (délai entre le prélèvement et le début de la chimiothérapie inférieur à 7 jours), et que pour 6 de ces patients, le prélèvement s'est effectué le jour même de la chimiothérapie.

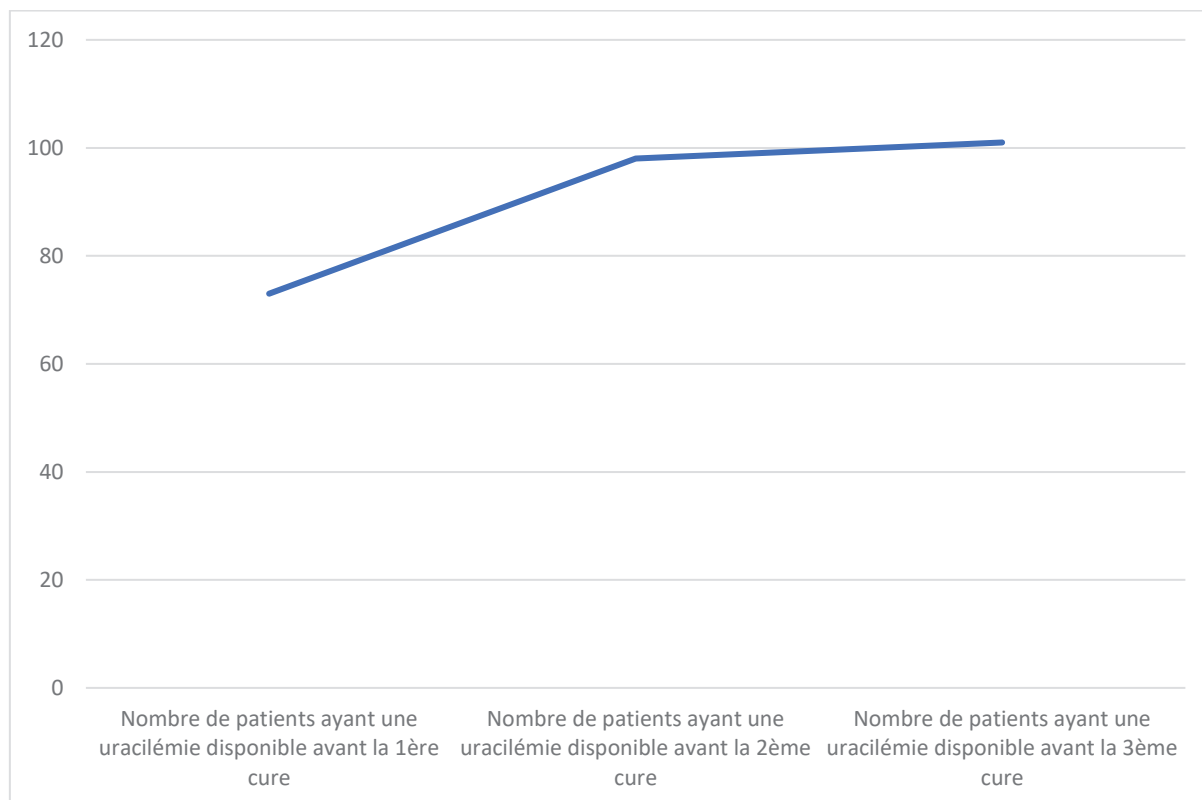


Figure 17 : Nombre de patients ayant une uracilémie disponible avant ou après initiation de traitement

Pour les patients ayant été inclus au cours de l'année 2020 et qui n'avaient jamais reçu de 5FU auparavant, 99 patients sur 153 (65%) ont un commentaire sur leur fiche patient. Concernant les indicateurs physiologiques, ils ont été correctement renseignés pour 114 patients (75%) sur les 153 patients qui ont été initiés (figures 18 et 19).

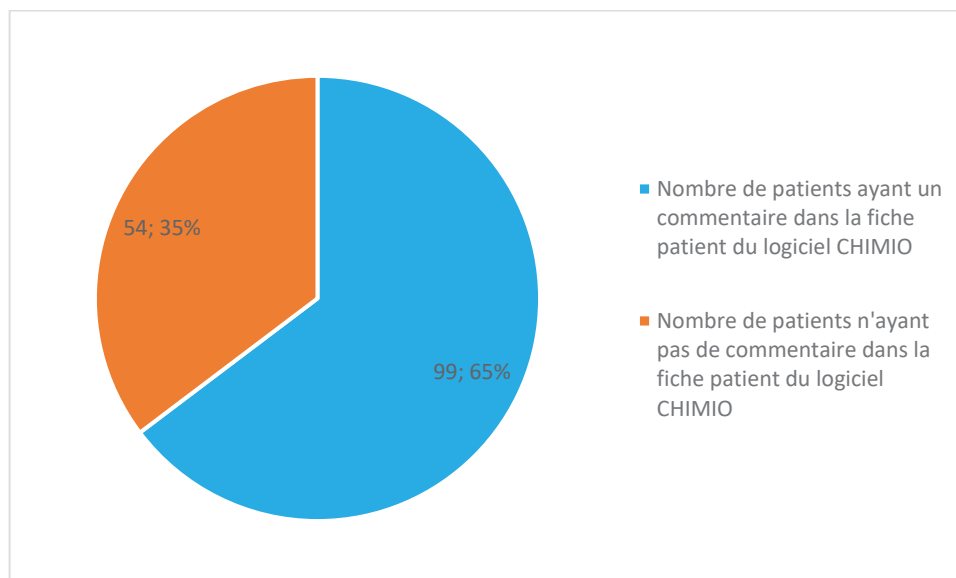


Figure 18 : Nombre et proportion de patients ayant un commentaire indiquant le phénotype dans le logiciel CHIMIO®

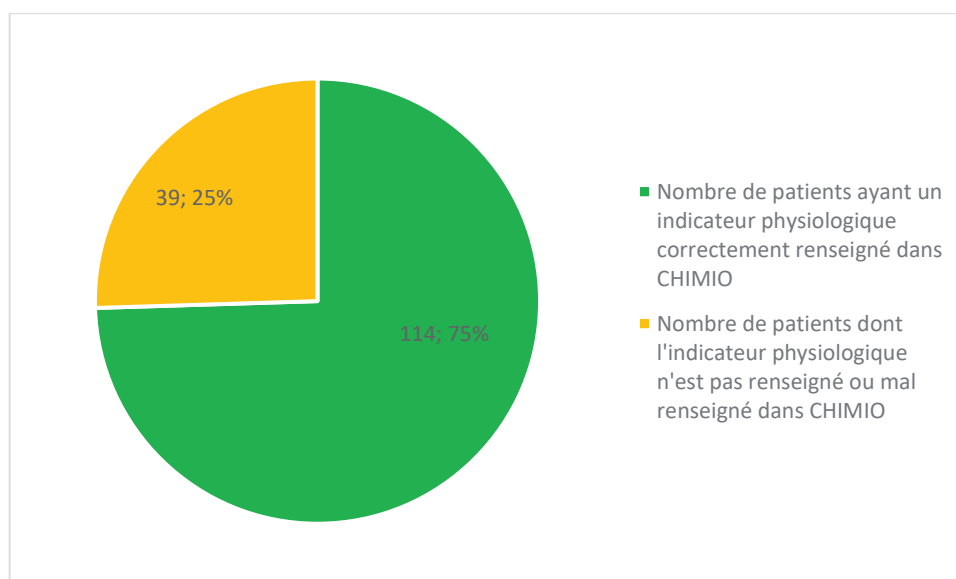


Figure 19 : Nombre et proportion de patients ayant l'indicateur physiologique renseigné dans le logiciel CHIMIO®

2.3. Pratiques de prescription des fluoropyrimidines :

Pour les patients ayant été inclus au cours de l'année 2020 et qui n'avaient jamais reçu de 5FU auparavant, 123 patients sur 196 (63%) ont un commentaire sur leur fiche patient. Concernant les indicateurs physiologiques, ils ont été correctement renseignés pour 148 patients (76%) sur les 196 patients qui ont été initiés.

Un total de 36 ordonnances de capécitabine ont été récupérées dans le dossier patient informatisé, 10 (28%) ordonnances respectent la législation en vigueur, et portent une mention indiquant que l'uracilémie a été pris en compte lors de la prescription.

La posologie moyenne en fluoropyrimidine à l'initiation (5FU et capécitabine compris ensemble) est de 89% de la dose théorique [0% - 100%, écart-type : 16,8%] chez les patients de phénotype extensif. Chez les patients de phénotype extensif limite, on retrouve une posologie moyenne de 83% vis-à-vis de la dose théorique. Concernant les patients déficitaires partiels, la posologie moyenne est de 72% de la dose théorique, un résultat qui semble être en accord avec les recommandations des pharmacologues (figure 20).

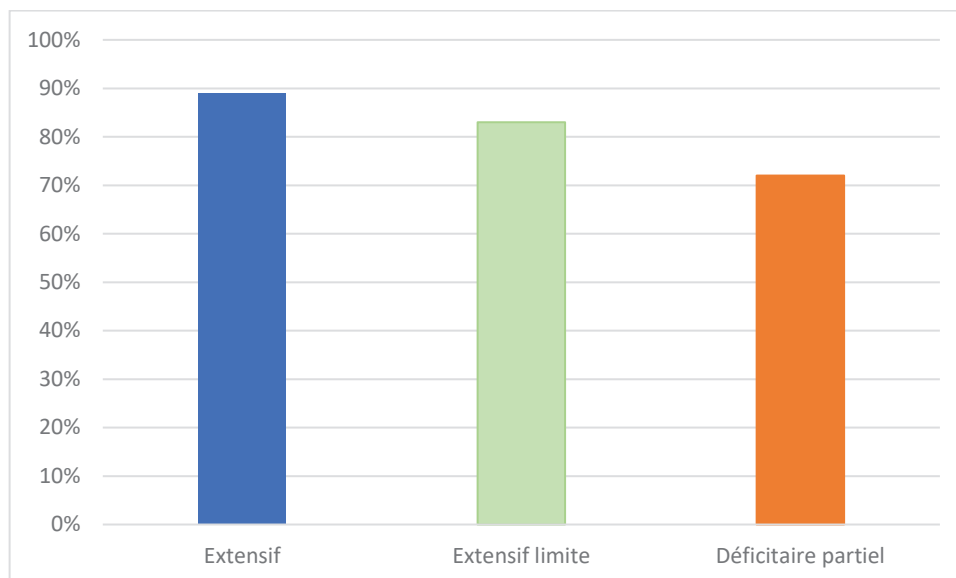


Figure 20 : Comparaison des posologies moyennes en fluoropyrimidines à l'initiation entre les différents phénotypes

Néanmoins, si on tient compte des posologies en fluoropyrimidines prescrites à l'initiation chez les déficitaires partiels (figure 20), on peut constater que la moyenne sera biaisée car l'un des patients n'avait pas reçu de fluoropyrimidine à sa 1^{ère} cure car les oncologues n'avaient pas à disposition son uracilémie (figure 21). En calculant la médiane des posologies reçues par les déficitaires partiels à leur 1^{ère} cure, on obtient une posologie médiane de 80%, qui est légèrement plus élevée que ce qui est préconisé par les pharmacologues.

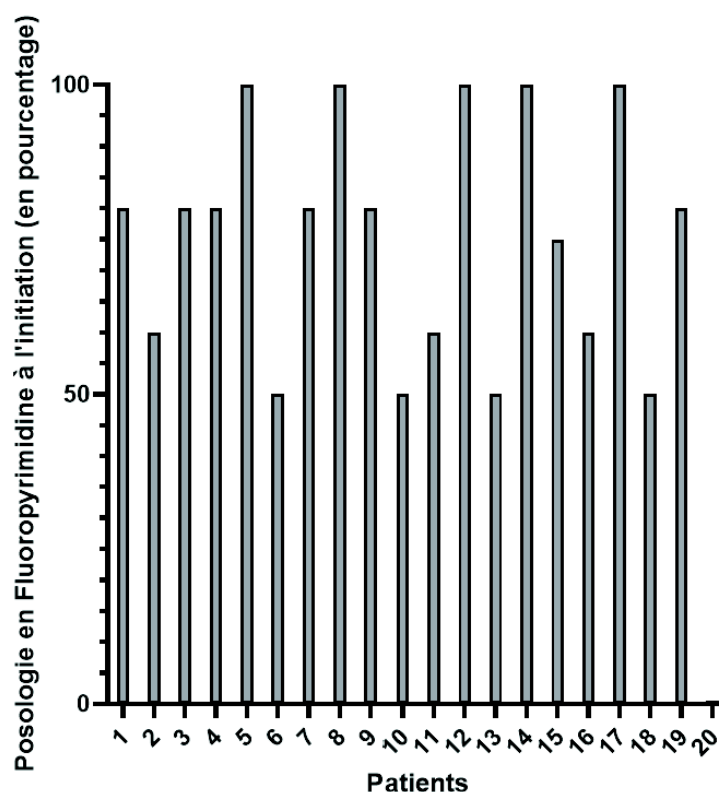


Figure 21 : Distribution des posologies en fluoropyrimidines à l'initiation chez les déficitaires partiels

Le même raisonnement peut être effectué au sein de la cohorte extensif limite où la posologie médiane est de 100%. Onze patients (48%) ont reçu la dose maximale en fluorouracile dès la 1^{ère} cure.

La posologie prescrite chez les patients extensifs est plus élevée que celle des patients déficitaires partiels ($p = 0.0009$). L'écart entre les posologies prescrites à la 1^{ère} cure chez les extensifs limites et celles des déficitaires partiels ne présentent pas d'écart significatif ($p=0,08$). Il n'existe pas d'écart significatif entre les posologies prescrites chez les extensifs limites et les extensifs ($p = 0.33$).

Concernant les posologies moyennes par rapport à la dose théorique pour l'ensemble des cures, on retrouve une moyenne de 89% pour les extensifs, 87% pour les extensifs limites, et 77% pour les déficitaires partiels.

2.4. Incidence des effets indésirables :

2.4.1. Incidence des effets indésirables sous 5FU et capécitabine, tous grades confondus, pour l'intégralité de la cohorte :

L'asthénie a été rapportée par 94 patients (62%).

Les troubles digestifs de type diarrhées ont été observés chez 63 patients (41%), de type nausées et vomissements chez 54 patients (36%), de type mucites chez 32 patients (21%) et de type constipation chez 27 patients (18%). Vingt-neuf patients se sont plaints d'épisodes d'anorexie (19%).

Les manifestations cutanées, hors syndrome main-pied, telles que les hyperpigmentations cutanées, les xéroses cutanées ou altérations des ongles ont été rapportées chez 27 patients (18%). Le syndrome main-pied a concerné 18 patients (12%).

Les troubles hématologiques constatés ont été exclusivement des neutropénies et des thrombopénies : 21 patients ont présenté au moins un épisode de neutropénie (14%) et 11 patients des thrombopénies (7%).

Les effets cardiovasculaires potentiellement imputables à la chimiothérapie ont concernés 4 patients (3%). Deux patients se sont plaints d'oppressions thoraciques cédant rapidement et sans la nécessité de recourir à un traitement (1,5%), un patient a présenté

des épisodes de dyspnées (0,75%) et un autre patient a présenté des douleurs angineuses et des spasmes coronariens (0,75%).

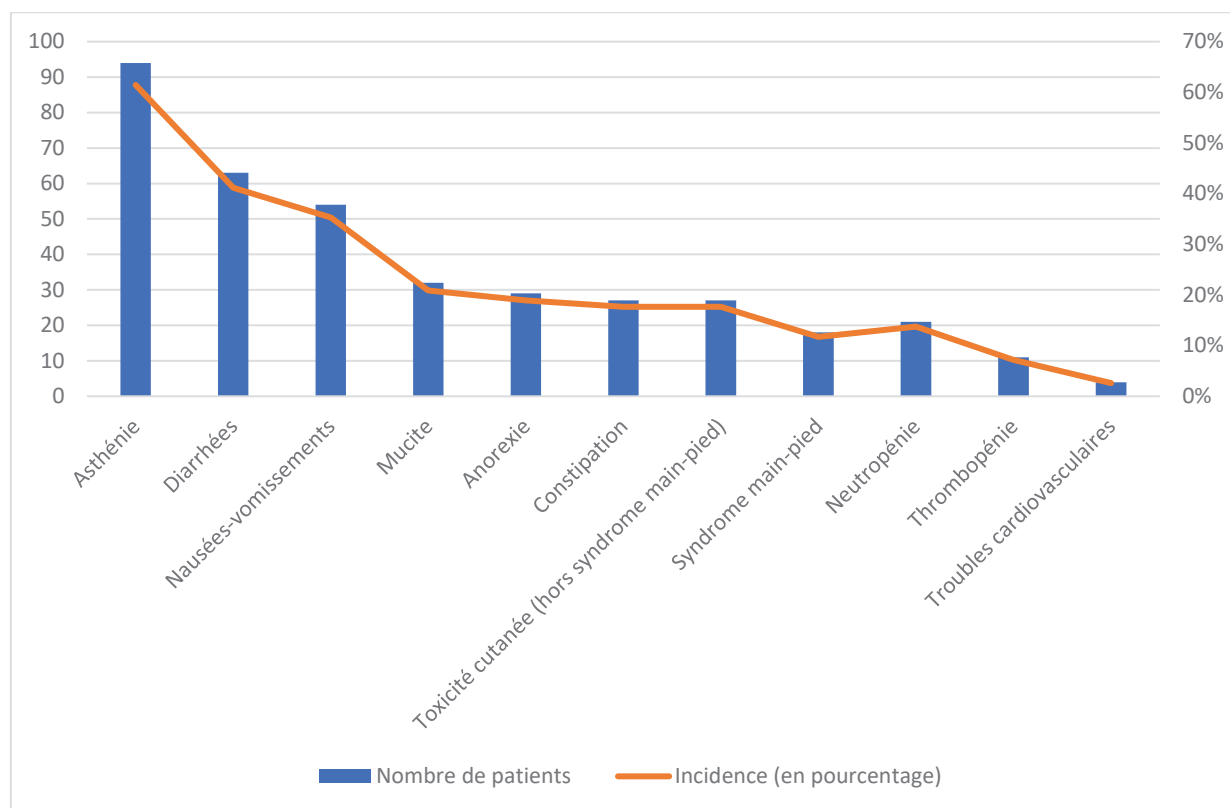


Figure 22 : Incidence des différents effets indésirables dans la cohorte générale

2.4.2. Incidence chez les extensifs limites (tous grades confondus) :

Au sein de la population des extensifs limites, l'asthénie reste l'effet indésirable le plus fréquent affectant 20 patients (87%). Les nausées et vomissements sont retrouvés chez 12 patients (52%), des épisodes de diarrhées chez 9 patients (39%), les mucites chez 5 patients (22%) et les épisodes de constipation ont affecté 4 patients (18%).

Les effets indésirables cutanés ont été retrouvés chez 4 patients (18%) dont 2 ont présenté un syndrome main-pied (9%).

Aucun effet indésirable hématologique ou cardiovasculaire n'a été retrouvé au sein de cette population (figure 23).

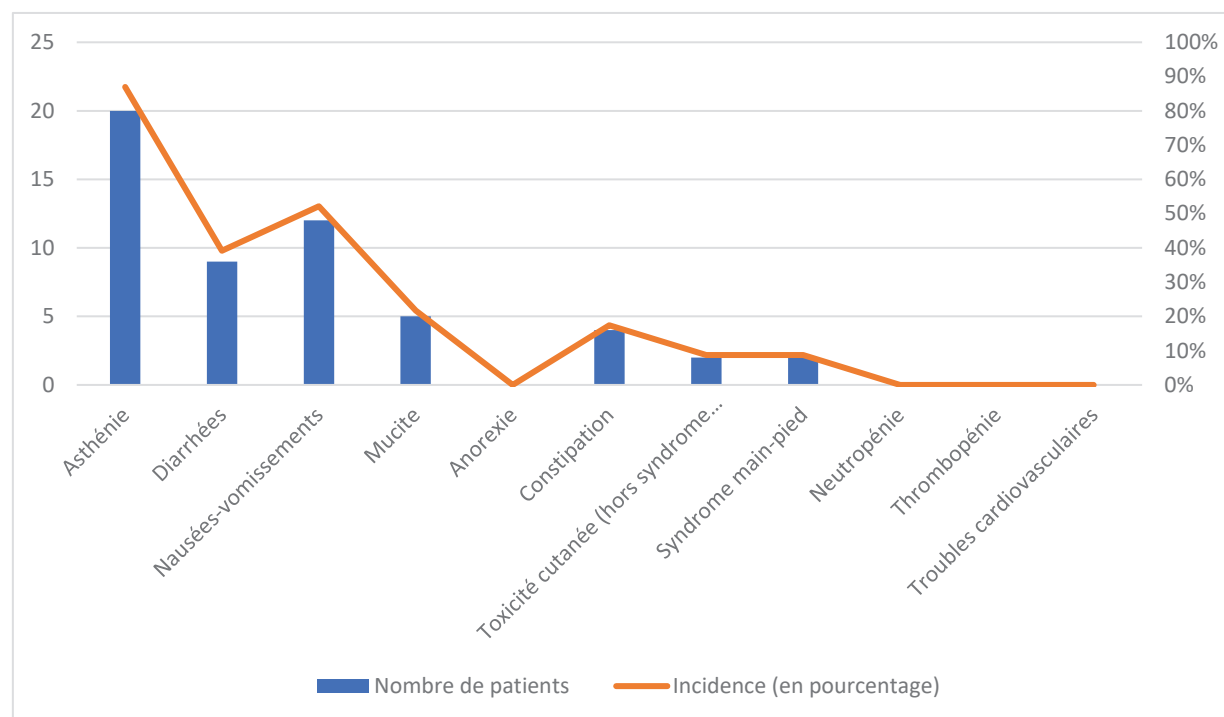


Figure 23 : Incidence des différents effets indésirables chez les extensifs limites

Les écarts entre les incidences des différents effets indésirables entre les extensifs limites et la cohorte générale ne sont pas significatifs, à l'exception de l'asthénie. ($p=0,016$, OR = 0,2406, IC95% : [0.0439 ; 0.8637]) (figure 24).

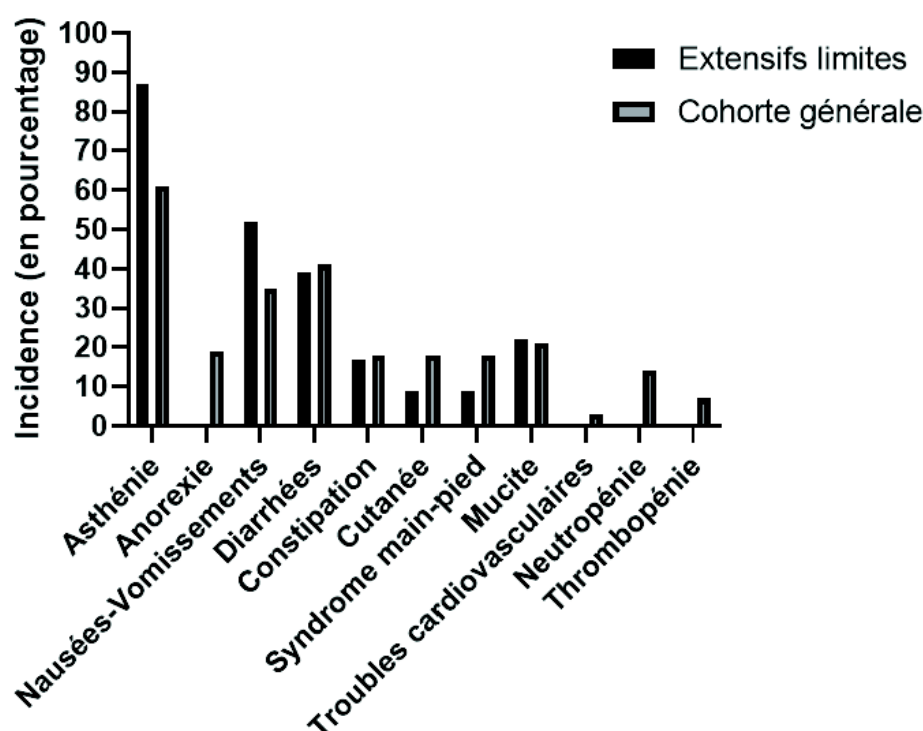


Figure 24 : Comparaison des incidences des différents effets indésirables entre la cohorte générale et les extensifs limites

2.4.3. Incidence des effets indésirables chez les déficitaires partiels :

Chez les déficitaires partiels, 9 patients (45%) se sont plaints d'asthénie.

Les diarrhées ont affecté 7 patients (35%) et les nausées et vomissements 6 patients (30%). Deux patients ont été sujets à des épisodes de constipation (10%). Des épisodes d'anorexie ont été rapportés chez 2 patients (10%).

Les effets indésirables cutanés ont été retrouvés chez 4 patients (20%) dont 2 ont présenté un syndrome main-pied (10%).

Concernant les toxicités cardiovasculaires, un patient a présenté des sensations d’oppression thoracique et un autre patient a présenté des spasmes coronariens et des douleurs angineuses soit une incidence des troubles cardiovasculaires au sein de cette population est estimée à 10% (figure 25).

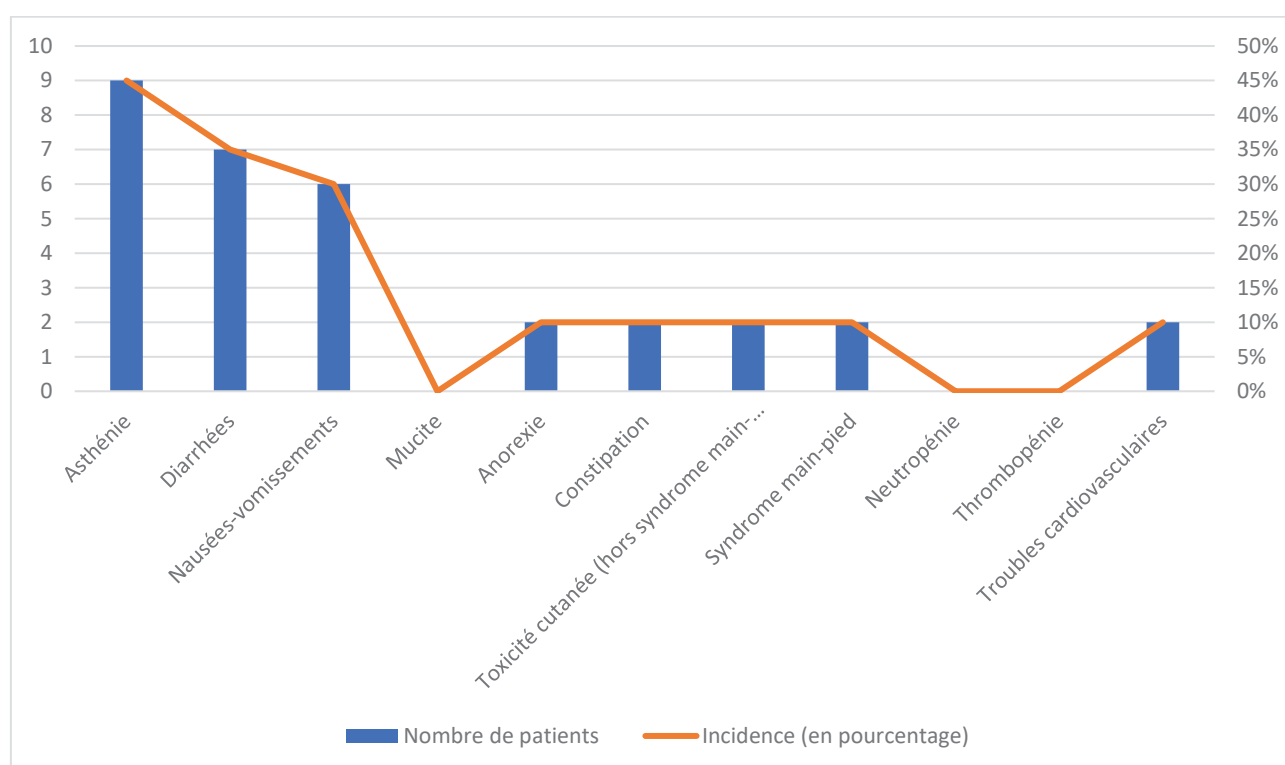


Figure 25 : Incidence des différents effets indésirables chez les déficitaires partiels

La comparaison des incidences de ces effets indésirables tend à montrer une incidence plus élevée de troubles cardiovasculaires chez les déficitaires partiels que dans la cohorte générale. Les incidences des troubles cardiovasculaires entre les 2 populations ont été comparés, mais ne permet pas de conclure. (OR = 12,25, p=0,03, IC95% = [0,84 – 178,18]) (figure 26).

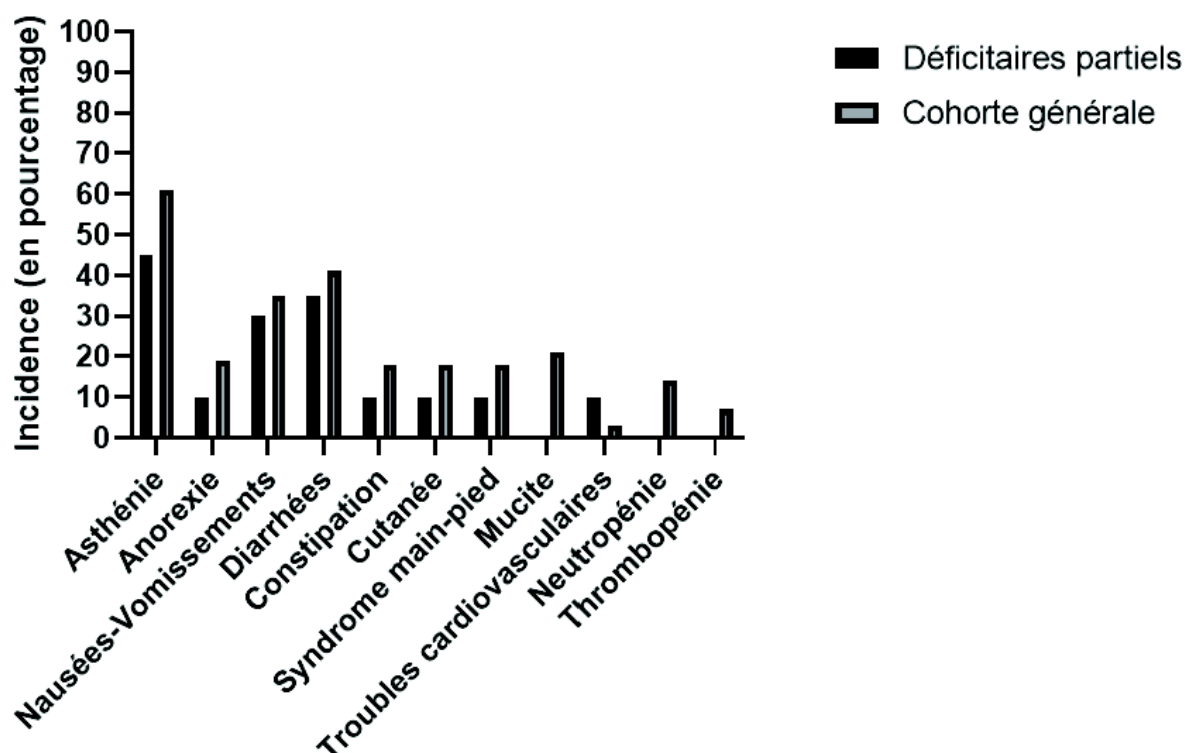


Figure 26 : Comparaison entre les incidences des différents effets indésirables entre les déficitaires partiels et la cohorte générale

2.4.4. Comparaison des incidences des effets indésirables les plus sévères :

Les effets indésirables les plus graves constatés sont des effets indésirables de grade III. Aucun effet indésirable de grade IV n'a été mentionné dans les comptes-rendus.

Au total, 13 effets indésirables de grade III ont été recensés. Parmi ces 17 effets indésirables, 7 (6,4%) sont survenus dans le groupe des extensifs, 5 (25%) chez les déficitaires partiels, 1 seul (4,35%) chez les extensifs limites.

Il existe un écart significatif uniquement entre les incidences chez les déficitaires partiels et les extensifs ($p = 0,02$, $OR = 4.81$, $IC95\% = [1,02 ; 20,41]$).

2.4.5. Comparaison des effets indésirables (tous grades confondus) selon

l'adaptation posologique :

Pour cette comparaison, les patients ayant reçu une dose allant jusqu'à 80% appartiennent au groupe « dose réduite », au-delà de ce seuil, les patients sont inclus dans le groupe « pleine dose ».

L'asthénie reste l'effet indésirable le plus fréquent, il a concerné 5 patients sur les 15 (33%) ayant bénéficié d'une adaptation posologique. Dans le groupe ayant reçu une pleine dose, tous les patients se sont plaint d'asthénie au cours de leur traitement. Les épisodes d'anorexie ont concerné 1 patient sur 15 (6,67%) dans le groupe « adaptation posologique » et 2 patients sur 5 (40%) dans le groupe « pleine dose ».

Concernant les troubles digestifs chimio-induits, les nausées et vomissements ont affectés 2 patients sur 15 (13%) chez les patients ayant reçu une dose réduite. Pour les patients ayant bénéficié d'une pleine dose, 4 patients (80%) ont présenté des épisodes de nausées ou vomissements. Des diarrhées ont été rapportés chez 4 patients sur 15 (27%) dans le groupe « dose réduite », tandis que dans le groupe « pleine dose », 2 patients sur 5 (40%) ont présenté des diarrhées. Les épisodes de constipation ont concerné 1 patient dans chaque groupe, donnant alors une incidence respective de 7% et 20%.

Il n'a pas été possible de comparer les incidences des effets indésirables cutanées car aucune toxidermie imputable au 5FU n'a été rapporté dans le groupe « dose réduite ».

Les effets indésirables cardiovasculaires ont été retrouvés chez 1 patient sur 15 dans le groupe « dose réduite » contre 2 patients dans le groupe « pleine dose », pour des incidences respectives de 7% et 40% (figure 24).

A l'exception de l'incidence entre les nausées et vomissements ($p = 0,013$, $OR = 0,05$, $IC95 = [0,0007 ; 0,7862]$), les écarts entre les incidences des deux groupes ne sont pas significatifs.

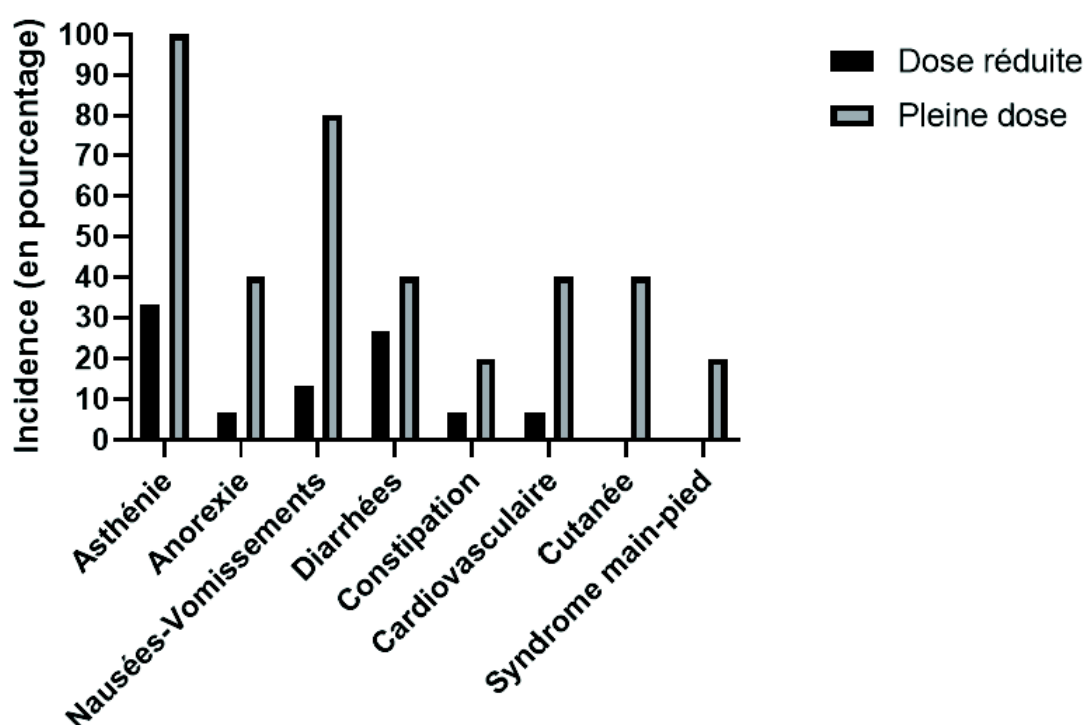


Figure 27 : Incidence des différents effets indésirables (tous grades confondus) chez les déficitaires partiels recevant une dose réduite ou une pleine dose

3. Discussion :

La cohorte de cette étude présente une proportion de cancer colorectaux similaire aux données épidémiologiques. Les cancers de l'estomac sont légèrement sous-représentés dans notre étude (7% contre 12% dans la population générale). Concernant les cancers de l'œsophage, la proportion de patients au sein de cette étude est 1,5 fois plus importante que dans la population générale. Les cancers du pancréas sont surreprésentés par rapport à la population générale. Il est à noter tout de même que les données épidémiologiques sont des données datant de l'année 2000 et qu'elles sont potentiellement obsolètes (113).

L'étude n'a porté que sur des patients d'oncologie digestive, les cancers ORL et gynécologiques sont pris en charge dans un autre centre, le Centre de Lutte Contre le Cancer (CLCC) Henri Becquerel.

Le sex-ratio de la population étudié est similaire au sex-ratio des cancers colorectaux, qui est la pathologie la plus représentée au sein de notre population (113).

L'âge moyen de notre population est compatible avec l'âge médian au diagnostic du cancer colorectal, qui est de 71 ans chez les hommes (114).

A propos des phénotypes, le phénotype extensif est le plus répandu au sein de la population étudiée. La proportion de déficitaires partiels est compatible avec les données dont l'on dispose au sein de la population générale, la prévalence du déficit partiel est retrouvé chez 3 à 15% de la population générale (112).

Le délai de rendu des résultats n'est pas conforme, seul 5% des résultats sont rendus dans le délai fixé par les recommandations. Les retards de rendu de résultats liés à un

prélèvement tardif vis-à-vis de la 1^{ère} cure de chimiothérapie représente 30% des patients n'ayant pas une uracilémie à leur première cure. Il est toutefois difficile d'intervenir dessus à l'heure actuelle car le CHU de Rouen fait sous-traiter ses échantillons par le CHU de Lille. Il est à noter que la méthode est en cours de développement à Rouen, et qu'un gain de temps sur le délai du rendu des résultats est certain.

Ce délai est susceptible de favoriser les situations où le patient n'a pas encore les résultats de son uracilémie le jour où il doit recevoir sa 1^{ère} cure.

Un rappel aux oncologues digestifs sera nécessaire : un délai d'environ 16 jours est nécessaire pour avoir à disposition une uracilémie pour leurs patients, afin que le service puisse s'organiser en conséquence et éviter les situations où les patients commencent leurs cures de chimiothérapie en l'absence du résultat de leur phénotype.

Le prélèvement de l'uracilémie le jour de la 1^{ère} cure est une pratique qu'il convient d'abandonner, car les patients exposés au 5FU ou à la capécitabine peuvent être rendus à tort déficitaires partiels ou totaux, en raison d'un phénomène de compétition qui se produit entre les fluoropyrimidines et l'uracile vis-à-vis de la DPD.

Les uracilémies de contrôle tendent à être moins élevées que celle du 1^{er} prélèvement, et rend à tort des patients extensifs alors que ces patients sont en réalité déficitaires partiels. La présence de résultats discordants entre 2 uracilémies prélevées chez un même patient, doit faire suspecter un non-respect des conditions pré-analytiques vis-à-vis du prélèvement, à cause d'un métabolisme ex-vivo de l'uracile (115). Afin d'améliorer le respect des contraintes pré-analytique de l'uracilémie, il pourrait être proposé à l'hôpital de jour d'oncologie digestive que les patients devant bénéficier d'une

uracilémie soit prélevé au centre de prélèvement de l'institut de biologie clinique du CHU de Rouen. En effet, le prélèvement au plus proche du laboratoire pourrait être une piste pour limiter au maximum le nombre d'échantillons ne respectant pas les conditions pré-analytiques.

Ces situations ne respectent pas la législation en vigueur et présentent des risques pour les patients, aussi bien en termes de survenue d'effets indésirables qu'en termes de perte de chance.

Une option qui pourrait être envisageable est le report de la cure jusqu'à l'obtention du résultat. Néanmoins, cette option n'est pas envisageable dans tous les cas et présente une perte de chance pour le patient.

En l'absence d'uracilémie, les oncologues peuvent être confrontés à 2 options. Soit prescrire une dose réduite d'emblée afin de ne pas exposer les patients potentiellement déficitaires à une pleine dose mais cette dose ne permettrait pas de traiter de façon optimale les patients extensifs. Soit ne pas prescrire de 5FU à la première cure. Dans cette perspective, l'utilisation du Raltitrexed, un inhibiteur de la thymidilate synthétase, pourrait constituer une alternative, au vu de son efficacité et de son profil de tolérance comparativement au 5FU (116). Cette molécule ne peut être employé que dans les cancers colorectaux en cas de contre-indication ou d'intolérance aux fluoropyrimidines, chez les patients n'ayant pas encore reçu de fluoropyrimidines dans cette indication.

Dans tous les cas, il semble difficile de concilier l'absence d'uracilémie avec une prise en charge dénuée de perte de chance pour le patient. Devant ce constat, le développement de la technique de dosage de l'uracilémie doit incarner une priorité.

Concernant les posologies, les oncologues semblent pratiquer une adaptation posologique chez les déficitaires partiels, mais le niveau d'adaptation est très hétérogène et sans cohérence avec la valeur de l'uracilémie disponible. En effet, la posologie à l'initiation chez les extensifs limites semblent être une dose intermédiaire entre celle des déficitaires partiels et celle des extensifs. Néanmoins, plusieurs patients au sein de cette cohorte n'avaient pas le résultat de leur uracilémie à disposition lors de la 1ère cure et ont eu des réductions de dose allant de 25 à 100% de la dose théorique. La médiane de posologie semble indiquer toutefois que les extensifs limites bénéficient de la même posologie que les extensifs.

L'absence de véritable consensus sur l'adaptation posologique en fonction du phénotype du patient semble délétère sur la bonne tolérance du traitement et un outil d'aide validé permettrait d'homogénéiser les pratiques d'adaptation posologique.

Les déficitaires partiels sont plus susceptibles de développer des effets indésirables de grade III, IV ou V par rapport aux patients de phénotype extensif.

Pour comprendre l'écart entre l'incidence des effets indésirables sévères entre les patients extensifs et les déficitaires partiels, il faut repartir des posologies administrées aux patients présentant un déficit partiel (figure 28). La posologie à 75%, qui est la préconisation des pharmacologues, est retenue comme valeur maximale, on obtient alors le graphe suivant :

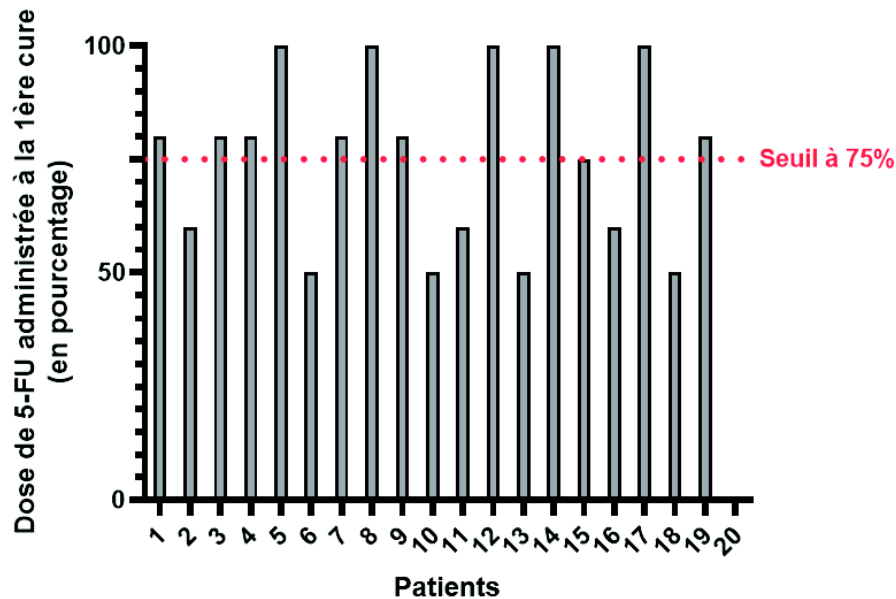


Figure 28 : Distribution des posologies en fluoropyrimidines chez les patients en surdosage selon les recommandations des pharmacologues

On peut donc constater que 11 patients sont potentiellement en surdosage et 5 de ces patients ont été traités avec une pleine dose de fluoropyrimidine. Parmi ces 5 patients, 4 d’entre eux ont développé une toxicité de grade III, tandis que le 5^{ème} patient a reçu une dose à 60%. Les patients déficitaires partiels ne peuvent donc pas recevoir une pleine dose de fluoropyrimidine.

Ces effets indésirables de grade III sont survenus en totalité chez les déficitaires partiels, avant la 3^{ème} cure : 2 (40%) effets indésirables sévères entre la 1^{ère} et 2^{ème} cure et 3 (60%) entre la 2nde et 3^{ème} cure alors que chez les patients extensifs, ces effets indésirables sont survenus majoritairement après la 3^{ème} cure, 1 seul (14%) effet indésirable de grade III survenue avant la 3^{ème} cure, les 6 (86%) autres sont survenus après.

Une dose à 80% de la valeur théorique tend à être bien tolérée par les déficitaires partiels, en raison de l’absence d’effet indésirable grave.

Ces résultats sont cohérents avec les résultats de plusieurs études où les incidences d'effets indésirables de grade III, IV ou V, sont plus élevés chez les déficitaires partiels ne bénéficiant pas d'une adaptation posologique (117–119).

Ce résultat doit encourager tous les professionnels de santé impliqués dans la prise en charge à participer à une discussion clinico-biologique, afin de limiter autant que possible l'initiation d'un traitement par fluoropyrimidine à pleine dose chez ces patients.

Les patients présentant un déficit partiel en DPD ne sont pas exposés à un surrisque de développer des effets indésirables de grade I ou II, à l'exception des nausées et vomissements. Une tendance similaire existe chez les patients extensifs limites, où l'incidence de l'asthénie est plus importante que chez les extensifs. Ces résultats sont questionnables, dans la mesure où ils sont isolés pour chacune de ces cohortes et de par le fait qu'ils ont été obtenus sur des cohortes de faibles effectifs.

La littérature scientifique semble se concentrer plus sur la relation entre déficit en DPD et toxicités sévères. Une étude, a comparé l'incidence des toxicités de grade I et II entre les déficitaires partiels et les extensifs, et cette étude ne met pas en évidence de risque supplémentaire chez les déficitaires partiels (118).

Concernant l'étape de dispensation du 5FU par la pharmacie, plus d'un patient sur 2 a eu un commentaire dans sa fiche patient sur le logiciel CHIMIO, et l'indicateur physiologique a été correctement renseigné dans les $\frac{3}{4}$ des cas. Ce résultat, obtenu après un an et demi depuis la mise en place de la législation, est encourageant et montre toutefois que nos pratiques doivent encore s'améliorer, avec notamment la recherche systématique d'une uracilémie et sa traçabilité dans le logiciel CHIMIO®.

Afin d'améliorer le nombre de prescriptions de capécitabine conformes, un modèle d'ordonnance mis à la disposition des prescripteurs est envisagé, où il leur sera demandé de renseigner le résultat de l'uracilémie. Un autre axe d'amélioration identifié est le passage en dispensation nominative de la capécitabine au sein de notre établissement, sur présentation d'une ordonnance nominative, puisque ce médicament était jusque-là en dispensation globale.

Cette étude a porté sur une grande cohorte de patients et les résultats obtenus appuient certains résultats de la littérature scientifique, comme le surrisque de développer des toxicités sévères lorsqu'un déficitaire partiel est exposé à une pleine dose de 5FU. Cette étude confronte la législation et les recommandations en vigueur à la pratique des biologistes, des pharmaciens et des services cliniques.

Toutefois, il est à noter que cette étude est limitée par son caractère rétrospectif (effets indésirables de grade I ou II non mentionné dans les comptes-rendus ou pas de compte-rendu disponible pour certaines cures), ainsi que sa faible cohorte de patients déficitaires partiels et extensifs limites. Le nombre de cures plus restreint chez les déficitaires partiels que dans les autres populations a pu également induire un biais. Les effets indésirables neurologiques à type de neuropathie ont été écartés de l'étude, dû à la présence de neuropathies persistantes et séquellaires à l'oxaliplatine. La dernière limite que l'on peut souligner est l'absence de confrontation entre les posologies chez les déficitaires partiels et le taux de réponse afin de confirmer que la réduction de posologie préconisées chez le déficitaire partiel ne compromet pas l'efficacité du traitement.

4. Conclusion :

Suite à cette législation, le CHU de Rouen a mis en place un circuit permettant de répondre à cette législation, avec l'optique de renfoncer la sécurité d'emploi des fluoropyrimidines. Les résultats obtenus sont encourageants, d'autant plus qu'ils ont été obtenus, un an et demi après la mise en place de cette législation.

Néanmoins, ce circuit reste imparfait et ces résultats devront être discutés avec les oncologues afin de leur présenter les différentes problématiques existantes autour de la prise en charge des patients afin de permettre le développement d'action de la part de la pharmacie, afin de renforcer la sécurisation d'emploi de ces molécules.

Afin d'améliorer la prise en charge des patients présentant un déficit en DPD, d'autres études seront nécessaires afin que le Raltitrexed bénéficie d'autre indications en oncologie digestive, ou afin de mettre au point une adaptation posologique plus fine en fonction de la valeur d'uracilémie chez les patients déficitaires partiels.

5. Annexes :

Annexe 1 : Proposition de résolution tendant à la création d'une commission d'enquête sur le scandale sanitaire lié au 5-Fluorouracile



N° 4618

ASSEMBLÉE NATIONALE

CONSTITUTION DU 4 OCTOBRE 1958

QUINZIÈME LÉGISLATURE

Enregistré à la Présidence de l'Assemblée nationale 28 octobre 2021

PROPOSITION DE RÉSOLUTION

tendant à la **création** d'une **commission d'enquête** sur le **scandale**
sanitaire lié au **5-Fluorouracile**,

(Renvoyée à la commission des affaires sociales, à défaut de constitution d'une commission spéciale dans les délais prévus par les articles 30 et 31 du Règlement.),

présentée par

M. Jean-Michel MIS,

député.

EXPOSÉ DES MOTIFS

MESDAMES, MESSIEURS,

Chaque année en France, plusieurs centaines de patients décèdent, non pas à cause de leur maladie, mais à cause d'un médicament anticancéreux, le 5-Fluorouracile (5-FU), qui s'est avéré toxique pour eux car ces malades présentaient un déficit enzymatique, déficit en DPD (dihydropyrimidine déshydrogénase).

Le 5-Fluorouracile (5-FU) et sa prodrogue, la capécitabine sont des molécules très largement utilisées en cancérologie puisqu'elles entrent dans le traitement de près de la moitié des cancers : colorectal, œsophage, estomac, seins et voies aérodigestives supérieures. Les personnes présentant un déficit en DPD sont à haut risque de présenter des effets indésirables graves, voire mortels, lors d'un traitement par 5-FU. L'intolérance totale ou partielle concerne de 0,3 % à près de 5 % de la population. Plusieurs études révèlent que jusqu'à 15 % des usagers subissent des effets indésirables assez invalidants pour forcer leur hospitalisation.

Les médicaments anticancéreux à base de fluoropyrimidine sont largement utilisés en cancérologie, on estime, selon des données de l'institut national du cancer (INCA), qu'environ 90 000 patients y sont nouvellement exposés chaque année, pour le traitement de cancers avancés digestifs, colorectaux, mammaires, ovariens, ou des voies aérodigestives supérieures.

À titre d'exemple, dans la Loire, on estime qu'environ 600 nouveaux patients doivent subir une chimiothérapie chaque année. 60 % de ces traitements contiennent du 5-FU.

Un test à partir d'une simple prise de sang pré-thérapeutique aurait pu éviter des drames, mais malheureusement, tous les oncologues ne le pratiquaient pas automatiquement.

Pourtant, depuis la fin des années 90, il existe des tests permettant la recherche de ce déficit avant tout traitement. Cette problématique de la déficience en DPD lors des chimiothérapies à base de 5-FU a été pris en compte pour partie par les autorités seulement fin 2017.

Le 25 janvier 2018, le ministère des solidarités et de la santé a saisi l'Institut national du cancer pour élaborer des recommandations définitives sur la recherche d'un déficit en DPD avant la mise en route d'un traitement à base de 5-FU. À cet effet, un groupe de travail multidisciplinaire, composé de pharmacogénéticiens, de biologistes, de pharmacologues et de cliniciens a été mis en place. La Haute Autorité de Santé s'est associée à l'élaboration de ces recommandations et l'ANSM y a contribué également. Or, alors que les premiers résultats consolidés de ce projet étaient initialement prévus pour le mois de juin 2018, des retards ont été pris par les équipes, amenant l'INCA et la HAS à ne tenir compte que des données préliminaires.

L'ANSM a publié en 2018 une recommandation demandant aux praticiens de réaliser un test de déficit en DPD avant de débiter une chimiothérapie à base de 5-FU.

Le 29 avril 2019, l'ANSM a enfin rendu la recherche du déficit en DPD avant tout traitement à base de 5-FU obligatoire.

La décision du 23 mai 2019 publiée au Journal officiel du 31 août 2019 inscrit à la liste des actes et prestations pris en charge par l'assurance maladie, le « dépistage d'un déficit en dihydropyrimidine deshydrogénase (DPD) par mesure de l'uracilémie par CLHP » au chapitre 14 Médicaments-toxiques. Cet acte est donc en principe désormais prescrit avant tout traitement incluant le 5-FU, et pour les patients n'ayant pas pu bénéficier d'un dépistage pré-thérapeutique, pour effectuer ce dépistage en cas de toxicité sévère, avant la réintroduction de la fluoropyrimidine.

Or, si la généralisation de ces dépistages avait été actée plutôt, cette situation aurait permis de réduire le nombre de décès attribuables à la toxicité liée au 5-FU.

PROPOSITION DE RÉSOLUTION

Article unique

- ① En application des articles 137 et suivants du Règlement de l'Assemblée nationale, est créée une commission d'enquête de trente membres, chargée de dresser un état de lieux des dysfonctionnements survenus dans les chimiothérapies à base de l'anticancéreux 5-fluorouracile.
- ② Cette commission d'enquête recense le nombre réel de décès liés au 5-fluorouracile. Elle définit les responsabilités des acteurs de santé concernés. Elle initie une réflexion sur les modalités d'indemnisation des victimes survivantes et des familles des victimes décédées.

Annexe 2 : note d'information N°DGS/PP2/DGOS/PF2/PF4 du 19 mars 2019



Ministère des solidarités et de la santé

12 AVR. 2019

Direction générale de la santé

Sous-direction politique des produits de santé et
qualité des pratiques et des soins

Le directeur général de la santé
La directrice générale de l'offre de soins

à

Direction générale de l'offre de soins

Sous-direction du pilotage de la performance
des acteurs de l'offre de soins
Bureau qualité et sécurité des soins
Eliane Maaliki/ Sylvie Renard Dubois
Tel : 01 40 56 77 43

Mesdames et Messieurs les directeurs généraux
des agences régionales de santé (pour diffusion)

Mesdames et Messieurs les directeurs des
établissements de santé disposant d'activités
autorisées à la cancérologie (pour mise en œuvre)

Monsieur le directeur général de la caisse nationale
d'assurance maladie (pour information)

Monsieur le directeur général de la caisse centrale
de la mutualité sociale agricole (pour information)
Monsieur le directeur général de l'Union nationale
des caisses d'assurance maladie (pour information)

NOTE D'INFORMATION N° DGS /PP2/DGOS/PF2/PF4 du 19 mars 2019 relative à la nécessité de mesurer l'uracilémie, chez les patients dont l'activité en DPD n'est pas connue, avant tout traitement par des fluoropyrimidines (5 FU, capécitabine).

Inscrit pour information à l'ordre du jour du CNP du 19 mars 2019 – N ° 21

Publiée au BO : non

Déposée sur le site circulaire.legifrance.gouv.fr : non

Catégorie : Directives adressées par le ministre aux services chargés de leur application, sous réserve, le cas échéant, de l'examen particulier des situations individuelles.

Résumé :

En février 2018, l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) a préconisé la recherche systématique d'un déficit en dihydropyridine deshydrogenase (DPD) pour tout patient concerné par une chimiothérapie intégrant une fluoropyrimidine afin d'éviter certaines toxicités très graves chez des patients déficitaires en DPD, enzyme qui contribue à l'élimination par l'organisme de ces médicaments.

L'Institut national du cancer (INCa) et la Haute Autorité de santé (HAS) ont publié des recommandations sur les modalités de recherche de ce déficit en enzyme DPD, dans le cadre de chimiothérapies comportant une fluoropyrimidine. En pratique, depuis le 18 décembre 2018, l'INCA et la HAS recommandent la mesure de l'uracilémie. Cependant la prise en compte de ces recommandations semble variable et hétérogène selon les établissements de santé.

Les ARS sont donc sollicitées pour relayer cette information et proposer des mesures concrètes à mettre en œuvre dans les services utilisateurs des fluoropyrimidines (5-FU et capécitabine). Ces informations concernent les prescripteurs de 5-FU et de capécitabine (oncologues, cancérologues et hématologues), les biologistes médicaux, les pharmaciens de PUI et les infirmiers chargés de l'administration de ces médicaments.

L'ARS informera également les pharmaciens d'officines, où la capécitabine peut être dispensée, des mesures qui leur sont applicables.

Mots-clés : uracilémie – déficit DPD – phénotypage – 5-Fluorouracile – capécitabine – fluoropyrimidines - oncologues – cancérologues - hématologues – pharmaciens – infirmiers – biologistes médicaux

Textes de référence :

- Décision n°2018.0214/DC/SEAP du 28 novembre 2018 du collège de la HAS adoptant le rapport intitulé « Recommandations dédiées à la réalisation d'une recherche de déficit en dihydropyrimidine déshydrogénase en vue de prévenir certaines toxicités sévères survenant sous traitement comportant des fluoropyrimidines (5-fluorouracile ou capécitabine) »
- Avis n°2018.0053/AC/SEAP du 28 novembre 2018 du collège de la HAS relatif à l'inscription sur la LAP mentionnée à l'article L. 162-1-7 du CSS de méthodes de recherche d'un déficit en dihydropyrimidine déshydrogénase

Annexes :

ANNEXE 1 – Fiche synthétique INCa/HAS

ANNEXE 2 – Listes des médicaments concernés

Diffusion : ARS aux établissements de santé et officines de pharmacie

1. Contexte

Chaque année en France, près de 80 000 personnes atteintes d'un cancer – principalement digestif, du sein ou ORL – sont traitées par une chimiothérapie à base de fluoropyrimidines - 5-fluorouracile dit 5-FU ou capécitabine (Xeloda® et génériques) - médicaments utilisés seuls ou en combinaison avec d'autres anticancéreux.

Les fluoropyrimidines peuvent entraîner des toxicités sévères chez 1 patient sur 5, voire des décès (entre 1 patient sur 100 et 1 patient sur 1000). Une partie de ces toxicités est liée à un déficit d'activité de la principale enzyme permettant l'élimination de ces médicaments, appelée dihydropyrimidine déshydrogénase (DPD). Celui-ci peut être partiel (3 à 5 % des patients) ou total (entre 0,01 % et 0,5 % des patients).

Pour éviter certaines de ces toxicités, l'ANSM s'est prononcée en février 2018 en faveur de la recherche systématique de ce déficit chez tous les patients devant recevoir une chimiothérapie utilisant les fluoropyrimidines.

Pour compléter cette première décision, l'INCa et la HAS ont réalisé un travail d'évaluation des examens sanguins disponibles et publié des recommandations sur l'examen à réaliser et sur la

conduite thérapeutique à tenir en fonction des résultats du patient. A ce jour, l'examen le plus à même de répondre à ces objectifs est la mesure de l'uracilémie, concentration plasmatique de l'uracile.

Dans ce contexte et dans l'attente d'une évolution éventuelle du résumé des caractéristiques du produit (RCP) et notamment des conditions de prescription et de dispensation (CPD) des spécialités concernées, il convient que l'ensemble des dispositions contribuant à la mise en œuvre de ces recommandations soient prises dans les meilleurs délais et que les professionnels de santé soient informés en conséquence.

2. Prise en charge financière de l'uracilémie

Le dosage de l'uracile plasmatique n'est à ce jour pas inscrit à la Nomenclature des actes de biologie médicale (NABM). Son inscription devrait être effective à la fin du premier semestre 2019. Dans cette attente, la mesure de l'uracilémie¹ est inscrite sur la liste complémentaire des actes hors nomenclature de biologie médicale et d'anatomopathologie et peut à ce titre être financée de façon dérogatoire pour les patients hospitalisés et en actes et consultations externes (ACE). Si le patient est assuré social, aucune facture ne doit lui être adressée. Pour les dosages réalisés sur prescription d'un praticien de ville, il n'y a à ce jour pas de financement dérogatoire prévu.

3. Amélioration des pratiques professionnelles

La recherche d'un déficit en DPD par mesure d'uracilémie doit être réalisée une fois chez tous les patients dont l'activité en DPD n'est pas connue. Il s'agira donc d'effectuer cette mesure chez tous les nouveaux patients avant instauration d'une première chimiothérapie comportant une fluoropyrimidine et chez tous les patients ayant déjà été traités par fluoropyrimidine mais chez lesquels une recherche de déficit en DPD n'a jamais été entreprise.

Une absence de déficit en DPD ne signifie pas que le patient soit préservé de toutes toxicités sévères lors d'une cure de chimiothérapie. En effet, les fluoropyrimidines, ainsi que les médicaments qui leur sont associés pendant les cures, peuvent provoquer des effets indésirables indépendamment de l'activité de l'enzyme DPD.

Par conséquent, la surveillance des cures de chimiothérapie et le suivi des patients doivent être effectués avec un niveau de vigilance maintenu, quels que soient les résultats de la mesure de l'uracilémie.

La prescription et la délivrance et l'administration d'une fluoropyrimidine sont subordonnées à l'obtention du résultat de la recherche d'un déficit en DPD par mesure de l'uracilémie. Le prescripteur mentionne sur la prescription qu'il a tenu compte du résultat de ce dosage.

Nous vous prions de bien vouloir informer les professionnels de santé concernés : les prescripteurs (oncologues, cancérologues et hématologues), les biologistes médicaux, les pharmaciens et les infirmiers (chargés de l'administration de ces médicaments) afin que chacun en ce qui le concerne mette en place les dispositions suivantes :

1. Prévoir dans les réunions de concertation pluridisciplinaire (RCP), l'intégration du dosage de l'uracilémie afin de définir la conduite à tenir et la prise en charge thérapeutique (protocole, posologies etc..). Le résultat devra être enregistré dans le dossier du patient afin qu'il puisse être pris en compte tout au long de la prise en charge du patient, y compris lors des changements de protocoles thérapeutiques. Dans l'attente de l'inscription de cette analyse à la nomenclature, il conviendra également de préciser les modalités de financement dérogatoire de cet acte dans chacune des structures de prise en charge des patients.

¹ « Dosage de l'activité de la dihydropyrimidine deshydrogenase par une méthode chromatographique pour ajustement d'un traitement par fluoropyrimidines (ex : 5-fluorouracile) »

2. Actualiser les protocoles de chimiothérapies des services utilisateurs de fluoropyrimidines (5-FU et capécitabine) en y intégrant la nécessité de réaliser une uracilémie chez tous les patients dont le déficit en DPD n'est pas connu.
3. Respecter les conditions pré-analytiques et la technique de dosages recommandées telles qu'elles sont mentionnées dans la fiche de synthèse en annexe 1.
4. Inscrire systématiquement la mention « résultats uracilémie pris en compte », sur la prescription de 5 FU ou de capécitabine, lorsque c'est le cas. Cette mention facilitera le contrôle effectué par le pharmacien (hospitalier ou d'officine) en vue de la dispensation et par l'infirmier au moment de l'administration, lorsque l'intervention de celui-ci est requise.
5. Informé le patient que la mesure de l'uracilémie est faite à partir d'une prise de sang qui doit être réalisée rapidement afin que les résultats parviennent au clinicien au plus tard dans les 7 à 10 jours.
6. Vérifier, lors de la dispensation des médicaments contenant du 5-FU ou de la capécitabine que la mesure de l'uracilémie a été réalisée et que les résultats ont été pris en compte par le prescripteur.
7. Vérifier, avant d'administrer un traitement par 5-FU ou par capécitabine, qu'une mesure de l'uracilémie a été réalisée et que les résultats ont été pris en compte par le prescripteur.

Nous vous remercions de bien vouloir nous informer de toutes difficultés que vous rencontreriez dans la diffusion de cette note d'information.

La directrice générale de l'offre de soins

Cécile COURREGES



Le directeur général de la santé

Pr. Jérôme SALOMON



ANNEXE 1 – Fiche synthétique INCa/HAS

FICHE SYNTHÉTIQUE

Recherche de déficit en DPD en vue de prévenir certaines toxicités sévères survenant sous traitement comportant des fluoropyrimidines

CONTEXTE GÉNÉRAL

- Chaque année, en France, près de **80 000 patients** reçoivent une chimiothérapie à base de fluoropyrimidines (FP), représentées par le 5-Fluorouracile (5-FU) et la capécitabine.
- Ces médicaments peuvent induire des **toxicités sévères**, principalement hématologiques et digestives, dont l'incidence est estimée aux alentours de 20-25 %, **voire létales**, avec une incidence comprise entre 0,1 et 1 %.
- **Certaines de ces toxicités sont liées à un déficit d'activité, complet ou partiel, de la dihydropyrimidine déshydrogénase (DPD)**, enzyme responsable de l'élimination de plus de 80 % de la dose de fluoropyrimidine administrée.
- Ces toxicités ne sont pas spécifiques par leur spectre. Toutefois, en cas de déficit en DPD, elles se distinguent généralement par leur précocité et leur intensité.

OBJECTIF PRINCIPAL DES RECOMMANDATIONS

- L'objectif principal de la recherche d'un déficit en DPD est de permettre avant tout d'**identifier les patients déficitaires complets en DPD** afin de prévenir, *a minima* et autant que possible, les toxicités les plus graves survenant sous fluoropyrimidine, en particulier celles pouvant entraîner un décès (toxicités de grades 4 et 5).
- L'atteinte de cet objectif ne doit pas s'accompagner de **diagnostics faussement positifs** de déficit complet, le risque étant celui d'une contre-indication à tort des fluoropyrimidines induisant une perte de chance pour le patient lorsqu'il n'existe pas de traitement alternatif de même efficacité.

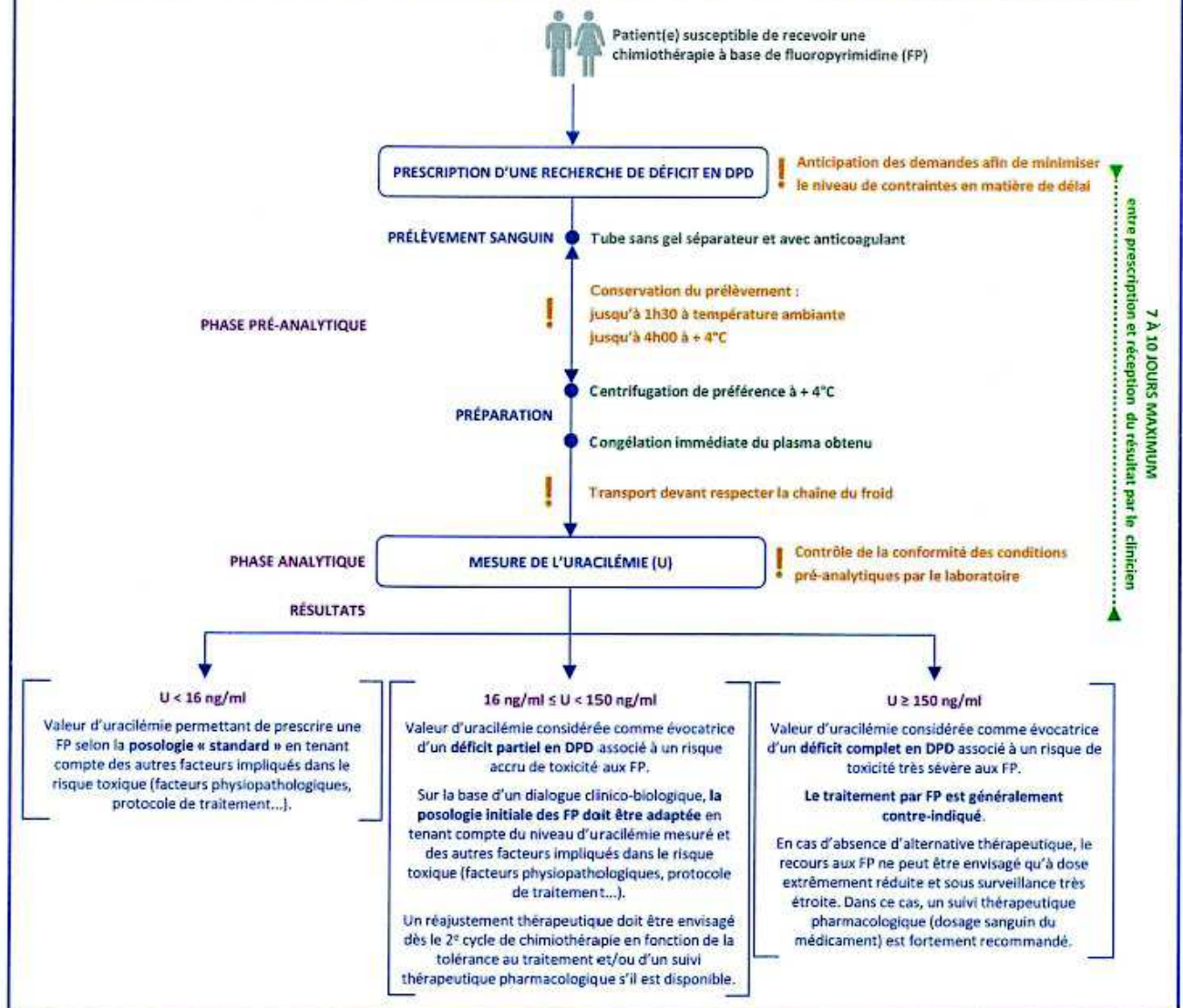
RECHERCHE D'UN DÉFICIT EN DPD PAR MESURE DE L'URACILÉMIE

- Deux types de méthodes de recherche de déficit en DPD existent.
 - ▶ Le **génotypage DPYD** consiste à rechercher des variants du gène *DPYD* codant pour l'enzyme DPD. Il repose actuellement sur la recherche de seulement trois variants validés parmi ceux existants : *DPYD*2A*, *DPYD*13*, c.2846A>T.
 - ▶ Le **phénotypage DPD** correspond à la mesure indirecte de l'activité de l'enzyme, quantifiable par plusieurs techniques, parmi lesquelles la mesure de l'uracilémie (concentration plasmatique en uracile, substrat de l'enzyme DPD).
- À l'heure actuelle, la **mesure de l'uracilémie** apparaît être la seule méthode adaptée à l'identification des déficits complets en DPD et est ainsi recommandée. Une uracilémie élevée témoigne en effet d'un défaut plus ou moins important d'activité enzymatique de la DPD, les déficits complets se caractérisant par des valeurs d'uracilémie extrêmement élevées :
 - ▶ **uracilémie ≥ 150 ng/ml** : valeur évocatrice d'un **déficit complet en DPD** ;
 - ▶ **uracilémie ≥ 16 ng/ml et < 150 ng/ml** : valeur évocatrice d'un **déficit partiel en DPD**, avec augmentation du risque de toxicité sévère lorsque l'uracilémie augmente.
- La mesure d'**uracilémie** étant une **variable continue**, il est impératif d'être particulièrement vigilant vis-à-vis des patients dont la concentration en uracile est supérieure à la normale, et ce d'autant plus lorsque cette concentration s'approche du seuil de 150 ng/ml.

CONCLUSIONS

- Chez tous les patients dont l'activité DPD n'est pas connue, il est recommandé de rechercher systématiquement un déficit en DPD, par mesure de l'uracilémie, et de disposer du résultat avant l'instauration d'une chimiothérapie comportant une fluoropyrimidine.
- Il est néanmoins impératif de souligner qu'aucune méthode de recherche de déficit en DPD, quelle qu'elle soit, ne peut permettre d'éviter toutes les toxicités sévères, parfois létales, survenant sous traitement comportant une fluoropyrimidine, compte tenu notamment du fait que :
 - ce déficit n'explique qu'une partie des effets indésirables graves liés aux fluoropyrimidines ;
 - les médicaments fréquemment associés aux fluoropyrimidines peuvent eux aussi entraîner des toxicités non liées à un déficit en DPD.
- Ces recommandations ont été élaborées en tenant compte des connaissances scientifiques actuelles. Elles sont susceptibles d'évoluer en fonction de la mise à disposition de nouvelles données de niveau de preuve suffisant pour justifier une actualisation. En particulier, des travaux de recherche doivent être menés pour identifier et valider de nouveaux variants du gène *DPYD* susceptibles d'impacter l'activité de l'enzyme DPD.

PLACE DE LA RECHERCHE D'UN DÉFICIT EN DPD PAR MESURE DE L'URACILÉMIE DANS LE PARCOURS DE SOINS DU PATIENT



Annexe 2 : Listes des médicaments concernés

Liste des 20 médicaments contenant de la capécitabine

CAPECITABINE ACCORD 150 mg, comprimé pelliculé
CAPECITABINE ACCORD 500 mg, comprimé pelliculé
CAPECITABINE ARROW 150 mg, comprimé pelliculé
CAPECITABINE ARROW 500 mg, comprimé pelliculé
CAPECITABINE BIOGARAN 150 mg, comprimé pelliculé
CAPECITABINE BIOGARAN 500 mg, comprimé pelliculé
CAPECITABINE CRISTERS 150 mg, comprimé pelliculé
CAPECITABINE CRISTERS 500 mg, comprimé pelliculé
CAPECITABINE EG 150 mg, comprimé pelliculé
CAPECITABINE EG 500 mg, comprimé pelliculé
CAPECITABINE MYLAN 150 mg, comprimé pelliculé
CAPECITABINE MYLAN 500 mg, comprimé pelliculé
CAPECITABINE SANDOZ 150 mg, comprimé pelliculé
CAPECITABINE SANDOZ 500 mg, comprimé pelliculé
CAPECITABINE TEVA 150 mg, comprimé pelliculé
CAPECITABINE TEVA 500 mg, comprimé pelliculé
CAPECITABINE ZENTIVA 150 mg, comprimé pelliculé
CAPECITABINE ZENTIVA 500 mg, comprimé pelliculé
XELODA 150 mg, comprimé pelliculé
XELODA 500 mg, comprimé pelliculé

Informations complémentaires sur les médicaments disponibles sur la base de données publique des médicaments <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/index.php>

Liste des 5 médicaments contenant du fluorouracile

FLUOROURACILE ACCORD 50 mg/ml, solution à diluer pour perfusion
FLUOROURACILE EBEWE 50 mg/ml, solution à diluer pour perfusion
FLUOROURACILE PFIZER 50 mg/ml, solution à diluer pour perfusion
FLUOROURACILE TEVA 1000 mg/20 mL, solution à diluer pour perfusion
FLUOROURACILE TEVA 5000 mg/100 mL, solution à diluer pour perfusion

Informations complémentaires sur les médicaments disponibles sur la base de données publique des médicaments <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/index.php>

**Annexe 3 : Liste indicative des laboratoires hospitaliers réalisant en routine
la recherche du déficit en DPD**

Ville	Structure	Génotypage	Phénotypage
Angers (49)	Laboratoire d'oncopharmacologie, ICO - CLCC Paul-Papin	Oui	Oui
Besançon (25)	Laboratoire de génétique (génotypage) et laboratoire de pharmacologie clinique (phénotypage), CHU Jean-Minjoz	Oui	Oui
Dijon (21)	Plateforme de génétique des cancers de Bourgogne, CLCC Georges-François-Leclerc	Oui	-
Grenoble (38)	Laboratoire de pharmacologie, pharmacogénétique et toxicologie, CHU Grenoble-Alpes	Oui	-
Le Kremlin-Bicêtre (94)	Service de génétique moléculaire, pharmacogénétique et hormonologie, CHU Le Kremlin- Bicêtre, Le Kremlin-Bicêtre	Oui	-
Lille (59)	Service de toxicologie-génopathies (génotypage) et laboratoire de biochimie et biologie moléculaire (phénotypage), pôle de biologie pathologie génétique, CHRU de Lille	Oui	Oui
Limoges (87)	Service de pharmacologie, toxicologie et pharmacovigilance, CHU de Limoges	Oui	-
Lyon (69)	Service de biochimie et biologie moléculaire, HCL, centre hospitalier Lyon-Sud, Pierre-Bénite	Oui	-
Marseille (13)	Laboratoire de pharmacocinétique clinique, hôpital la Timone, AP-HM	Oui	Oui
Nice (06)	Laboratoire d'oncopharmacologie, CLCC centre Antoine-Lacassagne	Oui	Oui
Nîmes (30)	Laboratoire de biochimie, CHU Carémeau	Oui	-
Paris (75)	Service de biochimie, AP-HP, hôpital européen Georges-Pompidou	Oui	Oui
Poitiers (86)	Laboratoire de génétique, CHU La Milétrie	Oui	-
Rouen (76)	Laboratoire de pharmacologie-toxicologie et pharmacogénétique, IBC, CHU de Rouen	Oui	-
Saint-Mandé (94)	Fédération de biologie clinique, hôpital d'instruction des armées Begin	Oui	-
Toulouse (31)	Laboratoire de pharmacologie, CLCC Claudius-Regaud, IUCT-oncopole	Oui	Oui
Tours (37)	Laboratoire de biochimie et biologie moléculaire, CHU Bretonneau	Oui	Oui

6. Bibliographie :

1. Omura K. Clinical implications of dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD) activity in 5-FU-based chemotherapy: mutations in the DPD gene, and DPD inhibitory fluoropyrimidines. *International Journal of Clinical Oncology*. 1 juin 2003;8(3):132-8.
2. Institut national du cancer, Haute autorité de santé. Recherche de déficit en dihydropyrimidine déshydrogénase en vue de prévenir certaines toxicités sévères survenant sous traitement comportant des fluoropyrimidines [Internet]. 2018 [cité 12 janv 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
3. Heidelberger C. Fluorinated Pyrimidines. In: *Progress in Nucleic Acid Research and Molecular Biology* [Internet]. Elsevier; 1965 [cité 12 avr 2022]. p. 1-50. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0079660308607837>
4. Wempen I, Fox JJ. Pyrimidines. II. Synthesis of 6-Fluorouracil ¹. *J Med Chem*. mars 1964;7(2):207-9.
5. Diasio RB, Harris BE. Clinical Pharmacology of 5-Fluorouracil: Clinical Pharmacokinetics. *avril 1989*;16(4):215-37.
6. Aparicio T, Ducreux M, Chaussade S. 5-fluorouracile : données sur le métabolisme et place actuelle dans le traitement des cancers digestifs. 2022;10.
7. Santi DV, McHenry CS. 5-Fluoro-2'-Deoxyuridylate: Covalent Complex with Thymidylate Synthetase. *Proc Natl Acad Sci USA*. juill 1972;69(7):1855-7.
8. Miller E. The metabolism and pharmacology of 5-fluorouracil. *J Surg Oncol*. 1971;3(3):309-15.
9. Monographie du 5-Fluorouracile sous forme intraveineuse [Internet]. Thériaque. [cité 11 févr 2022]. Disponible sur: [https://www.theriaque.org/apps/monographie/index.php?type=SP&id=23939&popup=1&imprimer=2&info\[\]=COMPO&info\[\]=CLASS&info\[\]=GENE&info\[\]=CHOIX&info\[\]=ADMIN&info\[\]=CONSV&info\[\]=INDIC&info\[\]=NON_INDIC&info\[\]=POSO&info\[\]=C_INDIC&info\[\]=PREC_EMP&info\[\]=N_C_INDIC&info\[\]=INTER&info\[\]=GROSSESSE&info\[\]=CONDUITE&info\[\]=EFFET](https://www.theriaque.org/apps/monographie/index.php?type=SP&id=23939&popup=1&imprimer=2&info[]=COMPO&info[]=CLASS&info[]=GENE&info[]=CHOIX&info[]=ADMIN&info[]=CONSV&info[]=INDIC&info[]=NON_INDIC&info[]=POSO&info[]=C_INDIC&info[]=PREC_EMP&info[]=N_C_INDIC&info[]=INTER&info[]=GROSSESSE&info[]=CONDUITE&info[]=EFFET)
10. Longley DB, Harkin DP, Johnston PG. 5-Fluorouracil: mechanisms of action and clinical strategies. *Nat Rev Cancer*. mai 2003;3(5):330-8.
11. Meyers M, Wagner MW, Mazurek A, Schmutte C, Fishel R, Boothman DA. DNA Mismatch Repair-dependent Response to Fluoropyrimidine-generated Damage. *Journal of Biological Chemistry*. févr 2005;280(7):5516-26.
12. Christophidis N, Vajda FJE, Lucas I, Drummer O, Moon WJ, Louis WJ. Fluorouracil Therapy in Patients With Carcinoma of the Large Bowel: A Pharmacokinetic Comparison of Various Rates and Routes of Administration. *Clinical Pharmacokinetics*. 1978;3(4):330-6.
13. Fardos N. M. Naguib, Mahmoud H. el Kouni, Sungman Cha. Enzymes of Uracil Catabolism in Normal and Neoplastic Human Tissues. *CANCER RESEARCH* 45; 1985.

14. Dillaha CJ. Further Studies With Topical 5-Fluorouracil. *Arch Dermatol.* 1 oct 1965;92(4):410.
15. Erlanger M, Martz G, Ott F, Storck H, Rieder J, Kessler S. Cutaneous Absorption and Urinary Excretion of 6-¹⁴C-5-Fluorouracil Ointment Applied in an Ointment to Healthy and Diseased Human Skin. *Dermatology.* 1970;140(Suppl. 1):7-14.
16. Schaaf LJ, Dobbs BR, Edwards IR, Perrier DG. Nonlinear pharmacokinetic characteristics of 5-fluorouracil (5-FU) in colorectal cancer patients. *Eur J Clin Pharmacol.* 1987;32(4):411-8.
17. Lemaitre F, Goirand F, Launay M, Chatelut E, Boyer JC, Evrard A, et al. Suivi thérapeutique pharmacologique du 5-fluorouracile : mise au point et recommandations du groupe STP-PT de la SFPT et du GPCO-Unicancer. *Bulletin du Cancer.* sept 2018;105(9):790-803.
18. Kobayashi Y, Ohshiro N, Sakai R, Ohbayashi M, Kohyama N, Yamamoto T. Transport mechanism and substrate specificity of human organic anion transporter 2 (hOat2 [*SLC22A7*]). *Journal of Pharmacy and Pharmacology.* 18 févr 2010;57(5):573-8.
19. Yao SYM, Ng AML, Cass CE, Baldwin SA, Young JD. Nucleobase Transport by Human Equilibrative Nucleoside Transporter 1 (hENT1). *Journal of Biological Chemistry.* sept 2011;286(37):32552-62.
20. Kubota T. 5-Fluorouracil and dihydropyrimidine dehydrogenase. *International Journal of Clinical Oncology.* 1 juin 2003;8(3):127-31.
21. Sweeny DJ, Barnes S, Heggie GD, Diasio RB. Metabolism of 5-fluorouracil to an N-cholyl-2-fluoro-beta-alanine conjugate: previously unrecognized role for bile acids in drug conjugation. *Proc Natl Acad Sci USA.* août 1987;84(15):5439-43.
22. Kobuchi S, Hayashi A, Taniguchi M, Ito Y, Tamura T, Sakaeda T. Effects of a bolus injection of 5-fluorouracil on dihydropyrimidine dehydrogenase activity in rats receiving continuous infusion of 5-fluorouracil. *Cancer Chemother Pharmacol.* sept 2016;78(3):517-23.
23. Monographie du 5-Fluorouracile par voie topique (EFUDIX) [Internet]. Thériaque. [cité 12 févr 2022]. Disponible sur: [https://www.theriaque.org/apps/monographie/index.php?type=SP&id=4255&popup=1&imprimer=2&info\[\]=COMPO&info\[\]=CLASS&info\[\]=GENE&info\[\]=CHOIX&info\[\]=ADMIN&info\[\]=CONSV&info\[\]=INDIC&info\[\]=NON_INDIC&info\[\]=POSO&info\[\]=C_INDIC&info\[\]=PREC_EMP&info\[\]=N_C_INDIC&info\[\]=INTER&info\[\]=GROSSESSE&info\[\]=CONDUITE&info\[\]=EFFET](https://www.theriaque.org/apps/monographie/index.php?type=SP&id=4255&popup=1&imprimer=2&info[]=COMPO&info[]=CLASS&info[]=GENE&info[]=CHOIX&info[]=ADMIN&info[]=CONSV&info[]=INDIC&info[]=NON_INDIC&info[]=POSO&info[]=C_INDIC&info[]=PREC_EMP&info[]=N_C_INDIC&info[]=INTER&info[]=GROSSESSE&info[]=CONDUITE&info[]=EFFET)
24. Pomerantz H, Hogan D, Eilers D, Swetter SM, Chen SC, Jacob SE, et al. Long-term Efficacy of Topical Fluorouracil Cream, 5%, for Treating Actinic Keratosis: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Dermatol.* 1 sept 2015;151(9):952.
25. Joag MG, Sise A, Murillo JC, Sayed-Ahmed IO, Wong JR, Mercado C, et al. Topical 5-Fluorouracil 1% as Primary Treatment for Ocular Surface Squamous Neoplasia. *Ophthalmology.* juill 2016;123(7):1442-8.
26. Abraham LM, Selva D, Casson R, Leibovitch I. The Clinical Applications of Fluorouracil in Ophthalmic Practice: Drugs. 2007;67(2):237-55.
27. Résumé des caractéristiques du produit : Fluorouracile TEVA 5000 mg/100 mL, solution à diluer pour perfusion [Internet]. Base de données publique des médicaments. [cité 1 oct 2022].

Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=61146475&typedoc=R>

28. Laëtitia LG. Les effets secondaires des traitements anti-cancéreux : syndrome main-pied, onycholyse, paronychie. :5.
29. Mahieu J. Effets indésirables cutanés majeurs des principales thérapies anticancéreuses. Prise en charge et étude de cas au centre Henri Becquerel. :216.
30. Alter P, Herzum M, Soufi M, Schaefer JR, Maisch B. Cardiotoxicity of 5-Fluorouracil. :5.
31. Depetris I, Marino D, Bonzano A, Cagnazzo C, Filippi R, Aglietta M, et al. Fluoropyrimidine-induced cardiotoxicity. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*. avr 2018;124:1-10.
32. Mosseri M, Fingert HJ, Varticovski L, Chokshi S, Isner JM. In Vitro Evidence That Myocardial Ischemia Resulting from 5-Fluorouracil Chemotherapy Is Due to Protein Kinase C-mediated Vasoconstriction of Vascular Smooth Muscle¹. *Cancer Research*. 1 juill 1993;53(13):3028-33.
33. Cwikiel M, Eskilsson J, Albertsson M, Stavenow L. The influence of 5-fluorouracil and methotrexate on vascular endothelium. An experimental study using endothelial cells in the culture. *Annals of Oncology*. sept 1996;7(7):731-7.
34. Muneoka K, Shirai Y, Yokoyama N, Wakai T, Hatakeyama K. 5-Fluorouracil cardiotoxicity induced by alpha-fluoro-beta-alanine. *Int J Clin Oncol*. déc 2005;10(6):441-3.
35. Goncharov NV, Jenkins RO, Radilov AS. Toxicology of fluoroacetate: a review, with possible directions for therapy research. *J Appl Toxicol*. mars 2006;26(2):148-61.
36. Bompaire F, Aupee O, Ricard D, Psimaras D. Complications neurologiques centrales des traitements anticancéreux, ce que le réanimateur doit savoir. *Méd Intensive Réa* [Internet]. 11 janv 2017 [cité 15 mai 2022]; Disponible sur: <http://link.springer.com/10.1007/s13546-016-1252-x>
37. Moore DH, Fowler WC, Crumpler LS. 5-Fluorouracil neurotoxicity. *Gynecologic Oncology*. janv 1990;36(1):152-4.
38. Guilloton L, Michaud A, Potier V, Le Berre J, Drouet A, Felten D. Ataxie et confusion après traitement par 5-fluorouracile. *La Revue de Médecine Interne*. déc 2005;26(12):986-7.
39. Liaw CC, Wang HM, Wang CH, Yang TS, Chen JS, Chang HK, et al. Risk of transient hyperammonemic encephalopathy in cancer patients who received continuous infusion of 5-fluorouracil with the complication of dehydration and infection: *Anti-Cancer Drugs*. mars 1999;10(3):275-81.
40. Fassas ABT, Gattani AM, Morgello S. Cerebral Demyelination with 5-Fluorouracil and Levamisole. *Cancer Investigation*. janv 1994;12(4):379-83.
41. Thésaurus régional de chimiothérapies [Internet]. OncoNormandie. [cité 4 oct 2022]. Disponible sur: <https://onconormandie.fr/qualite/protocoles-regionaux-de-chimiotherapies/>
42. Modulation of fluorouracil by leucovorin in patients with advanced colorectal cancer: evidence in terms of response rate. *Advanced Colorectal Cancer Meta-Analysis Project*. *JCO*. juin 1992;10(6):896-903.

43. Budd GT, Fleming TR, Bukowski RM, McCracken JD, Rivkin SE, O'Bryan RM, et al. 5-Fluorouracil and folinic acid in the treatment of metastatic colorectal cancer: a randomized comparison. A Southwest Oncology Group Study. *JCO*. févr 1987;5(2):272-7.
44. André T, Colin P, Louvet C, Gamelin E, Bouche O, Achille E, et al. Semimonthly Versus Monthly Regimen of Fluorouracil and Leucovorin Administered for 24 or 36 Weeks as Adjuvant Therapy in Stage II and III Colon Cancer: Results of a Randomized Trial. *JCO*. 1 août 2003;21(15):2896-903.
45. Hurwitz H, Kabbinavar F. Bevacizumab Combined with Standard Fluoropyrimidine-Based Chemotherapy Regimens to Treat Colorectal Cancer. *Oncology*. 2005;69(Suppl. 3):17-24.
46. André T, Boni C, Navarro M, Tabernero J, Hickish T, Topham C, et al. Improved Overall Survival With Oxaliplatin, Fluorouracil, and Leucovorin As Adjuvant Treatment in Stage II or III Colon Cancer in the MOSAIC Trial. *JCO*. 1 juill 2009;27(19):3109-16.
47. André T, Boni C, Mounedji-Boudiaf L, Navarro M, Tabernero J, Hickish T, et al. Oxaliplatin, Fluorouracil, and Leucovorin as Adjuvant Treatment for Colon Cancer. *N Engl J Med*. 3 juin 2004;350(23):2343-51.
48. André T, de Gramont A, Vernerey D, Chibaudel B, Bonnetain F, Tijeras-Raballand A, et al. Adjuvant Fluorouracil, Leucovorin, and Oxaliplatin in Stage II to III Colon Cancer: Updated 10-Year Survival and Outcomes According to *BRAF* Mutation and Mismatch Repair Status of the MOSAIC Study. *JCO*. 10 déc 2015;33(35):4176-87.
49. Conroy T, Bosset JF, Etienne PL, Rio E, François É, Mesgouez-Nebout N, et al. Neoadjuvant chemotherapy with FOLFIRINOX and preoperative chemoradiotherapy for patients with locally advanced rectal cancer (UNICANCER-PRODIGE 23): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*. mai 2021;22(5):702-15.
50. Bahadoer RR, Dijkstra EA, van Etten B, Marijnen CAM, Putter H, Kranenbarg EMK, et al. Short-course radiotherapy followed by chemotherapy before total mesorectal excision (TME) versus preoperative chemoradiotherapy, TME, and optional adjuvant chemotherapy in locally advanced rectal cancer (RAPIDO): a randomised, open-label, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*. janv 2021;22(1):29-42.
51. Société nationale française de gastro-entérologie. Thésaurus national de cancérologie digestive - Cancer du rectum [Internet]. SNFGE. [cité 11 févr 2022]. Disponible sur: <https://www.snfge.org/content/5-cancer-du-rectum>
52. Malka D, François E, Penault-Llorca F, Castan F, Bouché O, Bennouna J, et al. FOLFOX alone or combined with rilotumumab or panitumumab as first-line treatment for patients with advanced gastroesophageal adenocarcinoma (PRODIGE 17-ACCORD 20-MEGA): a randomised, open-label, three-arm phase II trial. *European Journal of Cancer*. juill 2019;115:97-106.
53. Conroy T, Galais MP, Raoul JL, Bouché O, Gourgou-Bourgade S, Douillard JY, et al. Definitive chemoradiotherapy with FOLFOX versus fluorouracil and cisplatin in patients with oesophageal cancer (PRODIGE5/ACCORD17): final results of a randomised, phase 2/3 trial. *The Lancet Oncology*. mars 2014;15(3):305-14.
54. Messenger M, Mirabel X, Tresch E, Paumier A, Vendrely V, Dahan L, et al. Preoperative chemoradiation with paclitaxel-carboplatin or with fluorouracil-oxaliplatin—folinic acid

- (FOLFOX) for resectable esophageal and junctional cancer: the PROTECT-1402, randomized phase 2 trial. *BMC Cancer*. déc 2016;16(1):318.
55. Khan SA, Thomas HC, Davidson BR, Taylor-Robinson SD. Cholangiocarcinoma. *The Lancet*. oct 2005;366(9493):1303-14.
 56. Choi IS, Kim KH, Lee JH, Suh KJ, Kim JW, Park JH, et al. A randomised phase II study of oxaliplatin/5-FU (mFOLFOX) versus irinotecan/5-FU (mFOLFIRI) chemotherapy in locally advanced or metastatic biliary tract cancer refractory to first-line gemcitabine/cisplatin chemotherapy. *European Journal of Cancer*. sept 2021;154:288-95.
 57. Yoo C, Hwang JY, Kim JE, Kim TW, Lee JS, Park DH, et al. A randomised phase II study of modified FOLFIRI.3 vs modified FOLFOX as second-line therapy in patients with gemcitabine-refractory advanced pancreatic cancer. *Br J Cancer*. nov 2009;101(10):1658-63.
 58. Zaanani A, Trouilloud I, Markoutsaki T, Gauthier M, Dupont-Gossart AC, Lecomte T, et al. FOLFOX as second-line chemotherapy in patients with pretreated metastatic pancreatic cancer from the FIRGEM study. *BMC Cancer*. déc 2014;14(1):441.
 59. André T, Louvet C, Maindrault-Goebel F, Couteau C, Mabro M, Lotz JP, et al. CPT-11 (Irinotecan) addition to bimonthly, high-dose leucovorin and bolus and continuous-infusion 5-fluorouracil (FOLFIRI) for pretreated metastatic colorectal cancer. *European Journal of Cancer*. sept 1999;35(9):1343-7.
 60. Neuzillet C, Hentic O, Rousseau B, Rebours V, Bengrine-Lefèvre L, Bonnetain F, et al. FOLFIRI regimen in metastatic pancreatic adenocarcinoma resistant to gemcitabine and platinum-salts. *World J Gastroenterol*. 7 sept 2012;18(33):4533-41.
 61. Conroy T, Hammel P, Hebbar M, Ben Abdelghani M, Wei AC, Raoul JL, et al. FOLFIRINOX or Gemcitabine as Adjuvant Therapy for Pancreatic Cancer. *N Engl J Med*. 20 déc 2018;379(25):2395-406.
 62. Janssen QP, Buettner S, Suker M, Beumer BR, Addeo P, Bachellier P, et al. Neoadjuvant FOLFIRINOX in Patients With Borderline Resectable Pancreatic Cancer: A Systematic Review and Patient-Level Meta-Analysis. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*. 1 août 2019;111(8):782-94.
 63. Katz MHG, Shi Q, Ahmad SA, Herman JM, Marsh R de W, Collisson E, et al. Preoperative Modified FOLFIRINOX Treatment Followed by Capecitabine-Based Chemoradiation for Borderline Resectable Pancreatic Cancer: Alliance for Clinical Trials in Oncology Trial A021101. *JAMA Surg*. 17 août 2016;151(8):e161137.
 64. Pietrasz D, Marthey L, Wagner M, Blanc JF, Laurent C, Turrini O, et al. Pathologic Major Response After FOLFIRINOX is Prognostic for Patients Secondary Resected for Borderline or Locally Advanced Pancreatic Adenocarcinoma: An AGEO-FRENCH, Prospective, Multicentric Cohort. *Ann Surg Oncol*. déc 2015;22(S3):1196-205.
 65. Gourgou-Bourgade S, Bascoul-Mollevi C, Desseigne F, Ychou M, Bouché O, Guimbaud R, et al. Impact of FOLFIRINOX Compared With Gemcitabine on Quality of Life in Patients With Metastatic Pancreatic Cancer: Results From the PRODIGE 4/ACCORD 11 Randomized Trial. *JCO*. 1 janv 2013;31(1):23-9.

66. Société nationale française de gastro-entérologie. Thésaurus national de cancérologie digestive - Cancer des voies biliaires [Internet]. SNFGE. [cité 12 févr 2022]. Disponible sur: <https://www.snfge.org/content/8-cancer-des-voies-biliaires#ancree3269>
67. Ychou M, Viret F, Kramar A, Desseigne F, Mitry E, Guimbaud R, et al. Tritherapy with fluorouracil/leucovorin, irinotecan and oxaliplatin (FOLFIRINOX): a phase II study in colorectal cancer patients with non-resectable liver metastases. *Cancer Chemother Pharmacol*. juill 2008;62(2):195-201.
68. Ychou M, Rivoire M, Thezenas S, Guimbaud R, Ghiringhelli F, Mercier-Blas A, et al. FOLFIRINOX combined to targeted therapy according RAS status for colorectal cancer patients with liver metastases initially non-resectable: A phase II randomized Study—Prodige 14 – ACCORD 21 (METHEP-2), a unicancer GI trial. *JCO*. 20 mai 2016;34(15_suppl):3512-3512.
69. Falcone A, Ricci S, Brunetti I, Pfanner E, Allegrini G, Barbara C, et al. Phase III Trial of Infusional Fluorouracil, Leucovorin, Oxaliplatin, and Irinotecan (FOLFOXIRI) Compared With Infusional Fluorouracil, Leucovorin, and Irinotecan (FOLFIRI) As First-Line Treatment for Metastatic Colorectal Cancer: The Gruppo Oncologico Nord Ovest. *JCO*. 1 mai 2007;25(13):1670-6.
70. Gunderson LL, Winter KA, Ajani JA, Pedersen JE, Moughan J, Benson AB, et al. Long-Term Update of US GI Intergroup RTOG 98-11 Phase III Trial for Anal Carcinoma: Survival, Relapse, and Colostomy Failure With Concurrent Chemoradiation Involving Fluorouracil/Mitomycin Versus Fluorouracil/Cisplatin. *JCO*. 10 déc 2012;30(35):4344-51.
71. Bartelink H, Roelofsen F, Eschwege F, Rougier P, Bosset JF, Gonzalez DG, et al. Concomitant radiotherapy and chemotherapy is superior to radiotherapy alone in the treatment of locally advanced anal cancer: results of a phase III randomized trial of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Radiotherapy and Gastrointestinal Cooperative Groups. *JCO*. mai 1997;15(5):2040-9.
72. Al-Batran SE, Homann N, Pauligk C, Goetze TO, Meiler J, Kasper S, et al. Perioperative chemotherapy with fluorouracil plus leucovorin, oxaliplatin, and docetaxel versus fluorouracil or capecitabine plus cisplatin and epirubicin for locally advanced, resectable gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (FLOT4): a randomised, phase 2/3 trial. *The Lancet*. mai 2019;393(10184):1948-57.
73. Miwa M, Ura M, Nishida M, Sawada N, Ishikawa T, Mori K, et al. Design of a novel oral fluoropyrimidine carbamate, capecitabine, which generates 5-fluorouracil selectively in tumours by enzymes concentrated in human liver and cancer tissue. *European Journal of Cancer*. juill 1998;34(8):1274-81.
74. Ninomiya Y, Miwa M, Eda H, Sahara H, Fujimoto K, Ishida M, et al. Comparative antitumor activity and intestinal toxicity of 5'-deoxy-5-fluorouridine and its prodrug trimethoxybenzoyl-5'-deoxy-5-fluorocytidine. *Jpn J Cancer Res*. févr 1990;81(2):188-95.
75. Page Wikipédia de la Capécitabine [Internet]. Wikipédia. [cité 14 févr 2022]. Disponible sur: <https://fr.wikipedia.org/wiki/Cap%C3%A9citabine>
76. Reigner B, Verweij J, Dirix L, Cassidy J, Twelves C, Allman D, et al. Effect of food on the pharmacokinetics of capecitabine and its metabolites following oral administration in cancer patients. *Clin Cancer Res*. avr 1998;4(4):941-8.

77. Schüller J, Cassidy J, Dumont E, Roos B, Banken L, Mori K, et al. Preferential activation of capecitabine in tumor following oral administration to colorectal cancer patients. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*. 6 mars 2000;45(4):291-7.
78. Walko CM, Lindley C. Capecitabine: A review. *Clinical Therapeutics*. janv 2005;27(1):23-44.
79. Ishikawa T, Fukase Y, Yamamoto T, Sekiguchi F, Ishitsuka H. Antitumor Activities of a Novel Fluoropyrimidine, N4-Pentyloxycarbonyl-5'-deoxy-5-fluorocytidine (Capecitabine). *Biological & Pharmaceutical Bulletin*. 1998;21(7):713-7.
80. Ishitsuka H. Capecitabine: preclinical pharmacology studies. *Investigational New Drugs*. 2000;18(4):343-54.
81. Monographie de la Capécitabine [Internet]. Thériaque. [cité 14 févr 2022]. Disponible sur: [https://www.theriaque.org/apps/monographie/index.php?type=SP&id=30106&popup=1&imprimer=2&info\[\]=COMPO&info\[\]=CLASS&info\[\]=GENE&info\[\]=CHOIX&info\[\]=ADMIN&info\[\]=CONSV&info\[\]=INDIC&info\[\]=NON_INDIC&info\[\]=POSO&info\[\]=C_INDIC&info\[\]=PREC_EMP&info\[\]=N_C_INDIC&info\[\]=INTER&info\[\]=GROSSESSE&info\[\]=CONDUITE&info\[\]=EFFET](https://www.theriaque.org/apps/monographie/index.php?type=SP&id=30106&popup=1&imprimer=2&info[]=COMPO&info[]=CLASS&info[]=GENE&info[]=CHOIX&info[]=ADMIN&info[]=CONSV&info[]=INDIC&info[]=NON_INDIC&info[]=POSO&info[]=C_INDIC&info[]=PREC_EMP&info[]=N_C_INDIC&info[]=INTER&info[]=GROSSESSE&info[]=CONDUITE&info[]=EFFET)
82. Reigner B, Blesch K, Weidekamm E. Clinical Pharmacokinetics of Capecitabine: Clinical Pharmacokinetics. 2001;40(2):85-104.
83. Poole C, Gardiner J, Twelves C, Johnston P, Harper P, Cassidy J, et al. Effect of renal impairment on the pharmacokinetics and tolerability of capecitabine (Xeloda) in cancer patients. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*. 1 mars 2002;49(3):225-34.
84. Gressett SM, Stanford BL, Hardwicke F. Management of hand-foot syndrome induced by capecitabine. *J Oncol Pharm Pract*. sept 2006;12(3):131-41.
85. Saif MW. Capecitabine and hand-foot syndrome. *Expert Opinion on Drug Safety*. mars 2011;10(2):159-69.
86. Lou Y, Wang Q, Zheng J, Hu H, Liu L, Hong D, et al. Possible Pathways of Capecitabine-Induced Hand-Foot Syndrome. *Chem Res Toxicol*. 17 oct 2016;29(10):1591-601.
87. Saif MW, Elfiky A, Diasio R. Hand-Foot Syndrome Variant in a Dihydropyrimidine Dehydrogenase-Deficient Patient Treated with Capecitabine. *Clinical Colorectal Cancer*. sept 2006;6(3):219-23.
88. Disel U, Gürkut Ö, Abalı H, Kaleağası H, Mertsoylu H, Özyılkan Ö, et al. Unilateral hand-foot syndrome: an extraordinary side effect of capecitabine. *Cutaneous and Ocular Toxicology*. juin 2010;29(2):140-2.
89. Fischel JL, Formento P, Ciccolini J, Etienne-Grimaldi MC, Milano G. Lack of contribution of dihydrofluorouracil and α -fluoro- β -alanine to the cytotoxicity of 5'-deoxy-5-fluorouridine on human keratinocytes: *Anti-Cancer Drugs*. nov 2004;15(10):969-74.
90. Pazdur R, Lassere Y, Diaz-Canton E, Bready B, Ho DH. Phase I trial of Uracil-Tegafur (UFT) plus oral leucovorin: 14-day schedule. *Investigational New Drugs*. 1997;15(2):123-8.
91. Gieschke R, Burger HU, Reigner B, Blesch KS, Steimer JL. Population pharmacokinetics and concentration-effect relationships of capecitabine metabolites in colorectal cancer patients:

- Capecitabine metabolites in colorectal cancer patients. *British Journal of Clinical Pharmacology*. mars 2003;55(3):252-63.
92. García-González X, Cortejoso L, García MI, García-Alfonso P, Robles L, Grávalos C, et al. Variants in CDA and ABCB1 are predictors of capecitabine-related adverse reactions in colorectal cancer. *Oncotarget*. 20 mars 2015;6(8):6422-30.
 93. Nies AT, Magdy T, Schwab M, Zanger UM. Role of ABC Transporters in Fluoropyrimidine-Based Chemotherapy Response. In: *Advances in Cancer Research* [Internet]. Elsevier; 2015 [cité 15 juin 2022]. p. 217-43. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0065230X14000086>
 94. Gonzalez-Haba E, García MI, Cortejoso L, López-Lillo C, Barrueco N, García-Alfonso P, et al. *ABCB1* gene polymorphisms are associated with adverse reactions in fluoropyrimidine-treated colorectal cancer patients. *Pharmacogenomics*. déc 2010;11(12):1715-23.
 95. Saif MW, Katirtzoglou NA, Syrigos KN. Capecitabine: an overview of the side effects and their management. *Anti-Cancer Drugs*. juin 2008;19(5):447-64.
 96. Quinney SK, Sanghani SP, Davis WI, Hurley TD, Sun Z, Murry DJ, et al. Hydrolysis of Capecitabine to 5'-Deoxy-5-fluorocytidine by Human Carboxylesterases and Inhibition by Loperamide. *J Pharmacol Exp Ther*. juin 2005;313(3):1011-6.
 97. Ang C, Kornbluth M, Thirlwell MP, Rajan RD. Capecitabine-Induced Cardiotoxicity: Case Report and Review of the Literature. *Current Oncology*. 1 févr 2010;17(1):59-63.
 98. Polk A, Vaage-Nilsen M, Vistisen K, Nielsen DL. Cardiotoxicity in cancer patients treated with 5-fluorouracil or capecitabine: A systematic review of incidence, manifestations and predisposing factors. *Cancer Treatment Reviews*. déc 2013;39(8):974-84.
 99. O'Shaughnessy JA, Blum J, Moiseyenko V, Jones SE, Miles D, Bell D, et al. Randomized, open-label, phase II trial of oral capecitabine (Xeloda®) vs. a reference arm of intravenous CMF (cyclophosphamide, methotrexate and 5-fluorouracil) as first-line therapy for advanced/metastatic breast cancer. *Annals of Oncology*. sept 2001;12(9):1247-54.
 100. Hoff PM, Ansari R, Batist G, Cox J, Kocha W, Kuperminc M, et al. Comparison of Oral Capecitabine Versus Intravenous Fluorouracil Plus Leucovorin as First-Line Treatment in 605 Patients With Metastatic Colorectal Cancer: Results of a Randomized Phase III Study. *JCO*. 15 avr 2001;19(8):2282-92.
 101. Díaz-Rubio E, Tabernero J, Gómez-España A, Massutí B, Sastre J, Chaves M, et al. Phase III Study of Capecitabine Plus Oxaliplatin Compared With Continuous-Infusion Fluorouracil Plus Oxaliplatin As First-Line Therapy in Metastatic Colorectal Cancer: Final Report of the Spanish Cooperative Group for the Treatment of Digestive Tumors Trial. *JCO*. 20 sept 2007;25(27):4224-30.
 102. Rothenberg ML, Cox JV, Butts C, Navarro M, Bang YJ, Goel R, et al. Capecitabine plus oxaliplatin (XELOX) versus 5-fluorouracil/folinic acid plus oxaliplatin (FOLFOX-4) as second-line therapy in metastatic colorectal cancer: a randomized phase III noninferiority study. *Annals of Oncology*. oct 2008;19(10):1720-6.

103. Ducreux M, Bennouna J, Hebbar M, Ychou M, Lledo G, Conroy T, et al. Capecitabine plus oxaliplatin (XELOX) versus 5-fluorouracil/leucovorin plus oxaliplatin (FOLFOX-6) as first-line treatment for metastatic colorectal cancer. *Int J Cancer*. 1 févr 2011;128(3):682-90.
104. Ducreux M, Adenis A, Pignon JP, François E, Chauffert B, Ichanté JL, et al. Efficacy and safety of bevacizumab-based combination regimens in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer: Final results from a randomised phase ii study of bevacizumab plus 5-fluorouracil, leucovorin plus irinotecan versus bevacizumab plus capecitabine plus irinotecan (FNCLCC ACCORD 13/0503 study). *European Journal of Cancer*. avr 2013;49(6):1236-45.
105. Strosberg JR, Fine RL, Choi J, Nasir A, Coppola D, Chen DT, et al. First-line chemotherapy with capecitabine and temozolomide in patients with metastatic pancreatic endocrine carcinomas. *Cancer*. 15 janv 2011;117(2):268-75.
106. Dobritzsch D. Crystal structure of dihydropyrimidine dehydrogenase, a major determinant of the pharmacokinetics of the anti-cancer drug 5-fluorouracil. *The EMBO Journal*. 15 févr 2001;20(4):650-60.
107. Takai S, Fernandez-Salguero P, Kimura S, Gonzalez FJ, Yamada K. Assignment of the Human Dihydropyrimidine Dehydrogenase Gene (DPYD) to Chromosome Region 1p22 by Fluorescence in Situ Hybridization. *Genomics*. déc 1994;24(3):613-4.
108. 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. *Seminars in Oncology*. févr 2017;44(1):13-23.
109. Shehata N, Pater A, Tang SC. Prolonged Severe 5-Fluorouracil-Associated Neurotoxicity in a Patient with Dihydropyrimidine Dehydrogenase Deficiency. *Cancer Investigation*. janv 1999;17(3):201-5.
110. Amstutz U, Henricks LM, Offer SM, Barbarino J, Schellens JHM, Swen JJ, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) Guideline for Dihydropyrimidine Dehydrogenase Genotype and Fluoropyrimidine Dosing: 2017 Update. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 2018;103(2):210-6.
111. Lunenburg CATC, van der Wouden CH, Nijenhuis M, Crommentuijn-van Rhenen MH, de Boer-Veger NJ, Buunk AM, et al. Dutch Pharmacogenetics Working Group (DPWG) guideline for the gene–drug interaction of DPYD and fluoropyrimidines. *Eur J Hum Genet*. avr 2020;28(4):508-17.
112. 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. *Bulletin du Cancer*. avr 2018;105(4):397-407.
113. Association française de formation médicale continue en Hépatogastro-entérologie. Fréquence et pronostic des cancers digestifs [Internet]. FMCGASTRO. [cité 15 sept 2022]. Disponible sur: <https://www.fmcgastro.org/postu-main/archives/postu-2003-paris/frequence-et-pronostic-des-cancers-digestifs/>
114. Société nationale française de gastro-entérologie. Cancer du côlon [Internet]. [cité 4 oct 2022]. Disponible sur: <https://www.snfge.org/content/cancer-du-colon-cancer-colorectal>

115. RFCRPV. DÉPISTAGE SYSTÉMATIQUE DU DÉFICIT EN DIHYDROPYRIMIDINE DÉSHYDROGÉNASE (DPD): MESURE DE L'URACILÉMIE [Internet]. [cité 29 sept 2022]. Disponible sur: <https://www.rfcrpv.fr/depistage-systematique-deficit-dihydropyrimidine-deshydrogenase-dpd-mesure-de-luracilemie/>
116. Van Cutsem E, Cunningham D, Maroun J, Cervantes A, Glimelius B. Raltitrexed: current clinical status and future directions. *Annals of Oncology*. avr 2002;13(4):513-22.
117. Yang CG, Ciccolini J, Blesius A, Dahan L, Bagarry-Liegey D, Brunet C, et al. DPD-based adaptive dosing of 5-FU in patients with head and neck cancer: impact on treatment efficacy and toxicity. *Cancer Chemother Pharmacol*. janv 2011;67(1):49-56.
118. Launay M, Dahan L, Duval M, Rodallec A, Milano G, Duluc M, et al. Beating the odds: efficacy and toxicity of dihydropyrimidine dehydrogenase-driven adaptive dosing of 5-FU in patients with digestive cancer: Adaptive dosing of 5-FU in cancer patients with DPD deficiency. *Br J Clin Pharmacol*. janv 2016;81(1):124-30.
119. Launay M, Ciccolini J, Fournel C, Blanquicett C, Dupuis C, Fakhry N, et al. Upfront DPD Deficiency Detection to Secure 5-FU Administration: Part 2- Application to Head-and-Neck Cancer Patients. *CCAND*. 9 janv 2018;4(2):122-8.

7. Serment de Galien :



SERMENT DE GALIEN

Je jure d'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

D'exercer dans l'intérêt de la Santé publique ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur mais aussi les règles de l'Honneur, de la Probité et du Désintéressement.

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.

De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma Profession.

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

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

Que je sois méprisé de mes Confrères si je manque à mes engagements.

