

Année 2022-2023

N°

## Thèse

Pour le

**DOCTORAT EN MEDECINE**

Diplôme d'État

par

**Diane CHAVIGNIER**

Né(e) 23/11/1995 à Chambray-lès-Tours (37)

---

**EFFICACITE ET TOXICITE DU 5-FU EN FONCTION DU  
PHENOTYPAGE DPD EN PREMIERE LIGNE METASTATIQUE DANS  
LES CANCERS COLORECTAUX ET PANCREATIQUES**

---

Présentée et soutenue publiquement le **14 septembre** date devant un jury  
composé de :

Président du Jury : Professeur Claude LINASSIER, Oncologie Médicale, Faculté de Médecine -  
Tours

Membres du Jury :

Professeur Thierry LECOMTE, Hépatogastroentérologie et Cancérologie Digestive, Faculté de  
Médecine – Tours

Docteur Romain CHAUTARD, Hépatogastroentérologie et Cancérologie Digestive, Faculté de  
Médecine – Tours

Docteur Clarisse DESGRANGE, Hépatogastroentérologie et Cancérologie Digestive, Tours

Docteur Bérangère NARCISO, Oncologie Médicale, Faculté de Médecine -Tours

**Directeur de thèse : Professeur Thierry LECOMTE, Hépatogastroentérologie et Cancérologie  
Digestive, Faculté de Médecine – Tours**

## **Résumé :**

**Introduction :** Le 5-Fluorouracile (5-FU) est indiqué dans le traitement des cancers les plus répandus notamment les cancers digestifs. L'évaluation de l'activité de la dihydropyrimidine déshydrogénase (DPD) au moyen d'un phénotypage basé sur le dosage de l'uracilémie est recommandée avant chaque prescription de 5FU. Il a été montré que des réductions de doses de 5-FU, chez des patients déficitaires en DPD, n'entraînaient pas de diminution de l'efficacité du 5-FU. Il n'existe pas ou peu de données concernant les effets des chimiothérapies à base de 5-FU chez les patients avec une activité élevée de la DPD. L'objectif de l'étude est d'évaluer les effets des chimiothérapies à base de 5-FU en fonction de l'activité du DPD chez les patients avec un adénocarcinome pancréatique ou un adénocarcinome colorectal métastatique.

**Matériels et méthodes :** Il s'agit d'une étude observationnelle, rétrospective et monocentrique. Elle a inclus les patients pris en charge pour un adénocarcinome pancréatique ou colorectal métastatique traités en 1<sup>ère</sup> ligne par un schéma de chimiothérapie à base de 5FU et ayant un phénotypage de la DPD d'octobre 2012 à mai 2020. Les patients ont été séparés en deux groupes selon le 1<sup>er</sup> quartile de l'uracilémie de l'échantillon soit 7,8ng/ml. Le groupe cas correspondant au 1<sup>er</sup> quartile et le groupe témoin correspondant au 2<sup>ème</sup>, 3<sup>ème</sup> et 4<sup>ème</sup> quartile. Nous avons évalué la survie sans progression en 1<sup>ère</sup> ligne métastatique et la tolérance de la chimiothérapie.

**Résultats :** Nous avons inclus 181 cancers colorectaux et 119 cancers du pancréas avec un âge moyen de 65,7 ans et de 62,3 ans respectivement. Dans le sous-groupe cancer pancréatique, la survie était de 4,7 mois pour le groupe cas versus 4,7 mois pour le groupe témoin. Dans le sous-groupe cancer colorectal, la survie était de 6,8 mois pour les cas versus 8,4 mois pour les témoins. La toxicité était similaire entre les cas et les témoins hormis pour la toxicité cutanée de grade 1-2 significativement plus important pour le groupe témoin de 24,9% versus 13,3% pour le groupe cas.

**Conclusion :** Nous n'avons pas mis en évidence de différence d'effet de la chimiothérapie à base de 5-FU chez les patients traités pour un cancer colorectal ou pancréatique avec une activité élevée en DPD comparativement à ceux avec une activité « normale ». Ces résultats nécessitent d'être confirmés par une étude prospective.

**Mots clés :** phénotypage, dihydropyrimidine déshydrogénase, uracilémie, dihydrouracilémie, 5-Fluorouracile, métastatique, chimiothérapie

# **Efficacy and toxicity of 5FU as a function of DPD phenotyping in first-line metastatic colorectal and pancreatic cancers**

## **Abstract**

**Introduction:** 5-Fluorouracil (5-FU) is indicated for the treatment of the most common cancers, notably digestive cancers. Assessment of dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD) activity by means of phenotyping based on uracilemia measurement is recommended before each prescription of 5-FU. It has been shown that dose reductions of 5-FU in DPD-deficient patients do not reduce the efficacy of 5-FU. Little or no data are available on the effects of 5-FU-based chemotherapies in patients with high DPD activity. The aim of this study was to evaluate the effects of 5-FU-based chemotherapies according to DPD activity in patients with metastatic pancreatic adenocarcinoma or colorectal adenocarcinoma.

**Materials and methods:** The study was observational, retrospective and monocentric. It included patients managed for metastatic pancreatic or colorectal adenocarcinoma treated in 1st line with a 5FU-based chemotherapy regimen and with DPD phenotyping from October 2012 to May 2020. Patients were separated into two groups according to the 1st quartile of sample uracilemia, i.e. 7.8ng/ml. The case group corresponding to the 1st quartile and the control group corresponding to the 2nd, 3rd and 4th quartiles. We evaluated progression-free survival in 1st-line metastatic disease and the tolerability of chemotherapy.

**Results:** We included 181 colorectal and 119 pancreatic cancers with a mean age of 65.7 and 62.3 years respectively. In the pancreatic cancer subgroup, survival was 4.7 months for the case group versus 4.7 months for the control group. In the colorectal cancer subgroup, survival was 6.8 months for cases versus 8.4 months for controls. Toxicity was similar between the case and control groups, except for grade 1-2 cutaneous toxicity, which was significantly higher in the control group (24.9% versus 13.3% in the case group).

**Conclusion:** We found no difference in the effect of 5-FU-based chemotherapy in patients treated for colorectal or pancreatic cancer with high DPD activity compared with those with "normal" activity. These results need to be confirmed by a prospective study.

**Keywords:** phenotyping, dihydropyrimidine dehydrogenase, uracilemia, dihydrouracilemia, 5-Fluorouracil, metastatic, chemotherapy

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 Theodora BEJAN-ANGOULVANT, *Moyens – relations avec l'Université*  
Pr Clarisse DIBAO-DINA, *Médecine générale*  
Pr François MAILLOT, *Formation Médicale Continue*  
Pr Patrick VOURC'H, *Recherche*

**RESPONSABLE ADMINISTRATIVE**

Mme Carole ACCOLAS

\*\*\*\*\*

**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 Gilles BODY  
Pr Philippe COLOMBAT  
Pr Etienne DANQUECHIN-DORVAL  
Pr Luc FAVARD  
Pr Bernard FOUQUET  
Pr Yves GRUEL  
Pr Gérard LORETTE  
Pr Loïc VAILLANT

**PROFESSEURS HONORAIRES**

P. ANTHONIOZ – P. ARBEILLE – A. AUDURIER – A. AUTRET – C. BARTHELEMY – J.L. BAULIEU – C. BERGER – JC. BESNARD – P. BEUTTER – C. BONNARD – P. BONNET – P. BOUGNOUX – P. BURDIN – L. CASTELLANI – J. CHANDENIER – A. CHANTEPIE – B. CHARBONNIER – P. CHOUTET – T. CONSTANS – C. COUET – L. DE LA LANDE DE CALAN – P. DUMONT – J.P. FAUCHIER – F. FETISSOF – J. FUSCIARDI – P. GAILLARD – G. GINIES – D. GOGA – A. GOUDEAU – J.L. GUILMOT – O. HAILLOT – N. HUTEN – M. JAN – J.P. LAMAGNERE – F. LAMISSE – Y. LANSON – O. LE FLOCH – Y. LEBRANCHU – E. LECA – P. LECOMTE – AM. LEHR-DRYLEWICZ – E. LEMARIE – G. LEROY – M. MARCHAND – C. MAURAGE – C. MERCIER – J. MOLINE – C. MORAINÉ – J.P. MUH – J. MURAT – H. NIVET – D. PERROTIN – L. POURCELOT – R. QUENTIN – P. RAYNAUD – D. RICHARD-LENOBLE – A. ROBIER – J.C. ROLLAND – P. ROSSET – D. ROYERE – A. SAINDELLE – E. SALIBA – J.J. SANTINI – D. SAUVAGE – D. SIRINELLI – J. WEILL



## PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

---

ANDRES Christian.....	Biochimie et biologie moléculaire
ANGOULVANT Denis .....	Cardiologie
APETOH Lionel.....	Immunologie
AUPART Michel.....	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
BABUTY Dominique .....	Cardiologie
BACLE Guillaume.....	Chirurgie orthopédique et traumatologique
BAKHOS David.....	Oto-rhino-laryngologie
BALLON Nicolas .....	Psychiatrie ; addictologie
BARBIER François.....	Médecine intensive et réanimation
BARILLOT Isabelle .....	Cancérologie ; radiothérapie
BARON Christophe .....	Immunologie
BEJAN-ANGOULVANT Théodora .....	Pharmacologie clinique
BERHOUEZ Julien.....	Chirurgie orthopédique et traumatologique
BERNARD Anne .....	Cardiologie
BERNARD Louis .....	Maladies infectieuses et maladies tropicales
BLANCHARD-LAUMONNIER Emmanuelle .....	Biologie cellulaire
BLASCO Hélène.....	Biochimie et biologie moléculaire
BONNET-BRILHAULT Frédérique .....	Physiologie
BOURGUIGNON Thierry .....	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
BRILHAULT Jean .....	Chirurgie orthopédique et traumatologique
BRUNEREAU Laurent.....	Radiologie et imagerie médicale
BRUYERE Franck.....	Urologie
BUCHLER Matthias.....	Néphrologie
CAILLE Agnès .....	Biostat., informatique médical et technologies de communication
CALAIS Gilles.....	Cancérologie, radiothérapie
CAMUS Vincent.....	Psychiatrie d'adultes
CORCIA Philippe.....	Neurologie
COTTIER Jean-Philippe .....	Radiologie et imagerie médicale
DEQUIN Pierre-François.....	Thérapeutique
DESMIDT Thomas.....	Psychiatrie
DESOUBEUX Guillaume.....	Parasitologie et mycologie
DESTRIEUX Christophe .....	Anatomie
DI GUISTO Caroline.....	Gynécologie obstétrique
DIOT Patrice.....	Pneumologie
DU BOUEXIC de PINIEUX Gonzague .....	Anatomie & cytologie pathologiques
DUCLUZEAU Pierre-Henri.....	Endocrinologie, diabétologie, et nutrition
EHRMANN Stephan.....	Médecine intensive – réanimation
EL HAGE Wissam.....	Psychiatrie adultes
ELKRIEF Laure.....	Hépatologie – gastroentérologie
ESPITALIER Fabien.....	Anesthésiologie et réanimation, médecine d'urgence
FAUCHIER Laurent .....	Cardiologie
FOUGERE Bertrand.....	Gériatrie
FRANCOIS Patrick.....	Neurochirurgie
FROMONT-HANKARD Gaëlle .....	Anatomie & cytologie pathologiques
GATAULT Philippe.....	Néphrologie
GAUDY-GRAFFIN Catherine.....	Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
GOUPILLE Philippe .....	Rhumatologie
GUERIF Fabrice.....	Biologie et médecine du développement et de la reproduction
GUILLON Antoine.....	Médecine intensive – réanimation
GUILLON-GRAMMATICO Leslie.....	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
GUYETANT Serge.....	Anatomie et cytologie pathologiques
GYAN Emmanuel.....	Hématologie, transfusion
HALIMI Jean-Michel.....	Thérapeutique
HANKARD Régis.....	Pédiatrie
HERAULT Olivier .....	Hématologie, transfusion
HERBRETEAU Denis .....	Radiologie et imagerie médicale
HOURIOUX Christophe.....	Biologie cellulaire
IVANES Fabrice .....	Physiologie
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



LEGRAS Antoine.....	Chirurgie thoracique
LESCANNE Emmanuel.....	Oto-rhino-laryngologie
LEVESQUE Éric.....	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale, médecine d'urgence
LINASSIER Claude .....	Cancérologie, radiothérapie
MACHET Laurent .....	Dermato-vénérologie
MAILLOT François .....	Médecine interne
MARCHAND-ADAM Sylvain .....	Pneumologie
MARRET Henri .....	Gynécologie-obstétrique
MARUANI Annabel.....	Dermatologie-vénérologie
MEREGHETTI Laurent.....	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
MITANCHEZ Delphine .....	Pédiatrie
MOREL Baptiste.....	Radiologie pédiatrique
MORINIERE Sylvain.....	Oto-rhino-laryngologie
MOUSSATA Driffa .....	Gastro-entérologie
MULLEMAN Denis.....	Rhumatologie
ODENT Thierry.....	Chirurgie infantile
OUAISSI Mehdi .....	Chirurgie digestive
OULDAMER Lobna.....	Gynécologie-obstétrique
PAINTAUD Gilles .....	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
PATAT Frédéric .....	Biophysique et médecine nucléaire
PERROTIN Franck.....	Gynécologie-obstétrique
PISELLA Pierre-Jean.....	Ophthalmologie
PLANTIER Laurent.....	Physiologie
REMERAND Francis .....	Anesthésiologie et réanimation, médecine d'urgence
ROINGEARD Philippe.....	Biologie cellulaire
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
SAUTENET-BIGOT Bénédicte .....	Thérapeutique
THOMAS-CASTELNAU Pierre .....	Pédiatrie
TOUTAIN Annick.....	Génétique
VELUT Stéphane.....	Anatomie
VOURC'H Patrick.....	Biochimie et biologie moléculaire
WATIER Hervé .....	Immunologie
ZEMMOURA Ilyess .....	Neurochirurgie

## **PROFESSEUR DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE**

---

DIBAO-DINA Clarisse  
LEBEAU Jean-Pierre

## **PROFESSEURS ASSOCIES**

---

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

## **PROFESSEUR CERTIFIE DU 2<sup>ND</sup> DEGRE**

---

MC CARTHY Catherine.....Anglais



## **MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS**

---

AUDEMARD-VERGER Alexandra .....	Médecine interne
BISSON Arnaud .....	Cardiologie (CHRO)
BRUNAUT Paul .....	Psychiatrie d'adultes, addictologie
CARVAJAL-ALLEGRIA Guillermo .....	Rhumatologie (au 01/10/2021)
CLEMENTY Nicolas .....	Cardiologie
DOMELIER Anne-Sophie .....	Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
DUFOUR Diane .....	Biophysique et médecine nucléaire
FOUQUET-BERGEMER Anne-Marie.....	Anatomie et cytologie pathologiques
GARGOT Thomas .....	Physiologie
GOUILLEUX Valérie.....	Immunologie
HOARAU Cyrille .....	Immunologie
KERVAREC Thibault .....	Anatomie et cytologie pathologiques
LE GUELLEC Chantal.....	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
LEDUCQ Sophie .....	Dermatologie
LEFORT Bruno .....	Pédiatrie
LEJEUNE Julien .....	Hématologie, transfusion
LEMAIGNEN Adrien .....	Maladies infectieuses
MACHET Marie-Christine .....	Anatomie et cytologie pathologiques
MOUMNEH Thomas .....	Médecine d'urgence
PARE Arnaud.....	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
PIVER Éric.....	Biochimie et biologie moléculaire
ROUMY Jérôme .....	Biophysique et médecine nucléaire
STANDLEY-MIQUELESTORENA Elodie .....	Anatomie et cytologie pathologiques
STEFIC Karl .....	Bactériologie
TERNANT David.....	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
VAYNE Caroline .....	Hématologie, transfusion
VUILLAUME-WINTER Marie-Laure.....	Génétique

## **MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES**

---

AGUILLON-HERNANDEZ Nadia.....	Neurosciences
NICOGLU Antonine .....	Philosophie – histoire des sciences et des techniques
PATIENT Romuald.....	Biologie cellulaire
RENOUX-JACQUET Cécile .....	Médecine Générale

## **MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES**

---

AUMARECHAL Alain .....	Médecine Générale
BARBEAU Ludivine.....	Médecine Générale
CHAMANT Christelle .....	Médecine Générale
ETTORI-AJASSE Isabelle.....	Médecine Générale
LAMARRE Valérie .....	Médecine Générale
LE GALLOU Laurence .....	Médecine Générale
PAUTRAT Maxime .....	Médecine Générale
RUIZ Christophe.....	Médecine Générale
SAMKO Boris.....	Médecine Générale



## CHERCHEURS INSERM - CNRS - INRAE

---

BECKER Jérôme.....Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253  
BOUAKAZ Ayache .....Directeur de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253  
BOUTIN Hervé.....Directeur de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253  
BRIARD Benoit.....Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100  
CHALON Sylvie .....Directrice de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253  
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 Inrae – UMR Inrae 1282  
GOMOT Marie.....Chargée de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253  
GOUILLEUX Fabrice .....Directeur de Recherche CNRS – EA 7501 - ERL CNRS 7001  
GUEGUINOU Maxime.....Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1069  
HEUZE-VOURCH Nathalie.....Directrice de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100  
KORKMAZ Brice.....Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100  
LATINUS Marianne.....Chargée de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253  
LAUMONNIER Frédéric .....Directeur de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253  
LE MERRER Julie .....Directrice de Recherche CNRS – UMR Inserm 1253  
MAMMANO Fabrizio.....Directeur de Recherche Inserm – UMR Inserm 1259  
MEUNIER Jean-Christophe .....Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1259  
PAGET Christophe .....Directeur de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100  
RAOUL William .....Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1069  
SECHER Thomas.....Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100  
SI TAHAR Mustapha.....Directeur de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100  
SUREAU Camille .....Directrice de Recherche émérite CNRS – UMR Inserm 1259  
TANTI Arnaud .....Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253  
WARDAK Claire.....Chargée de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253

## CHARGES D'ENSEIGNEMENT

---

### *Pour l'éthique médicale*

BIRMELE Béatrice.....Praticien Hospitalier

### *Pour la médecine manuelle et l'ostéopathie médicale*

LAMANDE Marc .....Praticien Hospitalier

### *Pour l'orthophonie*

BATAILLE Magalie.....Orthophoniste  
CLOUTOUR Nathalie.....Orthophoniste  
CORBINEAU Mathilde.....Orthophoniste  
EL AKIKI Carole .....Orthophoniste  
HARIVEL OUALLI Ingrid.....Orthophoniste  
IMBERT Mélanie .....Orthophoniste  
SIZARET Eva .....Orthophoniste

### *Pour l'orthoptie*

BOULNOIS Sandrine.....Orthoptiste



## SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des enseignants et enseignantes  
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 aux indigents,  
et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

Admis(e) 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(euse) et reconnaissant(e) envers mes  
Maîtres, je rendrai à leurs enfants  
l'instruction que j'ai reçue de leurs parents.

Que les hommes et les femmes m'accordent leur estime  
si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert(e) d'opprobre  
et méprisé(e) de mes confrères et consœurs  
si j'y manque.

# SOMMAIRE

<b>INTRODUCTION.....</b>	<b>11</b>
<b>1. Généralités .....</b>	<b>11</b>
1.1. Les Fluoropyrimidines .....	11
1.2. Profil de tolérance.....	11
<b>2. Enzyme dihydropyrimidine déshydrogénase .....</b>	<b>11</b>
2.1. Pharmacogénétique.....	11
2.2. Identification d'un déficit en DPD.....	12
2.3. Dépistage du déficit en DPD .....	13
<b>3. Objectif de l'étude .....</b>	<b>13</b>
<b>METHODES ET MATERIELS.....</b>	<b>14</b>
<b>1. Design et conception de l'étude .....</b>	<b>14</b>
<b>2. Critères de l'étude.....</b>	<b>14</b>
2.1. Critères d'inclusion .....	14
2.2. Critères d'exclusion.....	14
2.3. Critères de jugement .....	14
<b>3. Approbation du protocole.....</b>	<b>15</b>
<b>4. Analyses statistiques.....</b>	<b>15</b>
<b>RESULTATS.....</b>	<b>16</b>
<b>1. Choix des groupes .....</b>	<b>16</b>
<b>2. Caractéristiques de l'étude.....</b>	<b>16</b>
2.1. Caractéristiques démographiques .....	16
2.2. Caractéristiques cliniques .....	17
<b>3. Efficacité avec données de survie .....</b>	<b>20</b>
<b>4. Objectifs secondaires .....</b>	<b>20</b>
<b>5. Tolérance .....</b>	<b>21</b>
<b>DISCUSSION .....</b>	<b>23</b>
<b>CONCLUSION.....</b>	<b>25</b>
<b>REFERENCES.....</b>	<b>26</b>
<b>LISTE DES FIGURES .....</b>	<b>29</b>
<b>LISTE DES TABLEAUX .....</b>	<b>30</b>

# INTRODUCTION

## 1. Généralités

### 1.1. *Les Fluoropyrimidines*

Le 5-Fluorouracile (5-FU), analogue de la fluoropyrimidine, a été introduit comme agent anticancéreux à la fin des années 1950 et reste l'un des agents les plus prescrits dans le monde. On estime que 2 millions de personnes dans le monde reçoivent chaque année du 5-FU ou ses prodrogues (Capécitabine, Tegafur)(1). Le 5-FU est utilisé pour le traitement des cancers les plus répandus tels que le cancer colorectal, le cancer oeso-gastrique, le cancer pancréatique, les cancers de la sphère ORL et le cancer du sein (2).

L'activité antitumorale du 5-FU comprend l'inhibition de la synthèse et de la réparation de l'ADN, entraînant la mort des cellules, et l'incorporation dans l'ADN et l'ARN, causant des dommages. Pour exercer cette activité, le 5-FU nécessite une conversion intracellulaire en métabolites cytotoxiques(3).

La capécitabine est un carbamate de la fluoropyrimidine non cytotoxique. Il est comme un précurseur, administré par voie orale, de la fraction cytotoxique, le 5-FU. Il traverse la barrière intestinale sans y subir de dégradation puis il est métabolisé au niveau hépatique(4). Il suit 3 étapes enzymatiques pour être bio-transformé en 5-FU. L'enzyme impliquée dans la conversion finale en 5-FU est la thymidine-phosphorylase (ThyPase). Elle est localisée dans les tissus tumoraux, mais également dans les tissus sains, habituellement à des taux moindres car il est surexprimé dans les tissus tumoraux(5,6).

Le tégafur n'existe qu'en association avec l'uracile. Le tégafur est un précurseur du 5-FU et l'uracile est un substrat naturel de la DPD. L'absorption digestive du tégafur et de l'uracile est rapide et complète. Le tégafur est ensuite rapidement métabolisé en 5-FU au niveau hépatique par le cytochrome 2A6 (7). Le tégafur subit une double modulation par l'uracile inhibant le DPD et l'acide folinique inhibant la thymidylate synthase(8).

### 1.2. *Profil de tolérance*

Le 5-FU et ses prodrogues ont leurs index thérapeutiques relativement étroits, environ 15 à 30 % des patients souffrent d'une toxicité sévère (grade > 2)(9).

Les effets indésirables sont : la diarrhée, la nausée, la mucite, la stomatite, le syndrome main-pieds, la myélosuppression, la neurotoxicité, etc... (10,11). Ces effets secondaires entraînent la mortalité chez environ 0,5-1% des patients utilisant le 5-FU et la Capécitabine (10,12).

## 2. Enzyme dihydropyrimidine déshydrogénase

### 2.1. *Pharmacogénétique*

Certaines de ces toxicités sont liées à un déficit d'activité, qui peut être partiel ou complet, de la dihydropyrimidine déshydrogénase (DPD), enzyme ubiquitaire responsable de l'élimination de plus de 80% des fluoropyrimidines en métabolite inactif, le 5-fluoro-5,6-dihydrouracile (13,14). Seulement 1 à 3% de la dose administrée de 5-Fluorouracile est métabolisée en métabolite cytotoxique (5). En effet, le DPD est une enzyme clé pour l'efficacité et l'apparition de toxicité(15,16). Il est codé par le gène DPYD, composé de 4399 nucléotides répartis sur 23 exons codants, situé au niveau du chromosome 1p22.6 avec une taille totale estimée à 950kb (5,17). A ce jour, il y a plus de 50 altérations génétiques décrits pour le DPYD et toutes n'entraînent pas un déficit en DPD (18). Les quatre altérations génétiques les

plus fréquentes sont : DPYD\*2A, DPYD\*13, c.2846A>T et c.1236G>A- HapB3 (3,19). Le déficit complet en DPD est assez rare et n'est observé que chez 0,1 à 0,5 % de la population, tandis que le déficit partiel en DPD est observé chez 3 à 15 % de la population (3,20,21). En outre, le déficit en DPD est observé chez 39 à 61 % des patients qui développent une toxicité sévère(21,22).

## 2.2. Identification d'un déficit en DPD

Il existe plusieurs méthodes mises au point pour rechercher un déficit en DPD :

- Tests génétiques pour identifier le déficit en DPD, ils offrent une grande précision diagnostique avec des résultats non influencés par des facteurs environnementaux ou des différences méthodologiques dans la manipulation et le traitement des échantillons(23). C'est pourquoi des recommandations fondées sur des données probantes ont été élaborées pour l'ajustement des doses en fonction du génotype(6,23).
- Génotypage ciblé de variantes spécifiques de la DPYD, certains tests proposés dans le commerce ne fournissent que le génotype d'une seule variante de la DPD, le plus souvent c.1905+1G>A(24) et excluent donc la recherche d'autres variantes à risque.
- Tests génétiques basés sur des séquençages pour le déficit en DPD(24).
- Dosage de l'enzyme DPD dans les cellules mononucléaires du sang périphérique (PBMC), bien que le foie soit le principal siège de l'activité DPD, il ne peut être échantillonné de manière non invasive pour dépister une déficience en DPD. Les cellules mononucléaires du sang périphérique (PBMC) expriment une DPD fonctionnelle. Une corrélation modeste a été observée entre l'activité de la DPD mesurée dans les PBMC et dans les biopsies du foie des mêmes patients(24). Cela en fait un indicateur peu invasif et intéressant de la fonction de la DPD dans le foie.
- Dosage de l'uracilémie ou rapport dihydrouracile/uracile pré-thérapeutique dans le plasma sanguin(25).
- Test respiratoire au 2-13C-Uracil, il a été développé comme une modification du test respiratoire au 2-13C-urée utilisé pour le dépistage de l'infection par *Helicobacter pylori*(26). Les sujets ingèrent une solution aqueuse de 2-13C-uracile. Les niveaux de 13CO<sub>2</sub> sont ensuite mesurés dans l'air expiré à différents intervalles de temps à l'aide de la spectroscopie IR. La nécessité d'un spectrophotomètre spécialisé et le coût du 13CO<sub>2</sub> ont contribué à l'absence de développement de cette méthode.
- Suivi thérapeutique des médicaments, ils ont utilisé des doses tests sous-thérapeutiques de 5-FU administrées aux patients, et les niveaux circulants de 5-FU et de métabolites ont été directement mesurés dans le sang(27).
- Test de charge d'uracile par voie orale, il combine des éléments du test respiratoire au 2-13C-uracile et du test UH<sub>2</sub>/U plasmatique. Le test nécessite l'administration de la dose de test et le prélèvement d'un échantillon de plasma 2 heures plus tard(24).

### 2.3. Dépistage du déficit en DPD

L'étude du génotypage du DPD présente une sensibilité et une valeur prédictive positive sous-optimale(28,29).

Depuis février 2018, l'ANSM recommande la recherche d'un déficit de la DPD avant l'instauration de toute chimiothérapie à base de fluoropyrimidine.

Cette première décision a été complétée par l'HAS et l'INCa en recommandant pour le dépistage du déficit de la DPD la mesure de l'uracilémie(30,31). Ce dosage doit être de préférence fait entre 8 heures et 9 heures du matin à jeun, après une nuit de jeun afin d'éviter les biais introduits par le rythme circadien et les effets de l'alimentation(22). De plus, le circuit du prélèvement sanguin doit respecter des conditions strictes, impératives pour la fiabilité des résultats(25).

Il a été montré qu'un U entre 15ng/ml et 150ng/ml ou un rapport U2/U entre 1,0 et 10 correspond à un déficit partiel en DPD et qu'un  $U > 150$  ng/ml ou un rapport  $U2/U < 1,0$  correspond à un déficit complet en DPD (30,31). Par ailleurs, il a été aussi montré que la réduction de dose de 5-FU pour les patients déficitaires en DPD n'entraînait pas de réduction d'efficacité du 5-FU et réduisait la toxicité (3,29,32–34).

Il n'existe pas ou peu de données concernant les effets des chimiothérapies à base de 5-FU chez les patients avec une activité élevée de la DPD. Nous émettons l'hypothèse que les patients avec une activité élevée en DPD évaluée au moyen du dosage de l'uracilémie métabolisent le 5-FU plus rapidement et que les schémas de chimiothérapies à base de 5-FU sont moins efficaces. Si cela s'avère prouvé, ils pourraient bénéficier d'une intensification de dose.

### 3. Objectif de l'étude

L'objectif principal de l'étude est d'évaluer l'efficacité des schémas de chimiothérapies à base de 5-Fluorouracile chez des patients traités pour un adénocarcinome pancréatique ou un adénocarcinome colorectal métastatique en fonction de l'activité du DPD évaluée selon les recommandations au moyen de l'uracilémie.

## METHODES ET MATERIELS

### 1. Design et conception de l'étude

Il s'agit d'une étude descriptive, monocentrique et rétrospective au sein du CHU de Tours et s'est déroulée entre le 1<sup>er</sup> octobre 2012 et le 1<sup>er</sup> mai 2020. Les objectifs sont d'étudier les relations entre les effets des chimiothérapies à base de 5FU dans le traitement des adénocarcinomes pancréatiques et colorectaux métastatiques en termes de tolérance et d'efficacité et l'activité de la DPD. La recherche d'un déficit DPD c'est systématisée depuis 2012 au CHU de Tours ce qui correspond à la population de l'étude.

Notre étude utilise une partie de l'étude nationale multicentrique DréFu coordonnée par l'HEGP. Elle a le même objectif principal que notre étude mais leur population concerne les cancers pancréatiques et œsogastriques.

Nous avons séparé la population de l'étude en deux groupes de manière arbitraire en fonction de l'uracilémie. Le groupe cas correspondait au 1<sup>er</sup> quartile du dosage d'uracilémie retrouvée. Le groupe témoin correspond au deuxième, troisième et quatrième quartile.

### 2. Critères de l'étude

#### 2.1. *Critères d'inclusion*

Les critères d'inclusion des patients de l'étude étaient les suivants :

- Age supérieur à 18 ans
- Avoir un adénocarcinome histologiquement prouvé du pancréas ou du colon ou du rectum
- Être à un stade métastatique
- Recevoir en première ligne de chimiothérapie métastatique un schéma de chimiothérapie à base de 5FU
- Dosage DPD disponible.

#### 2.2. *Critères d'exclusion*

Les critères d'exclusion des patients ne permettant pas qu'ils soient inclus dans l'étude étaient les suivants :

- Avoir des comorbidités sévères interférant avec la prise en charge du cancer et pouvant entraîner une diminution de dose initiale ou des reports de cure
- Dosage de dihydrouracile > 400ng/ml.
- Absence de dose reçu de 5-FU en première ligne métastatique

#### 2.3. *Critères de jugement*

Le critère de jugement principale est la survie sans progression à un an, selon les critères RECIST 1.1 ou si décès sans progression documentée, pour la première ligne métastatique à base de 5FU sur la base des données rapportées par l'investigateur.

Les critères de jugement secondaires sont la survie sans progression à six mois pour la première ligne, la survie sans progression à un an et six mois pour la deuxième ligne, la survie

globale, l'étude de la survie sans progression en 1<sup>ère</sup> ligne métastatique des sous-groupes cancers pancréatiques et colorectaux et la fréquence des effets indésirables.

### 3. Approbation du protocole

Le protocole a été approuvé par le Groupe Ethique Clinique d'aide à la recherche clinique pour les protocoles de recherche du CHRU de Tours (avis n°2023 002) et l'étude fût conduite conformément à la Déclaration d'Helsinki et aux lignes directives de la Conférence International et Harmonisation des bonnes pratiques cliniques. Les patients ont été informés de la possibilité de l'utilisation de leurs données à des fins de recherche, via l'affichage dans les services et également par oral, lors du suivi.

En application de la loi Informatique et Libertés, le traitement des données a été enregistré au registre interne sécurisé du service.

Tous les effets indésirables ont été classés selon la norme NCI-CTCAE.

### 4. Analyses statistiques

Les analyses statistiques ont été réalisées à partir du logiciel Excel et SPSS. Les analyses de survies utilisent la méthode de LogRank pour comparer les courbes de survies du groupe cas et du groupe témoin. Les variables quantitatives sont exprimées avec leurs moyennes et leurs espaces interquartiles. Les variables qualitatives sont exprimées en effectifs avec leurs proportions. Les valeurs avec un  $p < 0,05$  sont considérées comme significatives.

Les événements indésirables ont été évalués dans la population de l'étude dès que les patients ont reçu une dose de 5FU. Nous avons utilisé le test chi-carré.

# RESULTATS

## 1. Choix des groupes

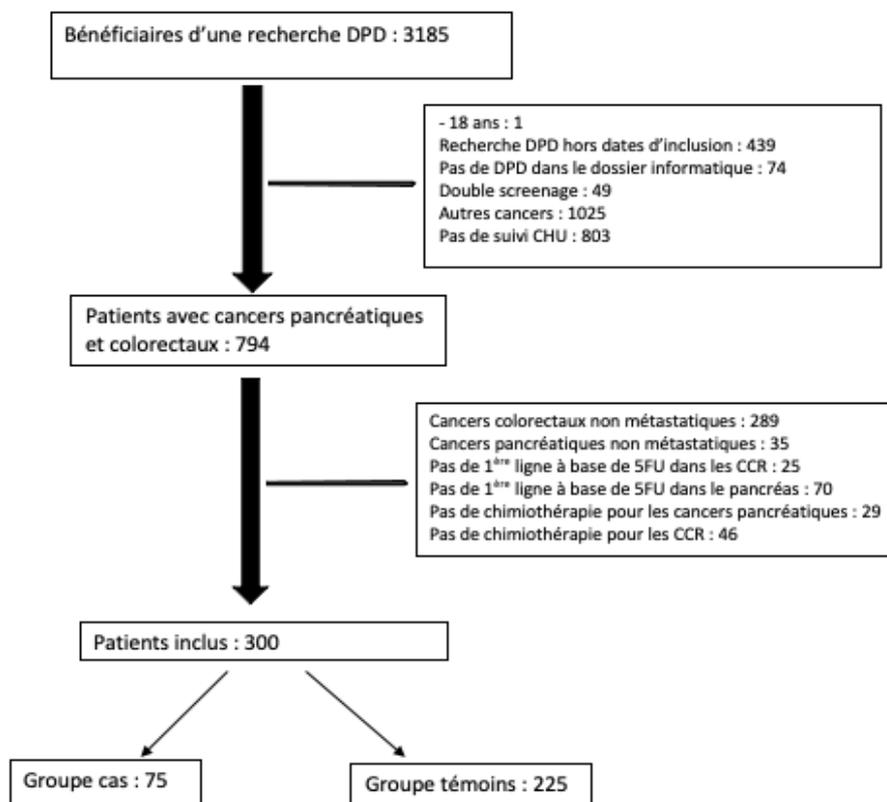
Nous avons séparé la population de l'étude en deux groupes de manière arbitraire en fonction de l'uracilémie :

- Le groupe cas correspond au premier quartile du dosage de l'uracilémie de l'échantillon étudiée, c'est-à-dire les patients ayant une valeur inférieure ou égale à 7.8ng/ml d'uracilémie.
- Le groupe témoin correspond au deuxième, troisième et quatrième quartile de l'uracilémie de cet échantillon.

## 2. Caractéristiques de l'étude

### 2.1. *Caractéristiques démographiques*

Entre octobre 2012 et mai 2020, 3185 personnes ont bénéficié d'une recherche d'un déficit DPD au CHU de Tours. Après exclusion de 2885 patients pour les principaux motifs suivants, patients atteints d'un autre cancer, non suivis au CHU de Tours, pas de DPD dans le dossier informatique, cancer non métastatique, pas de chimiothérapie reçue, pas de 1<sup>ère</sup> ligne de chimiothérapie à base de 5-FU, nous avons inclus au final 300 patients dans l'étude. Il s'agit de 181 patients atteints d'un cancer colorectal métastatique et de 119 atteints d'un cancer pancréatique métastatique. L'âge moyen pour les patients pris charge pour un cancer du pancréas était de 62,3 ans et de 65,7 ans pour les patients pris en charge pour un cancer colorectal.



Graphique 1- Flow Chart

## 2.2. Caractéristiques cliniques

La dose reçue moyenne de 5FU en première ligne métastatique était de 41652 mg (IQR 95%, 8154,32 à 75151,3) pour le groupe cas contre 47050mg (IQR 95%, 6592,05 à 87508,97) pour le groupe témoin.

Pour les patients atteints d'un cancer colorectal, l'uracilémie moyen dans le groupe cas est de 6.56ng/ml (IQR 95%, 5.03 à 7.58) et de 13.42 ng/ml (IQR 95%, 7,8 à 28.2) dans le groupe témoin. Pour le groupe témoin, les schémas de chimiothérapies sont composés par 27.1% de FOLFOX, 14.6% de FOLFIRI+ AVASTIN, 13.9% de FOLFIRINOX, 13.9% de FOLFOX+ anti-VEGF, 10.4% FOLFIRI+ anti-EGFR, 7.6% de FOLFOX+ anti-EGFR, 4.2% de FOLFOXIRI+ anti-VEGFR, 2.8% de FOLFIRINOX, 2.1% de FOLFIRI. Dans le groupe cas, la répartition est la suivante 44.7% de FOLFOXIRI, 15.8% de FOLFOX, 13.2% de FOLFIRI+ anti-EGFR, 13.1% de FOLOX + anti-VEGF, 2.6% de FOLFIRI + CHIP, 2.6% de LVU5FU2+ Gemzar, 2,6% de FOLFOX+ anti-EGFR, 2,6% de LV5FU2.

Pour les patients atteints d'un cancer pancréatique, l'uracilémie moyen dans le groupe cas est de 5.98 ng/ml (IQR 95%, 4.82 à 7.06) et de 13.1 ng/ml ( IQR 95%, 7,9 à 25.56) dans le groupe témoin. Pour le groupe témoin, les schémas de chimiothérapies sont répartis de la manière suivante : 60.5% de FOLFIRINOX, 19.8% de FOLFOX, 6.2% de FOLFIRI+ anti-EGFR, 4.9% de FOLFOX+ AVASTIN, 3.7% de FOLFIRI+ anti-VEGF, 2.5% de FOLFOX+ anti-EGFR, 1.2% de FOLFIRI et de 1.2% de LV5FU2+ Gemzar. Pour le groupe cas, la répartition est la suivante 59.5% de FOLFIRINOX, 10.8% de LVU5FU2+ anti-EGFR, 8.1% de FOLFOX+ AVASTIN, 8.1% FOLFOX+ anti-EGFR, 5,4% de FOLFIRI+ anti-EGFR, 2.7% de FOLFIRI, 2,7% de LV5FU2+ anti-VEGF, 2.7% de LV5FU2.

Les caractéristiques démographiques et pathologiques sont comparables entre les groupes hormis pour deux valeurs. Il existe 15 patients avec un déficit partiel en DPD et 2 patients avec un déficit total en DPD dans le groupe témoin. En effet, il existe une relation entre le groupe témoin et le déficit partiel en DPD avec un  $\chi^2$  à 12,78 pour un  $p=0,000$  mais cette dernière est faible avec  $V$  de Cramer à 0,206 pour un  $p=0,00$ . Il existe aussi une différence significative du CA19-9 entre les deux groupes avec un T-Student à 2,12 pour un  $p=0,037$  montré par le test de Welch. La représentativité des patients est décrite dans le tableau 1.

	<b>Groupe cas (N : 75)</b>	<b>Groupe témoin (N : 225)</b>
<b>Sexe masculin</b>	47 (62.7)	137 (60.9)
<b>Sexe féminin</b>	28 (37.3)	88 (39.1)
<b>Age médian en années (IQR)</b>	62.92 (53-73)	64.88 (53-77)
<b>Adénocarcinome colique</b>	37 (49.3)	144 (64.0)
Siège colon droit	10 (13.3)	40 (17.8)
Siège colon gauche	14 (18.7)	63 (28.0)
Siège rectum	14 (18.7)	41 (18.2)
<b>Adénocarcinome pancréatique</b>	38 (50.7)	81 (36.0)
Siège tête du pancréas	25 (33.3)	45 (20.0)
Siège corps du pancréas	7 (9.3)	19 (8.4)
Siège queue du pancréas	5 (6.7)	17 (7.6)
<b>Différenciation histologique</b>		
<b>Bien</b>	5 (6.7)	49 (21.8)
<b>Moyenne</b>	48 (64.0)	117 (52.0)
<b>Peu</b>	9 (12.0)	38 (16.9)
<b>Statut MSS</b>	37 (49)	138 (51)
<b>MSS</b>	32 (42.7)	119 (52.9)
<b>MSI</b>	5 (6.7)	19 (8.4)
<b>Données manquantes</b>	38	87
<b>Statut RAS</b>	36 (48)	140 (62)
<b>RAS non muté</b>	18 (24)	69 (30.7)
<b>RAS muté</b>	18 (24)	71 (31.6)
<b>Données manquantes</b>	39	85
<b>Statut BRAF</b>	30 (40)	109 (48)
<b>BRAF non muté</b>	22 (29.3)	92 (40.9)
<b>BRAF muté</b>	8 (10.7)	17 (7.6)
<b>Données manquantes</b>	45 (60)	115 (51)
<b>Statut métastatiques</b>		
<b>Synchrone</b>	54 (72)	145 (64.4)
<b>Métachrone</b>	21 (28.0)	80 (35.6)
<b>Résection tumorale première au stade métastases métachrones</b>	23(30.7)	76 (33.8)
<b>Marges saines</b>		
<b>R0</b>	3 (4.0)	3 (1.3)
<b>R1</b>	15 (20.0)	64 (28.4)
<b>R2</b>	5 (6.7)	8 (3.6)
<b>Récidive</b>		
<b>Locorégionale</b>	6 (8.0)	23 (10.2)
<b>A distance</b>	20 (26.7)	67 (29.8)
<b>Nombre de sites métastatiques</b>		
<b>1</b>	25 (33.3)	89 (39.5)
<b>2</b>	27 (36.0)	82 (36.4)
<b>&gt;2</b>	23 (30.7)	54 (24.0)
<b>Statut OMS</b>		
<b>0</b>	30 (40.0)	115 (51.1)
<b>1</b>	39 (52.0)	95 (42.2)
<b>2</b>	6 (8.0)	12 (5.3)
<b>3-4</b>	0	3 (1.3)
<b>IMC (IQR)</b>	25,4 (19.8-31)	25.0 (20.1-29.9)

	Groupe cas (N : 75)	Groupe témoin (N : 225)
Sexe masculin	47 (62.7)	137 (60.9)
Sexe féminin	28 (37.3)	88 (39.1)
Age médian en années (IQR)	62.92 (53-73)	64.88 (53-77)
Adénocarcinome colique	37 (49.3)	144 (64.0)
Siège colon droit	10 (13.3)	40 (17.8)
Siège colon gauche	14 (18.7)	63 (28.0)
Siège rectum	14 (18.7)	41 (18.2)
Adénocarcinome pancréatique	38 (50.7)	81 (36.0)
Siège tête du pancréas	25 (33.3)	45 (20.0)
Siège corps du pancréas	7 (9.3)	19 (8.4)
Siège queue du pancréas	5 (6.7)	17 (7.6)
<b>Différenciation histologique</b>		
Bien	5 (6.7)	49 (21.8)
Moyenne	48 (64.0)	117 (52.0)
Peu	9 (12.0)	38 (16.9)
Statut MSS	37 (49)	138 (51)
MSS	32 (42.7)	119 (52.9)
MSI	5 (6.7)	19 (8.4)
Données manquantes	38	87
Statut RAS	36 (48)	140 (62)
RAS non muté	18 (24)	69 (30.7)
RAS muté	18 (24)	71 (31.6)
Données manquantes	39	85
Statut BRAF	30 (40)	109 (48)
BRAF non muté	22 (29.3)	92 (40.9)
BRAF muté	8 (10.7)	17 (7.6)
Données manquantes	45 (60)	115 (51)
<b>Statut métastatiques</b>		
Synchrone	54 (72)	145 (64.4)
Métachrone	21 (28.0)	80 (35.6)
Résection tumorale première au stade métastases métachrones	23(30.7)	76 (33.8)
<b>Marges saines</b>		
R0	3 (4.0)	3 (1.3)
R1	15 (20.0)	64 (28.4)
R2	5 (6.7)	8 (3.6)
<b>Récidive</b>		
Locorégionale	6 (8.0)	23 (10.2)
A distance	20 (26.7)	67 (29.8)
<b>Nombre de sites métastatiques</b>		
1	25 (33.3)	89 (39.5)
2	27 (36.0)	82 (36.4)
>2	23 (0.31)	54 (24.0)
<b>Statut OMS</b>		
0	30 (40.0)	115 (51.1)
1	39 (52.0)	95 (42.2)
2	6 (8.0)	12 (5.3)
3-4	0	3 (1.3)
IMC (IQR)	25,4 (19.8-31)	25.0 (20.1-29.9)
CA19-9	1732.3 (24-34440)	6463 (10-12916)
ACE	604.27 (1-2632)	540.7 (13.1-2888.2)
Albumine	38.09 (32-44)	38.1 (31.9-44.3)
<b>Déficit partiel en DPD</b>		
Oui	0	34 (15.1)
Non	75 (100)	191 (84.9)
<b>Déficit total en DPD</b>		
Oui	0	2 (0.9)
Non	75 (100)	223 (99.1)
<b>Nombre de lignes reçus</b>		
1	26 (34.7)	71 (31.6)
2	21 (28.0)	60 (26.7)
3	16 (21.3)	42 (18.7)
>3	12 (16.0)	94 (0.42)

Note. Les données mis sont le nombre de personnes. (%) sauf pour l'IMC, l'albumine, le CA19-9, l'ACE qui sont mis en moyenne. (IQR). Le groupe contrôle correspond aux personnes ayant un taux d'uracilémie sanguin > 7.8ng/ml et le groupe cas aux personnes ayant un taux uracilémie sanguin <7.8ng/ml. |

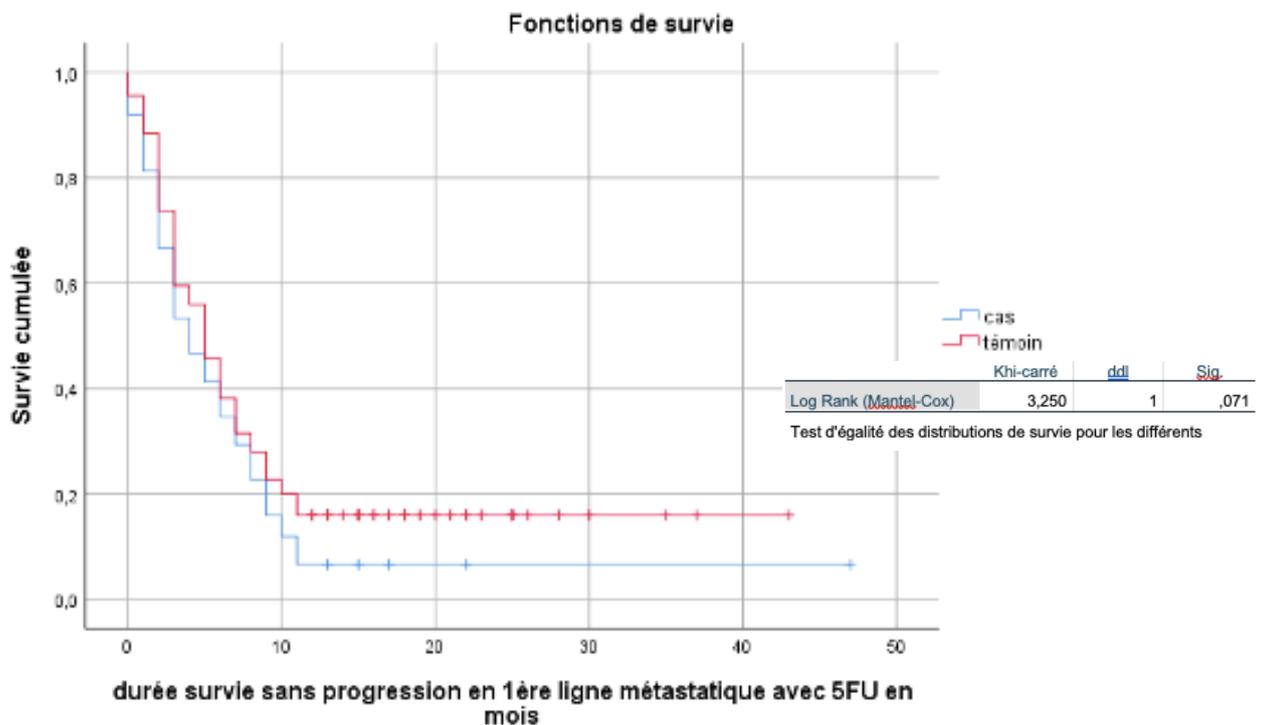
Tableau 1- Tableau des caractéristiques de la population étudiée

### 3. Efficacité avec données de survie

En première ligne métastatique, la survie sans progression, est de 5.5 mois (IQR 95%, 0 à 13.2) pour le groupe cas versus 6.89 mois (IQR 95%, 0 à 13.68) pour le groupe témoin. A un an, le groupe cas à 6.7% des patients qui n'ont pas progressé versus 16.0% dans le groupe témoin. Le Log-Rank a une valeur de 3.25 pour un  $p= 0.71$ . La courbe de Kaplan-Meier (graphique 2) de survie sans progression s'est séparée à partir de 9 mois pour atteindre un plateau à 11 mois.

Pour le sous-groupe des cancers pancréatiques, la survie sans progression est de 4,70 mois (IQR 95%, 0,67 à 8,73) pour les cas et de 4,67 mois (IQR 95%, 0,41 à 8,93) pour les témoins soit respectivement à un an de 5,3% et de 4,9%. Le Log-Rank est de 0,033 pour un  $p= 0,857$ .

Pour le sous-groupe des cancers colorectaux, la survie sans progression est de 6,76 mois (IQR 95%, 0 à 15,0) pour les cas et de 8,40 mois (IQR 95%, 0,52 à 16,2) pour les témoins soit respectivement à un an de 8,1% et de 22,2%. Le Log-Rank est de 2,86 pour un  $p= 0,091$ .



Graphique 2 : Courbe de survie en 1<sup>ère</sup> ligne métastatique

### 4. Objectifs secondaires

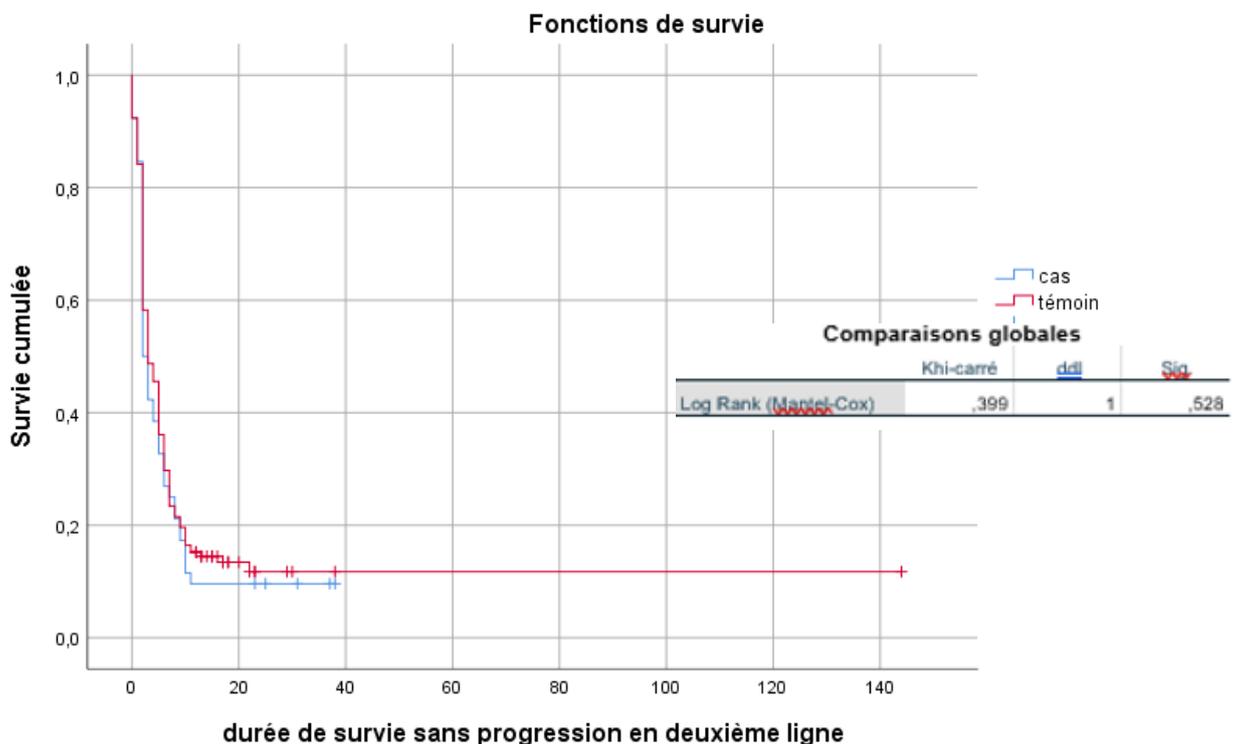
La survie sans progression à six mois, en première ligne métastatique, est de 41.3% pour le groupe cas versus 45.8% pour le groupe témoin. Le Log-Rank est de 1.086 avec une significativité  $p=0.297$ .

Pour la deuxième ligne métastatique, la survie sans progression, est de 6.44 mois (IQR 95%, 0 à 15.17) pour le groupe cas versus 6.73 mois (IQR 95%, 0 à 19.435) pour le groupe témoin. A un an, le groupe cas à 9.6% des patients qui n'ont pas progressé versus 13.3% pour le groupe témoin et à 6 mois 30.8% contre 36.7% respectivement. Leurs Log-Rank sont respectivement de 0.39 ( $p= 0.528$ ) à un an et de 0.628 ( $p= 0.428$ ) à six mois (cf graphique 3).

A la date des dernières nouvelles (le 1<sup>er</sup> mai 2020), la durée de survie globale était de 19,2 mois (IQR 95%, 0,33 à 38,0) pour le groupe cas versus 20,88 mois (IQR 95%, 2,95 à 38,81) pour le groupe témoin. Par Log-Rank, les courbes de survie globale ne sont pas comparables par manque de significativité  $p=0,219$ .

La survie globale des cancers pancréatiques est de 15,28 mois (IQR95%, 3,351 à 27,21) : pour le groupe cas est de 14,76 mois (IQR 95%, 1,71 à 27,812) et pour le groupe témoin est de 15,52 mois (IQR 95%, 4,06 à 26,96). La différence des courbes de survies globales est non significative avec un Log-Rank à 0,11 pour un  $p= 0,74$ .

La survie globale des cancers colorectaux est de 23,94 mois (IQR 95%, 3,39 à 44,49) : pour le groupe cas est de 23,47 mois (IQR 95%, 0,991 à 45,949) et pour le groupe témoin est de 23,90 mois (IQR 95%, 3,78 à 44,02). La différence des courbes de survies globales est non significative avec un Log-Rank à 0,136 pour un  $p=0,712$ .



Graphique 3- Courbe de survie en 2<sup>ème</sup> ligne métastatique

## 5. Tolérance

En première ligne métastatique, les effets indésirables entre les groupes sont représentés dans le tableau 2. Les analyses de sécurité ont porté sur les 300 patients de l'étude et ils ont tous reçu au moins une dose de chimiothérapie à base de 5FU. Tout événement indésirable, quelle qu'en soit l'origine et qu'elle qu'en soit le grade est survenu chez 73 patients du groupe cas et 219 patients du groupe témoin.

Des événements indésirables de grade 3 ou 4 sont survenus chez 28 patients (37,3%) dans le groupe cas et 83 patients (36,8%) dans le groupe témoin. Il y a eu 9,3% dans le groupe cas et 7,2% dans le groupe témoin de nausées/vomissements de grade 3-4, différence non significative. De plus, il y a eu 5,3% dans le groupe cas versus 10,6% dans le groupe témoin de neutropénie de grade 3-4, différence non significative. Il y a eu 10,7% dans le groupe cas

versus 17,0% dans le groupe témoin de neurotoxicité de grade 3-4, différence non significative. Il y a eu un décès toxique dans le groupe témoin. L'atteinte cutanée de grade 1-2 est significativement plus important pour le groupe témoin de 24,9% versus 13,3% pour le groupe cas avec un Chi-carré à 10,5 pour  $p=0,014$ .

	Groupe cas	Groupe témoin
<b>Asthénie</b>		
Grade 0	3 (4.0)	11 (4.9)
Grade 1-2	66 (88.0)	197 (87.6)
Grade 3-4	6 (8.0)	17 (7.5)
<b>Mucite</b>		
Grade 0	50 (66.7)	139 (61.8)
Grade 1-2	23 (30.7)	79 (35.1)
Grade 3-4	2 (2.6)	7 (3.1)
<b>Nausée/Vomissement</b>		
Grade 0	15 (20.0)	68 (30.2)
Grade 1-2	43 (76.7)	141 (62.6)
Grade 3-4	7 (9.3)	16 (7.2)
<b>Diarrhée</b>		
Grade 0	26 (34.7)	78 (34.7)
Grade 1-2	43 (57.3)	136 (60.5)
Grade 3-4	6 (8.0)	11 (4.8)
<b>Cutanée</b>		
Grade 0	59 (78.7)	165 (73.3)
Grade 1-2	10 (13.3)	46 (24.9)
Grade 3-4	6 (8.0)	4 (1.8)
<b>Neurotoxicité</b>		
Grade 0	30 (40.0)	93 (41.3)
Grade 1-2	37 (49.3)	94 (41.7)
Grade 3-4	8 (10.7)	38 (17.0)
<b>Anémie</b>		
Grade 0	44 (58.7)	117 (52.0)
Grade 1-2	29 (38.7)	104 (46.2)
Grade 3-4	2 (2.6)	4 (1.8)
<b>Thrombopénie</b>		
Grade 0	61 (81.3)	182 (80.9)
Grade 1-2	13 (17.3)	37 (16.5)
Grade 3-4	4 (5.3)	6 (2.6)
<b>Neutropénie</b>		
Grade 0	57 (76.0)	141 (62.7)
Grade 1-2	14 (18.7)	60 (26.7)
Grade 3-4	4 (5.3)	24 (10.6)
<b>Neutropénie fébrile</b>		
Oui	1 (1.3)	7 (3.1)
Non	74 (98.7)	218 (96.9)
<b>Décès toxique</b>		
Oui	0	1 (0.4)
Non	75 (100)	224 (99.6)

Tableau 2-Résumé des données des effets indésirables pour l'ensemble des analyses de sécurité en fréquence (%). \*

## DISCUSSION

La survie sans progression à un an, en première ligne métastatique, est plus importante dans le groupe témoin que dans le groupe cas mais ce n'est pas significative. En effet dans notre étude, les patients du groupe témoin étaient plus nombreux à un an à ne pas progresser que les patients du groupe cas.

Pour le sous-groupe des cancers pancréatiques et le sous-groupe des cancers colorectaux, la survie sans progression à un an est non significative. On peut voir que la survie globale est meilleure chez les patients atteints d'un cancer colorectal par rapport aux patients atteints d'un cancer du pancréas. De plus pour les cancers colorectaux, la survie globale était supérieure de plus d'un mois pour le groupe témoin par rapport au groupe cas.

Beaucoup d'études ont montré l'intérêt de réduire les doses de 5-FU s'il existait un déficit partiel en DPD ce qui réduisait la toxicité de la chimiothérapie et n'entraînait pas de réduction d'efficacité du 5-FU(3,29,32–34). Cependant, il n'existe pas ou que très peu de données et notamment pas d'étude dédiée concernant les effets des chimiothérapies à base de 5-FU chez les patients ayant un adénocarcinome colorectal ou pancréatique métastatique avec une activité élevée de la DPD.

Cette étude a permis d'établir une cohorte de 300 patients représentatifs de la population générale. Par ailleurs, aucune différence significative des caractéristiques démographiques est retenue entre les groupes.

Elle apporte des données complémentaires sur les effets indésirables en fonction de l'activité DPD. En effet, les effets indésirables étaient similaires entre les deux groupes hormis la toxicité cutanée de grade 1-2 qui était significativement plus importante pour le groupe témoin. Notre population a un pourcentage un peu plus important d'effets indésirables sévères que la population générale. Il ne faut pas non plus oublier que notre étude comportait plusieurs protocoles de chimiothérapies à base de 5FU avec des molécules ayant pour chacun leur part sur les effets indésirables. Cela pouvait induire des effets indésirables de grade 3 ou 4 sans pour autant que ça ne soit que lié au 5-FU(35). Nous pouvons prendre l'exemple de la toxicité cutanée du Panitumumab et du Cetuximab qui entraînent une éruption cutanée pouvant être non négligeable mais non lié au 5-FU, étant elle connue pour son syndrome main-pied en autre(36–38).

Dans notre étude, 15,1% des patients inclus ont un déficit partiel en DPD. Cette observation est supérieure à la proportion habituellement décrite dans la population générale. Comme décrit dans la littérature, utilisant le génotypage, la prévalence du déficit partiel chez les caucasiens est estimée entre 3 et 8%, et celle du déficit complet entre 0,01 et 0,5%(11,39). Cette différence confirme que le génotypage est moins sensible que le phénotypage. Elle peut également être due à la généralisation du phénotypage de la DPD après les recommandations de la HAS avec un respect initial difficile des conditions pré-analytiques.

Par ailleurs, notre étude comporte des limites. Elle est monocentrique mais avec des praticiens différents ce qui entraîne une variabilité interindividuelle des pratiques locales notamment d'adaptation des doses. En effet, il n'existe pas de directives strictes en France pour la réduction des doses des chimiothérapies lorsque les patients sont déficitaires ou non en DPD contrairement à la détermination pré-thérapeutique obligatoire du phénotypage DPD. L'étude de Laure N. s'intéressant à l'impact des recommandations de la détermination des déficits DPD sur les effets indésirables sévères du 5-FU montre une hétérogénéité des pratiques médicales chez les patients déficitaires en DPD : à l'initiation du traitement par 5-FU, aucune modification de dose a été observé chez 19% pour le bolus et 29% pour la perfusion(29).

De plus, l'inclusion des données étant rétrospective, elle entraîne un biais de suivi avec l'omission de la sévérité des effets indésirables par le praticien. Cela pourrait sous-estimer ou

surestimer ces effets indésirables. Par ailleurs, les données manquantes ont entraîné un biais de sélection comme le cas du phénotypage DPD. Il n'était pas présent dans tous les dossiers informatisés des patients et il n'a pas permis d'inclure certains patients ce qui a pu induire un manque de significativité.

Les résultats de notre étude ont été influencés négativement par des variables d'hétérogénéité non homogènes liées aux caractéristiques des patients et à l'administration des chimiothérapies (par exemple, la dose, le nombre de cycles). En effet, l'étude ne prenait pas en compte l'influence du nombre de cures ou les allègements de doses et les arrêts de molécules qui ont dû être fait. Cela a pu entraîner une progression de la maladie en lien avec un traitement non optimal. De plus, tous les patients n'avaient pas le même protocole de chimiothérapies quel que soit la ligne de schéma de chimiothérapies ce qui a pu modifier la réponse et notamment si la répartition n'était pas harmonieuse entre les groupes. Il y a une proportion plus importante de cancers colorectaux dans le groupe témoin par rapport au groupe cas. Nous savons que la survie globale et la survie sans progression sont meilleures pour les cancers colorectaux que pour les cancers pancréatiques(40,41). Ceci a influencé sur la survie sans progression à un an.

Il est difficile de comparer notre travail avec les études internationales et multicentriques se référant uniquement sur l'analyse génétique du DPD au lieu du phénotypage DPD.

L'étude Dréfu, multicentrique sur 5 centres, a permis d'inclure un plus grand nombre de personnes que notre étude. Ceci pourrait permettre d'obtenir une significativité et de confirmer ou d'infirmer notre hypothèse.

## **CONCLUSION**

Nous n'avons pas mis en évidence de différence d'effet de la chimiothérapie à base de 5-FU chez les patients traités pour un cancer colorectal ou pancréatique avec une activité élevée en DPD comparativement à ceux avec une activité « normale ». Ces résultats nécessitent d'être confirmés par une étude prospective.

## REFERENCES

1. Ezzeldin H, Diasio R. Dihydropyrimidine dehydrogenase deficiency, a pharmacogenetic syndrome associated with potentially life-threatening toxicity following 5-fluorouracil administration. *Clinical Colorectal Cancer*. 2004;181-9.
2. Benson AB, Venook AP, Deming D, Farkas L. Colon Cancer, Version 2.2021, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J. Natl. Compr. Cancer Netw*. 2021;. *J Natl Compr Cancer Netw* 2021;. :329-59.
3. Costa V, Holubowich C, Shawn X, Mistry J. DPYD Genotyping in Patients Who Have Planned Cancer Treatment With Fluoropyrimidines: A Health Technology Assessment. *Ontario Health Technology Assessment Series*. 12 août 2021;1-186.
4. Desmoulin F, Gilard V, Malet-Martino M, Martino R. Metabolism of capecitabine, an oral fluorouracil prodrug: (19)F NMR studies in animal models and human urine. *Drug Metab Dispos*. 2002;1221-9.
5. Caudle KE, Thorn CF, Diasio R, Schwab M. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium Guidelines for Dihydropyrimidine Dehydrogenase Genotype and Fluoropyrimidine Dosing. *WILEY-Clinical Pharmacology and Therapeutics*. déc 2013;640-645.
6. Lunenburg C, H. van der Wouden C, Swen JJ, Guchelaar HJ. Dutch Pharmacogenetics Working Group (DPWG) guideline for the gene–drug interaction of DPYD and fluoropyrimidines. *European of Human genetics*. avr 2020;508-17.
7. Hoff P. The tegafur-based dihydropyrimidine dehydrogenase inhibitory fluoropyrimidines, UFT/leucovorin (ORZEL) and S-1: a review of their clinical development and therapeutic potential. 2000;331-42.
8. [https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2016/20161111136083/anx\\_136083\\_fr.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2016/20161111136083/anx_136083_fr.pdf). 2016.
9. Meulendijks D, Henricks LM, Schellens JH, Cats A. Pretreatment serum uracil concentration as a predictor of severe and fatal fluoropyrimidine-associated toxicity. 23 mai 2017;1415-24.
10. Rosmarin D, Palles C, Martin M, Pita G. A candidate gene study of capecitabine-related toxicity in colorectal cancer identifies new toxicity variants at DPYD and a putative role for ENOSF1 rather than TYMS. *janv* 2015;111-20.
11. Lunenburg, Carin ATC, Gelderblom, Hans. Prospective DPYD genotyping to reduce the risk of fluoropyrimidine-induced severe toxicity: Ready for prime time. *European Journal of Cancer*. 2016;540, 40-48.
12. Saltz LB, Cox JV, Fehrenbacher L, Moore MJ. Irinotecan plus fluorouracil and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *Irinotecan Study Group. N Engl J Med*. sept 2000;905-14.
13. Heggie GD, Sommadossi J, Huster WJ, Diasio R. Clinical pharmacokinetics of 5-fluorouracil and its metabolites in plasma, urine, and bile. 15 avr 1987;2203-6.
14. Milano G, Chaorey AL. Clinical pharmacokinetics of 5-fluorouracil with consideration of chronopharmacokinetics. *janv* 2002;177-89.
15. Vallbohmer D, Yang DY, Shimizu D, Danenberg KD. DPD is a molecular determinant of capecitabine efficacy in colorectal cancer. *International Journal Oncology*. août 2007;413-8.
16. Bruera Gemma, Ricevuto E. Toxicity Syndromes, Patient-Related Clinical Indicator of Toxicity Burden Induced by Intensive Triplet Chemotherapy-Based Regimens in Gastrointestinal Cancers With Metastatic Disease. *Disponible sur: 10.3389/fonc.2020.00172*
17. Hodroj K, Barthelemy D, Guiiton J, Payen-Gay J. Issues and limitations of available biomarkers for fluoropyrimidine-based chemotherapy toxicity, a narrative review of the literature. *Elsevier*. juin 2021; *Disponible sur: 10.1016/j.esmoop.2021.100125*
18. Détaillleur S, Segelov E, Del Re M, Prenen H. Dihydropyrimidine dehydrogenase deficiency in patients with severe toxicity after 5-fluorouracil: a retrospective single-center

- study. *Annals of Gastroenterology*. 2020;1-5.
19. White C, Scott R, Paul C, Ackland S. Pharmacogenomics in the era of personalised medicine. *Wiley-The Medical Journal of Australia*. 17 nov 2022; Disponible sur: 10.5694/mja2.51759
  20. Dolat M, Macaire P, Royer B, Schmitt A. Association of 5-FU Therapeutic Drug Monitoring to DPD Phenotype Assessment May Reduce 5-FU Under-Exposure. 23 nov 2020;416.
  21. De Mattia E, Roncato R, Toffoli G, Cecchin E. The use of pharmacogenetics to increase the safety of colorectal cancer patients treated with fluoropyrimidines. *Cancer Drug Resistance*. 19 mars 2019;116-30.
  22. Knikman JE, Gelderblom H, Guchelaar HJ, Henricks LM. Individualized Dosing of Fluoropyrimidine-Based Chemotherapy to Prevent Severe Fluoropyrimidine-Related Toxicity: What Are the Options? 5 oct 2020; Disponible sur: <https://doi.org/10.1002/cpt.2069>
  23. Henricks LM, Lunenburg C, Schellens JH, Guchelaar HJ. DPYD genotype-guided dose individualisation of fluoropyrimidine therapy in patients with cancer: a prospective safety analysis. *Lancet Oncology*. 19 nov 2018;
  24. Diasio RB, Offer StM. Testing for Dihydropyrimidine Dehydrogenase Deficiency to Individualize 5-Fluorouracil Therapy. 30 juin 2022; Disponible sur: doi: 10.3390/cancers14133207
  25. [https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_2892234/fr/des-recommandations-pour-prevenir-certaines-toxicites-severes-des-chimiotherapies-par-fluoropyrimidines](https://www.has-sante.fr/jcms/c_2892234/fr/des-recommandations-pour-prevenir-certaines-toxicites-severes-des-chimiotherapies-par-fluoropyrimidines).
  26. Mattison LK, Van Landschoot A, Reyns T, Stepman H. Rapid identification of dihydropyrimidine dehydrogenase deficiency by using a novel 2-13C-uracil breath test. *Clin. Cancer Res*. 2004;2652-8.
  27. Erick GAMELIN, DELVA R, PEZT D, Jean-Luc R. Individual Fluorouracil Dose Adjustment Based on Pharmacokinetic Follow-Up Compared With Conventional Dosage: Results of a Multicenter Randomized Trial of Patients With Metastatic Colorectal Cancer. *Gastrointestinal Cancer*. 22 sept 2016;
  28. Paulsen N, Vojdeman F, Qvortup C. DPYD genotyping and dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD) phenotyping in clinical oncology. A clinically focused minireview. *Wiley Basic and Clinical Pharmacology and Toxicology*. nov 2022;325-46.
  29. Laures N, Konecki C, Djerada Z, Bouché O. Impact of Guidelines Regarding Dihydropyrimidine Dehydrogenase (DPD) Deficiency Screening Using Uracil-Based Phenotyping on the Reduction of Severe Side Effect of 5-Fluorouracil-Based Chemotherapy: A Propension Score Analysis. *pharmaceutics* [Internet]. 6 oct 2022; Disponible sur: 10.3390/pharmaceutics14102119
  30. Meulendjiks Di, Henricks LM, Cats A, Schellens JHM. Pretreatment serum uracil concentration as a predictor of severe and fatal fluoropyrimidine-associated toxicity. *British Journal of Cancer*. 20 avr 2017;1415-24.
  31. Pallet N, Hamdane S, Lorient MA, Narjoz C. A comprehensive population-based study comparing the phenotype and genotype in a pretherapeutic screen of dihydropyrimidine dehydrogenase deficiency. *British Journal of Cancer*. 1 sept 2020;811-8.
  32. Henricks LM, Lunenburg CA, Schellens JHM, Guche HJ. A cost analysis of upfront DPYD genotype-guided dose individualisation in fluoropyrimidine-based anticancer therapy. *European Journal of Cancer*. janv 2010;60-7.
  33. Théodore Wigle, Povitz B, Schwarz U, Kim R. Impact of pretreatment dihydropyrimidine dehydrogenase genotype-guided fluoropyrimidine dosing on chemotherapy associated adverse events. Disponible sur: 10.1111/cts.12981
  34. Fety R, Rolland F, Etienne MC, Milano G. Clinical impact of pharmacokinetically-guided dose adaptation of 5-fluorouracil: results from a multicentric randomized trial in patients with locally advanced head and neck carcinomas. sept 1998;2039-45.
  35. <https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/ct031761.pdf>. 2005.
  36. Eisenberg P, Douillard JY, Maniero A, Benner SE. Multicenter phase III study of uracil/tegafur and oral leucovorin versus fluorouracil and leucovorin in patients with

previously untreated metastatic colorectal cancer. 2002;

37. Van Cutsem E, Tselvelis C, Weirzel C, Harper P. Xeloda Colorectal Cancer Study Group. Oral capecitabine compared with intravenous fluorouracil plus leucovorin in patients with metastatic colorectal cancer: results of a large phase III study. 2001;4097-106.

38. Carmichael J, Popiela T, Munier S, Martin S. Carmichael J, Popiela T, Radstone D, Falk S, Borner M, Oza A, Skovsgaard T, Munier S, Martin C. Randomized comparative study of tegafur/uracil and oral leucovorin versus parenteral fluorouracil and leucovorin in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer. 2002;3617-27.

39. Diasio R, Beavers TL, Carpenter JT. Familial Deficiency of Dihydropyrimidine Dehydrogenase. Biochemical Basis for Familial Pyrimidinemia and Severe 5-Fluorouracil-Induced Toxicity. J. Clin. Invest. 1988;47-51.

40. Lecomte T., Tougeron D., Aparicio T, Bouché O. French Intergroup Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatments and follow-up.

41. Bouvier AM, Launoy G, Mounier M, Trétarre B. Survie des personnes atteintes de cancer en France métropolitaine 1989 2018 PANCREAS.pdf. sept 2020;

## LISTE DES FIGURES

<b>Figure 1 : Flow Chart.....</b>	<b>15</b>
<b>Figure 2 : Courbe de survie en 1<sup>ère</sup> ligne métastatique .....</b>	<b>18</b>
<b>Figure 3 : Courbe de survie en 2<sup>ème</sup> ligne métastatique .....</b>	<b>19</b>

## **LISTE DES TABLEAUX**

**TABLEAU 1 : Tableau des caractéristiques de la population étudiée .....17**

**TABLEAU 2 : Résumé des données des effets indésirables pour l'ensemble des analyses de sécurité en fréquence (%). ....20**

**Vu, le Directeur de Thèse** le 18 aout 2023

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**

## RESUME

**Introduction** : Le 5-Fluorouracile (5-FU) est indiqué dans le traitement des cancers les plus répandus notamment les cancers digestifs. L'évaluation de l'activité de la dihydropyrimidine deshydrogenase (DPD) au moyen d'un phénotypage basé sur le dosage de l'uracilémie est recommandée avant chaque prescription de 5FU. Il a été montré que des réductions de doses de 5-FU, chez des patients déficitaires en DPD, n'entraînaient pas de diminution de l'efficacité du 5-FU. Il n'existe pas ou peu de données concernant les effets des chimiothérapies à base de 5-FU chez les patients avec une activité élevée de la DPD. L'objectif de l'étude est d'évaluer les effets des chimiothérapies à base de 5-FU en fonction de l'activité du DPD chez les patients avec un adénocarcinome pancréatique ou un adénocarcinome colorectal métastatique.

**Matériels et méthodes** : Il s'agit d'une étude observationnelle, rétrospective et monocentrique. Elle a inclus les patients pris en charge pour un adénocarcinome pancréatique ou colorectal métastatique traités en 1<sup>ère</sup> ligne par un schéma de chimiothérapie à base de 5FU et ayant un phénotypage de la DPD d'octobre 2012 à mai 2020. Les patients ont été séparés en deux groupes selon le 1<sup>er</sup> quartile de l'uracilémie de l'échantillon soit 7,8ng/ml. Le groupe cas correspondant au 1<sup>er</sup> quartile et le groupe témoin correspondant au 2<sup>ème</sup>, 3<sup>ème</sup> et 4<sup>ème</sup> quartile. Nous avons évalué la survie sans progression en 1<sup>ère</sup> ligne métastatique et la tolérance de la chimiothérapie.

**Résultats** : Nous avons inclus 181 cancers colorectaux et 119 cancers du pancréas avec un âge moyen de 65,7 ans et de 62,3 ans respectivement. Dans le sous-groupe cancer pancréatique, la survie était de 4,7 mois pour le groupe cas versus 4,7 mois pour le groupe témoin. Dans le sous-groupe cancer colorectal, la survie était de 6,8 mois pour les cas versus 8,4 mois pour les témoins. La toxicité était similaire entre les cas et les témoins hormis pour la toxicité cutanée de grade 1-2 significativement plus important pour le groupe témoin de 24,9% versus 13,3% pour le groupe cas.

**Conclusion** : Nous n'avons pas mis en évidence de différence d'effet de la chimiothérapie à base de 5-FU chez les patients traités pour un cancer colorectal ou pancréatique avec une activité élevée en DPD comparativement à ceux avec une activité « normale ». Ces résultats nécessitent d'être confirmés par une étude prospective.

## CHAVIGNIER Diane

*Nombre total de pages 34 – 2 tableaux – 3 graphiques*

### **Résumé :**

**Introduction :** Le 5-Fluorouracile (5-FU) est indiqué dans le traitement des cancers les plus répandus notamment les cancers digestifs. L'évaluation de l'activité de la dihydropyrimidine deshydrogenase (DPD) au moyen d'un phénotypage basé sur le dosage de l'uracilémie est recommandée avant chaque prescription de 5FU. Il a été montré que des réductions de doses de 5-FU, chez des patients déficitaires en DPD, n'entraînaient pas de diminution de l'efficacité du 5-FU. Il n'existe pas ou peu de données concernant les effets des chimiothérapies à base de 5-FU chez les patients avec une activité élevée de la DPD. L'objectif de l'étude est d'évaluer les effets des chimiothérapies à base de 5-FU en fonction de l'activité du DPD chez les patients avec un adénocarcinome pancréatique ou un adénocarcinome colorectal métastatique.

**Matériels et méthodes :** Il s'agit d'une étude observationnelle, rétrospective et monocentrique. Elle a inclus les patients pris en charge pour un adénocarcinome pancréatique ou colorectal métastatique traités en 1<sup>ère</sup> ligne par un schéma de chimiothérapie à base de 5FU et ayant un phénotypage de la DPD d'octobre 2012 à mai 2020. Les patients ont été séparés en deux groupes selon le 1<sup>er</sup> quartile de l'uracilémie de l'échantillon soit 7,8ng/ml. Le groupe cas correspondant au 1<sup>er</sup> quartile et le groupe témoin correspondant au 2<sup>ème</sup>, 3<sup>ème</sup> et 4<sup>ème</sup> quartile. Nous avons évalué la survie sans progression en 1<sup>ère</sup> ligne métastatique et la tolérance de la chimiothérapie.

**Résultats :** Nous avons inclus 181 cancers colorectaux et 119 cancers du pancréas avec un âge moyen de 65,7 ans et de 62,3 ans respectivement. Dans le sous-groupe cancer pancréatique, la survie était de 4,7 mois pour le groupe cas versus 4,7 mois pour le groupe témoin. Dans le sous-groupe cancer colorectal, la survie était de 6,8 mois pour les cas versus 8,4 mois pour les témoins. La toxicité était similaire entre les cas et les témoins hormis pour la toxicité cutanée de grade 1-2 significativement plus important pour les témoins de 24,9% versus 13,3% pour le groupe cas.

**Conclusion :** Nous n'avons pas mis en évidence de différence d'effet de la chimiothérapie à base de 5-FU chez les patients traités pour un cancer colorectal ou pancréatique avec une activité élevée en DPD comparativement à ceux avec une activité « normale ». Ces résultats nécessitent d'être confirmés par une étude prospective.

**Mots clés :** phénotypage, dihydropyrimidine deshydrogénase, uracilémie, dihydrouracilémie, 5-Fluorouracile, métastatique, chimiothérapie

### **Jury :**

Président du Jury : Professeur Claude LINASSIER  
 Directeur de thèse : Professeur Thierry LECOMTE  
 Membres du Jury : Docteur Bérangère NARCISO  
 Docteur Romain CHAUTARD  
 Docteur Clarisse DESGRANG

Date de soutenance : 14 septembre 2023