

Année 2018/2019

N°

Thèse

Pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

Diplôme d'État

par

Anna CHARLÈS

Née le 17/08/1991 aux Sables d'Olonne (85).

TITRE

Optimisation de la tolérance du schéma FOLFIRINOX par la recherche d'un déficit en DPD et du génotypage de l'UGT1A1.

Présentée et soutenue publiquement le 01 Juillet 2019 devant un jury composé de :

Président du Jury :

Professeur LINASSIER Claude, Oncologie médicale, PU, Faculté de Médecine-Tours

Membres du Jury :

Professeur MOUSSATA Driffa, Gastroentérologie, PU, Faculté de Médecine- Tours

Professeur LECOMTE Thierry, Gastroentérologie, PU, Faculté de Médecine-Tours

Docteur BARIN-LE GUELLEC Chantal, Laboratoire de biochimie et de biologie moléculaire, PH, CHU-Tours

Docteur CAULET Morgane, Gastroentérologie, PH, CHU-Tours

Titre : Optimisation de la tolérance du schéma FOLFIRINOX par la recherche d'un déficit en DPD et du génotypage de l'UGT1A1.

Résumé

Introduction : La tri-chimiothérapie par fluoropyrimidines, oxaliplatine et irinotecan selon le schéma FOLFIRINOX est un traitement de premier plan dans le cancer colorectal ou pancréatique. La recherche d'un déficit en DPD (par phénotypage et génotypage) et le génotypage de l'UGT1A1 influencent la toxicité du 5-FU et de l'Irinotécan. Le but de cette étude était d'évaluer leur impact sur la tolérance du FOLFIRINOX.

Méthode : Dans le cadre de cette étude rétrospective monocentrique, les patients consécutifs ayant reçu au moins une cure de FOLFIRINOX entre 2010 et 2018 ont été inclus. Les polymorphismes nucléotidiques (SNPs) des gènes codant la DPD et l'UGT1A1 étaient déterminés par PCR en temps réel (85T>C, 1679T>G, IVS14G>A, 2846A>T pour le gène *DPYD* et les variants de l'*allèle 28* pour le gène codant UGT1A1) et le phénotypage de la DPD par mesure de l'uracilémie en HPLC. Les réductions de doses initiales de 5-FU et d'irinotécan étaient adaptées au profil du patient (génotype de l'UGT1A1, déficit en DPD, âge, comorbidités...). Toutes les toxicités avec leur grade et leur cure de survenue ainsi que les adaptations secondaires de doses ont été recueillies.

Résultats : Cent onze patients ont été inclus, d'âge médian de 61 ans. Le pourcentage de patients traités pour un cancer du pancréas palliatif en première ligne de traitement était de 67% (n=74). Quatre (3,5%) avaient un déficit en DPD et onze (10%) avaient un génotype homozygote UGT1A1*28. Un patient avait les deux à la fois. Un GCSF était prescrit en prophylaxie primaire chez 82% des patients (n=91) et une adaptation des doses de chimiothérapie était réalisée chez 37 % des patients à l'initiation du traitement. Le taux de toxicités de grade $\geq 3/4$ était de 60 %. Le taux de neutropénie de grade $\geq 3/4$ était de 13 %. Parmi les 14 patients avec un déficit en DPD et/ou un génotype homozygote UGT1A1*28, 9 ont présenté une toxicité sévère. Seule une lymphopénie $<1000/mm^3$ était significativement associée à des toxicités hématologiques de grade $\geq 3/4$ en analyse univariée mais pas en analyse multivariée. Les médianes de survie globale et sans progression chez les patients traités en première ligne métastatique pour un cancer du pancréas étaient respectivement de 14 et 8 mois.

Conclusion : La recherche d'un déficit en DPD, le génotypage de l'UGT1A1 et le recours à un GCSF en prophylaxie primaire limitent de façon très nette le risque de toxicité hématologique sévère des patients traités par FOLFIRINOX.

Mots clefs : FOLFIRINOX, déficit en DPD, génotype homozygote UGT1A1*28, neutropénie sévère, toxicités sévères, personnalisation des doses.

Title: Optimization of the tolerance of FOLFIRINOX regimen by DPD deficiency and UGT1A1 genotype assessment.

Summary

Purpose: Triplet chemotherapy with fluoropyrimidines, oxaliplatin and irinotecan (FOLFIRINOX) is a standard therapy for pancreatic and colorectal cancer. DPD phenotype and genotype and UGT1A1 genotype influence 5-fluorouracil and irinotecan toxicities. In this study, we evaluated their clinical impact on the tolerance of FOLFIRINOX.

Methods: In this retrospective and monocentric study, we enrolled consecutive patients treated by at least one cycle of FOLFIRINOX between 2010 and 2018. Single nucleotide polymorphisms (SNPs) for genes coding DPD and UGT1A1 were determined by Real-Time PCR (85T>C, 1679T>G, IVS14G>A, 2846A>T for gene *DPYD* and variants of allele 28 for coding gene UGT1A1) and DPD phenotype by measurement of uracil blood concentration by HPLC. Initial dose reductions of 5-fluorouracil and irinotecan were made according to patient profile (*e.g.*, age, comorbidities, UGT1A1 genotype and DPD deficiency). We collected every toxicity with its grade and cycle of occurrence as well as secondary adaptation of chemotherapy doses.

Results: A hundred and one patients were enrolled, with a median age of 61. The percentage of patients treated for palliative pancreatic cancer was 67% (n=74). Four (3.5%) had a DPD deficiency and eleven (10%) were homozygous UGT1A1(28). One patient had both. A GCSF was prescribed in primary prophylaxis for 82% patients (n=91) and 37% had an initial chemotherapy dose reduction. The grade ≥ 3 toxicities rate was 60%. The grade ≥ 3 neutropenia rate was 13%. Among the 14 patients with DPD deficiency and/or homozygous UGT1A1(28) genotype, 9 experienced a severe toxicity. Lymphopenia $<1000/mm^3$ was significantly associated with the occurrence of a grade ≥ 3 hematotoxicity in univariate analysis but not in multivariate analysis. Median overall and progression-free survivals in metastatic first line in pancreatic cancer were respectively 14 and 8 months.

Conclusion: Concurrent assessment of DPD deficiency, UGT1A1 genotyping and prescription of GCSF in primary prophylaxis clearly reduce the risk of severe hematologic toxicities in patients receiving FOLFIRINOX.

Keywords: FOLFIRINOX, DPD deficiency, homozygous UGT1A1(28) genotype, severe neutropenia, severe toxicities, dose personalization.

UNIVERSITE DE TOURS
FACULTE DE MEDECINE DE TOURS

DOYEN
Pr Patrice DIOT

VICE-DOYEN
Pr Henri MARRET

ASSESEURS
Pr Denis ANGOULVANT, *Pédagogie*
Pr Mathias BUCHLER, *Relations internationales*
Pr Hubert LARDY, *Moyens – relations avec l'Université*
Pr Anne-Marie LEHR-DRYLEWICZ, *Médecine générale*
Pr François MAILLOT, *Formation Médicale Continue*
Pr Patrick VOURC'H, *Recherche*

RESPONSABLE ADMINISTRATIVE
Mme Fanny BOBLETER

DOYENS HONORAIRES
Pr Emile ARON (†) – 1962-1966
Directeur de l'Ecole de Médecine - 1947-1962
Pr Georges DESBUQUOIS (†) – 1966-1972
Pr André GOUAZE – 1972-1994
Pr Jean-Claude ROLLAND – 1994-2004
Pr Dominique PERROTIN – 2004-2014

PROFESSEURS EMERITES
Pr Daniel ALISON
Pr Philippe ARBEILLE
Pr Catherine BARTHELEMY
Pr Christian BONNARD
Pr Philippe BOUGNOUX
Pr Alain CHANTEPIE
Pr Pierre COSNAY
Pr Etienne DANQUECHIN-DORVAL
Pr Loïc DE LA LANDE DE CALAN
Pr Alain GOUDEAU
Pr Noël HUTEN
Pr Olivier LE FLOCH
Pr Yvon LEBRANCHU
Pr Elisabeth LECA
Pr Anne-Marie LEHR-DRYLEWICZ
Pr Gérard LORETTE
Pr Roland QUENTIN
Pr Alain ROBIER
Pr Elie SALIBA

PROFESSEURS HONORAIRES
P. ANTHONIOZ – A. AUDURIER – A. AUTRET – P. BAGROS – P. BARDOS – J.L. BAULIEU – C. BERGER – J.C. BESNARD –
P. BEUTTER – P. BONNET – M. BROCHIER – P. BURDIN – L. CASTELLANI – B. CHARBONNIER – P. CHOUTET – T.
CONSTANS – C. COUET – J.P. FAUCHIER – F. FETISSOF – J. FUSCIARDI – P. GAILLARD – G. GINIES – A. GOUAZE – J.L.
GUILMOT – M. JAN – J.P. LAMAGNERE – F. LAMISSE – Y. LANSON – J. LAUGIER – P. LECOMTE – E. LEMARIE – G.
LEROY – Y. LHUINTE – M. MARCHAND – C. MAURAGE – C. MERCIER – J. MOLINE – C. MORAINÉ – J.P. MUH – J.
MURAT – H. NIVET – L. POURCELOT – P. RAYNAUD – D. RICHARD-LENOBLE – J.C. ROLLAND – D. ROYERE – A.
SAINDELLE – J.J. SANTINI – D. SAUVAGE – D. SIRINELLI – B. TOUMIEUX – J. WEILL

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

ANDRES Christian.....	Biochimie et biologie moléculaire
ANGOULVANT Denis	Cardiologie
AUPART Michel.....	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
BABUTY Dominique	Cardiologie
BALLON Nicolas.....	Psychiatrie ; addictologie
BARILLOT Isabelle.....	Cancérologie ; radiothérapie
BARON Christophe	Immunologie
BEJAN-ANGOULVANT Théodora	Pharmacologie clinique
BERNARD Anne	Cardiologie
BERNARD Louis	Maladies infectieuses et maladies tropicales
BLANCHARD-LAUMONNIER Emmanuelle	Biologie cellulaire
BLASCO Hélène.....	Biochimie et biologie moléculaire
BODY Gilles	Gynécologie et obstétrique
BONNET-BRILHAULT Frédérique	Physiologie
BRILHAULT Jean.....	Chirurgie orthopédique et traumatologique
BRUNEREAU Laurent	Radiologie et imagerie médicale
BRUYERE Franck.....	Urologie
BUCHLER Matthias.....	Néphrologie
CALAIS Gilles.....	Cancérologie, radiothérapie
CAMUS Vincent.....	Psychiatrie d'adultes
CHANDENIER Jacques.....	Parasitologie, mycologie
COLOMBAT Philippe.....	Hématologie, transfusion
CORCIA Philippe.....	Neurologie
COTTIER Jean-Philippe	Radiologie et imagerie médicale
DE TOFFOL Bertrand	Neurologie
DEQUIN Pierre-François.....	Thérapeutique
DESOUBEAUX Guillaume.....	Parasitologie et mycologie
DESTRIEUX Christophe	Anatomie
DIOT Patrice.....	Pneumologie
DU BOUEXIC de PINIEUX Gonzague	Anatomie & cytologie pathologiques
DUCLUZEAU Pierre-Henri	Endocrinologie, diabétologie, et nutrition
DUMONT Pascal.....	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
EL HAGE Wissam.....	Psychiatrie adultes
EHRMANN Stephan	Réanimation
FAUCHIER Laurent	Cardiologie
FAVARD Luc.....	Chirurgie orthopédique et traumatologique
FOUGERE Bertrand	Gériatrie
FOUQUET Bernard.....	Médecine physique et de réadaptation
FRANCOIS Patrick.....	Neurochirurgie
FROMONT-HANKARD Gaëlle	Anatomie & cytologie pathologiques
GAUDY-GRAFFIN Catherine.....	Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
GOGA Dominique.....	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
GOUPILLE Philippe	Rhumatologie
GRUEL Yves.....	Hématologie, transfusion
GUERIF Fabrice	Biologie et médecine du développement et de la reproduction
GUYETANT Serge	Anatomie et cytologie pathologiques
GYAN Emmanuel.....	Hématologie, transfusion
HAILLOT Olivier.....	Urologie
HALIMI Jean-Michel.....	Thérapeutique
HANKARD Régis.....	Pédiatrie
HERAULT Olivier	Hématologie, transfusion
HERBRETEAU Denis	Radiologie et imagerie médicale
HOURIOUX Christophe.....	Biologie cellulaire
LABARTHE François	Pédiatrie
LAFFON Marc	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale, médecine d'urgence
LARDY Hubert.....	Chirurgie infantile
LARIBI Saïd.....	Médecine d'urgence
LARTIGUE Marie-Frédérique	Bactériologie-virologie
LAURE Boris.....	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
LECOMTE Thierry.....	Gastroentérologie, hépatologie
LESCANNE Emmanuel.....	Oto-rhino-laryngologie
LINASSIER Claude	Cancérologie, radiothérapie
MACHET Laurent	Dermato-vénéréologie
MAILLOT François	Médecine interne
MARCHAND-ADAM Sylvain	Pneumologie

MARRET Henri	Gynécologie-obstétrique
MARUANI Annabel	Dermatologie-vénérologie
MEREGHETTI Laurent	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
MORINIERE Sylvain.....	Oto-rhino-laryngologie
MOUSSATA Driffa	Gastro-entérologie
MULLEMAN Denis.....	Rhumatologie
ODENT Thierry.....	Chirurgie infantile
OUAISSI Mehdi	Chirurgie digestive
OULDAMER Lobna.....	Gynécologie-obstétrique
PAGES Jean-Christophe	Biochimie et biologie moléculaire
PAINTAUD Gilles	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
PATAT Frédéric	Biophysique et médecine nucléaire
PERROTIN Dominique	Réanimation médicale, médecine d'urgence
PERROTIN Franck	Gynécologie-obstétrique
PISELLA Pierre-Jean.....	Ophtalmologie
PLANTIER Laurent.....	Physiologie
REMERAND Francis.....	Anesthésiologie et réanimation, médecine d'urgence
ROINGEARD Philippe.....	Biologie cellulaire
ROSSET Philippe.....	Chirurgie orthopédique et traumatologique
RUSCH Emmanuel.....	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
SAINT-MARTIN Pauline.....	Médecine légale et droit de la santé
SALAME Ephrem.....	Chirurgie digestive
SAMIMI Mahtab	Dermatologie-vénérologie
SANTIAGO-RIBEIRO Maria	Biophysique et médecine nucléaire
THOMAS-CASTELNAU Pierre	Pédiatrie
TOUTAIN Annick.....	Génétique
VAILLANT Loïc.....	Dermato-vénérologie
VELUT Stéphane.....	Anatomie
VOURC'H Patrick.....	Biochimie et biologie moléculaire
WATIER Hervé	Immunologie

PROFESSEUR DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

LEBEAU Jean-Pierre

PROFESSEURS ASSOCIES

MALLET Donatien	Soins palliatifs
POTIER Alain	Médecine Générale
ROBERT Jean.....	Médecine Générale

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

BAKHOS David	Physiologie
BARBIER Louise.....	Chirurgie digestive
BERHOUE Julien	Chirurgie orthopédique et traumatologique
BERTRAND Philippe.....	Biostat., informatique médical et technologies de communication
BRUNAUT Paul	Psychiatrie d'adultes, addictologie
CAILLE Agnès	Biostat., informatique médical et technologies de communication
CLEMENTY Nicolas	Cardiologie
DOMELIER Anne-Sophie	Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
DUFOUR Diane	Biophysique et médecine nucléaire
FAVRAIS Géraldine	Pédiatrie
FOUQUET-BERGEMER Anne-Marie.....	Anatomie et cytologie pathologiques
GATAULT Philippe.....	Néphrologie
GOUILLEUX Valérie.....	Immunologie
GUILLOIN Antoine.....	Réanimation
GUILLOIN-GRAMMATICO Leslie.....	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
HOARAU Cyrille	Immunologie
IVANES Fabrice	Physiologie
LE GUELLEC Chantal.....	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
MACHET Marie-Christine	Anatomie et cytologie pathologiques
MOREL Baptiste	Radiologie pédiatrique
PIVER Éric.....	Biochimie et biologie moléculaire

REROLLE Camille.....Médecine légale
ROUMY Jérôme.....Biophysique et médecine nucléaire
SAUTENET Bénédicte.....Néphrologie
TERNANT David.....Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
ZEMMOURA Ilyess.....Neurochirurgie

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

AGUILLON-HERNANDEZ Nadia.....Neurosciences
BOREL Stéphanie.....Orthophonie
DIBAO-DINA Clarisse.....Médecine Générale
MONJAUZE Cécile.....Sciences du langage - orthophonie
PATIENT Romuald.....Biologie cellulaire
RENOUX-JACQUET Cécile.....Médecine Générale

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES

RUIZ Christophe.....Médecine Générale
SAMKO Boris.....Médecine Générale

CHERCHEURS INSERM - CNRS - INRA

BOUAKAZ Ayache.....Directeur de Recherche INSERM – UMR INSERM 1253
CHALON Sylvie.....Directeur de Recherche INSERM – UMR INSERM 1253
COURTY Yves.....Chargé de Recherche CNRS – UMR INSERM 1100
DE ROCQUIGNY Hugues.....Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 1259
ESCOFFRE Jean-Michel.....Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 1253
GILOT Philippe.....Chargé de Recherche INRA – UMR INRA 1282
GOUILLEUX Fabrice.....Directeur de Recherche CNRS – UMR CNRS 7001
GOMOT Marie.....Chargée de Recherche INSERM – UMR INSERM 1253
HEUZE-VOURCH Nathalie.....Chargée de Recherche INSERM – UMR INSERM 1100
KORKMAZ Brice.....Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 1100
LAUMONNIER Frédéric.....Chargé de Recherche INSERM - UMR INSERM 1253
LE PAPE Alain.....Directeur de Recherche CNRS – UMR INSERM 1100
MAZURIER Frédéric.....Directeur de Recherche INSERM – UMR CNRS 7001
MEUNIER Jean-Christophe.....Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 1259
PAGET Christophe.....Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 1100
RAOUL William.....Chargé de Recherche INSERM – UMR CNRS 7001
SI TAHAR Mustapha.....Directeur de Recherche INSERM – UMR INSERM 1100
WARDAK Claire.....Chargée de Recherche INSERM – UMR INSERM 1253

CHARGES D'ENSEIGNEMENT

Pour l'Ecole d'Orthophonie

DELORE Claire.....Orthophoniste
GOUIN Jean-Marie.....Praticien Hospitalier
PERRIER Danièle.....Orthophoniste

Pour l'Ecole d'Orthoptie

LALA Emmanuelle.....Praticien Hospitalier
MAJZOUB Samuel.....Praticien Hospitalier

Pour l'Ethique Médicale

BIRMELE Béatrice.....Praticien Hospitalier

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette Faculté,
de mes chers condisciples
et selon la tradition d'Hippocrate,
je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur
et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent,
et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux
ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira
les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas
à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres,
je rendrai à leurs enfants
l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime
si je suis fidèle à mes promesses.
Que je sois couvert d'opprobre
et méprisé de mes confrères
si j'y manque.

Remerciements

Aux membres du jury :

Au Pr Claude LINASSIER, merci de m'avoir fait l'honneur de présider mon jury. Merci pour ce que vous m'avez appris lors de vos visites en HDS de cancérologie.

Au Pr Thierry LECOMTE, merci de m'avoir confié ce travail de thèse. Merci pour le temps que vous m'avez accordé pour la correction et la relecture de ce travail.

Au Pr Driffa MOUSSATA, merci d'avoir accepté de faire partie de mon jury. Merci pour ce que vous m'avez déjà appris et ce que vous allez continuer à m'apprendre.

Au Dr Chantal BARIN-LE GUELLEC, merci d'avoir accepté de faire partie de mon jury. Merci pour nos échanges qui m'ont beaucoup aidée dans l'élaboration de cette thèse.

Au Dr Morgane CAULET, merci pour la qualité de ton enseignement, ta disponibilité, ta gentillesse et ta bienveillance. Merci d'avoir accepté de faire partie de mon jury.

Merci également :

Merci à tous les médecins que j'ai côtoyé au cours de mon internat et qui m'ont tant appris. Un grand merci notamment aux équipes de gastroentérologie de Blois, Orléans et Tours.

Merci à toutes les équipes paramédicales des services d'oncologie médicale d'Orléans, de gastroentérologie de Blois, Tours et Orléans, et du service de radiothérapie de Tours. Une pensée particulière pour Edith, Anne Sophie, Céline et Mélissa, merci pour votre bienveillance quotidienne et vos petites attentions.

Merci à tous mes co-internes. Merci pour tous les moments passés ensemble et l'entraide dont vous avez fait preuve. Merci notamment à Marion, Astrid, Alizée, Laurie, Sébastien, Ophélie et Léa d'être devenus des amis chers.

Merci à ma famille :

Merci à mes parents pour leur amour et leur patience indéfectibles.

Merci à mes deux frères, Corentin et Victor, toujours présents malgré la vie bien remplie de chacun.

Merci à mes grands-parents qui m'ont toujours encouragée et soutenue.

Merci à Anita de t'être si bien occupée de moi depuis toute petite et de m'avoir aidée à devenir ce que je suis.

Merci à mes amis :

Merci à Chloé pour tous les moments passés ensemble depuis bientôt 23 ans, pourvu que ça dure encore (toujours !). Merci à Thibault, mon frère de cœur. Merci à Julie, ma plus ancienne amie. Merci à Anne Charlotte pour ta douceur et ton amitié fidèle. Merci à Cloé, une confidente hors pair. Merci à Wajma pour ton éternelle bonne humeur et pour les bons moments qui nous attendent. Merci à Ophélie pour les belles soirées d'été passées ensemble. Merci à Charlotte et Margaux pour toutes ces soirées, voyages et après midi passés ensemble. Merci à Thibaud d'avoir partagé ma vie quelques années. Merci à Fanny, Cécile, Anthony, Erwann, Alexis, Marie et Constance, mes fidèles des Sables. Merci à Florine et Olivier d'être devenus des amis chers au cours de l'internat. Merci à Halima, une belle rencontre de P1 et

une amie fidèle. Merci à Maxime pour tes tendres attentions et ta Patience (oui oui, avec un grand P !). Merci à Sophie pour ton aide précieuse et ta disponibilité des dernières semaines.

Liste des abréviations

ADN : Acide désoxyribonucléique

ARN : Acide ribonucléique

BMI : Indice de masse corporelle

CNIL : Commission nationale de l'informatique et des libertés

CRLCC : Centre régional de lutte contre le cancer

C1 : 1^{ère} cure de FOLFIRINOX

DPD : Dihydropyrimidine deshydrogénase

ECG : Electrocardiogramme

EGFR : Récepteur épidermique de facteur de croissance

EPO : Erythropoïétine

ERERC : Espace de réflexion éthique de la région Centre Val de Loire

FAD : Flavin adenine dinucleotide

FdUMP : Monophosphate de fluorodeoxyuridine

FdUTP : Triphosphate de fluorodeoxyuridine

FUH2 : 5,6-dihydro-5-fluorouracil

FUTP : Triphosphate de fluorouridine

5FU : 5Fluoro-uracile

GCSF : Facteur de croissance granulocytaire

GPCO : Groupe de pharmacologie clinique oncologique

HapB3 : Haplotype B3

HAS : Haute autorité de santé

HPLC : Chromatographie liquide haute pression

HR : Hazard ratio

INCa : Institut national du cancer

IQR : Ecart interquartile

LDH : Lactate dehydrogénase

mFOLFIRINOX : FOLFIRINOX modifié

NADP : Nicotinamide adénine dinucléotide phosphate

NCCN : Réseau national américain d'oncologie

NCIC : Centre national américain d'information sur le cancer

NCIC-CTCAE v3.0: Version 3 de la terminologie des effets indésirables des chimiothérapies du NCIC.

NF : Neutropénie fébrile

OR : Odd ratio

PCR : réaction en chaîne par polymérase

PS : Performance status de l'organisation mondiale de la santé

RCP : Réunion de concertation pluridisciplinaire

RNPGx : Réseau national de pharmacogénétique français

RR : Risque relatif

R0 : marges de résection saines

SG : survie globale

SNPs : Polymorphisme nucléotidique

SSP : survie sans progression

TA : séquence dinucléotidique Thymine-Adénine

U : Uracile

UGT : Uridine diphosphate glucuronosyltransférase

UGT1A1 : Uridine diphosphate glucuronosyltransférase isoforme 1A1

UH2 : Dihydrouracile

UPLC: Chromatographie liquide ultra performante

UV : Ultraviolet

VEGF : Facteur de croissance endothélial vasculaire

IC95% : Intervalle de confiance à 95%

Tables des matières :

- Partie 1 : Influence de la DPD, de l'UGT1A1 et de divers facteurs sur la tolérance du FOLFIRINOX : mise au point.....	14
- Partie 2 : Optimisation de la tolérance du schéma FOLFIRINOX par la recherche d'un déficit en DPD et du génotypage de l'UGT1A1.....	35
- Références	61

Partie 1 : Influence de la DPD, de l'UGT1A1 et de divers facteurs sur la tolérance du FOLFIRINOX : mise au point

I. Schéma FOLFIRINOX

- a) Généralités
- b) Indications
- c) Efficacité
- d) Tolérance

II. L'UGT1A1

- a) Généralités
- b) Isoforme 1A1 de l'enzyme UGT1A
- c) Polymorphismes génétiques de l'UGT1A1
- d) Pharmacogénétique de l'UGT1A1 et recommandations du réseau national de pharmacogénétique français (RNPGx)

III. La dihydropyrimidine déhydrogénase (DPD)

- a) Généralités
- b) Mesure de l'activité de la DPD
- c) Polymorphismes génétiques du gène DYPD
- d) Intérêt pharmacologique d'un déficit en DPD: recommandations de l'INCA

IV. Recherche d'un déficit en DPD et génotypage de l'UGT1A1 appliqués au schéma FOLFIRINOX.

V. Autres facteurs associés au profil de tolérance du FOLFIRINOX

- a) Sarcopénie
- b) Comorbidités
- c) Facteurs de risque de neutropénie fébrile

VI. Conclusion

I. Schéma FOLFIRINOX

a) Généralités

Le FOLFIRINOX (*Figure 1*) est un schéma de chimiothérapie prescrit en cancérologie digestive et notamment dans les adénocarcinomes pancréatiques et colorectaux. Il associe du 5FU, de l'oxaliplatine et l'irinotécan. Il s'administre toutes les 2 semaines (J1=J14) et l'évaluation carcinologique de ce schéma se fait généralement toutes les 4 à 6 cures. Il est indiqué en traitement adjuvant et palliatif dans le cancer du pancréas, et en traitement palliatif et néo-adjuvant dans le cancer colorectal avancé. Depuis 2016, le protocole utilisé dans les adénocarcinomes du pancréas est le mFOLFIRINOX (ou FOLFIRINOX modifié) où le bolus de 5FU est supprimé.

Il a été développé par Souglakos en 2002 (1). D'abord prescrit en première ligne palliative pour les adénocarcinomes colorectaux métastatiques (1), il s'est imposé comme référence en 2007 en situation néoadjuvante pour la résection R0 de métastases hépatiques initialement non résécables (2). Suite aux travaux de Conroy de 2011 et de Pietrasz de 2013 sur les adénocarcinomes pancréatiques : il supplante la gemcitabine en première ligne palliative dans les cas de maladies métastatiques ou localement avancées (3,4). A partir de 2018, il devient le traitement de référence en situation néoadjuvante pour les adénocarcinomes pancréatiques localisés(5,6).

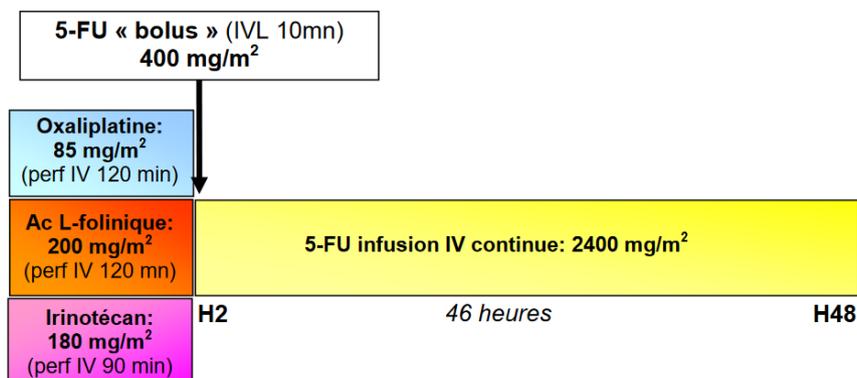


Figure 1 - Protocole FOLFIRINOX (7)

Le 5-FU et l'irinotécan sont des chimiothérapies à fenêtre thérapeutique étroite en raison d'un faible écart entre leurs concentrations efficaces et toxiques. La population générale est répartie en 3 groupes qui métabolisent différemment ces molécules : les ultra-rapides (activité enzymatique augmentée et plus faible exposition à ces chimiothérapies), les limités (activité enzymatique diminuée et plus grande exposition à ces chimiothérapies) ou les extensifs (activité enzymatique normale et exposition attendue à ces chimiothérapies) (**Figure 2**) (8).

Cette variabilité rend difficile leur prescription. L'oxaliplatine n'est pas soumise aux mêmes contraintes.

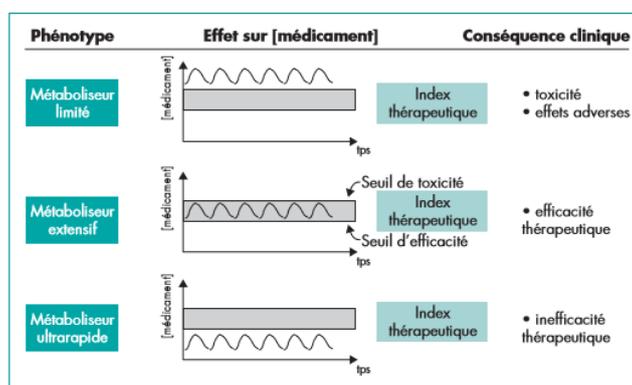


Figure 2 - Conséquences cliniques des différents phénotypes métaboliques pour un médicaments à fenêtre thérapeutique étroite (8)

b) Indications du schéma FOLFIRINOX.

1) Adénocarcinomes colorectaux métastatiques (9):

- Recommandé en première ligne pour les tumeurs *BRAF* mutées avec « métastases hépatiques pouvant devenir résécables en cas de réponse majeure ».
- Peut être proposé en première ligne, associé ou non à une biothérapie, pour « les métastases menaçantes et jamais résécables » ou « situations d'urgence ».

Les « situations d'urgence » sont définies comme une progression tumorale rapide, un syndrome tumoral important, un état général altéré (PS 2) du fait de l'importance de la maladie métastatique ou une tumeur *BRAF* mutée (Recommandations de grade B).

2) Adénocarcinomes du pancréas (10):

- Recommandé en induction pour les tumeurs *borderline*.
- Recommandé en induction pour les tumeurs localement avancées (Grade B).
- Possible en première ligne pour les tumeurs métastatique.
- Recommandé en situation adjuvante.

c) Efficacité du schéma FOLFIRINOX

Les résultats attendus du FOLFIRINOX sont détaillés dans le **tableau 1**.

Tableau 1 - Résumé de la littérature sur les données d'efficacité du schéma FOLFIRINOX

Etudes		Souglakos <i>et al.</i> en 1ère ligne métastatique dans les adénocarcinomes du pancréas (1) Calvo <i>et al.</i> (11)	Métanalyse par Conroy <i>et al.</i> (12) Lambert <i>et al.</i> (13) Conroy <i>et al.</i> (3)	Pietrasz <i>et al.</i> (4) Choi <i>et al.</i> (5)	Ychou <i>et al.</i> (2) Ychou <i>et al.</i> (14)
Indication du FOLFIRINOX		En 1 ^{ère} ligne métastatique dans les adénocarcinomes colorectaux. Sans thérapie ciblée.	En 1 ^{ère} ligne métastatique dans les adénocarcinomes du pancréas.	En 1 ^{ère} ligne pour les adénocarcinomes du pancréas borderlines ou localement avancés	En néoadjuvant de métastases hépatiques d'adénocarcinomes colorectaux : - +/- traitement anti-cancéreux antérieur (2). - Pas de chimiothérapie antérieure contenant de l'Irinotécan ou/et de l'Oxaliplatine, ou ayant eu pour objectif de traiter les métastases hépatiques (14).
Effectifs (Nombre)		31 (1) 26 (11)	171 (12) 342 (3)	80 (4)	34 (2) 125 (14)
Survie (médiane en mois)	Globale	28.4	10.3-13.1	34.5-59.2	36-48.8
	Sans progression	13-14	5.4-7.2	23.5	14.1
Réponse tumorale selon RECIST 1.1 (%)	Réponse complète	6.5-11.5	0.6		0-2.9
	Réponse partielle	51.6-57.7	31		56.7-85.3
	Stabilité	15.4-25.8	38.6		2.9-40
	Progression	3.8-16.1	15.2		0-8.8

d) Tolérance du schéma FOLFIRINOX

Les principales toxicités sévères (grades 3 et 4) du FOLFIRINOX sont représentées dans le *tableau 2*.

Elles sont par ordre de fréquence : les neutropénies, les neutropénies fébriles, les diarrhées, les nausées et vomissements et la neurotoxicité.

Tableau 2- Résumé de la littérature sur les toxicités sévères du FOLFIRINOX (1-3, 11, 12, 14, 15)

Toxicités par ordre de fréquence (%)	Grade 3	Grade 4	Grades 3 et 4
Neutropénie	34.6-39	3.8-34	45.7
Neutropénie fébrile			3-25
Diarrhées	19-30.7	0-13	11.4 à 12.7
Nausées et vomissements	0-14.7	0-2.9	3.3-14.5
Neurotoxicité	0-16.7	0-3	9
Mucite	0	0	10
Thrombopénie	0-2.9	0	9.1-13.3
Anémie	3	0-3	7.8-15.4
Asthénie	0-23.5	0	3.6-13.3

Les autres toxicités imputables au schéma FOLFIRINOX telles que la toxicité cutanée (syndrome mains-pieds, alopecie, phototoxicité) et l'hépatotoxicité (stéatose hépatique, stéatohépatite, fibrose péri sinusoidale, dilatation sinusoidale, hyperplasie nodulaire régénérative) sont exceptionnellement sévères (1-3, 11, 12, 15).

II. L'UGT1A1

a) Généralités

L'Irinotécan est un dérivé hémisynthétique de la camptothécine et un inhibiteur spécifique de l'ADN topo-isomérase I. Il induit des lésions simple-brin de l'ADN et bloque sa réplication (action sur la phase S). Il est métabolisé par la carboxylestérase 2 (CES 2)

principalement au niveau hépatique en SN 38, qui est un métabolite actif 100 à 1000 fois plus cytotoxique.

Sur le plan pharmacodynamique, il existe une relation dose-effet de ce médicament. En conséquence, toute stratégie visant à contrôler ses toxicités limitantes et optimiser ses doses, est susceptible d'augmenter son efficacité antitumorale (16, 17).

Sur le plan pharmacocinétique, il existe une grande variabilité inter-individuelle du métabolisme de l'Irinotécan. Le SN38 est éliminé sous forme inactive (SN38G) principalement par excrétion biliaire après glucuroconjugaison par les isoformes 1A1 (Figure 3), 1A6, 1A7 et 1A9 de l'enzyme UGT1A (Uridine diphosphate glucuronosyltransférase).

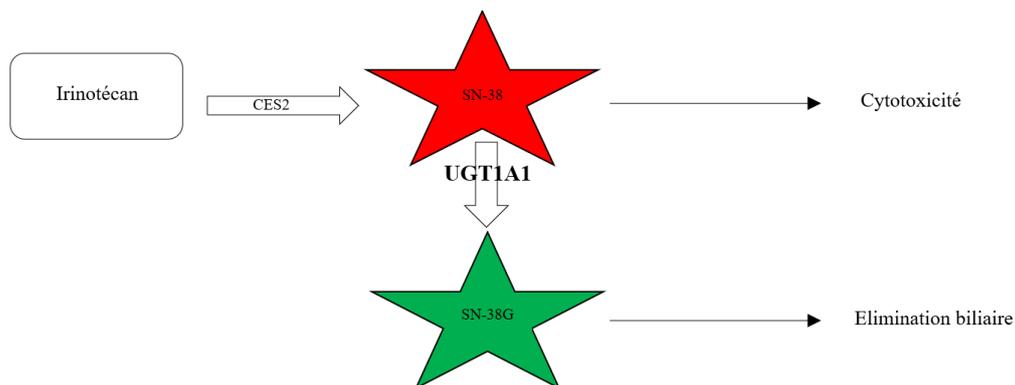


Figure 3 - Place de l'UGT1A1 dans le métabolisme de l'Irinotécan

Une évaluation de la fonction hépatique est nécessaire avant la prescription d'Irinotécan et doit être surveillée en cours de traitement. La clairance de l'Irinotécan est diminuée de 40 % et sa toxicité est majorée lorsque la bilirubinémie est comprise entre 1,5 et 3 fois la limite supérieure de la normale (N) (8). Une bilirubinémie supérieure à 1.5N est généralement une contre-indication à la prescription de l'Irinotécan.

b) L'isoforme 1A1 de l'enzyme UGT1A

La super famille UGT contient au moins 117 enzymes réparties en 4 groupes dont l'UGT1A fait partie (18). Le gène qui code l'UGT1A est situé sur le chromosome 2q37 et il est complexe. Son premier exon est variable et est lié à un promoteur spécifique (**Figure 4**). Il code 9 enzymes UGT1A 1 à 9. L'UGT1A1 est la seule enzyme qui métabolise la bilirubine.

Il existe 135 variants de l'UGT1A1 qui peuvent modifier l'élimination et la pharmacocinétique de l'Irinotecan. Une diminution de l'activité de l'UGT1A1 est associée à un risque augmenté de toxicité de l'Irinotecan, notamment digestive (diarrhées tardives) et hématologique (neutropénie sévère) (19-21).

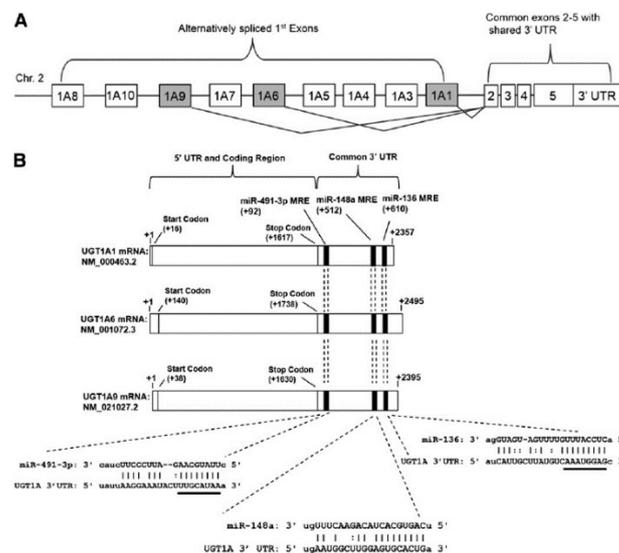


Figure 4 - Locus du gène UGT1A (22)

(A) Les 9 premiers exons possibles de l'UGT1A codant pour différentes enzymes uniques dont l'UGT 1A1, 1A6 et 1A9 (cases grisées)

(B) Représentations de 3 mRNAs de l'UGT1A (1A1, 1A6 et 1A9) avec leur promoteur commun (région 3'UTR)

c) Polymorphismes génétiques de l'UGT1A1

Comme pour toutes les protéines, l'activité des enzymes qui catalysent les réactions de biotransformation des médicaments dépendent des informations contenues dans leurs gènes. Leurs séquences peuvent être altérées sous la forme de point de mutation ou de SNPs (type de

polymorphisme de l'ADN dans lequel 2 chromosomes diffèrent sur un segment donné par une seule paire de bases), de délétions partielles ou complètes, d'amplifications ou de duplications. Ces différents variants de séquences de gène définissent les allèles.

Chaque locus de gène comprend 2 allèles qui peuvent être identiques (homozygotes) ou différents (hétérozygotes), et l'annotation des 2 allèles définit un génotype. Un polymorphisme génétique est défini par l'existence d'au moins 2 allèles différents pour un locus d'un gène donné (le plus commun est considéré comme l'allèle de référence ou « sauvage » et l'autre le variant). Le variant doit être présent à la fréquence d'au moins 1% dans une population donnée pour être pris en compte. Ce cut-off de 1% est arbitraire. Plusieurs polymorphismes peuvent être présents sur un gène (Il peut exister de 2 à plus de 50 allèles par gène (18)). Un polymorphisme peut être dit fonctionnel quand il est associé à des variations de l'expression des gènes et/ou de l'activité de la protéine qu'ils codent (18).

Dans la population caucasienne, le polymorphisme génétique du gène codant l'UGT1A1 est principalement dû à l'existence d'un variant de l'allèle 28 (**Tableau 3**) (17,23,24). Ce variant résulte de la répétition d'une séquence dinucléotidique thymine-adénine (TA) 7 fois (7TA contre 6 dans le type sauvage) au niveau de la séquence « TATA box » du promoteur du gène. La conséquence est une diminution de son activité transcriptionnelle avec comme traduction phénotypique une diminution de l'activité de l'UGT1A1 à laquelle est associée une augmentation du risque de toxicité à l'Irinotécan lié à une diminution de la glucuronidation de la bilirubine (17,23,24).

Tableau 3 - Polymorphisme génétique de l'UGT1A1 dans la population caucasienne

Allèles	Sauvages ou UGT1A1 TA6/6	UGT1A1*1/*28 ou UGT1A1 TA6/7	UGT1A1*28/*28 ou UGT1A1 TA7/7
Génotype	Sauvage ou UGT1A1*1	UGT1A1*28 hétérozygote	UGT1A1*28 homozygote
Activité enzymatique	Normale	Diminuée de 35%	Diminuée de 70%
Risques attendus en cas de prescription d'Irinotécan		23% de neutropénies sévères	RR=2 de diarrhées 50% de neutropénies sévères Mise en jeu du pronostic vital
Fréquence		40%	10%

Les autres variants alléliques possibles de du gène codant l'UGT1A1 (à l'exception de celui de l'allèle 37 principalement observée chez les africains) sont associés à une glucuronidation plus importante de la bilirubine (8).

d) Pharmacogénétique de l'UGT1A1 et recommandations du réseau national de pharmacogénétique français (RNPGx) (25)

Compte tenu de la prévalence dans la population caucasienne du polymorphisme génétique du gène de l'UGT1A1 en lien avec l'allèle 28 et du risque associé de toxicités sévères à l'Irinotécan, le RNPGx publie en 2017 les recommandations d'adaptation des doses d'Irinotécan en fonction du génotype de l'UGT1A1 (*tableau 4*).

Tableau 4 - Recommandations du réseau national de pharmacogénétique français pour la prescription d'Irinotécan

<ul style="list-style-type: none"> • <u>Pour des faibles doses (< 180 mg/m²/semaine):</u> pas d'adaptation nécessaire au génotype de l'UGT1A1.
<ul style="list-style-type: none"> • <u>Pour des doses de 180—230mg/m² toutes les 2 à 3 semaines d'intervalle:</u> il est recommandé de diminuer les doses d'Irinotécan de 25-30% en cas de mutation homozygote de l'allèle 28. Les doses peuvent être modifiées ultérieurement en fonction de la tolérance.
<ul style="list-style-type: none"> • <u>Pour des doses de 240mg/m² ou plus toutes les 2 à 3 semaines d'intervalle:</u> l'Irinotécan est contre indiqué en cas de mutation homozygote de l'allèle 28 et ne doit être prescrite qu'en l'absence d'autres facteurs de risques de neutropénie et sous surveillance intensive en cas de mutation hétérozygote.

Peu d'études se sont intéressées à l'efficacité et la tolérance de l'Irinotécan à doses adaptées au génotypage de l'UGT1A1. Les taux de survie semblaient identiques (24) à celui

des patients recevant une pleine dose. L'amélioration du taux de toxicités était plus controversée (23,24).

III. La dihydropyrimidine déhydrogénase (DPD)

a) Généralités

Les fluoropyrimidines, dont fait partie le 5-FU, sont le traitement clef des cancers digestifs tels que le cancer gastrique, le cancer colorectal, le cancer anal et le cancer pancréatique. Ils appartiennent à la classe des anti métabolites. Dans le monde, environ 2 millions de patients sont traités par fluoropyrimidines chaque année (26).

Le principal mécanisme d'action des Fluoropyrimidines est l'inhibition de la thymidylate synthase qui joue un rôle important dans le cycle folate-homocystéine. Ce cycle est associé à la synthèse des purines et pyrimidines (Phase S du cycle de l'ADN). Leur mécanisme d'action secondaire est la production de métabolites actifs (FdUMP monophosphate de fluorodeoxyuridine, FdUTP triphosphate de fluorodeoxyuridine, FUTP triphosphate de fluorouridine) qui s'incorporent dans l'ARN ou l'ADN provoquant la mort cellulaire.

La dihydropyrimidine déhydrogénase (DPD), codée par le gène DPYD, est une enzyme du catabolisme des pyrimidines naturelles (uracile et thymidine) et fluorées (médicamenteuses). Elle permet de transformer 80% des doses de 5FU en métabolite inactif (FUH2 : 5,6-dihydro-5-fluorouracil) (26).

Il existe une quantité non négligeable de patients (10-40%) traités par fluoropyrimidines qui présentent des toxicités sévères aiguës voire létales dans 0,2 à 0,8 % des cas (25, 27). 39 à 61% de ces patients ont un déficit en DPD (26).

Les principales toxicités du 5-FU sont : cutanées (syndrome mains pieds), cardiaques (modification de l'ECG, insuffisance cardiaque, syndrome coronarien aigu), hématologiques (neutropénie, thrombopénie) et digestives (mucites, diarrhées précoces).

L'administration du 5-FU peut se faire selon plusieurs modalités qui influencent sa tolérance.

Son administration intraveineuse en bolus est responsable d'un pic de concentration de l'ordre du millimolaire ; la demi-vie du 5-FU est alors très courte (8 à 22 min) et sa clairance élevée (0,8 à 1,9 L/min). Cette dernière décroît avec l'augmentation des doses de 5FU en raison du caractère saturable du transporteur qui lui permet de pénétrer dans la cellule. Ce mode d'administration expose donc à un risque de toxicité plus élevé que l'administration intraveineuse continue.

La détermination de la pharmacocinétique de l'administration intraveineuse continue est plus difficile en raison de la faible concentration du 5-FU plasmatique, qui est alors de l'ordre du micromolaire, et de sa variation circadienne. Cette concentration est inversement corrélée à l'activité de l'enzyme DPD, dosée dans les cellules mononuclées circulantes, qui suit également un rythme circadien avec un pic d'activité entre 22 heures et 4 heures du matin. La clairance est plus élevée que lors d'une perfusion en bolus et peut atteindre jusqu'à 7 L/min.

Par ailleurs, l'âge et le sexe influencent la clairance du 5FU et sa tolérance. Bien que les malades de plus de 70 ans conservent leurs capacités métaboliques pour des doses allant jusqu'à 1 000 mg/m² /j, limitant ainsi les toxicités sévères hématologiques, ils sont plus sujets à des toxicités sévères non hématologique comme le syndrome mains-pieds (28). La clairance du 5-FU est 15 % moins élevée chez la femme que chez l'homme (28).

b) Mesures de l'activité de la DPD

La DPD est fortement exprimée au niveau hépatique, mais elle est également exprimée dans la plupart des cellules de l'organisme en particulier dans les lymphocytes. Il existe un

polymorphisme nucléotidique à l'origine de plus de 35 variants alléliques du gène *DPYD*, qui peuvent être responsables d'une variabilité de l'activité enzymatique de la DPD avec surrisque de toxicité au 5-FU (27). Ces déficits en DPD peuvent être partiels ou complets, avec une prévalence dans la population caucasienne de respectivement 3 à 8 % et 0,01 à 0,5 % (26, 27). Les patients ayant un déficit profond présentent un risque accru de toxicité aiguë et grave gastrointestinale et hématologique au 5-FU (29).

Les modalités de mesure de l'activité de la DPD reposait jusqu'en 2018 sur une stratégie en deux étapes décrite par Boisdrion et coll et basée sur une approche génotypique et phénotypique (27).

La première étape était le génotypage du gène *DYPD* (recherche des 4 principaux variants alléliques et de leurs SNPs : *DPYD**2A (IVS14+1G>A), *DPYD**9B (c.2846A>T), *DPYD**13 (c.1679T>G) et HapB3 (c.1236G>A, c.1129-5923C>G, p.E412E, c.680+139G>A, c.959-51T>C, c.483+18G>A). A noter que la recherche du variant HapB3 n'a commencé qu'en 2015 à la suite d'une étude néerlandaise qui montrait son lien significatif avec les toxicités de grade 3 ou 4 au 5-FU (30).

La deuxième étape était la mesure de la concentration plasmatique d'uracile (U) après extraction liquide-liquide par une technique de chromatographie liquide haute pression (HPLC) et détection UV à 260 nm. En cas de discordance entre le génotypage et le phénotypage (détection d'un variant allélique avec une concentration plasmatique faible d'uracile ($\leq 15\mu\text{g/L}$) ou absence de variant allélique avec une concentration plasmatique élevée d'uracile ($> 15\mu\text{g/L}$)) : il était effectué un dosage du dihydrouracile plasmatique (UH2) par HPLC avec détection UV à 210nm. Le ratio UH2/U était ensuite calculé.

Un patient était considéré comme déficitaire en activité DPD en fonction d'un score proposé initialement par Hendricks *et al* en 2015 qui permettait de prédire le phénotype de la DPD (31). Ce score reposait sur l'impact fonctionnel attribué par ces auteurs à chacun des quatre

principaux variants. DPYD*2A et DPYD*13, conduiraient à la genèse d'une enzyme non fonctionnelle tandis que DPYD*9B et HapB3 se traduiraient par une activité résiduelle de la DPD diminuée de 50 %. Le score de 1 étant associé à un allèle totalement fonctionnel (absence des quatre variants), le score de 0,5 a un allèle dont l'activité est diminuée (présence du variant DPYD*9B ou HapB3) et le score de 0 a un allèle non fonctionnel (présence du variant DPYD*2A ou *13). Des ajustements de posologie initiale étaient ainsi proposés une fois les scores de chaque allèle additionnés (31).

c) Polymorphisme génétique du gène *DPYD*

Les variants alléliques et leurs polymorphismes nucléotidiques (SNPs) les plus fréquemment responsables d'une diminution d'activité sont DPYD*2A (IVS14+1G>A), *9B p.D949V (c.2846A>T), *13 (c.1679T>G) et HapB3 (c.1236G>A) (37). Leur prévalence dans les populations caucasiennes et afro-américaine est respectivement de 0,1 – 1 %, 0,1 – 1,1 %, 0,07 – 0,1 % et 2,6 à 6,3 %.

Ces variants alléliques sont à l'origine d'une enzyme DPD non fonctionnelle avec délétion d'importants sites de liaison tels que celui de l'uracile, de la NADP (Nicotinamide Adénine Dinucléotide Phosphate) et de la FAD (flavin adenine dinucleotide) (8,18,27). L'activité enzymatique résiduelles associée est de 50% pour le variant DPYD*2A, 70 à 80% pour DPYD*9B et 25% pour DPYD*13 (25-27). Pour le variant HapB3 elle est de 65% en cas de génotype hétérozygote et 50 % en cas de génotype homozygote (25-27). Ces variants sont responsables d'un quart des toxicités sévères précoces aux fluoropyrimidines.

d) Intérêt pharmacologique de la recherche d'un déficit en DPD: recommandations du RNPGx et de l'INCA (25)

En Avril 2018 le Groupe de Pharmacologie Clinique Oncologique (GPCO)-UNICANCER et le Réseau National de Pharmacogénétique hospitalière (RNPGx) recommandaient :

1) de rechercher un déficit en DPD avant la mise en route de tout traitement à base de 5-FU ou capécitabine par la réalisation d'un phénotypage de la DPD (en dosant en première intention l'uracile plasmatique (U) éventuellement complété par le rapport dihydrouracile/U) et du génotypage des variants *2A, *13, *9B et HapB3.

2) de réduire si nécessaire la posologie en fonction du statut DPD dès la première cure et d'envisager une augmentation de dose lors des cures suivantes en fonction de la tolérance.

L'adaptation des doses initiales de 5-FU dépendait du score d'activité du gène *DPYD* décrit par Henricks (phénotype prédit) et du phénotypage de la DPD (*tableau 5*) (31-33).

Tableau 5 - Recommandations du RNPGx pour l'adaptation des doses de 5FU et de capécitabine à la première cure en fonction du phénotype et phénotype prédit par le score de Henricks de la DPD

Phénotype de la DPD	Doses de fluoropyrimidines recommandées
Normal	100%
Phénotype normal (uracilémie ≤ 15 ng/ml) Et/ou Phénotype prédit = score de 2	
Intermédiaire	De 50% (score de 1) à 75% (score de 1.5) à la première cure en fonction du contexte clinique et de la profondeur du déficit si phénotypage. Doses ré-ajustées aux cures suivantes en fonction de la tolérance
Phénotype partiellement déficitaire (uracilémie > 15 ng/ml) Et/ou Phénotype prédit = score de 1.5 ou 1	
Déficient	Contre-indication
Phénotype nul (uracilémie > 100 ng/ml) Et/ou Phénotype prédit = score de 0.5 ou 0	

Ces recommandations ont été révisées en décembre 2018 par l'INCa et l'HAS (63). Elles maintiennent la recherche systématique d'un déficit en DPD avant la mise en route de tout traitement à base de 5-FU ou de capécitabine. L'objectif principal est de dépister les patients ayant un déficit complet en DPD. Les méthodes actuelles d'analyse de la DPD ne sont pas considérées comme performantes pour dépister les patients avec un déficit incomplet. Le dépistage doit reposer en première intention sur le phénotypage de la DPD par le dosage de l'uracile plasmatique (U) (éventuellement complété par le rapport dihydrouracile/U mais

dont le lien avec les toxicités sévères est mal démontré et dont la valeur seuil est laboratoire dépendante).

Un déficit complet doit être évoqué en cas d'uracile plasmatique ≥ 150 ng/ml et contre indique la prescription de 5FU. Entre 16 ng/ml et 150 ng/ml on considère qu'il peut exister un risque accru de toxicité (risque relatif de toxicité de grade 4 =20.6) (25, 34). Dans ce cas, il faut adapter les doses de 5FU à la première cure et aux cures suivantes en fonction de la tolérance. Il n'existe pas de recommandation plus précise.

Il n'a pas été démontré de valeur ajoutée au génotypage de *DPYD* avec recherche des variants alléliques *2A, *13, *9B et HapB3. Sa sensibilité et valeur prédictive positive apparaissent faibles pour prédire le risque de toxicités sévères.

D'après les données de la littérature : l'adaptation des doses de 5-FU après recherche systématique d'un déficit en DPD pourrait permettre de réduire le risque de toxicité sévère précoce de 3-4% à 1% avec une efficacité anti tumorale identique (27, 33, 35).

IV. Recherche d'un déficit en DPD et génotypage de l'UGT1A1 appliqués au schéma FOLFIRINOX.

Peu d'études se sont intéressées aux apports de la recherche de déficit en DPD associée au génotypage de l'UGT1A1 dans les trichimiothérapies à base de 5-FU, oxaliplatine et irinotécan. Il a été rapporté dans deux études italiennes de phase III de Falcone et Loupakis sur les cancers colo-rectaux métastatiques que, la prescription d'une trichimiothérapie à base de 5-FU, oxaliplatine et irinotécan, associée ou non à une thérapie ciblée par Bevacizumab, est plus efficace qu'une bithérapie à base de 5-FU et irinotécan (FOLFIRI) mais est aussi à l'origine de plus de toxicités sévères (diarrhées, neutropénie, mucite, asthénie) (36, 37).

Deux études plus récentes de Falvella et Cremolini ont montré que la fréquence des toxicités sévères sous trichimiothérapie était significativement augmentée en cas de déficit en DPD ou de génotype homozygote de l'UGT1A1*28 (6, 38).

Mieux sélectionner les patients et adapter les doses de trichimiothérapie en fonction du génotypage de *DPYD* et du gène de l'UGT1A1 permettraient d'en améliorer la tolérance et d'élargir sa prescription.

V. Autres facteurs associés à la tolérance du FOLFIRINOX

Certaines caractéristiques individuelles telles que l'âge, le sexe (féminin) et le statut OMS sont connues pour influencer la fréquence et la sévérité des toxicités au 5-FU et à l'irinotécan (38). La sarcopénie et la présence de comorbidités sont également associés au profil de tolérance des chimiothérapies.

L'oxaliplatine est responsable de toxicités spécifiques : une neuropathie périphérique aiguë (paresthésies, dysesthésies ou hypoesthésies transitoires touchant essentiellement les mains et les pieds) avec dans 1 à 2% des cas un syndrome de dysesthésie pharyngo-laryngée (sensations subjectives de dysphagie ou de dyspnée, contracture de la mâchoire, dysesthésie linguale, dysarthrie et oppression thoracique), ou une neuropathie périphérique chronique. Elle peut également être responsable de toxicités aspécifiques telles que les nausées, les vomissements, l'asthénie et les diarrhées.

a) Sarcopénie

La sarcopénie est définie dans la population caucasienne par un index de muscle squelettique $\leq 52.4 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ chez l'homme et $\leq 38.5 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ chez la femme sur des images scannographiques en coupe L3 (39, 40).

La sarcopénie est un facteur pronostique indépendant et un facteur de risque de toxicité sous chimiothérapie (39, 41). Par exemple, dans les cancers du pancréas avancés traités par

FOLFIRINOX : la médiane de survie globale et de durée jusqu'à arrêt du traitement est de respectivement 11.3 et 3 mois chez les patients sarcopéniques contre 17 et 6.1 mois chez les autres (42). L'arrêt du traitement était justifié dans la majorité des cas par une toxicité ou une progression tumorale.

La sarcopénie peut s'intégrer dans un tableau de cachexie définie en oncologie par une perte de poids en 6 mois de plus de 5% ou 2% en cas de body mass index (BMI) <20kg/m² ou de sarcopénie initialement (43). La cachexie est indépendamment et significativement associée à un risque de toxicité de grade ≥3, une diminution de la durée de traitement et des survies globale et sans progression plus faibles (41, 43, 44). Cependant, plusieurs études ont démontré que ce sont plutôt les modifications dans la composition du corps (sarcopénie et hypoalbuminémie notamment) que son poids, qui sont des facteurs de mauvais pronostic chez patients atteints d'un cancer (45,46).

b) Comorbidités

En 1987, l'équipe de M.E. Charlson valide à l'aide d'une étude longitudinale prospective de 559 patients, un score de comorbidité établi en pondérant les risques relatifs de mortalité à 1 an de 4 groupes regroupant 19 pathologies différentes (*Tableau 6*) (47).

Tableau 6 - Indice de comorbidité de CHARLSON

Pondération	1	2	3	6
Pathologies	-Infarctus du myocarde -Insuffisance cardiaque -Artériopathie oblitérante des membres inférieurs -Accident vasculaire cérébral -Démence -Diabète non compliqué -Pathologie pulmonaire chronique -Ulcère gastro-duodéal -Connectivite	-Hémiplégie -Insuffisance rénale modérée à sévère -Diabète compliqué -Tumeur solide -Hémopathies telles que leucémie ou lymphome	-Cirrhose hépatique	-Tumeur solide métastatique -VIH

Le premier groupe de pathologies est pondéré d'un point, le deuxième de 2 points, le troisième de 3 points et le quatrième de 6 points. Ils correspondent respectivement à des

risques relatifs de décès à un an de 1.2 à 1.5, de 1.5 à 2.5, de 2.5 à 3.5 et de 3.5 (48). La validation intrinsèque de cet indice réside en la reproductibilité inter- et intra- observateur. Il a largement fait sa preuve dans le domaine de l'oncologie et notamment pour prédire la mortalité « toutes causes confondues » à un an initialement puis à dix ans secondairement (48, 49). Pour la survie à 10 ans, les patients sont également répartis en 4 groupes : 0 point, 1-2 points, 3-4 points et ≥ 5 points associés respectivement à une survie à 10 ans de 99%, 90-96%, 53-77% et de 0 à 21% (*Tableau 7*).

Tableau 7 - Survie à 10 ans en fonction du score de CHARLSON

Score de CHARLSON	0	1	2	3	4	5	6	>6
Survie à 10 ans (%)	99	96	90	77	53	21	2	0

Chaque comorbidité est prise en compte indépendamment des autres ; ce qui peut être considéré comme une des limites de cet indice puisqu'il a été prouvé que l'association de certaines comorbidités expose à un risque de mortalité plus importante. Par ailleurs, il ne tient pas compte de comorbidités telles que les pathologies neurologiques non vasculaires, qui sont elles aussi associées à une diminution de la survie chez les patients cancéreux, mais tient compte de l'antécédent d'ulcère gastro duodéal dont l'influence sur la survie n'a pas été prouvé (49). Dans plusieurs études chez les patients âgés (défini par un âge supérieur ou égal à 60-75 ans), il a été démontré qu'un score de CHARLSON ≥ 1 pourrait être associé à un risque de toxicité plus élevé (50, 51). Dans la population générale, le risque relatif de toxicité de grade 3 ou 4 chez les patients ayant une ou plusieurs comorbidités a été estimé à 1.57 (52).

Cas particulier des neutropénies fébriles : c'est une des complications graves, parfois léthales, de certaines chimiothérapies comme les trichimiothérapies à base de 5FU, d'Irinotécan et d'Oxaliplatine. Certaines comorbidités sont connues pour en augmenter significativement le risque et doivent être recherchées. Elles sont : l'âge (≥ 60 ans), le sexe féminin, le performance status (mauvais), l'état nutritionnel (dénutrition ($BMI < 23 \text{kg/m}^2$),

albuminémie <35g/L, sarcopénie), l'existence de co-morbidités (en particulier les maladies cardiovasculaires ou les insuffisances rénale ou hépatique), l'antécédent de chimiothérapie et/ou de radiothérapie, les paramètres biologiques initiaux (leucopénie, lymphopénie <1500/mm³, anémie <12g/dL, augmentation des LDH) et la présence d'un envahissement médullaire (53). Ils sont donc importants à prendre en compte avant toute prescription de toute chimiothérapie et en particulier de FOLFIRINOX dont le taux de neutropénie fébrile dans la littérature peut aller jusqu'à 25% (15).

La prescription de facteurs de croissance hématopoïétiques (GCSF ou EPO) est soumise à des recommandations de bonnes pratiques. Celles du NCCN mises à jour en Mars 2019 préconisent pour les tumeurs solides l'utilisation de GCSF en prophylaxie primaire en cas de chimiothérapie exposant à un risque de neutropénie fébrile (NF) élevé (>20%) ou intermédiaire (compris entre 10 et 20%) avec au moins 1 facteur de risque de neutropénie fébrile (antécédent de chimio- ou radio- thérapie, neutropénie pré-existante, envahissement tumorale médullaire, plaies ouvertes ou chirurgie récente, dysfonction hépatique (bilirubine supérieure à 2 fois la limite supérieure de la normale), dysfonction rénale (clairance <50ml/min), âge>65 ans avec pleine dose de chimiothérapie). Le recours aux GCSF en prophylaxie secondaire doit être guidé par la tolérance hématologique de la chimiothérapie. Le FOLFIRINOX y est considéré comme à risque intermédiaire de NF et la prescription de GCSF en prophylaxie primaire est à adapter aux facteurs de risque de NF de chaque patient. Concernant l'EPO, le NCCN recommande sa prescription en cas d'hémoglobine ≤11g/dL ou à la perte d'au moins deux points d'hémoglobine en dessous du seuil habituel du patient. Sa prescription doit être envisagée seulement après réalisation d'un bilan étiologique de l'anémie. Il doit comprendre la recherche de carences vitaminiques ou martiale, d'une hémolyse, d'une hémorragie, d'une insuffisance rénale, d'une insuffisance hormonale et d'un antécédent de radiothérapie médullaire. Chaque cause doit être corrigée. La prescription

d'EPO doit être se faire après évaluation de la balance bénéfice/risques de chaque patient. Les risques de l'EPO sont une majoration du risque d'évènements thrombotiques artériels ou veineux, la diminution de la survie sans progression tumorale et une possible diminution de la survie globale. En attendant que l'EPO soit efficace, le patient doit être transfusé en cas de retentissement symptomatique de l'anémie, de l'existence de comorbidités (défaillance cardiaque ou pulmonaire ou vasculaire cérébrale) ou du risque d'aggravation de l'anémie du fait d'un traitement anticancéreux intensif.

VI. Conclusion

Messages clés :

- 1) Le FOLFIRINOX est un schéma de chimiothérapie associant du 5FU, de l'Irinotécan et de l'Oxalipatine. Sa prescription est en forte augmentation du fait de son efficacité dans les adénocarcinomes colorectaux et pancréatiques en situations néoadjuvante, adjuvante ou palliative.
- 2) Le FOLFIRINOX est à haut risque de toxicité. Ses toxicités sévères les plus fréquentes sont les neutropénies, les neutropénies fébriles, les diarrhées, les nausées, les vomissements et la neurotoxicité.
- 3) En France, le RNPGx recommande l'adaptation des doses d'Irinotécan à la première cure en fonction du génotypage du gène codant pour l'enzyme UGT1A1. Il doit rechercher la présence d'un variant de l'allèle 28. Ce variant expose à un surrisque de toxicités digestive et hématologique à l'Irinotécan.
- 4) En France, le RNPGx et l'INCa recommandent le dépistage systématique d'un déficit en enzyme DPD par phénotypage (mesure de l'uracile plasmatique) avant prescription

de 5 FU. Ce déficit expose à un surrisque de toxicités au 5FU, notamment digestive et hématologique, qui peuvent parfois être létales.

- 5) La sarcopénie est un facteur de mauvais pronostic et un facteur de risque de toxicité aux chimiothérapies bien établi. Elle doit être recherchée chez tous les patients cancéreux.
- 6) La prescription de facteurs de croissance érythropoïétiques ou leucocytaires doit répondre aux recommandations de bonnes pratiques.

Partie 2 : Optimisation de la tolérance du schéma FOLFIRINOX par la recherche d'un déficit en DPD et du génotypage de l'UGT1A1

Introduction

Patients et méthode

- a) Design et population
- b) Evaluation de la tolérance et de l'efficacité du FOLFIRINOX
- c) Evaluation de la sarcopénie
- d) Techniques de recherche de déficit en DPD et de génotypage de l'UGT1A1
- e) Analyse statistique

Résultats

Discussion

Conclusion

Introduction

Le FOLFIRINOX est un schéma de chimiothérapie associant du 5-fluorouracile (5-FU), de l'irinotécan et de l'oxaliplatine qui s'est largement développé ces dernières années et qui est devenu un standard en oncologie digestive. Il est indiqué dans le traitement du cancer du pancréas et du cancer colorectal. Dans les adénocarcinomes du pancréas, il est indiqué en première ligne métastatique, en traitement d'induction des tumeurs localement avancées ou borderlines et en adjuvant (10). Dans le cancer colorectal, il est indiqué en première ligne, en cas de mutation *BRAF* (y compris si présence de « métastases hépatiques pouvant devenir résécables »), de métastases menaçantes jamais résécables, ou d'urgence thérapeutique (définie comme une progression rapide, un syndrome tumoral important, une altération de l'état général en lien avec la maladie métastatique) (9). Le profil de tolérance du FOLFIRINOX est moins bon que ceux des schémas auxquels il a été comparé. Par exemple, dans le cadre de l'étude qui a comparé le FOLFIRINOX à la gemcitabine dans le traitement du cancer du pancréas métastatique (3), le taux de neutropénie sévère était plus élevé dans le bras FOLFIRINOX (45,7% vs 21%), de même que le taux de neutropénie fébrile (5,4% vs 1,2%), de thrombopénie sévère (9,1% vs 3,6%) et de diarrhée sévère (12,7% vs 1,8%). Dans la littérature le taux de patients qui présentent au moins une toxicité sévère sous FOLFIRINOX est de 76,5% (2). La principale toxicité du FOLFIRINOX est hématologique, avec une incidence de neutropénie sévère et de neutropénie fébrile de respectivement 45,7% et 3 à 25%, de thrombopénie sévère de 9,1 % et d'anémie sévère de 7,8 % (3, 12).

L'effet de certains médicaments anticancéreux est variable d'un individu à l'autre en termes d'efficacité et de tolérance. C'est le cas par exemple du 5-fluorouracile (5-FU) et de l'irinotécan. Des facteurs génétiques affectant la pharmacocinétique et la pharmacodynamie de ces traitements expliquent en partie cette variabilité interindividuelle et peuvent être responsables d'une réduction de la fenêtre thérapeutique. De nombreux polymorphismes

génétiques affectant les gènes codant pour des enzymes ont été décrits et leurs conséquences sur la biodisponibilité et l'effet de nombreux médicaments ont été rapportées.

Dix à quarante pourcents des patients traités par 5-FU présentent des toxicités sévères aiguës (25,27). Elles sont léthales chez 0.2-0.8% d'entre eux (25,27). Trente-neuf à soixante et un pourcents des patients qui présentent une toxicité sévère au 5-FU ont un déficit en dihydropyrimidine déhydrogénase (DPD) (26). Ce déficit peut être partiel ou complet avec une prévalence de respectivement 3 à 8 % et 0.01 à 0.5 %. Depuis Avril 2018, suite aux recommandations du RNPGx, l'HAS et l'INCa rendent obligatoire la recherche d'un déficit DPD avant toute prescription de 5-FU ou de capécitabine, pour ne pas méconnaître un surrisque de toxicités sévères précoces gastrointestinales et hématologiques (25,27). Cette recherche pouvait se faire par un génotypage du gène *DPYD* (recherche des polymorphismes nucléotidiques (SNPs) 85T>C, 1679T>G, IVS14G>A, 2846A>T) et/ou un phénotypage de la DPD (mesure de l'Uracile plasmatique (U) et du rapport dihydrouracile/uracile (UH₂/U)). Le RNPGx contre indiquait la prescription de 5-FU en cas de déficit complet et préconisait une réduction de dose de 25-50 % en cas de déficit partiel (25).

L'irinotécan est métabolisé principalement au niveau hépatique. L'UGT isoforme 1A1 (UGT1A1) est une enzyme qui permet l'élimination biliaire de l'Irinotécan sous forme de métabolite inactif : le SN-38-G. Depuis 2017, le RNPGx recommande un génotypage du gène codant pour l'UGT1A1 afin d'adapter les doses initiales d'Irinotécan. Les SNPs recherchés sont ceux à l'origine du variant allélique le plus fréquent : l'*allèle**28. Les génotypes UGT1A1*28 hétérozygote et homozygote concernent respectivement 40 et 10 % de la population caucasienne et sont associés à une diminution de 35 et 70% de l'activité enzymatique de l'UGT1A1 (54–56). Il existe alors un surrisque de toxicités digestives tardives et hématologiques (19–21). Le risque de neutropénie sévère est estimé entre 23 et 50% (54–56).

La prise en compte d'une stratégie d'optimisation du schéma FOLFIRINOX par la recherche d'un déficit en DPD et un génotypage de l'UGT1A1 préalablement à sa prescription est une option qui a été peu évaluée. Notre hypothèse est que la recherche systématique d'un déficit en DPD et le génotypage de l'UGT1A1 avant prescription d'une chimiothérapie par FOLFIRINOX permet d'améliorer la tolérance de ce schéma de chimiothérapie sans altérer son efficacité (6). Le but de ce travail était d'étudier chez des patients traités par FOLFIRINOX pour un cancer du pancréas ou pour un cancer colorectal l'impact en termes de tolérance et d'efficacité de la recherche systématique d'un déficit en DPD et du génotypage de l'UGT1A1 avant la prescription de la chimiothérapie.

Patients et méthode

a) Design et population

Il s'agit d'une étude rétrospective et monocentrique.

Nous avons inclus tous les patients consécutifs traités pour un cancer digestif par le schéma FOLFIRINOX, quelles que soient les molécules associées ou la ligne de traitement, et qui ont eu une exploration de la DPD et de l'UGT1A1, entre Janvier 2010 et Décembre 2018.

Le recueil de données a été réalisé à partir du dossier médical des patients après validation de la Commission Nationale Informatique et Libertés (CNIL) et du groupe d'éthique d'aide à la recherche clinique (ERERC) pour les protocoles de recherche non soumis au comité de protection des personnes de Tours (N° du projet : 2019-024v). Il a porté sur les caractéristiques clinico-biologiques initiales et l'histoire médicale des patients jusqu'au 28 Février 2019. L'indication du FOLFIRINOX était proposée en Réunion de Concertation Pluridisciplinaire. Depuis 2005 et 2008 au CHU de Tours, la recherche d'un déficit en DPD et un génotypage de l'UGT sont pratiqués de façon courante chez les patients traités par 5-FU et irinotécan.

b) Evaluation de la tolérance et de l'efficacité du FOLFIRINOX

La toxicité clinico-biologique du traitement était évaluée avant chaque cure de chimiothérapie selon les critères du National Cancer Institute (NCI-CTCAE v3.0). Tous les patients ayant reçu au moins une cure de FOLFIRINOX étaient considérés évaluables pour la toxicité. Le grade maximal des toxicités et leur délai de survenue étaient rapportés. Par convention, une toxicité aiguë était définie par la survenue d'une toxicité lors des deux premières cures de chimiothérapie. En cas de survenue d'une toxicité de grade 3 ou 4, le schéma d'administration de la chimiothérapie était modifié selon l'avis du médecin référent: adaptation posologique, report de cure, administration de facteurs de croissance leucocytaire ou érythrocytaire. Les critères d'arrêt du traitement étaient conformes aux Bonnes Pratiques Cliniques (progression de la maladie, fin d'un traitement néoadjuvant ou adjuvant, survenue d'une toxicité grade 3 ou 4 ou refus du patient de poursuivre le traitement).

c) Evaluation de la sarcopénie

La sarcopénie était évaluée par le calcul de l'index de muscle squelettique à partir d'une coupe scannographique au niveau de L3 au moyen du logiciel Image J. Elle est définie dans la population caucasienne par un index de muscle squelettique $\leq 52.4 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ chez l'homme et $\leq 38.5 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ chez la femme (39, 40).

d) Techniques de recherche d'un déficit en DPD et de génotypage du gène de l'UGT1A1

Dans le cadre de nos pratiques courantes, nous avons mis en place une procédure systématique de génotypage pré-thérapeutique du gène de l'UGT1A1 combiné au génotypage et au phénotypage de la DPD chez les patients susceptibles d'être traités par une chimiothérapie à base d'Irinotécan et de 5FU. Les génotypages étaient réalisés après le recueil du consentement libre et éclairé du patient. Les modalités d'administration de la première

cure de trichimiothérapie étaient conditionnées par le résultat de l'analyse de l'activité de la DPD, le génotypage UGT1A1 et le profil du patient (état général, comorbidités, âge).

Analyse du génotype et du phénotype de la DPD

L'exploration de la DPD répondait à une stratégie en deux étapes : génotypage du gène *DPYD* (recherche des 4 principaux SNPs) et phénotypage de la DPD (mesure de U et du ratio UH2/U), décrite par Boisdron et coll (27). En pratique, 5 mL de sang étaient prélevés dans un tube hépariné et envoyés au laboratoire d'Oncopharmacologie et Pharmacogénétique du CRLCC Paul Papin à Angers.

Génotypage des polymorphismes nucléotidiques (SNPs) du gène DPYD

La recherche des 4 principaux SNPs (85T>C, 1679T>G, IVS14G>A, 2846A>T), correspondants aux variants HapB3, *13, *2A, *9B du gène de la DPD, était effectuée après extraction de l'ADN génomique des cellules circulantes mononuclées. L'amplification des fragments d'intérêt d'ADN génomique était réalisée par PCR, puis la détection des mutations était effectuée par mini-séquençage luminométrique en temps réel (pyroséquençage).

Mesure de l'uracile plasmatique (U)

Elle était effectuée par chromatographie en phase liquide à haute pression (HPLC) avec détection ultraviolette (UV) à 260 nm. La valeur seuil comme étant la plus sensible et la plus spécifique pour prédire la survenue d'une toxicité grave, était de 15 µg/L. En dessous la valeur était considérée normale, et au-dessus anormale (57).

Mesure du ratio dihydrouracile/Uracile (UH2/U)

En présence, soit d'une mutation délétère, soit d'une valeur anormale d'uracile, le rapport UH2/U plasmatique était mesuré. Les mesures de U et UH2 étaient effectuées par une technique de chromatographie liquide haute pression plus performante permettant une détection UV simultanée à 260 nm et à 210 nm. La valeur seuil étant la plus sensible et la plus

spécifique pour prédire la survenue d'une toxicité grave, était de 6 µg/L. Au-dessus le ratio UH2/U était considéré comme normal, et en dessous comme anormal (57).

Un patient était considéré comme étant déficitaire en activité DPD en cas de $U > 15$ µg/L avec mutation délétère du gène *DPYD*, de $U > 15$ µg/L avec rapport UH2/U < 6 µg/L ou, de présence d'une mutation délétère du gène *DPYD* avec rapport UH2/U < 6 µg/L. Les doses de 5FU étaient adaptées au phénotype et au phénotype prédit de la DPD. Le phénotype prédit de la DPD était issu du score d'activité du gène *DPYD* proposé par Henricks (31–33). En cas de déficit complet, le 5FU était contre indiqué et en cas de déficit partiel ses doses initiales étaient réduites de 25 à 50 %.

Génotypage du polymorphisme *UGT1A1**28 du gène codant pour l'UGT1A1

L'exploration de l'UGT1A1 était réalisée dans le laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire du CHRU de Tours à partir d'un tube sang total Héparinate de Lithium réfrigéré (entre +2 et 8°C). L'allèle 28 situé dans le promoteur de la TATA box du gène de codant l'UGT1A1 était analysé par PCR temps réel. En cas de génotype homozygote *UGT1A1**28 (*28/*28, TA7/T7), les doses initiales d'irinotécan étaient diminuées de 25 à 30 % et il était prescrit un GCSF en prophylaxie primaire.

e) Analyse statistique

L'objectif principal de ce travail était d'évaluer le profil de tolérance du schéma FOLFIRINOX en cas de recherche d'un déficit en DPD associée au génotypage du gène codant l'UGT1A1 avant le début du traitement. Les critères de jugements principaux étaient la survenue d'une toxicité hématologique, en particulier une neutropénie, ou d'une toxicité digestive de grade 3/4 et l'arrêt du traitement pour mauvaise tolérance.

Les objectifs secondaires étaient l'étude des toxicités de grade 3/4 et de l'efficacité du traitement par FOLFIRINOX en 1^{ère} ligne métastatique des adénocarcinomes pancréatiques

(survie globale et sans progression). L'impact sur la survie des doses de chimiothérapie initiales et du profil des patients (recherche de déficit en DPD, génotype UGT1A1, comorbidités (score de CHARLSON, PS...), dénutrition (sarcopénie, BMI initial, perte de poids au décours de la chimiothérapie, albuminémie...), âge, sexe, facteurs de risque de neutropénie fébrile ...) a été analysé (39, 41, 47, 53).

Les variables qualitatives ont été exprimées en effectifs et pourcentages et comparées par le test exact de Fischer ou le test de Chi². Les variables quantitatives ont été exprimées en médianes avec intervalles interquartiles. Les courbes de survies actuarielles ont été réalisées par la méthode de Kaplan-Meier et comparées par le test du Log Rank. Il a été réalisé une régression logistique avec calcul des odd ratios (OR), pour étudier les facteurs prédictifs de toxicités hématologiques de grade 3/4 et une analyse par le modèle de Cox avec calcul des hazard ratios (HR), pour l'étude des facteurs prédictifs de survie. L'erreur de première espèce α pour toutes les analyses correspondait à une valeur de $p < 0,05$. L'analyse des données a été faite à l'aide du site TGVBiostat et des logiciels R v3.3.1 et STATA9.

Résultats

Caractéristiques des patients

Au total, 111 patients ont été inclus (*Figure 1*).

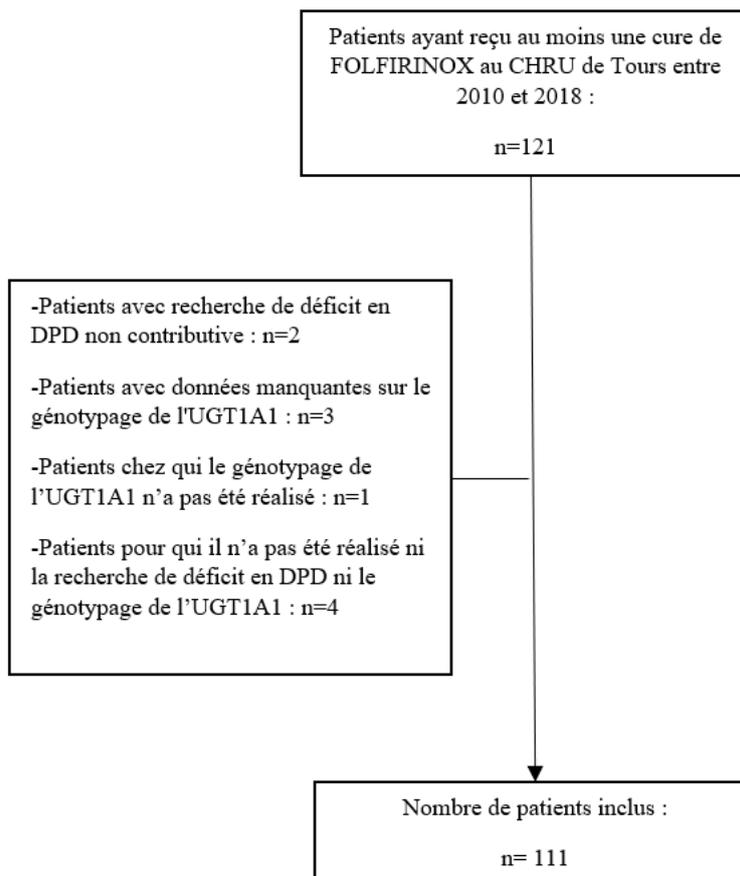


Figure 1 - Flowchart

Les caractéristiques de patients inclus sont résumées dans le **tableau 1**. Le sexe ratio (Homme/Femme) était de 1,4. 6,3 % des patients étaient traités en 2^{ème} ligne et plus. 35 % des patients avaient un score de CHARLSON ≤ 1 , 90 % avaient un statut OMS ≤ 1 , plus de 30 % étaient sarcopéniques et plus de 70 % étaient métastatiques. Plus de 80 % des patients ont reçu un facteur de croissance granulocytaire (GCSF) en prophylaxie primaire. L'indication principale du FOLFIRINOX était en première ligne palliative d'un adénocarcinome du pancréas (n = 74 patients, 67 %). Quatre (3,6 %) patients étaient déficitaires en DPD. Parmi ces 4 patients : 1 avait une anomalie phénotypique, 2 autres avaient un variant génétique de *DPYD* et 1 avait les deux anomalies. 11 (9,9 %) patients avaient un génotype UGT1A1*28 homozygote. Un patient était à la fois déficitaire en DPD et avait un génotype UGT1A1*28 homozygote.

Tableau 1 - Caractéristiques de la population

Paramètres	Population
	N=111
Age (ans)	61 (56-68)
Hommes-Femmes	64 (58,1)-47 (41,9)
Antécédent Chimiothérapie Radiothérapie	22 (19,8) 5 (4,5)
PS à C1 0 1 2	59 (53,2) 43 (38,7) 9 (8,1)
BMI (kg/m ²)	23,9 (20,4-26)
Index de muscle squelettique (cm ² /m ²) :	48,1 (43,95-53,9)
Sarcopénie Hommes Femmes Total	31 (27,9) 5 (4,5) 36 (32,4)
Score de CHARLSON	2 (1-3)
Paramètres biologiques à C1 Hémoglobine (g/L)* Lymphocytes (/mm ³)** Polynucléaires neutrophiles (/mm ³) Albuminémie (g/L) *** GGT (UI/L) PAL (UI/L) Bilirubine totale (µmol/L)	12.6 (11,3-13,6) 1600 (1180-2100) 4430 (3402-6107) 39 (35-43) 89 (41-265) 131 (95-257) 8.6 (6-13,6)
Indication du FOLFIRINOX Néoadjuvant Adjuvant 1 ^{ère} ligne palliative 2 ^{ème} ou 3 ^{ème} lignes palliatives	14 (12,6) 8 (7,2) 82 (73,9) 7 (6,3)
Association Anti VEGF Anti EGFR	2 (1,8) 0 (0)
Primitif Adénocarcinome du pancréas Adénocarcinome colorectal Adénocarcinome du colon et du pancréas	95 (85,6) 15 (13,5) 1 (0,9)
Métastases à C1 Oui Non	81 (73) 30 (27)
Nombre de sites métastatiques à C1 1 2 >2	60 (54,1) 13 (11,7) 8 (7,2)
Site métastatique à C1 Hépatique	59 (53,2)

Carcinose péritonéale	23 (20,7)
Pulmonaire	21 (18,9)
Autres (ovarien, surrénalien, osseux, ganglionnaire)	10 (9)
Déficit en DPD	
Total	4 (3,6)
Anomalie génotypique	2 (1,8)
Anomalie phénotypique	1 (0,9)
Anomalie génotypique et phénotypique	1 (0,9)
Génotype de l'UGT1A1*28	
Homozygote	11 (9,9)
GCSF en prophylaxie primaire ****	91 (82)

Les données quantitatives sont exprimées en nombre (%) et les valeurs qualitatives en médiane avec écart interquartile.

*1 donnée manquante

**2 données manquantes

***6 données manquantes

****1 donnée manquante

Les concentrations d'uracilémie étaient > 15 ng/mL dans 6,5 % des cas (7/109 patients) (*figure 2*). 3 % des patients avaient un ratio UH2/U < 6 (3/98 patients) (*figure 3*).

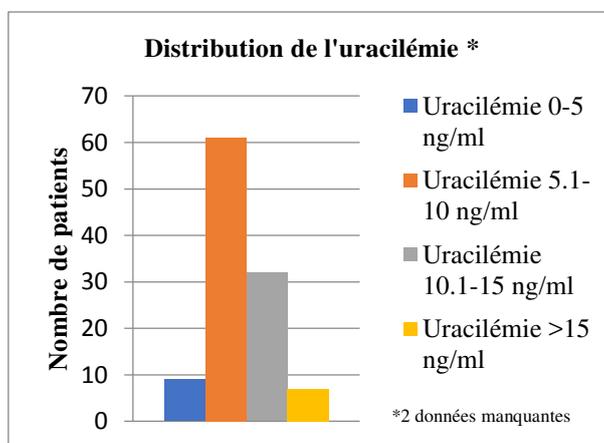


Figure 2 - Distribution des concentrations d'uracile plasmatique

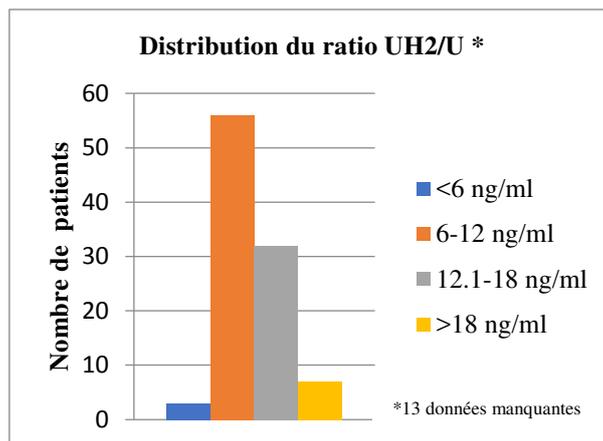


Figure 3 - Distribution du ratio UH2/U

Pour le gène codant l'UGT1A1, le génotype sauvage (41 %) et le génotype hétérozygote UGT1A1*28 (47 %) étaient les plus représentés. 2 patients déficitaires en DPD avaient un polymorphisme nucléotidique fonctionnel du gène *DPYD* (IVS14+1G>A et c2846A>T) parmi ceux recherchés (*Tableau 2*).

Tableau 2 - Variants génétiques de *DPYD* et *UGT1A1*

Variants génétiques	Nombre (%)
UGT1A1	
TA 6/6	46 (41,4)
TA 5/6	2 (1,8)
TA 6/7	52 (46,9)
TA 7/7	11 (9,9)
DPYD	
IVS14+1G>A	1 (0,9)
c2846A>T	1 (0,9)
85T>C	0 (0)
1679T>G	0 (0)

Tolérance du FOLFIRINOX

Le nombre médian de cures administrées était de 9 [6-12]. Plus de 60 % des patients ont eu du FOLFIRINOX à pleine dose initialement. Si l'on exclut la neurotoxicité à l'oxaliplatine, 50 % de tous les patients ont bénéficié d'une réduction de doses du FOLFIRINOX secondairement pour toxicités. Les 2 toxicités les plus représentées étaient la

toxicité digestive (60 %) et la toxicité hématologique (30 %) qui comprenait surtout des neutropénies ou des thrombopénies. Si l'on inclut la neurotoxicité à l'oxaliplatine, 64 % des patients ont vu leurs doses réduites secondairement. Dans ce cas, les 2 principales toxicités représentées étaient la toxicité digestive (40 %) et la neurotoxicité (25 %). Les 2 principales causes d'arrêt du traitement étaient : une évolutivité de la maladie (50 %) et une neurotoxicité (13,5 %). (*tableau 3*)

7 des 14 patients mutés DPD et/ou avec génotype homozygote UGT1A1*28 ont eu une réduction secondaire des doses de chimiothérapie. La cause principale était une toxicité digestive. 3 autres ont pu avoir une augmentation progressive des doses: un patient muté DPD avec majoration des doses de 5FU à 100% à partir de la cure n°4 et qui ont été diminuées à partir de la cure n°7 pour altération de l'état général, un patient avec génotype homozygote UGT1A1*28 avec majoration des doses d'irinotécan jusqu'à 80 % à partir de la 4^{ème} cure sans complication secondaire et un autre patient avec génotype homozygote UGT1A1*28 avec majoration à partir de la 5^{ème} cure à 100 % des doses d'irinotécan sans complication secondaire.

Tableau 3 - Schéma FOLFIRINOX dans la population étudiée

	N (%)	Cure Médiane avec écart interquartile
Cures reçues		
		9 (6-12)
Doses initiales		
Pleine dose	70 (63)	
Dose réduite	41 (37)	
Réduction secondaire des doses		
Hors neurotoxicité	59 (53)	4 (2-7)
Toutes causes confondues	71 (64)	4 (2,5-6)
Causes de la 1^{ère} réduction secondaire de dose		
<u>Hors neurotoxicité</u>		
Toxicité digestive	33 (55,9)	
Toxicité hématologique	18 (30,5)	
Toxicité digestive et hématologique	2 (3,4)	
Insuffisance rénale aigue	1 (1,7)	
Altération de l'état général	5 (8,5)	

<u>Y compris neurotoxicité</u>		
Toxicité digestive	30 (42,3)	
Toxicité neurologique	18 (25,4)	
Toxicité hématologique	15 (21,2)	
Toxicité digestive et hématologique	1 (1,4)	
Toxicité neurologique, digestive et hématologique	1 (1,4)	
Insuffisance rénale aigue	1 (1,4)	
Altération de l'état général	5 (7)	
Causes d'arrêt du traitement		
Progression tumorale ou décès	55 (49,5)	
Toxicité	33 (29,7)	
Autre	23 (20,7)	

Au total : 59,5 % (N = 66) patients ont présenté au moins une toxicité de grade 3/4. Les plus fréquentes étaient : la neurotoxicité (21 %), les vomissements (17 %), les nausées (16,2 %), les diarrhées (12,5 %), les neutropénies (13,5 %) et l'asthénie (12,5 %). Les nausées et les vomissements survenaient précocement (avant la 3^{ème} cure) et les toxicités autres plus tardivement. La prescription de GCSF en prophylaxie primaire était associée à une diminution significative du risque de neutropénie sévère (8,8 % *versus* 30 %), $p=0,019$, OR = 0,23 (0,059 - 0,93) (**tableau 4**). La survenue d'une toxicité digestive ou d'une neutropénie fébrile ou non de grade 3/4 n'était pas associée à la sarcopénie, à un déficit en DPD, ou au génotype UGT1A1*28 homozygote (**tableau 5**).

Parmi les 11 patients de génotype UGT1A1*28 homozygote (N=11), un seul a présenté une neutropénie de grade 4 après la 21^{ème} cure. Il était le seul de ces 11 patients à ne pas avoir reçu de GCSF en prophylaxie primaire. Un autre patient a présenté des vomissements de grade 3 après la 1^{ère} cure. Parmi les patients déficitaires en DPD (N = 4) : aucun n'a présenté de neutropénie fébrile ou sévère et ils avaient tous reçu du GCSF en prophylaxie primaire. Un seul a présenté des nausées et vomissements de grade 3 à la 2^{ème} cure.

Le patient déficitaire en DPD et avec génotype homozygote UGT1A1*28 a reçu 11 cures de FOLFIRINOX en première ligne métastatique pour un adénocarcinome du pancréas, des

GSCF en prophylaxie primaire et la seule toxicité sévère qu'il a présenté a été une neurotoxicité de grade 3 après la 11^{ème} cure.

2 patients ont présenté une aplasie fébrile après la 1^{ère} et 6^{ème} cures. Ils étaient de génotype hétérozygote 6/7 pour l'UGT1A1 et n'étaient pas déficitaires en DPD. Parmi les 3 patients qui ont présenté une anémie de grade 3, tous avaient une carence martiale.

2 patients ont présenté une toxicité mettant en jeu leur pronostic vital : une toxicité cardiaque de grade 3 après la première cure et une iléite avec colite de grade 4 également après la première cure. Leur génotype était UGT1A1*28 hétérozygote (TA 6/7) et ils n'étaient pas déficitaires en DPD.

Aucun décès toxique n'a été rapporté.

Tableau 4 - Toxicités sévères du FOLFIRINOX

Toxicité	Grade 3	Grade 4	Total	Cure
	N (%)	N (%)	N (%)	Médiane avec écart interquartile
Neutropénie	8 (7.2)	2 (1.8)	10 (9.9)	7.5 (4-9.5)
Neutropénie fébrile	1 (0.9)	3 (2.7)	4 (3.6)	3.5 (2-5)
Nausées	17 (15.3)	1 (0.9)	18 (16.2)	1.5 (1-6.5)
Vomissements	15 (13.5)	4 (3.6)	19 (17.1)	2 (1-4)
Diarrhées	8 (7.2)	6 (5.4)	14 (12.6)	4.5 (2-7)
Mucite	1 (0.9)	1(0.9)	2 (1.8)	21 (13.5-28.5)
Thrombopénie	2 (1.8)	0 (0)	2 (1.8)	11 (8.5-13.5)
Anémie	3 (2.7)	0 (0)	3 (2.7)	7 (5-14)
Neuropathie	23 (20.7)	0 (0)	23 (20.7)	9 (5-11)
Syndrome mains-pieds	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
Toxicité cardiaque	1 (0.9)	0 (0)	1 (0.9)	1
Alopécie	2 (1.8)	0 (0)	3 (1.8)	4 (8.5-11.85)
Asthénie	13 (11.7)	1 (0.9)	14 (12.6)	2 (1-5.25)
Iléite et colite	0 (0)	1 (0.9)	1 (0.9)	1

Tableau 5 - Résultats des analyses univariées en rapport avec les toxicités de grade 3/4

Toxicité de grade 3 ou 4	Total N=111	Déficit en DPD N=4			Sarcopénie N=36			Génotype homozygote UGT1A1*28 N=11			GCSF en prophylaxie primaire N=91		
	N (%)	N (%)	p Value	OR (IC95%)	N (%)	p Value	OR (IC95%)	N (%)	p Value	OR (IC95%)	N (%)	p Value	OR (IC95%)
Neutropénie	14 (12,6)	0 (0)	1		5 (13,9)	0,768	0,81 (0,17-3,10)	1 (9)	1	0,67 (0,014-5,49)	8 (8,8)	0,019	0,23 (0,059-0,93)
Neutropénie fébrile	4 (3,6)	0 (0)	1		2 (5,6)	0,594	2,13 (0,15-30,56)	0 (0)	1		2 (2,2)	0,137	0,19 (0,01-2,86)
Nausées	18 (16,2)	1 (25)	0,512	1,75 (0,03-23,37)	5 (13,9)	0,786	0,77 (0,20-2,57)	2 (18,2)	1	1,17 (0,11-6,44)			
Vomissements	19 (17,1)	1 (25)	0,533	1,64 (0,03-21,79)	4 (11)	0,293	0,50 (0,11-1,76)	1 (9)	0,686	0,46 (0,01-3,61)			
Diarrhées	14 (12,6)	0 (0)	1		6 (16,7)	0,376	1,67 (0,44-6,04)	2 (18)	0,628	1,62 (0,15-9,32)			

15 (13,5 %) patients ont présenté une toxicité hématologique de grade 3/4.

En analyse univariée (**tableau 6**), une lymphopénie $< 1000 /\text{mm}^3$ à la première cure et l'absence de recours à une EPO et/ou à un GCSF en prophylaxie primaire étaient des facteurs de risque significatifs de toxicité hématologique de grade 3/4 avec respectivement $p = 0,036$ et $p = 0,0485$. La sarcopénie, la présence d'importantes comorbidités (CHARLSON > 2), une maladie métastatique, un déficit en DPD et/ou un génotype homozygote UGT1A1*28, un état général altéré (PS > 0), un antécédent de radiothérapie et/ou de chimiothérapie, le sexe, un âge élevé (≥ 70 ans), une anémie (< 10 g/dL) à la première cure, une hypoalbuminémie (< 35 g/L) à la première cure et les doses initiales de chimiothérapie n'influençaient pas significativement le risque de toxicité hématologique grade 3/4.

L'analyse multivariée (**Figure 4**) confirmait que le recours à une EPO et/ou un GCSF en prophylaxie primaire était un facteur protecteur de toxicité hématologique (OR = 0,23 (0,055 - 0,94)), mais ne mettait pas en évidence d'association significative avec une lymphopénie initiale ($< 1000 /\text{mm}^3$).

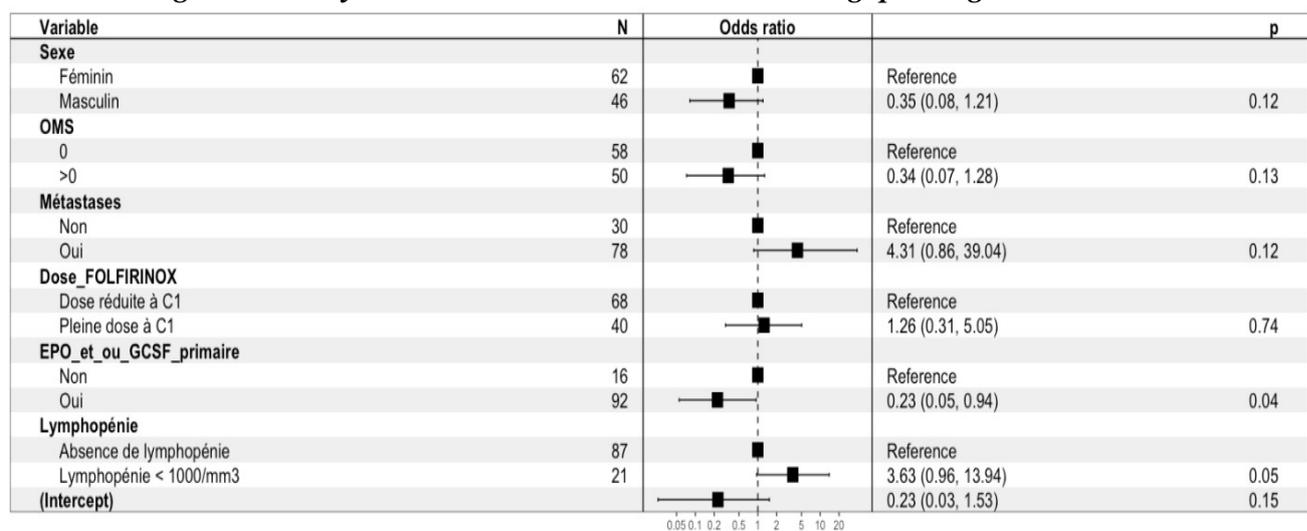
Tableau 6-Analyse univariée de la toxicité hématologique grade 3/4

Paramètres à la première cure	Global	Patients ayant présenté une toxicité hématologique de grade 3/4	P value	OR (IC95%)
	N(%) N=111			
Paramètres généraux				
Sarcopénie	36 (32,4)	6 (16,7)	0,503	1,46 (0,45-4,45)
PS>0	52 (46,8)	5 (9,6)	0,265	0,52 (0,15-1,58)
Antécédent de radiothérapie et/ou chimiothérapie	23 (20,7)	4 (17,4)	0,543	1,47 (0,38-4,86)
Sexe masculin	64 (57,7)	11 (17,2)	0,195	0,45 (0,12-1,41)
Recours à une EPO et/ou un GCSF en prophylaxie primaire	93 (83,8)	10 (10,8)	0,048	0,29 (0,09-1,06)
Age ≥70 ans	20 (18)	2 (10)	0,614	0,67 (0,10-2,70)
Score de CHARLSON >2	41 (36,9)	6 (1,6)	0,792	1,16 (0,36-3,50)
Maladie				
Métastases	81 (73)	13 (16)	0,213	2,67 (0,68-17,83)
Paramètres biologiques à C1				
Anémie <10g/dL	5 (4,5)	1 (20)	0,510	2,19 (0,10-18,52)
Lymphopénie <1000/mm3*	21 (18,9)	6 (28,6)	0,036	3,51 (1,05-11,28)
Albuminémie <35g/L**	23 (20,7)	3 (13)	0,963	0,97 (0,20-3,47)
Déficit en DPD et/ou génotype homozygote UGT1A1*28	14 (12,9)	2 (14,3)	0,928	1,08 (0,16-4,57)
Schéma de chimiothérapie				
Pleine dose	70 (63)	9 (13)	0,792	1,16 (0,36-3,50)

*2 données manquantes

**6 données manquantes

Figure 4- Analyse multivariée de la toxicité hématologique de grade 3/4



Efficacité du FOLFIRINOX

Nous avons analysé l'efficacité du FOLFIRINOX dans le sous-groupe des patients traités en première ligne métastatique pour un adénocarcinome du pancréas (N = 57 patients soit 50 % de notre population). Les médianes de survie sans progression et de survie globale étaient de 8 [5-15] et 14 [9-28] mois (*figures 5 et 6*).

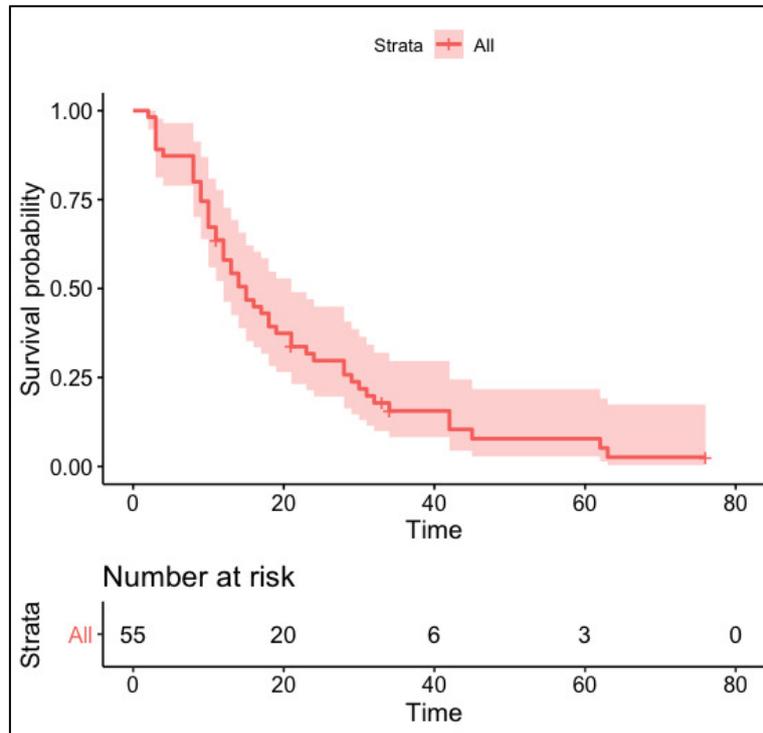


Figure 5-SG (mois)

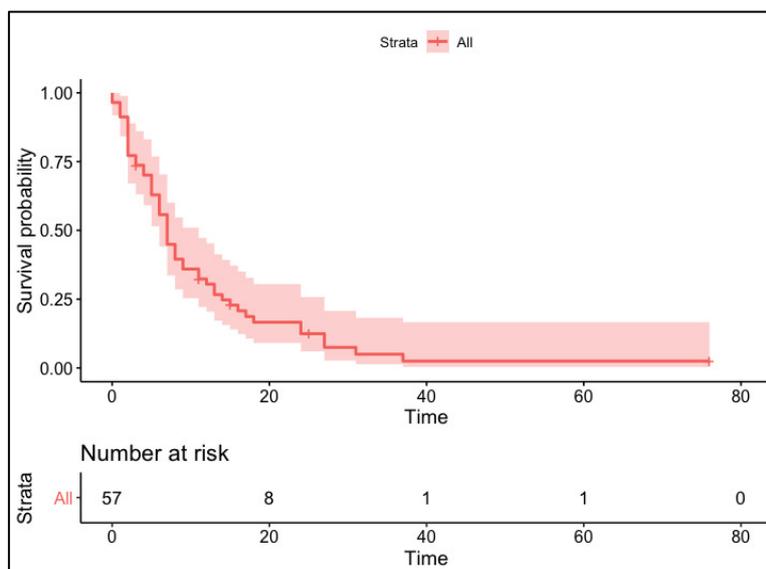


Figure 6-SSP (mois)

En analyse univariée (**tableau 7**), la sarcopénie ($p = 0,509$, $p = 0,813$), la lymphopénie $< 1000 /\text{mm}^3$, l'hypoalbuminémie ($< 35 \text{ g/L}$) ($p=0,266$), l'âge élevé (≥ 70 ans) ($p = 0,870$), des pleines doses de chimiothérapie ($p = 0,193$) et un déficit en DPD et/ou un génotype homozygote de UGT1A1*28 ($p = 0,770$) n'étaient pas associés à la SG ou de SSP. Les **figures 7 et 8** représente les courbes de SG ($p = 0,190$) et de SSP en mois chez les patients ayant reçu des doses pleines (courbe rouge) ou réduites (courbe noire) de FOLFIRINOX à C1.

Tableau 7 - Analyse univariée des survies globale et sans progression (mois)

	Global	SG		Global	SSP	
	N=55			N=57		
	N(%)	p value	HR (IC95%)	N (%)	p value	HR (IC95%)
Sarcopénie	19 (34,5)	0,509	0,82 (0,46-1,47)	20 (35,1)	0,813	0,93 (0,53-1,64)
Déficit en DPD et/ou génotype homozygote UGT1A1*28	8 (14,5)	0,770	0,74 (0,10-5,41)	8 (14)	0,770	0,74 (0,10-5,41)
Age ≥ 70 ans	9 (16,4)	0,870	0,94 (0,44-2,01)	9 (15,8)	0,870	0,94 (0,44-2,01)
FOLFIRINOX à pleine dose	36 (65,5)	0,193	1,49 (0,82-2,72)	36 (63,2)	0,193	1,49 (0,82-2,72)
Lymphopénie $<1000/\text{mm}^3$	15 (27,3)	0,318	1,37 (0,74-2,56)	16 (28,1)	0,054	1,85 (0,99-3,46)
Albuminémie $<35\text{g/L}$	15 (27,3)	0,266	1,43 (0,76-2,71)	15 (26,3)	0,266	1,43 (0,76-2,71)

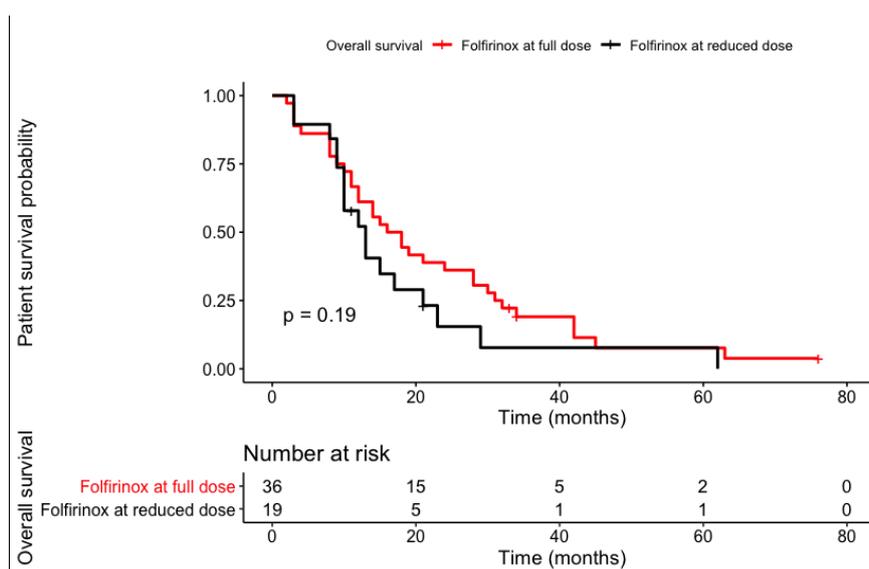


Figure 7 - SG (mois) en fonction des doses-intensités du FOLFIRINOX

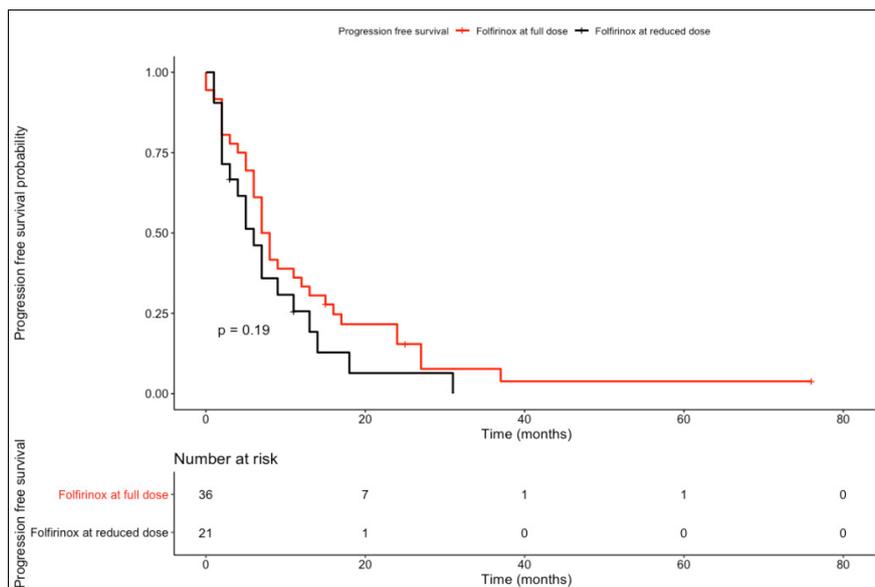


Figure 8 - Analyse par log rank de la SSP (mois) en fonction des doses-intensités du FOLFIRINOX

L'analyse multivariée de la SG et de la SSP a été menée sur 51 des 57 patients en raison de données manquantes pour 6 d'entre eux. Une sarcopénie ($p = 0,198$, $p = 0,329$), une lymphopénie $<1000 /\text{mm}^3$ ($p = 0,984$, $p = 0,275$), une hypoalbuminémie ($< 35 \text{ g/L}$) ($p = 0,297$, $p = 0,343$), un âge élevé (≥ 70 ans) ($p = 0,180$, $p = 0,073$) et l'administration de pleines doses initiales de chimiothérapie ($p = 0,103$, $p = 0,102$) n'étaient pas des facteurs pronostiques significatifs de SG ou SSP (*tableau 8*). L'âge élevé semblait malgré tout être un facteur de mauvais pronostic de SSP avec $p = 0,073$ et HR = 0,41 (0,16 - 1,10).

Tableau 8 - Analyse multivariée des survies globale (SG) et sans progression (SSP)

	Global	SG		SSP	
	N=51	p value	HR (IC95%)	p value	HR (IC95%)
	N(%)				
Sarcopénie	19 (37,3)	0,198	0,67 (0,36-1,23)	0,329	0,73 (0,39-1,37)
Lymphopénie $<1000/\text{mm}^3$	15 (29,4)	0,984	1,01 (0,50-2,01)	0,275	1,47 (0,74-2,91)
Age ≥ 70 ans	9 (17,6)	0,180	0,49 (0,17-1,39)	0,073	0,41 (0,16-1,10)
FOLFIRINOX à pleine dose	33 (64,7)	0,103	1,99 (0,87-4,58)	0,102	1,87 (0,88-3,97)
Albuminémie $<35\text{g/L}$	15 (29,4)	0,297	1,43 (0,73-2,81)	0,343	1,39 (0,70-2,74)

Discussion

Les résultats de notre étude suggèrent que les stratégies d'optimisation du schéma FOLFIRINOX permettent de limiter les risques de toxicité hématologique sévère. Comparé aux données de la littérature, le recours à la recherche d'un déficit en DPD et au génotypage de l'UGT1A1 d'une part et d'autre part un large recours au GCSF permet d'améliorer de façon très nette le profil de tolérance hématologique du schéma FOLFIRINOX sans impacter sur l'efficacité.

Peu d'études se sont intéressées à l'apport d'une stratégie combinée, de génotypage UGT1A1 associé à la recherche d'un déficit en DPD, pour la personnalisation des doses et l'optimisation de la tolérance d'une tri-chimiothérapie à base de 5-FU, d'irinotécan et d'oxaliplatine (FOLFIRINOX) (6,38).

Dans notre étude nous avons observé une prévalence de déficit en DPD de 3,6 % et de génotype homozygote UGT1A1*28 de 9,9 %. Elle sont concordantes à celles déjà observées dans la population caucasienne (38,54,55) .

La pharmacogénétique peut avoir un impact clinique important dans le traitement des cancers colorectaux et pancréatiques. Ces cancers sont souvent traités par des schémas associant 2 ou 3 chimiothérapies. Ces schémas peuvent être responsables de toxicités sévères, en particulier chez les patients ayant des variants génétiques pour les gènes codant les enzymes impliquées dans le métabolisme des chimiothérapies. C'est le cas des variants génétiques du gène de l'UGT1A1 et du gène *DPYD* qui diminuent l'activité des enzymes UGT1A1 et DPD et qui prédisposent respectivement aux toxicités induites par l'irinotécan et le 5-FU. Intégrer les données pharmacogénétiques à la pratique clinique pour adapter les doses de chimiothérapies initiales semble être important pour prévenir les toxicités sévères chez des patients à risque.

Dans notre étude, 60 % des patients traités par FOLFIRINOX ont présenté une toxicité sévère. En comparaison à la littérature, les incidences de neutropénie sévère et de neutropénie fébrile semblent plus faibles que celles rapportées dans la littérature (respectivement 13,5 vs 8-45,7 %, 3,5 vs 5-5,5 % (3,12,58)). L'incidence de toxicité digestive sévère était comparable (12,5 contre 14,5 % de vomissements et 12,6 contre 12,7 % de diarrhées (3)). Malgré un faible effectif, les taux de toxicités hématologiques et digestives sévères des patients déficitaires en DPD et/ou homozygotes UGT1A1*28 n'étaient pas élevés. Ces résultats suggèrent que la réduction des doses initiales de 5-FU et d'irinotécan en cas de déficit en DPD et/ou de génotype homozygote UGT1A1*28 permet de prévenir le sur-risque de toxicité hématologique ou digestive de ces patients (17,19 – 21,27,32). Un argument supplémentaire en faveur de cette hypothèse est que le patient à la fois déficitaire en DPD et avec un génotype homozygote UGT1A1*28 n'a pas présenté de toxicité sévère. Treize pourcents (n = 15) des patients ont présenté une toxicité hématologique de grade 3/4. En analyse univariée, une lymphopénie $< 1000 /\text{mm}^3$ était un facteur de risque de toxicité hématologique de grade 3/4. En analyse uni- et multivariée, le recours à une EPO ou un GCSF en prophylaxie primaire était un facteur protecteur. Ces résultats sont concordants à ceux de la méta-analyse de Lyman *et al* qui s'est intéressée au risque de neutropénie sévère et fébrile sous chimiothérapie (53). Le sexe, le PS et une maladie évoluée n'étaient pas des facteurs prédictifs de toxicités hématologiques contrairement à ce qui avait été décrit dans la littérature (53). Cette différence s'explique peut-être par notre effectif trop faible. Il n'a pas été possible de d'étudier le rôle des comorbidités dans la tolérance du FOLFIRINOX devant une prévalence importante de patients comorbides dans notre étude (47,53). Une adaptation des doses initiales de chimiothérapie a été effectuée chez 37 % des patients de notre étude. Ces adaptations étaient principalement liées à un déficit en DPD et/ou en UGT1A1, à un état général altéré et à l'âge du patient. Les doses ont été diminuées secondairement pour toxicité chez environ 65 % des

patients. Ces taux sont comparables à ceux décrits dans la littérature (40-80 %) en l'absence de personnalisation des doses à la recherche d'un déficit en DPD ou au génotypage de l'UGT1A1 (2,11). Le FOLFIRINOX a été arrêté dans 60 % des cas pour une progression de la maladie ou le décès du patient et dans 40 % des cas pour la survenue d'une toxicité sévère. Ces données sont comparables à celles rapportées dans l'étude de « vie réelle » de Ulusakarya *et al* d'effectif plus faible qui a évalué l'efficacité du FOLFIRINOX prescrit à doses adaptées au profil du patient et à sa tolérance (59).

Concernant l'efficacité du FOLFIRINOX, les médianes de survies globale (14 mois) et sans progression (8 mois) en première ligne métastatique pour un adénocarcinome pancréatique rapportées dans notre étude étaient comparables à celles de l'étude princeps de ce schéma dans cette indication (3). Un déficit en DPD ou un génotype homozygote UGT1A1*28 n'étaient pas des facteurs de mauvais pronostic. Ce résultat est concordant à une hypothèse soutenue par plusieurs auteurs (23,33,60,61) : l'efficacité du 5-FU ou de l'irinotécan à dose réduite chez ces patients serait la même que celle à dose standard dans la population générale. Pour une même dose de 5-FU, l'aire sous la courbe concentration-temps est par exemple 2 fois plus importante chez les patients DPYD*2A que chez les patients avec génotype non muté (33,61,62). Pour l'irinotécan, bien que l'aire sous la courbe concentration-temps d'irinotécan était plus faible en cas de réduction des doses chez les patients homozygotes UGT1A1*28, celle du SN-38 était la même que pour les autres génotypes.

La sarcopénie n'était pas un facteur de mauvais pronostic contrairement à ce qui a été décrit dans plusieurs études (39,41). Notre effectif était comparable à celui de l'étude de Prado *et al.* (n = 36 contre n = 38) et bien inférieur à celui de l'étude de Choi *et al.* (n = 103) (39,41). La discordance de résultats peut être expliquée dans le premier cas par une sensibilisation du personnel soignant à l'état nutritionnel du patient et au recours fréquent à une diététicienne spécialisée dans les cancers digestifs, et dans le second cas par un effectif trop faible.

Une première limite de cette étude est son caractère rétrospectif et monocentrique. Mais, elle peut être en partie contrebalancée par un effectif global important et une durée de suivi relativement longue. Les résultats de cette étude doivent être confirmés dans le cadre d'une étude prospective.

Une deuxième limite est la probable sur-prescription de GCSF en prophylaxie primaire, puisque 80 % de nos patients en avaient reçu alors que seulement 13 % étaient déficitaires en DPD et/ou avaient un génotype homozygote UGT1A1*28. L'étude de Sharma *et al.* ne suggérait pas d'amélioration de la tolérance du FOLFIRINOX à doses adaptées au génotypage UGT1A1*28 et avec prescription de GCSF en prophylaxie primaire (24). Les 2 possibilités qui semblent intéressantes dans la prévention du risque de neutropénie fébrile ou de neutropénie sévère sous FOLFIRINOX sont : soit la prescription systématique de GCSF en prophylaxie primaire, soit la personnalisation des doses de chimiothérapie en fonction de données pharmacogénétiques.

Une troisième limite est que toutes les toxicités du 5-FU ne peuvent pas être prévenues par la recherche de déficit en DPD. L'ensemble des facteurs de variabilité interindividuelle ou intra-individuelle de l'activité de la DPD ne peut être évalué au moyen des techniques de recherche d'un déficit en DPD actuellement utilisées (26). Depuis Décembre 2018, l'INCa ne recommande plus le génotypage de *DPYD* car les 4 variants recherchés ont une prévalence trop faible pour expliquer tous les déficits complets en DPD et qu'ils ont une faible sensibilité et valeur prédictive positive sur le risque de survenue d'une toxicité sévère chez les patients déficitaires partiels (63). Amstutz *et al.* ont par exemple démontré que les toxicités du 5-FU pouvaient être majorées en cas de polymorphisme rs895819 du gène *MIR27A* codant pour miR-27a (64). L'approche combinée de « génotypage de *DPYD* et de phénotypage de la DPD » ne semble pas avoir de valeur ajoutée par rapport au phénotypage seul qui a une valeur prédictive de plus de 90 % et qui est désormais la technique de référence pour le dépistage des

déficits en DPD (63). Le phénotypage doit se faire pas une mesure de l'uracilémie car performante pour identifier les patients déficitaires partiels ou complets, complétée en cas de doute par la mesure du ratio UH2/U mais dont les valeurs seuils sont hétérogènes d'un laboratoire à l'autre et la technique de mesure utilisée (HLPC-UV) peu fiable (63).

Enfin, les variants alléliques de l'*allèle* 28 du gène codant pour l'UGT1A1 ne sont pas les seuls associés à un risque accru de neutropénie sévère à l'irinotécan. Les variants de l'*allèle* 37 ou de l'*allèle* 6 exposent également à ce risque (19, 65). Les variants de l'*allèle* 6 sont principalement retrouvés chez les asiatiques (19). Un génotypage de l'UGT1A1 adapté à l'éthnie pourrait permettre de diminuer ce risque (66). Le génotypage de l'UGT1A1 ne suffit pas à prévenir toutes les toxicités induites par l'irinotécan. Tejpar *et al.* ont démontré que certains éléments de pratique clinique (tels que l'âge, le PS et le sexe) étaient plus à même de prédire la toxicité digestive de l'irinotécan que le génotypage de l'UGT1A1 (55).

Ces 2 dernières limites sont renforcée par notre taux d'adaptation secondaire de doses pour toxicité qui reste identique à celui décrit en l'absence de stratégie combinée (2,11).

Conclusion

La stratégie combinée de recherche systématique d'un déficit en DPD avec génotypage de l'UGT1A1*28, d'adaptation initiale des doses de FOLFIRINOX au profil du patient et de prescription de GCSF en prophylaxie primaire améliore de façon très nette la tolérance hématologique du schéma FOLFIRINOX. Cette stratégie combinée limite également les toxicités digestives et ne semble pas impacter sur l'efficacité du traitement.

Il pourrait être intéressant de mener une étude prospective démontrant qu'il n'y a pas plus de toxicité hématologique sévère sous FOLFIRINOX à doses adaptées à la stratégie

« combinée » qu'à doses adaptées à la stratégie de « recherche d'un déficit en DPD avec recours systématique à un GCSF en prophylaxie primaire ».

Références

1. Souglakos J, Mavroudis D, Kakolyris S, Kourousis C, Vardakis N, Androulakis N, et al. Triplet combination with irinotecan plus oxaliplatin plus continuous-infusion fluorouracil and leucovorin as first-line treatment in metastatic colorectal cancer: a multicenter phase II trial. *J Clin Oncol*. 1 juin 2002;20(11):2651- 7.
2. 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 Chemotherapy and Pharmacology*. juill 2008;62(2):195- 201.
3. Conroy T, Desseigne F, Ychou M, Bouché O, Guimbaud R, Bécouarn Y, et al. FOLFIRINOX versus Gemcitabine for Metastatic Pancreatic Cancer. *New England Journal of Medicine*. 12 mai 2011;364(19):1817- 25.
4. Pietrasz D, Marthey L, Wagner M, Blanc J-F, 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 Suppl 3:S1196-1205.
5. Choi JG, Nipp RD, Tramontano A, Ali A, Zhan T, Pandharipande P, et al. Neoadjuvant FOLFIRINOX for Patients with Borderline Resectable or Locally Advanced Pancreatic Cancer: Results of a Decision Analysis. *Oncologist*. 17 déc 2018;
6. Falvella FS, Cheli S, Martinetti A, Mazzali C, Iacovelli R, Maggi C, et al. DPD and UGT1A1 deficiency in colorectal cancer patients receiving triplet chemotherapy with fluoropyrimidines, oxaliplatin and irinotecan: Pharmacogenetics for triplet chemotherapy. *British Journal of Clinical Pharmacology*. sept 2015;80(3):581- 8.
7. FFCD-Protocole FOLFIRINOX.
8. Thierry Lecomte, Pierre Laurent-Puig, Marie-Anne Lorient. Pharmacogénétique en hépatogastroentérologie. *Hépatogastro*. août 2006;vol.13(n°4).
9. Phelip JM, Benhaim L, Bouché O, Christou N, Desolneux G, Dupré A, Léonard D, Michel P, Penna C, Rousseaux B, Tougeron D, Tournigand C. «Cancer colorectal métastatique». *Thésaurus National de Cancérologie Digestive*. In Janvier 2019.
10. Neuzillet C, Bachet JB, Bauguion L, Colson Durand L, Conroy T, Dahan L, Gaujoux S, Gilibert M, Huguet F, Marthey L, Meilleroux J, de Mestier L, Napoléon B, Portales F, Sa Cunha A, Schwarz L, Taïeb J, Chibaudel B, Bouché O, Williet N, Hammel P. «Cancer du pancréas». *Thésaurus National de Cancérologie Digestive*. In 2018.
11. Calvo E, Cortés J, Rodríguez J, Fernández-Hidalgo O, Rebollo J, Martín-Algarra S, et al. Irinotecan, oxaliplatin, and 5-fluorouracil/leucovorin combination chemotherapy in advanced colorectal carcinoma: a phase II study. *Clin Colorectal Cancer*. août 2002;2(2):104- 10.
12. Conroy T, Gavaille C, Samalin E, Ychou M, Ducreux M. The role of the FOLFIRINOX regimen for advanced pancreatic cancer. *Curr Oncol Rep*. avr 2013;15(2):182- 9.

13. Lambert A, Jarlier M, Gourgou Bourgade S, Conroy T. Response to FOLFIRINOX by gender in patients with metastatic pancreatic cancer: Results from the PRODIGE 4/ ACCORD 11 randomized trial. Abdollahi A, éditeur. PLOS ONE. 20 sept 2017;12(9):e0183288.
14. Ychou M, Rivoire M, Thezenas S, Quenet F, Delpero J-R, Rebischung C, et al. A randomized phase II trial of three intensified chemotherapy regimens in first-line treatment of colorectal cancer patients with initially unresectable or not optimally resectable liver metastases. The METHEP trial. *Ann Surg Oncol*. déc 2013;20(13):4289- 97.
15. Weycker D, Li X, Edelsberg J, Barron R, Kartashov A, Xu H, et al. Risk of febrile neutropenia in patients receiving emerging chemotherapy regimens. *Support Care Cancer*. déc 2014;22(12):3275- 85.
16. Lu C-Y, Huang C-W, Hu H-M, Tsai H-L, Huang C-M, Yu F-J, et al. Prognostic advantage of irinotecan dose escalation according to uridine diphosphate glucuronosyltransferase 1A1 (UGT1A1) genotyping in patients with metastatic colorectal cancer treated with bevacizumab combined with 5-fluorouracil/leucovorin with irinotecan in a first-line setting. *Transl Res*. août 2014;164(2):169- 76.
17. Liu X-H, Lu J, Duan W, Dai Z-M, Wang M, Lin S, et al. Predictive Value of UGT1A1*28 Polymorphism In Irinotecan-based Chemotherapy. *J Cancer*. 2017;8(4):691- 703.
18. Pierre Laurent-Puig, Thierry Lecomte, Marie-Anne Lorient, Valérie Boige, Helene Blons. Chapitre 3.
19. Miyata Y, Touyama T, Kusumi T, Morita Y, Mizunuma N, Taniguchi F, et al. UDP-glucuronosyltransferase 1A1*6 and *28 polymorphisms as indicators of initial dose level of irinotecan to reduce risk of neutropenia in patients receiving FOLFIRI for colorectal cancer. *Int J Clin Oncol*. 2016;21(4):696- 703.
20. Xu J-M, Wang Y, Ge F-J, Lin L, Liu Z-Y, Sharma MR. Severe irinotecan-induced toxicity in a patient with UGT1A1 28 and UGT1A1 6 polymorphisms. *World J Gastroenterol*. 28 juin 2013;19(24):3899- 903.
21. McWilliams RR, Foster NR, Mahoney MR, Smyrk TC, Murray JA, Ames MM, et al. North Central Cancer Treatment Group N0543 (Alliance): A phase 2 trial of pharmacogenetic-based dosing of irinotecan, oxaliplatin, and capecitabine as first-line therapy for patients with advanced small bowel adenocarcinoma. *Cancer*. 15 sept 2017;123(18):3494- 501.
22. Dluzen D, Sun D, Salzberg A, Jones N, T Bushey R, Robertson G, et al. Regulation of UDP-Glucuronosyltransferase 1A1 Expression and Activity by MicroRNA 491-3p. Vol. 348. 2014. 465 p.
23. Innocenti F, Schilsky RL, Ramírez J, Janisch L, Undevia S, House LK, et al. Dose-finding and pharmacokinetic study to optimize the dosing of irinotecan according to the UGT1A1 genotype of patients with cancer. *J Clin Oncol*. 1 août 2014;32(22):2328- 34.
24. Sharma MR, Joshi SS, Karrison TG, Allen K, Suh G, Marsh R, et al. A UGT1A1 genotype-guided dosing study of modified FOLFIRINOX in previously untreated patients with advanced gastrointestinal malignancies. *Cancer*. 15 mai 2019;125(10):1629- 36.
25. Lorient M-A, 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. *Bulletin du Cancer*. avr 2018;105(4):397- 407.

26. Henricks LM, Opdam FL, Beijnen JH, Cats A, Schellens JHM. DPYD genotype-guided dose individualization to improve patient safety of fluoropyrimidine therapy: call for a drug label update. *Annals of Oncology*. 1 déc 2017;28(12):2915- 22.
27. Boisdrion-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*. févr 2017;44(1):13- 23.
28. Aparicio T, Ducreux M, Chaussade S. [5-fluorouracil: metabolism and current indications in digestive cancer treatment]. *Gastroenterol Clin Biol*. janv 2002;26(1):38- 47.
29. Ciccolini J. DPD deficiency in patients treated with fluorouracil. *Lancet Oncol*. déc 2015;16(16):1574- 6.
30. 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*. déc 2015;16(16):1639- 50.
31. Henricks LM, Lunenburg CATC, 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.
32. Picard N, Boyer J-C, Etienne-Grimaldi M-C, Barin-Le Guellec C, Thomas F, Lorient M-A, et al. Pharmacogenetics-based personalized therapy: Levels of evidence and recommendations from the French Network of Pharmacogenetics (RNPgX). *Thérapie*. avr 2017;72(2):185- 92.
33. 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*. janv 2016;81(1):124- 30.
34. Etienne-Grimaldi M-C, Boyer J-C, 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.
35. 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*. 1 févr 2015;136(3):730- 9.
36. 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. *J Clin Oncol*. 1 mai 2007;25(13):1670- 6.
37. Loupakis F, Cremolini C, Masi G, Lonardi S, Zagonel V, Salvatore L, et al. Initial therapy with FOLFOXIRI and bevacizumab for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med*. 23 oct 2014;371(17):1609- 18.

38. Cremolini C, Del Re M, Antoniotti C, Lonardi S, Bergamo F, Loupakis F, et al. DPYD and UGT1A1 genotyping to predict adverse events during first-line FOLFIRI or FOLFOXIRI plus bevacizumab in metastatic colorectal cancer. *Oncotarget*. 30 janv 2018;9(8):7859-66.
39. Prado CMM, Lieffers JR, McCargar LJ, Reiman T, Sawyer MB, Martin L, et al. Prevalence and clinical implications of sarcopenic obesity in patients with solid tumours of the respiratory and gastrointestinal tracts: a population-based study. *Lancet Oncol*. juill 2008;9(7):629-35.
40. Pamoukdjian F. Sarcopénie et cancer. 2017.
41. Choi Y, Oh D-Y, Kim T-Y, Lee K-H, Han S-W, Im S-A, et al. Skeletal Muscle Depletion Predicts the Prognosis of Patients with Advanced Pancreatic Cancer Undergoing Palliative Chemotherapy, Independent of Body Mass Index. *PLoS ONE*. 2015;10(10):e0139749.
42. Kurita Y, Kobayashi N, Tokuhisa M, Goto A, Kubota K, Endo I, et al. Sarcopenia is a reliable prognostic factor in patients with advanced pancreatic cancer receiving FOLFIRINOX chemotherapy. *Pancreatology*. 10 nov 2018;
43. Antoun S, Borget I, Lanoy E. Impact of sarcopenia on the prognosis and treatment toxicities in patients diagnosed with cancer. *Curr Opin Support Palliat Care*. déc 2013;7(4):383-9.
44. Andreyev HJ, Norman AR, Oates J, Cunningham D. Why do patients with weight loss have a worse outcome when undergoing chemotherapy for gastrointestinal malignancies? *Eur J Cancer*. mars 1998;34(4):503-9.
45. Veasey Rodrigues H, Baracos VE, Wheler JJ, Parsons HA, Hong DS, Naing A, et al. Body composition and survival in the early clinical trials setting. *Eur J Cancer*. oct 2013;49(15):3068-75.
46. Tan BHL, Birdsell LA, Martin L, Baracos VE, Fearon KCH. Sarcopenia in an overweight or obese patient is an adverse prognostic factor in pancreatic cancer. *Clin Cancer Res*. 15 nov 2009;15(22):6973-9.
47. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis*. 1987;40(5):373-83.
48. Extermann M. Measuring comorbidity in older cancer patients. *Eur J Cancer*. mars 2000;36(4):453-71.
49. Sarfati D, Hill S, Blakely T, Robson B, Purdie G, Dennett E, et al. The effect of comorbidity on the use of adjuvant chemotherapy and survival from colon cancer: a retrospective cohort study. *BMC Cancer*. 20 avr 2009;9:116.
50. Aparicio T, Desramé J, Lecomte T, Mitry E, Belloc J, Etienney I, et al. Oxaliplatin- or irinotecan-based chemotherapy for metastatic colorectal cancer in the elderly. *Br J Cancer*. 20 oct 2003;89(8):1439-44.
51. Walter F, Böckle D, Schmidt-Hegemann N-S, Köpple R, Gerum S, Boeck S, et al. Clinical outcome of elderly patients (≥ 70 years) with esophageal cancer undergoing definitive or neoadjuvant radio(chemo)therapy: a retrospective single center analysis. *Radiat Oncol*. 16 mai 2018;13(1):93.

52. Zauderer M, Patil S, Hurria A. Feasibility and toxicity of dose-dense adjuvant chemotherapy in older women with breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* sept 2009;117(1):205- 10.
53. Lyman GH, Abella E, Pettengell R. Risk factors for febrile neutropenia among patients with cancer receiving chemotherapy: A systematic review. *Crit Rev Oncol Hematol.* juin 2014;90(3):190- 9.
54. Liu X, Cheng D, Kuang Q, Liu G, Xu W. Association of UGT1A1*28 polymorphisms with irinotecan-induced toxicities in colorectal cancer: a meta-analysis in Caucasians. *Pharmacogenomics J.* avr 2014;14(2):120- 9.
55. Tejpar S, Yan P, Piessevaux H, Dietrich D, Brauchli P, Klingbiel D, et al. Clinical and pharmacogenetic determinants of 5-fluorouracyl/leucovorin/irinotecan toxicity: Results of the PETACC-3 trial. *Eur J Cancer.* 14 juin 2018;99:66- 77.
56. Roncato R, Cecchin E, Montico M, De Mattia E, Giodini L, Buonadonna A, et al. Cost Evaluation of Irinotecan-Related Toxicities Associated With the UGT1A1*28 Patient Genotype. *Clin Pharmacol Ther.* 11 janv 2017;
57. Boisdrion-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.* 8 mai 2007;249(2):271- 82.
58. Qi F, Zheng Z, Yan Q, Liu J, Chen Y, Zhang G. Comparisons of Efficacy, Safety, and Cost of Chemotherapy Regimens FOLFOX4 and FOLFIRINOX in Rectal Cancer: A Randomized, Multicenter Study. *Med Sci Monit.* 3 avr 2018;24:1970- 9.
59. Ulusakarya A, Teyar N, Karaboué A, Haydar M, Krimi S, Biondani P, et al. Patient-tailored FOLFIRINOX as first line treatment of patients with advanced pancreatic adenocarcinoma. *Medicine (Baltimore).* avr 2019;98(16):e15341.
60. 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.* 20 janv 2016;34(3):227- 34.
61. Mercier C, Brunet C, Yang C et al. Pharmacoeconomic study in head and neck cancer patients: Impact of prospective DPD deficiency screening with 5-fluorouracil (5-FU) dose tailoring on toxicities-related costs. *J Clin Oncol.* 20 mai 2009;(15_suppl 6515-6515).
62. 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.
63. INCa, HAS. Recommandations et référentiels-Recherche de déficit en dihydropyrimidine déshydrogénase en vue de prévenir certaines toxicités sévères survenant sous traitement comportant des fluoropyrimidines. déc 2018.
64. Amstutz U, Offer SM, Sistonen J, Joerger M, Diasio RB, Largiadèr CR. Polymorphisms in MIR27A Associated with Early-Onset Toxicity in Fluoropyrimidine-Based Chemotherapy. *Clin Cancer Res.* 1 mai 2015;21(9):2038- 44.

65. Riera P, Salazar J, Virgili AC, Tobeña M, Sebio A, Gallano P, et al. Relevance of CYP3A4*20, UGT1A1*37 and UGT1A1*28 variants in irinotecan-induced severe toxicity. *Br J Clin Pharmacol*. juin 2018;84(6):1389- 92.
66. Liu D, Li J, Gao J, Li Y, Yang R, Shen L. Examination of multiple UGT1A and DPYD polymorphisms has limited ability to predict the toxicity and efficacy of metastatic colorectal cancer treated with irinotecan-based chemotherapy: a retrospective analysis. *BMC Cancer* [Internet]. déc 2017

Vu, le Directeur de Thèse

Pr Thierry LECOMTE

A handwritten signature in black ink, appearing to be 'Thierry Lecomte', written in a cursive style.

**Vu, le Doyen
De la Faculté de Médecine de Tours
Tours, le**

CHARLÈS Anna

70 pages – 15 tableaux – 12 figures

Résumé :

Titre : Optimisation de la tolérance du schéma FOLFIRINOX par la recherche d'un déficit en DPD et du génotypage de l'UGT1A1.

Résumé

Introduction : La tri-chimiothérapie par fluoropyrimidines, oxaliplatine et irinotecan selon le schéma FOLFIRINOX est un traitement de premier plan dans le cancer colorectal ou pancréatique. La recherche d'un déficit en DPD (par phénotypage et génotypage) et le génotypage de l'UGT1A1 influencent la toxicité du 5-FU et de l'irinotecan. Le but de cette étude était d'évaluer leur impact sur la tolérance du FOLFIRINOX.

Méthode : Dans le cadre de cette étude rétrospective monocentrique, les patients consécutifs ayant reçu au moins une cure de FOLFIRINOX entre 2010 et 2018 ont été inclus. Les polymorphismes nucléotidiques (SNPs) des gènes codant la DPD et l'UGT1A1 étaient déterminés par PCR en temps réel (85T>C, 1679T>G, IVS14G>A, 2846A>T pour le gène *DPYD* et les variants de l'allèle 28 pour le gène codant UGT1A1) et le phénotypage de la DPD par mesure de l'uracilémie en HPLC. Les réductions de doses initiales de 5-FU et d'irinotecan étaient adaptées au profil du patient (génotype de l'UGT1A1, déficit en DPD, âge, comorbidités...). Toutes les toxicités avec leur grade et leur cure de survenue ainsi que les adaptations secondaires de doses ont été recueillies.

Résultats : Cent onze patients ont été inclus, d'âge médian de 61 ans. Le pourcentage de patients traités pour un cancer du pancréas palliatif en première ligne de traitement était de 67% (n=74). Quatre (3,5%) avaient un déficit en DPD et onze (10%) avaient un génotype homozygote UGT1A1*28. Un patient avait les deux à la fois. Un GCSF était prescrit en prophylaxie primaire chez 82% des patients (n=91) et une adaptation des doses de chimiothérapie était réalisée chez 37 % des patients à l'initiation du traitement. Le taux de toxicités de grade ≥ 3 était de 60 %. Le taux de neutropénie de grade ≥ 3 était de 13 %. Parmi les 14 patients avec un déficit en DPD et/ou un génotype homozygote UGT1A1*28, 9 ont présenté une toxicité sévère. Seule une lymphopénie $<1000/mm^3$ était significativement associée à des toxicités hématologiques de grade ≥ 3 en analyse univariée mais pas en analyse multivariée. Les médianes de survie globale et sans progression chez les patients traités en première ligne métastatique pour un cancer du pancréas étaient respectivement de 14 et 8 mois.

Conclusion : La recherche d'un déficit en DPD, le génotypage de l'UGT1A1 et le recours à un GCSF en prophylaxie primaire limitent de façon très nette le risque de toxicité hématologique sévère des patients traités par FOLFIRINOX.

Mots clefs : FOLFIRINOX, déficit en DPD, génotype homozygote UGT1A1*28, neutropénie sévère, toxicités sévères, personnalisation des doses.

Jury :

Président du Jury :	Professeur Claude LINASSIER
Directeur de thèse :	Professeur Thierry LECOMTE
Membres du Jury :	Professeur Driffa MOUSSATA Docteur Chantal BARIN-LE GUELLEC Docteur Morgane CAULET

Date de soutenance : 01/07/2019