

RECHERCHE DES MUTATIONS DU GENE DE LA DIHYDROPYRIDINE DEHYDROGENASE (DPD) : EVALUATION DES PRATIQUES AU CHU DE NIMES

R. Stehle¹, E. Delage¹, C. Cousin¹, J.C. Boyer², M. Favier¹

¹Pharmacie, ²Laboratoire Biochimie, CHU Carémeau, Place Pr Debré 30029 Nîmes



Introduction

Le 5-Fluorouracile (5-FU) est une molécule anticancéreuse à index thérapeutique étroit largement utilisée. La DPD est l'enzyme responsable à 80% de son catabolisme. Une baisse de son activité enzymatique entraîne une toxicité parfois létale. Son génotypage n'est pas obligatoire mais recommandé par les sociétés savantes. Il est réalisé par certaines plateformes hospitalières de génétique moléculaire. L'objectif de ce travail est d'évaluer l'intégration du test au sein des pratiques médicales.

Matériel et méthode

✦ Evaluation rétrospective : patients traités par 5-FU du 1er juin 2006 au 31 juillet 2010.

✦ 2 paramètres :

✓ Evaluation de la prescription du test

- Selon les recommandations du Groupe de Pharmacologie Clinique Oncologique → recherche des 4 mutations consensuelles = c.464T>A, p.Leu 155stop., c.1679T>G, p.Ile560Ser, c.1905G>A (IVS14+1G>A), c.2846A>T, p.Asp749Val
- Par la technique d'analyse de courbe de fusion (HRM)

✓ Corrélation avec une éventuelle adaptation de posologie (= au moins 1 prescription avec diminution de dose par patient). Dose prescrite et réduction éventuelle obtenues via le logiciel CHIMIO®.

Résultats

N = 522 patients ont reçu du 5-FU sur la période étudiée



Moment du test	Pourcentage de patients
Avant la 1ère cure	13,3%
Lors de la 1ère cure	80%
Après la 1ère cure	6,7%

165 patients ont été testés
32%

181 patients ont eu une adaptation de posologie
35%

140 patients ont été **testés** mais n'ont pas eu d'adaptation de posologie

25 patients ont eu une **adaptation de posologie** et ont été **testés**
4,7%

166 patients ont eu une **adaptation de posologie** mais n'ont pas été testés



Seulement 1 patient testé, **muté**, et ayant eu une adaptation de posologie

0,04%

Discussion/Conclusion

Le génotypage n'est pas réalisé chez tous les patients traités même en cas d'intolérance. Dans la majorité des cas, il a lieu pendant la première cure, la posologie ne peut donc être ajustée qu'aux cures ultérieures. L'absence de mutation avérée ne garantit pas l'absence de toxicité (24 patients testés, non mutés mais avec réduction de dose). Le pourcentage de patients avec mutation reste faible. Ces éléments posent la question des modalités d'application du test : (i) recherche systématique avant traitement ou selon apparition d'une toxicité (ii) nombre de mutations recherchées. Un génotypage mieux ciblé (20 mutations) associé au phénotypage DPD (rapport UH₂/U) devrait permettre à l'avenir de mieux prédire les toxicités aux fluoropyrimidines liées à une déficience en DPD.