

## Introduction

De nombreuses toxicités, parfois sévères, sont rapportées chez les patients traités par le 5-fluorouracile (5-FU). Ces effets toxiques sont dus à une surexposition au médicament, liés à une large variabilité interindividuelle du métabolisme. Celui-ci dépend principalement de l'activité de la dihydropyrimidine déshydrogénase (DPD) (enzyme majeure du catabolisme du 5-FU).



Un déficit de l'activité de cette enzyme entraîne un risque accru de toxicité. En fait, l'activité de la DPD dans la population générale est soumise à un polymorphisme d'origine génétique.

## But de l'étude

Evaluation de l'activité de la DPD par le rapport dihydrouracil/uracil (UH<sub>2</sub>/U)  
Génotypage de la DPYD pour détecter les patients à risque de toxicité avant l'administration du 5-FU

## Partie expérimentale

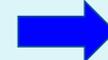
Plasma de 1040 patients



HPLC-MS  
UH<sub>2</sub>/U



121 patients  
sélectionnés\*



SEQUENCAGE

Recherche d'un déficit de la DPD

4 SNPs: 85T>C, 1627A>G, IVS14+1G>A, 2846A>T

\*121 d'entre eux (1040) ont donné leur consentement éclairé pour l'évaluation du génotype réalisé par séquençage

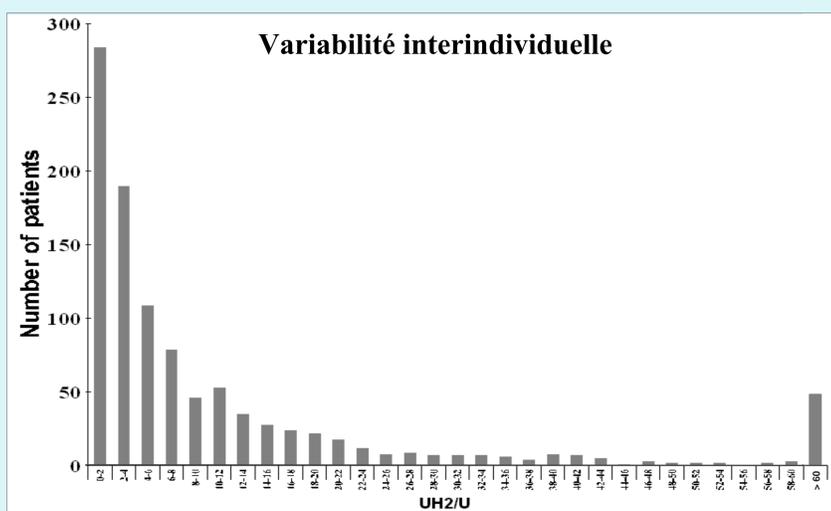
## Résultats et discussion

### Phénotype

	Patients	
	1040	121
Age		
Moyenne (écart)	61 (21-90)	64 (25-85)
Pathologie du cancer		
Colorectal	591	60
Sein	255	28
Oesophage	79	21
Pancreas	39	4
Gastrique	50	-
Hépatique	10	1
Autres	16	7
Rapport UH <sub>2</sub> /U		
Moyenne (écart)	4.6 (0.01 - 2700)	0.9 (0.01 - 553)

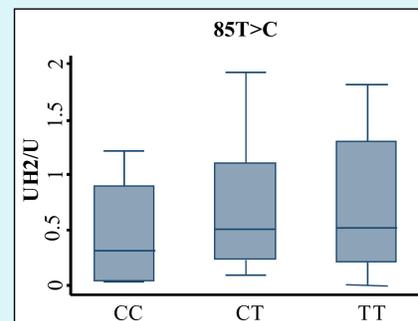
#### ➤ Caractéristiques des patients:

- ✓ 2.9 % des patients présentent un déficit du métabolisme de la DPD
- ✓ 4.7 % présentent une forte activité en DPD

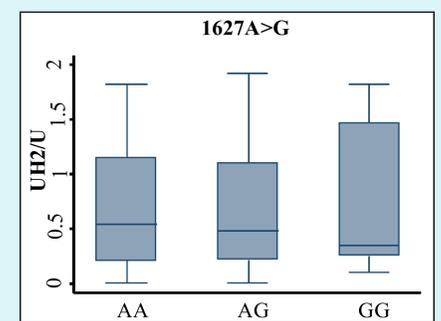


#### ➤ Large variabilité interindividuelle des patients

### Génotype



CC - homozygote, CT - hétérozygote, TT - sauvage



AA - sauvage, AG - hétérozygote, GG - homozygote

- ✓ Relation entre phénotype (UH<sub>2</sub>/U rapport ≤ 2) et génotype (121 patients) ont été étudiés
- ✓ Mutations ont été présentées dans 70 patients

### Relation entre phénotype et toxicité

	UH <sub>2</sub> /U			p
	<0.5 n=47	0.5 - 2 n=50	>2 n=24	
Toxicité digestive				
Grade 3-4	3(6.4)	7(14)	1(4.2)	0.36 (NS)
Toxicité hématologique				
Grade 3-4	7(14.8)	7(14)	1(4.2)	0.38 (NS)
Syndrome main-pied				
Grade 3-4	2(4.3)	1(2)	0(0)	0.51 (NS)

### Relation entre génotype et toxicité

	85T>C génotype			p	1627A>G génotype			p
	T/T n=88	T/C n=27	C/C n=6		A/A n=76	A/G n=36	G/G n=9	
Toxicité digestive								
Grade 3-4	8(9.1)	2(7.4)	1(16.7)	0.67 (NS)	5(6.6)	5(13.9)	1(11.1)	0.37 (NS)
Toxicité hématologique								
Grade 3-4	10(11.4)	2(7.4)	3(50)	0.034	9(11.8)	5(13.9)	1(11.1)	0.90 (NS)
Syndrome main-pied								
Grade 3-4	3(3.4)	0	0	1.0 (NS)	2(2.6)	0	1(11.1)	0.23 (NS)

- ✓ Les toxicités de grade 3 et 4 ont été essentiellement observées chez les patients porteurs de mutations dans les exons 2 et 13 du gène de la DPD indépendamment de leur statut allélique
- ✓ 80% de ces patients ont des rapports UH<sub>2</sub>/U < 2

## CONCLUSION

Ces résultats permettent de mettre en évidence l'intérêt de mesurer le rapport UH<sub>2</sub>/U et la détection des mutations 85T> C et 1627A> G avant le traitement par 5-FU afin d'optimiser la thérapeutique et de diminuer la toxicité chez ces patients à risque.