



## 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 RNPGr

Marie-Anne Loriot<sup>1</sup>, Joseph Ciccolini<sup>2</sup>, Fabienne Thomas<sup>3</sup>, Chantal Barin-Le-Guellec<sup>4</sup>, Bernard Royer<sup>5</sup>, Gérard Milano<sup>6</sup>, Nicolas Picard<sup>7</sup>, Laurent Becquemont<sup>8</sup>, Céline Verstuyft<sup>8</sup>, Céline Narjoz<sup>1</sup>, Antonin Schmitt<sup>9</sup>, Christine Bobin-Dubigeon<sup>10</sup>, Alexandre Harle<sup>11</sup>, Angelo Paci<sup>12</sup>, Vianney Poinsignon<sup>12</sup>, Sylvie Quaranta<sup>2</sup>, Alexandre Evrard<sup>13</sup>, Benjamin Hennart<sup>14</sup>, Franck Broly<sup>14</sup>, Xavier Fonrose<sup>15</sup>, Claire Lafay-Chebassier<sup>16</sup>, Anne-Sophie Wozny<sup>17</sup>, Fadil Masskouri<sup>18</sup>, Jean-Christophe Boyer<sup>13</sup>, Marie-Christine Etienne-Grimaldi<sup>6</sup>

Reçu le 19 janvier 2018

Accepté le 6 février 2018

Disponible sur internet le :  
24 février 2018

1. AP-HP, hôpital européen Georges-Pompidou, service de biochimie, 20, rue Leblanc, 75015 Paris, France
2. AP-HM, hôpital La Timone, laboratoire de pharmacocinétique et toxicologie, 264, rue Saint-Pierre, 13005 Marseille, France
3. Laboratoire de pharmacologie, CLCC Claudius-Regaud, IUCT-Onco-pole, 1, avenue Irène-Joliot-Curie, 31100 Toulouse, France
4. CHU Bretonneau, Laboratoire de biochimie et biologie moléculaire, 2, boulevard Tonnelé, 37000 Tours, France
5. CHU Jean-Minjoz, laboratoire de pharmacologie clinique et toxicologie, 3, boulevard Alexandre-Fleming, 25030 Besançon, France
6. Laboratoire d'oncopharmacologie, centre Antoine-Lacassagne, 33, avenue de Valombrese, 06189 Nice cedex 2, France
7. CHU de Limoges, service de pharmacologie, toxicologie et pharmacovigilance, 2, avenue Martin-Luther-King, 87000 Limoges, France
8. Assistance publique-Hôpitaux de Paris, service de génétique moléculaire, pharmacogénétique et hormonologie, Inserm UMR 51178, 78, rue du Général-Leclerc, 94270 Le Kremlin-Bicêtre, France
9. Service pharmacie, centre Georges-François-Leclerc, 1, rue du Professeur-Mario, 21000 Dijon, France
10. Département de biopathologie, ICO, René-Gauducheau, 44805 Nantes-Saint-Herblain, France
11. Université de Lorraine, institut de cancérologie de Lorraine, CNRS UMR7039 CRAN, 6, avenue de Bourgogne, 54519 Vandœuvre-lès-Nancy, France
12. Gustave-Roussy Cancer campus, service de pharmacologie, 114, rue Edouard-Vaillant, 94800 Villejuif, France
13. CHU Carêmeau, laboratoire de biochimie et biologie moléculaire, rue du Professeur-Debré, 30900 Nîmes, France
14. CHU de Lille, service de toxicologie-génopathies, 2, avenue Oscar-Lambret, 59000 Lille, France
15. CHU Grenoble-Alpes, institut de biologie et pathologie, laboratoire de pharmacologie, pharmacogénétique et toxicologie, avenue Maquis-du-Grésivaudan, 38700 La Tronche, France
16. CHU La Milétrie, laboratoire de génétique, service de pharmacologie clinique et vigilances, 2, rue de la Milétrie, 86021 Poitiers, France
17. Centre hospitalier Lyon-Sud, HCL, service de biochimie et biologie moléculaire, 165, chemin du Grand-Revoynet, 69310 Pierre-Bénite, France

18. Centre randomisation gestion-analyse, fédération francophone de cancérologie digestive, 7, boulevard Jeanne-d'Arc, 21000 Dijon, France

#### Correspondance :

Marie-Christine Etienne-Grimaldi, Laboratoire d'oncopharmacologie, centre Antoine-Lacassagne, 33, avenue de Valombrose, 06189 Nice cedex 2, France.  
marie-christine.etienne@nice.unicancer.fr

#### Mots clés

Fluoropyrimidine  
5-Fluorouracile  
Capécitabine  
Dihydropyrimidine  
déshydrogénase  
DPYD  
Dépistage  
Toxicité  
Recommandation  
Pharmacogénétique

#### Keywords

Fluoropyrimidine  
5-Fluorouracil  
Capecitabine  
Dihydropyrimidine  
dehydrogenase  
DPYD  
Screening  
Toxicity  
Recommendation  
Pharmacogenetics

## ■ Résumé

Les fluoropyrimidines restent les molécules anticancéreuses les plus prescrites dans le traitement des tumeurs solides. Elles induisent des toxicités sévères chez 10–40 % des patients et des toxicités létales chez 0,2–0,8 % des patients. Une abondante littérature a établi le lien entre un déficit enzymatique en dihydropyrimidine déshydrogénase (DPD, enzyme qui dégrade le 5-FU) et la survenue d'une toxicité sévère sous fluoropyrimidine. Si les déficits complets en DPD sont rares (0,1–0,5 %), les déficits partiels sont retrouvés chez 3–15 % des patients. La recherche du déficit en DPD peut être réalisée par phénotypage (mesure directe ou indirecte de l'activité enzymatique) ou par génotypage (recherche des principaux polymorphismes fonctionnels du gène *DPYD*). Actuellement, il n'existe pas d'obligation réglementaire pour le dépistage du déficit en DPD avant l'administration de fluoropyrimidines. Sur la base des niveaux de preuve issus de la littérature, et des pratiques actuelles, le Groupe de Pharmacologie Clinique Oncologique (GPCO)-UNICANCER et le Réseau National de Pharmacogénétique hospitalière (RNPgX) recommandent : (1) de rechercher un déficit en DPD avant la mise en route de tout traitement à base de 5-FU ou capécitabine ; (2) de réaliser ce dépistage par phénotypage en dosant en première intention l'uracile plasmatique (U) (éventuellement complété par le rapport dihydrouracil/U) et en y associant le génotypage des variants \*2A, \*13, p.D949V et HapB3 ; (3) de réduire si nécessaire la posologie en fonction du statut DPD dès la première cure et d'envisager une augmentation de dose aux cures suivantes en fonction de la tolérance. Actuellement en France, 17 laboratoires hospitaliers réalisent en routine la recherche du déficit en DPD.

## ■ Summary

### Dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD) deficiency screening and securing of fluoropyrimidine-based chemotherapies: Update and recommendations of the French GPCO-Uncancer and RNPgX networks

Fluoropyrimidines (FU) are still the most prescribed anticancer drugs for the treatment of solid cancers. However, fluoropyrimidines cause severe toxicities in 10 to 40% of patients and toxic deaths in 0.2 to 0.8% of patients, resulting in a real public health problem. The main origin of FU-related toxicities is a deficiency of dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD), the rate-limiting enzyme of 5-FU catabolism. DPD deficiency may be identified through pharmacogenetics testing including phenotyping (direct or indirect measurement of enzyme activity) or genotyping (detection of inactivating polymorphisms on the *DPYD* gene). Approximately 3 to 15% of patients exhibit a partial deficiency and 0.1 to 0.5% a complete DPD deficiency. Currently, there is no regulatory obligation for DPD deficiency screening in patients scheduled to receive a fluoropyrimidine-based chemotherapy. Based on the levels of evidence from the literature data and considering current French practices, the Group of Clinical Pharmacology in Oncology (GPCO)-UNICANCER and the French Network of Pharmacogenetics (RNPgX) recommend the following: (1) to screen DPD deficiency before initiating any chemotherapy containing 5-FU or capecitabine; (2) to perform DPD phenotyping by measuring plasma uracil (U) concentrations (possibly associated with dihydrouracil/U ratio), and *DPYD* genotyping (variants \*2A, \*13, p.D949V,

*HapB3*); (3) to reduce the initial FU dose (first cycle) according to DPD status, if needed, and further, to consider increasing the dose at subsequent cycles according to treatment tolerance. In France, 17 public laboratories currently undertake routine screening of DPD deficiency.

## Introduction

Le 5-fluorouracile (5-FU) et sa principale prodrogue orale, la capécitabine, sont toujours très largement prescrits dans les cancers digestifs, les cancers du sein et les cancers ORL. Sur la base des statistiques de l'INCa (155 794 patients avec un cancer digestif, cancer du sein ou cancer ORL traités par chimiothérapie en 2015), on peut estimer autour de 100 000 le nombre de patients recevant une chimiothérapie à base de fluoropyrimidine chaque année en France. Le 5-FU intraveineux et la capécitabine induisent des toxicités sévères (grades 3-4) chez 10 à 40 % des patients selon les protocoles, et des toxicités létales chez 0,2 à 0,8 % des patients [1-4]. Un antidote, l'uridine triacétate (Vistogard®), disponible sous ATU nominative permet de réduire le risque de décès toxique après intoxication aux fluoropyrimidines, cependant il n'est pas adapté aux toxicités liées à un déficit en DPD (contraintes temporelles d'administration...) et reste à ce jour réservé aux surdosages accidentels. La toxicité des fluoropyrimidines pose ainsi un réel problème de santé publique en mettant en jeu le pronostic vital des malades, mais également en dégradant leur qualité de vie, l'efficacité des traitements et en générant des surcoûts.

Une abondante littérature a établi le lien entre un déficit enzymatique en dihydropyrimidine déshydrogénase (DPD, enzyme qui dégrade environ 90 % de la dose de 5-FU administrée en dihydro-5-FU peu actif) et la survenue d'une toxicité sévère ou mortelle sous fluoropyrimidine. L'activité DPD est extrêmement variable d'un individu à l'autre. Chez un patient recevant une dose standard de fluoropyrimidine, une diminution importante de l'activité DPD va se traduire par une surexposition plasmatique en 5-FU pouvant entraîner des toxicités graves, notamment hématologiques et digestives. Ces toxicités peuvent engager le pronostic vital si le déficit enzymatique est sévère, comme cela a été observé avec le 5-FU intraveineux [5] et la capécitabine [6]. L'activité DPD est régulée au niveau transcriptionnel, mais également post-transcriptionnel [7]. La variabilité inter-individuelle de l'activité DPD ne s'explique donc qu'en partie par des facteurs génétiques. Si les déficits complets en DPD sont relativement rares (0,1 à 0,5 % dans la population générale, ce qui représenterait entre 100 et 500 patients à risque de toxicité mortelle par an en France), les déficits partiels sont retrouvés chez 3 à 15 % des patients selon les études (soit potentiellement 3 000 à 15 000 patients à risque de toxicité par an en France) [8-10]. La recherche du déficit en DPD peut être réalisée par phénotypage (mesure directe ou indirecte de

l'activité enzymatique) ou par génotypage (recherche des principaux polymorphismes fonctionnels du gène *DPYD*).

Cet article collégial présente une mise au point et les recommandations actuelles du Groupe de Pharmacologie Clinique Oncologique (GPCO)-UNICANCER et du Réseau National de Pharmacogénétique hospitalière (RNPgX) en termes de dépistage du déficit en DPD, sur la base des études prospectives et méta-analyses de la littérature.

## Performance des tests de dépistage du déficit en DPD disponibles

### Génotypage

Parmi les centaines de polymorphismes (variants) décrits sur le gène *DPYD*, seule une minorité est associée à un déficit d'activité enzymatique pouvant expliquer la survenue de toxicités précoces sévères sous fluoropyrimidines [11]. Trois variants de la *DPYD* dont l'impact fonctionnel a été démontré in vitro sont considérés de façon consensuelle depuis 2013 comme étant associés à un risque significatif de sur-toxicité aux fluoropyrimidines : le \*2A (c.1905+1G>A, rs3918290) qui a été le plus étudié, le p.D949V (c.2846A>T, rs67376798) et le \*13 (c.1679T>G, p.I560S, rs55886062) [12]. Ces variants \*2A, p.D949V et \*13 sont retrouvés chez 0,9 à 1,5 %, 1,1 à 1,5 % et 0,1 à 0,2 % des Caucasiens, respectivement [13-16]. Entre 10 et 17 % des patients développant une toxicité précoce de grades 3-4 sont porteurs d'un de ces trois variants [3,13,17], indiquant une faible sensibilité du test. La synthèse de 14 études totalisant 3974 patients (non sélectionnés) montre que 10 % des patients porteurs du variant \*2A développaient une toxicité létale après administration d'une dose standard de fluoropyrimidine (5 décès parmi 51 patients hétérozygotes) [16]. Ce chiffre suggère que le variant \*2A expliquerait à lui seul un quart des toxicités létales aux fluoropyrimidines (soit 0,12/0,5 considérant 1,2 % de sujets porteurs du variant \*2A et une incidence des toxicités létales de 0,5 %). Les performances d'un génotypage associant les variants \*2A et p.D949V, basées sur deux méta-analyses, permettent d'atteindre une sensibilité de 12 à 15 % et une valeur prédictive de 20 à 24 % sur la toxicité de grades 3-4 [17]. Les dernières recommandations du Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) [18] préconisent d'associer à ces 3 variants la recherche de l'haplotype B3 (HapB3) qui est le variant fonctionnel le plus fréquemment retrouvé chez les Caucasiens avec environ 4 % de porteurs hétérozygotes [15]. L'HapB3 correspond à une combinaison de 5 polymorphismes génétiquement liés incluant 4 variants introniques parmi lesquels

le c.1129-5923C>G (rs75017182), et un variant exonique (c.1236G>A, p.E412E, rs56038477), ces 2 derniers variants étant en déséquilibre de liaison complet ( $r^2 = 1,0$ ). La recommandation du CPIC est basée sur une méta-analyse néerlandaise ayant rapporté un lien significatif entre l'HapB3 et la toxicité de grades 3-4 aux fluoropyrimidines avec une sensibilité de 6,4 % [15]. Par ailleurs, une étude clinique a montré que les patients hétérozygotes pour cet haplotype présentaient une activité enzymatique réduite en moyenne de 35 % par rapport à des patients non porteurs de variants délétères [19], soit une réduction d'activité proche de celle observée pour le variant p.D949V. Une large étude monocentrique américaine conduite sur 1228 patients [20] a rapporté une association significative entre HapB3 (c.1129-5923C>G) et la survenue de neutropénie de grades 3-4, mais n'a pas confirmé l'impact d'HapB3 sur la toxicité globale de grades 3-4 (toxicité évaluée sur toute la durée du traitement contrairement à la majorité des autres études axées sur la toxicité précoce). Au total, 6 à 8 % des Caucasiens sont porteurs d'un de ces 4 variants délétères (\*2A, \*13, p.D949V, HapB3) expliquant environ un quart des toxicités sévères précoces aux fluoropyrimidines. Cette faible sensibilité corrobore le fait que ne pas être porteur d'une mutation ne garantit pas une bonne tolérance aux fluoropyrimidines. En corollaire, le génotypage de la *DPYD* présente une spécificité élevée : plus de 95 % des patients tolérant le traitement ne sont pas porteurs de ces polymorphismes délétères [3,17,21]. Une étude prospective conduite sur 500 patients rapporte que 35 % des patients porteurs d'un de ces 4 variants développent une toxicité sévère précoce sous fluoropyrimidines (valeur prédictive positive) [21]. Il faut noter que ces 4 variants ne sont pas retrouvés dans les populations d'origine africaine qui portent d'autres variants délétères non présents chez les Caucasiens, incluant le variant c.557A>G (p.Y186C) [22].

En pratique, le génotypage ciblé de la *DPYD* est très facilement réalisable par diverses techniques conventionnelles de biologie moléculaire déjà largement implantées dans les centres anticancéreux et les hôpitaux publics. Aujourd'hui en France et en Europe, le génotypage de la *DPYD* est l'approche la plus répandue pour dépister le déficit en DPD.

### Phénotypage

Différentes approches fonctionnelles basées sur le phénotypage de la DPD ont été développées depuis de nombreuses années pour identifier les sujets déficitaires en DPD : dosage de l'activité DPD dans les cellules sanguines mononuclées [9], dosage du rapport dihydrouracile/uracile (UH2/U) physiologique dans le plasma, la salive ou les urines [2,23-26], dosage de l'uracile plasmatique seul [27], ou tests basés sur la mesure du rapport UH2/U après ingestion d'une dose-test d'uracile [28]. Une alternative est d'administrer une dose-test de 5-FU (dose réduite) et de mesurer les concentrations plasmatiques de 5-FU afin de calculer les paramètres pharmacocinétiques individuels et

d'ajuster la dose thérapeutique [29]. Cependant, il a été récemment montré que même l'administration d'une dose aussi faible que 5 à 10 % de la dose standard pouvait entraîner des toxicités très sévères chez des sujets porteurs de 2 variants délétères du gène *DPYD* [30]. Bien que les adaptations individuelles de posologie (augmentation ou diminution de dose pour atteindre la fenêtre thérapeutique optimale) basées sur le suivi thérapeutique pharmacologique (STP) du 5-FU aient démontré leur intérêt pour réduire significativement les toxicités tout en maintenant, voire en améliorant l'efficacité du traitement [31,32], le STP du 5-FU (dose standard ou dose-test) ne peut être considéré comme une approche préventive des toxicités sévères et létales survenant précocement chez les sujets déficitaires en DPD.

L'approche phénotypique la plus utilisée en France pour identifier le déficit en DPD est la mesure du rapport UH2/U plasmatique physiologique en raison de sa relative simplicité par rapport aux autres tests disponibles.

Les performances du phénotypage U et UH2/U plasmatique sont principalement fondées sur trois études prospectives observationnelles. L'étude princeps sur UH2/U [2], conduite chez 252 cancers colorectaux traités par 5-FU intraveineux a rapporté des performances assez proches entre UH2/U et uracilémie plasmatique sur la toxicité grades 3-4 (sensibilité 82 % et 88 %, spécificité 78 % et 69 %, respectivement). Cette étude a montré que la clairance du 5-FU était corrélée de façon significative à l'uracilémie (corrélation inverse) alors qu'elle ne l'était pas avec le rapport UH2/U [2]. Cette observation corrobore les résultats d'une étude récente menée chez 100 sujets sains montrant que l'activité DPD mesurée dans les cellules sanguines mononuclées était significativement et inversement corrélée à l'uracilémie alors que le rapport UH2/U n'était pas lié à l'activité DPD [33]. En accord avec ces résultats, deux études prospectives récentes ont clairement montré que l'uracilémie était plus performante que UH2/U pour prédire la toxicité de la capécitabine [3,27]. Les trois études prospectives indépendantes précédemment citées convergent remarquablement sur la valeur seuil d'uracilémie déterminant un risque de toxicité : supérieur à 15 ng/mL pour l'étude historique [2], supérieur à 16 ng/mL pour l'étude française GPCO [3] et pour l'étude néerlandaise [27]. De plus, l'étude néerlandaise conduite chez 550 patients porteurs de divers cancers majoritairement traités par capécitabine montrait que le risque de toxicité augmentait proportionnellement à l'uracilémie : pour une augmentation de 10 ng/mL, l'*Odds-Ratio* (OR) était de 2,75 (IC 95 % 1,4-5,4) sur la toxicité globale précoce et de 5,1 (IC 95 % 1,6-16,7) sur la toxicité létale. Les patients avec une uracilémie supérieure à 16 ng/mL avaient un risque significativement accru de développer une toxicité digestive précoce (OR de 33,7 ; IC 95 % 6,4-176) ou une toxicité létale (OR de 44,8 ; IC 95 % 4,6-441), par rapport aux patients avec une uracilémie inférieure à 13 ng/mL [27]. Dans l'étude française (205 cancers du sein), les patientes

avec une uracilémie supérieure à 16 ng/mL présentait un risque significativement accru de développer une toxicité de grade 4 avec un risque relatif (RR) de 20,6 (IC 95 % 2-216) par rapport aux patientes avec une uracilémie inférieure ou égale à 16 ng/mL [3].

### Approche combinée

Parmi les trois larges études prospectives observationnelles précitées, deux associaient le dépistage des variants \*2A et p.D949V ( $\pm$  variant \*13) à la mesure de l'uracilémie. L'une montrait une sensibilité de 47 % pour le génotypage et de 88 % pour l'approche combinée (ainsi que pour l'uracilémie seule), sur la toxicité grades 3-4 [2]. La seconde étude montrait que l'approche associant uracilémie et génotypage (\*2A, \*13 et p.D949V) augmentait la sensibilité à la fois sur la toxicité de grades 3-4 (16,7 % pour le génotypage versus 20,8 % pour l'approche combinée) et sur la toxicité de grade 4 (20 % pour le génotypage versus 66,7 % pour l'approche combinée) [3]. Le phénotypage de la DPD associé au génotypage permet clairement d'améliorer la sensibilité du dépistage des patients à risque de développer une toxicité sévère aux fluoropyrimidines.

## Pratiques actuelles d'adaptation posologique en fonction du statut DPD

### Adaptation posologique basée sur le statut DPD prédit par génotypage

Il est admis qu'un déficit avéré en DPD, indépendamment de la stratégie utilisée pour le mettre en évidence (génotypage, phénotypage), doit s'accompagner d'une réduction de posologie du 5-FU ou de la capécitabine. Des propositions de réduction de dose des fluoropyrimidines en fonction du génotype *DPYD* (basées sur les variants \*2A, \*13 et p.D949V) ont été émises par le groupe de travail en pharmacogénétique de la Royal Dutch Association for the Advancement of Pharmacy dès 2011 [34]. En 2015, le même groupe de travail néerlandais [35] a proposé un score d'activité DPD basé sur le génotypage des 4 variants consensuels (\*2A, \*13, p.D949V, HapB3) ; en fonction de ce score, 5 niveaux de recommandation de doses ont été proposés. Ces recommandations sont fondées sur l'impact fonctionnel in vitro et clinique de ces variants, ainsi que sur les liens démontrés entre le phénotype DPD et la pharmacocinétique des fluoropyrimidines. À ce jour, une étude clinique prospective conduite sur plus de 2000 patients a validé l'adaptation de dose guidée par le génotypage du variant \*2A, au plan de la tolérance ( $\geq 50$  % de réduction chez les patients hétérozygotes, contre-indication chez les patients homozygotes mutés) : cette étude a rapporté 28 % de toxicités grades 3-4 chez les patients porteurs du variant \*2A ayant bénéficié d'une réduction de dose, soit une incidence similaire à celle observée chez les patients non porteurs de ce variant et ayant reçu une dose standard (23 %), mais significativement inférieure au pourcentage de toxicité rapporté

dans la littérature chez les patients \*2A traités à dose standard (73 %) [16]. Dans cette étude, seuls 4 patients sur les 18 patients hétérozygotes ayant reçu une dose réduite étaient évaluables pour la réponse (2 réponses partielles, 2 stabilisations). Deux larges études prospectives européennes (ALPE, UPGx) sont en cours pour valider les recommandations d'ajustement de dose du 5-FU et de la capécitabine en fonction du génotype *DPYD* incluant les 4 variants consensuels.

Les dernières recommandations du CPIC [18] préconisent d'utiliser le score initialement proposé par Henricks [35] : une activité enzymatique (0-0,5-1) est attribuée à chacun des variants délétères (tableau Ia), puis un score compris entre 0 et 2, correspondant à la somme des activités des 2 allèles présentant les plus faibles activités, est calculé, permettant de classer les patients en métaboliseurs normaux, intermédiaires ou déficitaires (tableau Ib). Le CPIC préconise une contre-indication à l'administration de 5-FU ou de la capécitabine chez les patients avec un déficit complet en DPD (score 0 ou 0,5), l'administration de 50 % de la dose standard chez les patients avec un score de 1, et l'administration de 75 % de la dose standard chez les patients avec un score de 1,5 (tableau II).

### Adaptation posologique basée sur le phénotypage de la DPD

Une étude française prospective interventionnelle monocentrique, de type cas-témoins, a permis la validation d'un premier abaque de réduction de posologie du 5-FU basé sur la valeur du phénotype DPD, chez des patients avec cancer ORL [36]. Cette étude a montré qu'une réduction de la posologie initiale en fonction de la profondeur du déficit (dose recommandée entre 70 % et 0 % de la dose standard) permettait de réduire de façon statistiquement significative la fréquence des toxicités chimio-induites de grades 3-4 (22 % versus 9 %,  $p = 0,046$ ) par rapport au groupe de référence « non adapté », tout en maintenant un taux de réponse thérapeutique comparable. Les performances de cette stratégie, implantée en pratique clinique de routine ont été confirmées par la suite dans les cancers digestifs [37] et ORL [10]. Dans cette dernière étude de vie réelle portant sur 218 patients traités majoritairement par un protocole TPF (docétaxel-cisplatine-5-FU), le phénotypage de la DPD (ratio UH2/U) a permis de réduire la dose initiale de 5-FU chez les patients déficitaires ( $2102 \pm 254$  mg versus  $2577 \pm 353$  mg) sans altérer l'efficacité du traitement par rapport aux patients non déficitaires recevant la dose standard (56 % versus 40 % de réponses complètes et partielles ; 11 % versus 5 % de stabilisation ; 22 % versus 43 % de progression ;  $p = 0,28$ ). Seuls 5 % des patients ont développé une toxicité sévère précoce de grades 3-4 tandis que l'incidence globale des toxicités cumulatives (grades 3-4) était de 12,8 % sans qu'aucun décès toxique ne soit observé [10], soit une fréquence de toxicité très inférieure aux données usuellement publiées avec le protocole TPF dans l'indication ORL.

TABLEAU IA  
**Activité enzymatique attribuée aux variants fonctionnels du gène DPYD**

Activité (d'après [18,35])	Allèle DPYD	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

TABLEAU IB  
**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

TABLEAU II  
**Recommandations de doses (5-FU, capécitabine) en fonction du phénotype DPD**

Phénotype DPD	Dose recommandée
<b>Normal</b> Phénotype normal (Uracilémie < 16 ng/mL) et/ou Phénotype prédit <sup>a</sup> = score 2	100 % de la dose standard
<b>Intermédiaire</b> Phénotype partiellement déficitaire (Uracilémie ≥ 16 ng/mL) et/ou Phénotype prédit <sup>a</sup> = 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
<b>Déficient</b> Phénotype nul (Uracilémie > 100 ng/mL) et/ou Phénotype prédit <sup>a</sup> = score 0,5 ou 0	Fluoropyrimidines contre-indiquées

<sup>a</sup>Cf Tableau Ib.

### Adaptation basée sur une approche combinée

Une récente étude prospective, multicentrique, non randomisée [4] a comparé les toxicités précoces aux fluoropyrimidines dans deux cohortes de patients avec cancer colorectal : une cohorte

(318 patients) recevant une dose standard et une cohorte (718 patients) recevant une dose adaptée en fonction du génotype (recherche des variants consensuels \*2A, \*13, p.D949V, plus le variant \*7 (delTCAT 295-298)) et du phénotype (U et

UH2/U) selon un algorithme breveté ODPM<sup>TOX</sup> avec pour certains patients un ajustement supplémentaire basé sur le suivi pharmacocinétique du 5-FU. Cette étude a rapporté une réduction significative des toxicités très sévères (grades 4-5) dans la cohorte « avec ajustement posologique » par rapport à la cohorte « dose standard » : 1,25 % versus 3,0 % ( $p = 0,04$ ). Un décès toxique lié à un déficit en DPD est survenu dans la cohorte « dose standard ». L'analyse du statut DPD dans la cohorte « dose standard » montrait cependant une proportion de patients déficitaires en DPD plus élevée que dans la cohorte avec ajustement (8,5 % versus 3,3 %,  $p = 0,0001$ ), affaiblissant les conclusions statistiques de cette étude.

### État des recommandations au plan national et international

Actuellement, il n'existe pas d'obligation réglementaire pour le dépistage du déficit en DPD avant instauration d'un traitement par fluoropyrimidines. En France, le Résumé des Caractéristiques du Produit de la capécitabine inclut une contre-indication « en cas de déficit connu en DPD » et celle du 5-FU mentionne une « mise en garde en cas de déficit en DPD ». Aux États-Unis, le gène *DPYD* est toutefois listé par la Food and Drug Administration (FDA) comme un biomarqueur validé pour la capécitabine et le 5-FU (Table of Pharmacogenomic Biomarkers in Drug Labeling) [38].

Les sociétés savantes médicales d'oncologie, francophone (FFCD), européenne (ESMO) ou américaine (ASCO) n'ont pas émis à ce jour de recommandations pour un dépistage systématique du déficit en DPD chez les patients avant administration d'un traitement à base de fluoropyrimidines. Les dernières recommandations de l'ESMO sur la prise en charge des cancers colorectaux métastatiques ne préconisent pas un dépistage systématique pré-thérapeutique du déficit en DPD, jugé optionnel, et le recommandent uniquement chez les patients ayant développé une toxicité sévère, avant de réintroduire la fluoropyrimidine [39].

Contrairement aux sociétés médicales, des recommandations de dépistage du déficit en DPD et d'adaptations de doses en fonction du statut DPD ont été émises par des sociétés savantes de biologistes en Hollande (Dutch Pharmacogenetics Working Group de la Royal Dutch Pharmacists Association), en Italie (Italian Society of Pharmacology), en France (GPCO et RNPgX), ainsi que par le Consortium International pour l'Implémentation de la Pharmacogénétique, le CPIC, dont les dernières recommandations [18] préconisent le génotypage des 4 variants consensuels et l'application de réductions posologiques basées sur les recommandations néerlandaises. Actuellement en France et en Europe, le dépistage du déficit en DPD par génotypage et/ou phénotypage est essentiellement réalisé localement en routine par des structures hospitalières qui effectuent les tests à la demande des prescripteurs sensibilisés à cette problématique, et non de façon systématique.

### Recommandations du groupe GPCO-Uncancer et du RNPgX

Sur la base des niveaux de preuve issus de la littérature et en considérant les pratiques de pharmacogénétique actuellement développées en France [40], le groupe GPCO-Uncancer et le réseau RNPgX reconnaissent le dépistage du déficit en DPD comme un test indispensable pour assurer la sécurisation des traitements anticancéreux à base de fluoropyrimidines. En pratique, les recommandations du GPCO-Uncancer et du RNPgX sont les suivantes :

- rechercher un déficit en DPD avant la mise en route de tout traitement à base de 5-FU ou de capécitabine. Ce dépistage doit être effectué en priorité chez les patients à risque élevé de toxicité (administration de 5-FU en bolus ou à fortes doses, femmes traitées par la capécitabine, toxicité aux fluoropyrimidines rapportée chez un membre de la famille, comorbidités ou fragilité particulière) ainsi qu'en situation de traitement adjuvant. Pour les patients n'ayant pas pu bénéficier d'un dépistage pré-thérapeutique, il est recommandé d'effectuer ce dépistage en cas de toxicité sévère, avant la ré-introduction de la fluoropyrimidine ;
- réaliser le dépistage du déficit en DPD par phénotypage en dosant en première intention l'uracile plasmatique (éventuellement complété par l'analyse du rapport UH2/U) et en y associant le génotypage des 4 variants \*2A, \*13, p.D949V, et HapB3. Ces deux approches, déjà largement implantées, ont des caractéristiques techniques leur permettant d'être réalisées dans de nombreux laboratoires hospitaliers, ouvrant une réelle perspective de généralisation du dépistage du déficit en DPD chez tous les patients éligibles pour une chimiothérapie à base de 5-FU ou de capécitabine ;
- adapter la posologie du 5-FU ou de la capécitabine en fonction du statut DPD, dès la première cure, comme suit (*tableau II*).

#### Adaptation basée sur le génotypage

En cas de déficit total (soit un score égal à 0 ou 0,5), i.e. patient porteur de 2 allèles mutés incluant obligatoirement un allèle \*2A ou un allèle \*13 : une contre-indication de la fluoropyrimidine est préconisée.

En cas de déficit partiel (patient avec score égal à 1 ou 1,5) : la dose recommandée à la première cure est 50 % de la dose standard pour un score de 1 et 75 % de la dose standard pour un score de 1,5.

#### Adaptation basée sur le phénotypage

Le phénotypage (uracilémie, éventuellement associée au rapport UH2/U) générant une variable continue, la réduction de posologie sera proportionnelle à la profondeur du déficit. En première approximation, pour un phénotype intermédiaire ( $U \geq 16$  ng/mL) la proposition de dose à la première cure peut être comprise entre 75 % et 50 % de la dose standard. En cas de phénotype déficient ( $U > 100$  ng/mL), une contre-indication est préconisée.

En cas de résultats discordants entre le phénotype prédit par génotypage et celui issu directement du phénotypage (par exemple génotype muté et phénotype normal), un contrôle du phénotype est recommandé; le résultat en faveur du statut le plus délétère sera considéré. Quelle que soit l'approche, la proposition de réduction de dose tiendra compte des autres paramètres cliniques (âge, état général, comorbidités, protocoles). Dans tous les cas où une réduction de dose est réalisée, une augmentation progressive de la dose en fonction de la tolérance doit être envisagée aux cures suivantes afin de maximiser l'efficacité du traitement. Pour les schémas à base de 5-FU, l'ajustement des doses au décours du traitement devrait idéalement être affiné sur le STP du 5-FU.

## Réalisation de ces tests en pratique

### Génotypage de la *DPYD*

Il est soumis aux contraintes définies par la DGOS pour la réalisation d'un test génétique : autorisation par l'ARS du laboratoire réalisant l'examen, agrément par l'Agence de la

Biomédecine des praticiens validant le résultat du test, et accord signé du patient (consentement spécifique pour analyse génétique constitutionnelle). Cette activité de pharmacogénétique est déclarée annuellement à l'Agence de la Biomédecine. La liste des laboratoires réalisant le génotypage de la *DPYD* est consultable sur le site <http://www.orpha.net>. Ce génotypage est réalisé à partir d'un prélèvement sanguin ne nécessitant aucune contrainte pré-analytique et peut être rapidement effectué par des techniques courantes de biologie moléculaire (PCR en temps réel, séquençage...), ce qui en fait une approche tout à fait adaptée à un dépistage à grande échelle.

### Phénotypage par la mesure de l'uracilémie (éventuellement associé au rapport UH2/U)

Le prélèvement sanguin nécessaire à cette analyse requiert un pré-traitement spécifique (contraintes pré-analytiques de conservation et d'acheminement des prélèvements). Cette analyse peut être réalisée dans tout laboratoire hospitalier de biologie disposant d'équipement HPLC ou UPLC (avec détection UV ou MS/MS).

TABLEAU III

#### Liste des 17 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



FIGURE 1

Actuellement en France, 17 laboratoires publics réalisent une activité hospitalière d'analyse du déficit en DPD : 8 réalisent à la fois le génotypage du gène *DPYD* et le phénotypage, et 9 ne réalisent que le génotypage (*tableau III*). Ces 17 laboratoires, affiliés au RNPgX et/ou au GPCO-Uncancer, sont intégrés dans des structures hospitalières (CHU, CLCC, Hôpital des Armées) et sont répartis sur l'ensemble du territoire (*figure 1*). Le délai de rendu des résultats se situe en moyenne entre 6 et 10 jours, selon la nature de l'analyse et le laboratoire. Un laboratoire privé (Biomnis, Lyon) propose une approche combinée brevetée (ODPM<sup>TOX</sup>).

### Prise en charge du coût de ces tests

Le génotypage et le phénotypage de la DPD sont inscrits depuis 2016 sur la Liste Complémentaire des Actes de biologie médicale, avec une cotation BHN 410 soit 110,70 € pour le génotypage (ligne M102) et une cotation BHN 150 soit 40,50 € pour le phénotypage (ligne M119). En pratique, le coût de ces analyses est pris en charge par les établissements de santé, et jamais par le patient. Actuellement, les laboratoires hospitaliers réalisant ces tests peuvent au choix, soit demander une prise en charge financière de ces tests au titre de la dotation MERRI, soit

facturer l'établissement prescripteur (public ou privé) selon la nomenclature BHN, ce dernier pouvant demander une prise en charge *via* la dotation MERRI (si éligible). Le test commercial ODPM<sup>TOX</sup> n'est pas remboursable (193 € nets).

### Conclusions

L'application de ces recommandations concrètes en faveur d'un dépistage systématique du déficit en DPD couplé à des ajustements posologiques du 5-FU et de la capécitabine doit permettre de réduire significativement les toxicités très sévères et les toxicités létales induites par ces traitements, et d'améliorer la qualité de vie des patients. La réduction des toxicités, en limitant les retards de cures, pourrait avoir un effet bénéfique sur l'efficacité des chimiothérapies à base de fluoropyrimidines. Les stratégies de dépistage recommandées sont compatibles avec un déploiement à grande échelle. Ces tests sont disponibles et validés dans plusieurs laboratoires répartis sur l'ensemble du territoire et organisés en réseau (*figure 1*). Ces tests sont actuellement pris en charge financièrement par les établissements de santé qui les réalisent ou les prescrivent. Plusieurs études ont démontré la faisabilité d'un dépistage systématique basé sur le génotypage, ainsi que son intérêt en termes de coût et

d'efficacité [16,41,42]. La projection de l'impact économique d'un dépistage généralisé du déficit en DPD au niveau national nécessite d'affiner les données de pharmacovigilance (incidence des toxicités grades 3, 4 et 5 en situation réelle) et d'évaluer le nombre de patients traités par fluoropyrimidines en France (chiffre non documenté). Un programme national collaboratif FUSAFE initié par le GPCO et le RNPgX, financé par un PHRC-K, est en cours d'achèvement pour fournir ces informations, affiner notre connaissance des performances des tests (méta-analyses), mais également pour faire un état des lieux des pratiques hospitalières du dépistage du déficit en DPD. Des enquêtes nationales de recensement des pratiques auprès des cliniciens et des biologistes ont été réalisées avec le

soutien logistique de la FFCD et l'appui de nombreuses sociétés cliniques et biologiques. L'ensemble des résultats de ce projet collaboratif multidisciplinaire devrait être disponible au premier semestre 2018. Les fédérations de biologistes du GPCO-Unicaner et du RNPgX ont engagé des démarches auprès des autorités de santé en vue d'une modification des RCP du 5-FU et de la capécitabine intégrant le dépistage systématique du déficit en DPD, adossée au déploiement de ces tests au niveau national.

**Déclaration de liens d'intérêts :** les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

## Références

- [1] Andre 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 stages II and III colon cancer: results of a randomized trial. *J Clin Oncol* 2003;21(15):2896-903.
- [2] Boisdron-Celle M, Remaud G, Traore S, Poirier AL, Gamelin L, Morel A, et al. 5-Fluorouracil-related severe toxicity: a comparison of different methods for the pretherapeutic detection of dihydropyrimidine dehydrogenase deficiency. *Cancer Lett* 2007;249(2):271-82.
- [3] Etienne-Grimaldi MC, Boyer JC, Beroud C, Mbatchi L, van Kuilenburg A, Bobin-Dubigeon C, et al. New advances in DPYD genotype and risk of severe toxicity under capecitabine. *PLoS One* 2017;12(5):e0175998.
- [4] 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. *Semin Oncol* 2017;44(1):13-23.
- [5] Tuchman M, Stoeckeler JS, Kiang DT, O'Dea RF, Ramnaraine ML, Mirkin BL. Familial pyrimidinemia and pyrimidinuria associated with severe fluorouracil toxicity. *N Engl J Med* 1985;313(4):245-9.
- [6] Mercier C, Ciccolini J. Severe or lethal toxicities upon capecitabine intake: is DPYD genetic polymorphism the ideal culprit? *Trends Pharmacol Sci* 2007;28(12):597-8.
- [7] Offer SM, Butterfield GL, Jerde CR, Fossum CC, Wegner NJ, Diasio RB. microRNAs miR-27a and miR-27b directly regulate liver dihydropyrimidine dehydrogenase expression through two conserved binding sites. *Mol Cancer Ther* 2014;13(3):742-51.
- [8] Mattison LK, Fourie J, Desmond RA, Modak A, Saif MW, Diasio RB. Increased prevalence of dihydropyrimidine dehydrogenase deficiency in African-Americans compared with Caucasians. *Clin Cancer Res* 2006;12(18):5491-5.
- [9] Etienne MC, Lagrange JL, Dassonville O, Fleming R, Thyss A, Renée N, et al. Population study of dihydropyrimidine dehydrogenase in cancer patients. *J Clin Oncol* 1994;12(11):2248-53.
- [10] Launay M, Ciccolini J, Fournel C, Dupuis C, Fakhry N, Duffaud F, et al. Upfront DPD deficiency detection to secure 5-FU administration: part 2-application to head-and-neck cancer patients. *Clin Cancer Drugs* 2017;4(2):122-8.
- [11] Offer SM, Fossum CC, Wegner NJ, Stuflesser AJ, Butterfield GL, Diasio RB. Comparative functional analysis of DPYD variants of potential clinical relevance to dihydropyrimidine dehydrogenase activity. *Cancer Res* 2014;74(9):2545-54.
- [12] Caudle KE, Thorn CF, Klein TE, Swen JJ, McLeod HL, Diasio RB, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium guidelines for dihydropyrimidine dehydrogenase genotype and fluoropyrimidine dosing. *Clin Pharmacol Ther* 2013;94(6):640-5.
- [13] Terrazzino S, Cargnin S, Del Re M, Danesi R, Canonico PL, Genazzani AA. DPYD IVS14 +1G>A and 2846A>T genotyping for the prediction of severe fluoropyrimidine-related toxicity: a meta-analysis. *Pharmacogenomics* 2013;14(11):1255-72.
- [14] Lee AM, Shi Q, Pavay E, Alberts SR, Sargent DJ, Sinicrope FA, et al. DPYD variants as predictors of 5-fluorouracil toxicity in adjuvant colon cancer treatment (NCCTG N0147). *J Natl Cancer Inst* 2014;106(12). <http://dx.doi.org/10.1093/jnci/dju298> [pii: dju298. Print 2014 Dec. PubMed PMID: 25381393; PubMed Central PMCID: PMC4271081].
- [15] Meulendijks D, Henricks LM, Sonke GS, Deenen MJ, Froehlich TK, Amstutz U, et al. Clinical relevance of DPYD variants c.1679T>G, c.1236G>A/HapB3, and c.1601G>A as predictors of severe fluoropyrimidine-associated toxicity: a systematic review and meta-analysis of individual patient data. *Lancet Oncol* 2015;16(16):1639-50.
- [16] Deenen MJ, Meulendijks D, Cats A, Sechterberger MK, Severens JL, Boot H, et al. Upfront genotyping of DPYD\*2A to individualize fluoropyrimidine therapy: a safety and cost analysis. *J Clin Oncol* 2016;34(3):227-34.
- [17] Lunenburg CATC, Henricks LM, Guchelaar HJ, Swen JJ, Deenen MJ, Schellens JHM, et al. Prospective DPYD genotyping to reduce the risk of fluoropyrimidine-induced severe toxicity: ready for prime time. *Eur J Cancer* 2016;54:40-8.
- [18] 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. *Clin Pharmacol Ther* 2018;103(2):210-6.
- [19] Nie Q, Shrestha S, Tapper EE, Trostad-Isaacson CS, Bouchonville KJ, Lee AM, et al. Quantitative contribution of rs75017182 to dihydropyrimidine dehydrogenase mRNA splicing and enzyme activity. *Clin Pharmacol Ther* 2017;102(4):662-70.
- [20] Lee AM, Shi Q, Alberts SR, Sargent DJ, Sinicrope FA, Berenberg JL, et al. Association between DPYD c.1129-5923 C>G/hapB3 and severe toxicity to 5-fluorouracil-based chemotherapy in stage III colon cancer patients: NCCTG N0147 (Alliance). *Pharmacogenet Genomics* 2016;26(3):133-7.
- [21] Froehlich TK, Amstutz U, Aebi S, Joerger M, Largiadèr CR. Clinical importance of risk variants in the dihydropyrimidine dehydrogenase gene for the prediction of early-onset

- fluoropyrimidine toxicity. *Int J Cancer* 2015;136(3):730-9.
- [22] Elraiyah T, Jerde CR, Shrestha S, Wu R, Nie Q, Giama NH, et al. Novel deleterious dihydropyrimidine dehydrogenase variants may contribute to 5-fluorouracil sensitivity in an East African population. *Clin Pharmacol Ther* 2017;101(3):382-90.
- [23] Ciccolini J, Mercier C, Evrard A, Dahan L, Boyer JC, Duffaud F, et al. A rapid and inexpensive method for anticipating severe toxicity to fluorouracil and fluorouracil-based chemotherapy. *Ther Drug Monit* 2006;28(5):678-85.
- [24] Thomas F, Hennebelle I, Delmas C, Lochon I, Dhelens C, Garnier Tixidre C, et al. Genotyping of a family with a novel deleterious DPYD mutation supports the pretherapeutic screening of DPD deficiency with dihydrouracil/uracil ratio. *Clin Pharmacol Ther* 2016;99(2):235-42.
- [25] Carlsson G, Odin E, Gustavsson B, Wettergren Y. Pretherapeutic uracil and dihydrouracil levels in saliva of colorectal cancer patients are associated with toxicity during adjuvant 5-fluorouracil-based chemotherapy. *Cancer Chemother Pharmacol* 2014;74(4):757-63.
- [26] Wettergren Y, Carlsson G, Odin E, Gustavsson B. Pretherapeutic uracil and dihydrouracil levels of colorectal cancer patients are associated with sex and toxic side effects during adjuvant 5-fluorouracil-based chemotherapy. *Cancer* 2012;118(11):2935-43.
- [27] Meulendijks D, Henricks LM, Jacobs BAW, Aliev A, Deenen MJ, de Vries N, et al. Pretreatment serum uracil concentration as a predictor of severe and fatal fluoropyrimidine-associated toxicity. *Br J Cancer* 2017;116(11):1415-24.
- [28] van Staveren MC, van Kuilenburg AB, Guchelaar HJ, Meijer J, Punt CJ, de Jong RS, et al. Evaluation of an oral uracil loading test to identify DPD-deficient patients using a limited sampling strategy. *Br J Clin Pharmacol* 2016;81(3):553-61.
- [29] Bocci G, Barbara C, Vannozzi F, Di Paolo A, Melosi A, Barsanti G, et al. A pharmacokinetic-based test to prevent severe 5-fluorouracil toxicity. *Clin Pharmacol Ther* 2006;80(4):384-95.
- [30] Henricks LM, Kienhuis E, de Man FM, van der Veldt AAM, Hamberg P, van Kuilenburg A, et al. Treatment algorithm for homozygous or compound heterozygous DPYD variant allele carriers with low-dose capecitabine. *JCO Precision Oncol* 2017;1.
- [31] Fety R, Rolland F, Barberi-Heyob M, Hardouin A, Campion L, Conroy T, et al. Clinical impact of pharmacokinetically-guided dose adaptation of 5-fluorouracil: results from a multicentric randomized trial in patients with locally advanced head and neck carcinomas. *Clin Cancer Res* 1998;4(9):2039-45.
- [32] Gamelin E, Delva R, Jacob J, Merrouche Y, Raoul JL, Pezet D, et al. Individual fluorouracil dose adjustment based on pharmacokinetic follow-up compared with conventional dosage: results of a multicenter randomized trial of patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2008;26(13):2099-105.
- [33] Kuilenburg ABP, Meijer J, Tanck MWT, Dobritzsch D, Zoetekouw L, Dekkers LL, et al. Phenotypic and clinical implications of variants in the dihydropyrimidine dehydrogenase gene. *Biochim Biophys Acta* 2016;1862(4):754-62.
- [34] Swen JJ, Nijenhuis M, de Boer A, Grandia L, Maitland-van der Zee AH, Mulder H, et al. Pharmacogenetics: from bench to byte – an update of guidelines. *Clin Pharmacol Ther* 2011;89(5):662-73.
- [35] Henricks LM, Lunenburg CA, Meulendijks D, Gelderblom H, Cats A, Swen JJ, et al. Translating DPYD genotype into DPD phenotype: using the DPYD gene activity score. *Pharmacogenomics* 2015;16(11):1277-86.
- [36] 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* 2011;67(1):49-56.
- [37] 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. *Br J Clin Pharmacol* 2016;81(1):124-30.
- [38] FDA website: <http://www.fda.gov/drugs/scienceresearch/researchareas/pharmacogenetics/ucm083378.htm>.
- [39] Van Cutsem E, Cervantes A, Adam R, Sobrero A, Van Krieken JH, Aderka D, et al. ESMO consensus guidelines for the management of patients with metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol* 2016;27(8):1386-422.
- [40] Picard N, Boyer JC, Etienne-Grimaldi MC, Barin-Le Guellec C, Thomas F, Lorient MA, et al. Traitements personnalisés grâce à la pharmacogénétique : niveaux de preuve et de recommandations du Réseau national de pharmacogénétique (RNPgX). *Thérapie* 2017;72(2):175-83.
- [41] Cortejoso L, García-González X, García MI, García-Alfonso P, Sanjurjo M, López-Fernández LA. Cost-effectiveness of screening for DPYD polymorphisms to prevent neutropenia in cancer patients treated with fluoropyrimidines. *Pharmacogenomics* 2016;17(9):979-84.
- [42] Boisdrion-Celle M, Capitain O, Faroux R, Borg C, Metges JP, Galais PM, et al. Prevention of 5-FU-induced health threatening toxicity by pretherapeutic DPD deficiency screening: medical and economic assessment of a multiparametric approach. *ASCO* 2013 [abst 3601].