

REVUE DE PRESSE

DEFICIT EN DIHYDROPYRIMIDINE DESHYDROGENASE ET CHIMIOThERAPIE AUX FLUOROPYRIMIDINES

HADJ MOUSSA Manel, Division Environnement et santé. Centre de Recherche en Environnement Annaba, manelahm@gmail.com, ALGÉRIE

Les fluoropyrimidines 5FU, capécitabine sont des molécules à large utilisation en chimiothérapie, elles sont retrouvées dans 45 % des protocoles thérapeutiques. Selon de nombreuses études en pharmacocinétique et en pharmacogénétique la réponse aux traitements ainsi que les toxicités qui peuvent être induites ne sont pas uniquement dose dépendante, l'activité catalytique des enzymes des voies métaboliques joue aussi un rôle clé. Dans le cas des fluoropyrimidines, la dihydropyrimidine déshydrogénase (DPD) assure la catalyse de la première réaction de la voie métabolique; un déficit en cette enzyme est à l'origine de 39 à 61 % des cas de toxicité sévère au 5-FU. Pour freiner ces complications, il est recommandé voir obligé de rechercher ce déficit avant d'entamer le protocole chimiothérapeutique. En partant de la consultation des guides des sociétés savantes en oncologie, notamment le guide thérapeutique du ministère de la santé algérien paru en 2022 et à travers une revue de la littérature des études publiées, des synthèses et des métaanalyses, nous exposons les mutations génétiques et leurs impact sur l'activité enzymatique de la DPD, qui conduisent aux toxicités. Nous abordons ensuite les stratégies conventionnelles de dépistage du déficit en DPD. Selon, que le déficit soit partiel ou total, il est indispensable d'ajuster la dose administrée des fluoropyrimidines ou de les substituer par d'autres anticancéreux dans le but de freiner les toxicités graves et éviter la mortalité chez ces patients. Des études sont en cours pour mieux évaluer la prévalence du déficit au sein de la population et mettre au point des protocoles ajustés.

Mots clés : **dihydropyrimidine déshydrogénase ; fluoropyrimidines ; toxicité ; chimiothérapie ; dépistage**

Introduction Les fluoropyrimidines principalement le 5FU et ses prodrogues (capécitabine et tegafur) sont les molécules les plus indiquées en chimiothérapie puisqu'elles sont retrouvées dans près de 45 % des protocoles prescrits en oncologie [1]. L'optimisation du traitement n'est pas uniquement dose dépendante. Selon les études en pharmacocinétique et en pharmacogénétique, les variations interindividuelles, liées aux transporteurs et aux enzymes qui assurent les voies métaboliques des molécules thérapeutiques, influencent également la réponse au traitement et jouent un rôle dans l'apparition des toxicités. Dans le métabolisme des fluoropyrimidines, l'enzyme dihydropyrimidine déshydrogénase (DPD) a un rôle clé, son déficit est associé aux toxicités sévères, il serait à l'origine de 39 à 61 % des cas de toxicité au 5-FU [2]. Pour réduire l'impact de cette toxicité, plusieurs recommandations ont été émises afin de suivre une stratégie de dépistage du déficit en DPD chez les patients avant d'entamer une chimiothérapie.

Matériel et Méthode Prenant pour point de départ, les recommandations récentes des institutions et des sociétés savantes chargées du suivi en oncologie. Nous avons effectué une revue de la littérature, et une recherche documentaire regroupant des études publiées, articles de synthèse et de méta-analyse, nous présentons ici une review regroupant les points importants concernant le déficit en DPD, son impact et les méthodes conventionnelles pour le dépister.

Résultats et discussion

- **L'activité de la DPD**

La DPD est une enzyme codée par le gène DPYD. Elle a été purifiée en 1992 pour la première fois chez l'homme, elle se trouve dans les poumons, les reins, et c'est dans le tissu hépatique qu'elle est surexprimée [3], sa masse

moléculaire est de 206 à 218KD, et est constituée de deux sous-unités identiques, composées chacune de 1 025 acides aminés [4]. Elle agit sur les bases pyrimidiques physiologiques (uracile et thymine) et les convertit en leurs dérivés dihydrogénés (dihydrouracile (UH2) et dihydrothymine (TH2) [5]. En chimiothérapie elle intervient dans le métabolisme des fluoropyrimidines analogues des bases naturelles, elle catalyse la première réaction de l'anabolisme de ces molécules, elle assure la réduction du 5FU et ses prodrogues oraux en 5-fluoro-5,6-dihydrouracile (FUH2), qui sera transformé en acide α -fluoro- β -uréido-propionique puis en α -fluoro- β alanine qui sera éliminé dans les urines [6]. Plus de 80 % de la dose de 5-FU administrée subit l'action de la DPD [7]. Une bonne activité catalytique de l'enzyme permet un métabolisme rapide du 5FU, assurant une optimisation du traitement avec une toxicité réduite.

- **Déficit en DPD**

Un déficit en DPD est d'origine génétique, et se traduit par une baisse de l'activité enzymatique générant des taux plasmatiques élevés en 5FU et ses prodrogues conduisant à des toxicités sévères voir mortelles [8]. En 1985, une patiente présentant un cancer a succombé dans un semi-coma, après l'apparition de toxicités neurologiques et digestives très sévères, suite à un traitement chimiothérapeutique au 5FU. Il s'agit du premier cas relaté du déficit en DPD [4]. Le déficit peut être total, lorsque le génotypage est homozygote et l'activité enzymatique est nulle, il est retrouvé chez 0,1–0,5 % de la population générale [9,10], comme il peut être partiel, le génotypage est alors hétérozygote se traduisant par une activité enzymatique réduite, il a été dépisté chez 3-15 % de la population [9,10]. Grâce aux technologies de biologie moléculaire et de séquençage, plus de 30 mutations et

polymorphisme ont été répertoriés sur la gène DYPD [11], certains sont silencieux d'autres au contraire ils se traduisent sur les sites catalytiques de l'enzyme, impactant ainsi son activité, ce sont ceux qui sont retenus pour le dépistage du déficit avant une chimiothérapie aux fluoropyrimidines :

- ✓ **Le variant *2A** également connu sous le nom de c.1905+1G>A, ou rs3918290 résulte d'une délétion lors de l'épissage l'ARN prémessager, dans l'intron 14[12]. Une toxicité létale a été observée chez 10% des patients portant cet allèle et traités avec une dose standard de fluoropyrimidines, selon 14 études totalisant 3974 patients [13].
- ✓ **Le variant DPYD*13**, ou c.1679T>G, ou p.I560S, ou bien rs55886062, les individus portant ce variant ont une baisse de 60 % à 75% de l'activité de la DPD [12].
- ✓ **Le variant p.D949V** ou c.2846A>T ou rs67376798, touchant l'exon 22 il accompagne une baisse de l'ordre de 20 à 30 % de l'activité de la DPD [12].
- ✓ **l'haplotype B3 (HapB3)** qui est une combinaison de 5 polymorphismes génétiquement liés, est associé à une baisse de 35% de l'activité enzymatique de la DPD [14].

• Déficit en DPD et toxicité aux fluoropyrimidines

Selon plusieurs données, une toxicité précoce de grades 3–4 est reportée chez 10 à 17 % des patients portants l'un des trois premiers variants [14]. Dans une étude américaine conduite par Morel et al 60 % des patients ont eu une toxicité de grade III ou IV [2], une toxicité pouvant évoluer en une toxicité polyviscérale grave, potentiellement mortelle [5]. Une méta-analyse portant sur 1219 patients atteints d'un cancer colorectal avec un déficit en DPD a révélé une toxicité de grade 3 à 4 chez 31 à 34 % des patients recevant des 5FU, six patients présentant une toxicité létale [15]. Quand au HapB3 il est associé à la survenue de neutropénie de grades 3–4 [14].

• Recherche du déficit en DPD

Après plusieurs études qui ont prouvé l'association du déficit en DPD à la toxicité aux fluoropyrimidines, les sociétés savantes chargées du suivi et du traitement en oncologie collaborent pour prouver l'intérêt clinique qu'apporte le diagnostic du déficit en DPD avant la chimiothérapie et essayer de l'introduire dans la liste des analyses médicales de routine. Récemment, l'Agence européenne des médicaments (EMA) et l'Agence de réglementation des médicaments et des produits de santé (MHRA) au Royaume-Uni ont fourni des lignes directrices pour le dépistage préventif des DPD chez les patients devant recevoir un traitement par chimiothérapie aux fluoropyrimidines [16]. En France, la haute autorité de santé (HAS) ainsi que l'Institut national du cancer (l'INCA) ont recommandé ce dépistage en décembre 2018. Ils l'ont rendu obligatoire en Avril 2019, avec l'Agence nationale de sécurité du médicament et des

produits de santé (ANSM) [17]. En Algérie, selon le guide thérapeutique en oncologie du ministère de la santé paru en 2022, il est désormais recommandé d'effectuer une recherche du déficit en DPD.

Deux stratégies sont indiquées pour réaliser cette recherche : le génotypage et le phénotypage qui peuvent être combinés pour une meilleure sensibilité [18].

• Le génotypage

Le génotypage est spécifique mais peu sensible [19]. En plus des trois variants cités, le Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CIPIC) recommande également de combiner la recherche de l'HapB3 [14]. Le génotypage ciblé est réalisé avec les techniques et outils de la biologie moléculaire qui sont maîtrisés de nos jours.

• Le phénotypage

Il s'effectue sur un prélèvement sanguin et a pour but d'évaluer l'activité de la DPD à travers le dosage de son substrat et le produit, plusieurs techniques ont été développées, mais ce sont les techniques chromatographiques qui ont été retenues; la chromatographie en phase liquide ou à haute ou ultra-haute performance [20]. Ce test permet de détecter un déficit total ou partiel, soit par le rapport dihydrouracile/uracile (UH2/U) ou par le dosage de l'uracile.

• Dosage du rapport dihydrouracile/uracile (UH2/U)

Le rapport UH2/U selon différentes études, a indiqué une corrélation significative, avec les épisodes de toxicité [5], ce rapport traduit l'activité de l'enzyme, par dosage de l'uracile et du dihydrouracile naturels avant d'entamer le traitement.

• Dosage de l'uracilémie

Il a été retenu comme méthode de références pour sa fiabilité et son accessibilité. Les résultats sont interprétés comme suit :

- Un taux d'uracilémie ≥ 16 ng/ml : indique la présence d'un déficit de DPD induisant un risque de toxicité digestive précoce ou un risque de toxicité létale [19].
- Un taux d'uracilémie $\geq 16 - 150$ ng/ml]: indique un déficit partiel en DPD chez ces patients qui présentent un risque significatif de toxicité aux fluoropyrimidines [12].
- Un taux d'uracilémie ≥ 150 ng/ml : révèle un déficit complet en DPD, ces patients sont exposés à une toxicité très sévère [21].

Recommandations Les consensus des sociétés savantes citées au dessus s'accordent pour ajuster les doses à administrer, devant un déficit complet en DPD, les fluoropyrimidines sont contre indiquées il serait préférable les éviter ou de les substituer par d'autres molécules, si le déficit est partiel la dose doit être réduite de 25 % à 50 % par rapport à la dose standard complète.

Conclusion Les fluoropyrimidines qui sont largement utilisés en chimiothérapie sont connus pour induire des

toxicités sévères aux quelles sont associées des déficits en DPD, les outils analytiques sont accessibles pour repérer ces déficits avec des méthodes fiables, avant d'entamer une chimiothérapie, cela permettra d'ajuster les doses et les protocoles thérapeutiques chez ces patients dans le but de leurs assurer une optimisation du traitement et de leur éviter une toxicité sévère qui peut être létale. Il faut noter que ce déficit n'est pas le seul responsable de ces complications. Des études se poursuivent afin de mieux apprécier la prévalence de ces polymorphismes au sein de la population, et pour élaborer des protocoles adaptés, avec des anti-cancéreux assurant à ces individus une thérapie à moindre effets néfastes.

Références bibliographiques

- Boisdron C, Michele & Guérin-Meyer, V. & Capitain, O.(2013),5-fluorouracile : MSI, pharmacocinétique,DPD,TYMS et MTHFR. DOI:10.1007/978-2-8178-0527-6_6
- Coursier S, Martelet S, Guillermet A, Emptoz J, Villier C, Bontemps H. Toxicité sévère à la capécitabine liée à un déficit enzymatique en dihydropyrimidine déshydrogénase (DPD). *Gastroentérologie Clin Biol*. 1 mars 2010;34(3):218-23.
- Masson E. Dihydropyrimidine déshydrogénase (DPD) : rythme et conséquences . EM-Consulte. <http://dx.doi.org/10.1016/j.patbio.2004.12.031>
- Gamelin E, Boisdron-Celle M, Morel A. Pharmacogénétique du métabolisme des pyrimidines. La dihydropyrimidine déshydrogénase. *Oncologie*. 1 mars 2005;7(1):33-9.
- Boisdron-Celle M, Morel A, Gamelin E. Déficiences en dihydropyrimidine déshydrogénase et toxicité aux fluoropyrimidines. *Ann Biol Clin (Paris)*. 1 janv 2010;68(1):27-32.
- Miura K, Kinouchi M, Ishida K, Fujibuchi W, Naitoh T, Ogawa H, et al. 5-FU Metabolism in Cancer and Orally-Administable 5-FU Drugs. *Cancers*. 17 sept 2010;2(3):1717-30.
- Sparreboom A, Loos WJ, de Jonge MJA, Verweij J. CHAPTER 18 - CLINICAL TRIAL DESIGN: INCORPORATION OF PHARMACOKINETIC, PHARMACODYNAMIC, AND PHARMACOGENETIC PRINCIPLES. In: Baguley BC, Kerr DJ, éditeurs. *Anticancer Drug Development*. San Diego: Academic Press; 2002. p. 329-51. <https://doi.org/10.1016/B978-012072651-6/50019-X>.
- Lam YWF, Scott SA. Pharmacogenomics in Cancer Therapeutics. In: *Pharmacogenomics*. Elsevier;2018.p123-32. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-812626-4.00005-X>
- 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 Off J Am Assoc Cancer Res*. 15 sept 2006;12(18):5491-5.
- 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 Off J Am Soc Clin Oncol*. nov 1994;12(11):2248-53.
- Van Kuilenburg ABP, De Abreu RA, van Gennip AH. Pharmacogenetic and clinical aspects of dihydropyrimidine dehydrogenase deficiency. *Ann Clin Biochem*. janv 2003;40(Pt 1):41-5.
- Sefrioui. Recherche d'un déficit en DPD : faut-il le faire et comment ? <https://www.edimark.fr/lettre-cancerologie/recherche-deficit-dpd-faut-il-faire-comment>
- 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 Off J Am Soc Clin Oncol*. 20 janv 2016;34(3):227-34.
- Loriot 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 RNPgX. *Bull Cancer (Paris)*. 1 avr 2018;105(4):397-407.
- Meta-Analysis Group In Cancer, Lévy E, Piedbois P, Buyse M, Pignon JP, Rougier P, et al. Toxicity of fluorouracil in patients with advanced colorectal cancer: effect of administration schedule and prognostic factors. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. nov 1998;16(11):3537-41.
- Screening for Dihydropyrimidine Dehydrogenase (DPD) Deficiency in Fluorouracil Patients: Why Not? [Internet]. Institute For Safe Medication Practices. 2021 [cité 18 sept 2022]. Disponible sur: <https://www.ismp.org/resources/screening-dihydropyrimidine-dehydrogenase-dpd-deficiency-fluorouracil-patients-why-not>
- Actualité - Chimiothérapies à base de 5-FU ou capécitabine : recherche obligatoire du déficit en DPD avant tout traitement - ANSM [Internet]. [cité 18 sept 2022]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/actualites/chimiotherapies-a-base-de-5-fu-ou-capecitabine-recherche-obligatoire-du-deficit-en-dpd-avant-tout-traitement>
- Deac AL, Burz CC, Bocşe HF, Bocşan IC, Buzoianu AD. A review on the importance of genotyping and phenotyping in fluoropyrimidine treatment. *Med Pharm Rep*. juill 2020;93(3):223.
- Dépistage du 5-FU (DPD) par phénotypage et génotypage. <https://www.lab-cerba.com/sites/Cerba/home/vous-informer/thematiques-medicales/depistage-du-5-fu-dpd-par-phenot.html>
- Méthodes de recherche d'un déficit en dihydropyrimidine déshydrogénase visant à prévenir certaines toxicités sévères associées aux traitements incluant une fluoropyrimidine (5-fluorouracile ou capécitabine). Haute Autorité de Santé.https://www.has-sante.fr/jcms/c_2891090/fr/methodes-de-recherche-d-un-deficit-en-dihydropyrimidine-deshydrogenase-visant-a-prevenir-certaines-toxicites-severes-associees-aux-traitements-incluant-une-fluoropyrimidine-5-fluorouracile-ou-capecitabine
- Des recommandations pour prévenir certaines toxicités sévères des chimiothérapies par fluoropyrimidines. Haute Autorité de Santé.https://www.has-sante.fr/jcms/c_2892234/fr/des-recommandations-pour-prevenir-certaines-toxicites-severes-des-chimiotherapies-par-fluoropyrimidines