



## 5-FU : enfin !

Jacques Robert

Institut Bergonié, université de Bordeaux, Inserm U916, 229, cours de l'Argonne,  
33076 Bordeaux cedex, France

J.Robert@bordeaux.unicancer.fr

### 5-FU: At last!

**E**nfin deux agences de l'État, la Haute Autorité de santé (HAS) et l'Institut national du cancer (INCa), ont été saisies, la première par autosaisine, la seconde à la demande du ministère des Solidarités et de la Santé, du problème des toxicités des fluoropyrimidines, 5-fluorouracile et capécitabine, liées au déficit en dihydropyrimidine déshydrogénase (DPD) chez certains patients ! Le Groupe de pharmacologie clinique oncologique (GPCO), groupe thématique d'Unicancer, réclame depuis près de vingt ans le financement de tests de dépistage, que ce soit au niveau phénotypique ou au niveau génotypique (que le meilleur y aille !) pour éviter ces toxicités potentiellement létales. Certes en vingt ans la situation a évolué sur le plan des connaissances scientifiques, mais que de temps perdu et de vies perdues ou gâchées. . . Un de nos collègues du GPCO avait demandé en 2003 au procureur de la République de sa ville universitaire ce qu'il ferait si une famille poursuivait l'hôpital où serait décédé un patient en raison d'une toxicité létale du 5-FU liée à un déficit en DPD ; ce dernier avait répondu en substance et sans hésitation : « Les causes du décès sont connues, des tests existent pour dépister cette situation, peu importe qu'ils soient ou non pris en charge par l'Assurance maladie ou que l'hôpital n'ait pas les moyens ou les compétences pour les mettre en œuvre : je poursuis l'hôpital. ». Saluons donc avec plaisir la publication d'un document en tout point remarquable de l'INCa [1] faisant, d'une part, un exposé très complet sur la question et proposant, d'autre part, de façon pressante de réaliser le dosage de l'uracile dans le sang (uracilémie) pour dépister un déficit éventuel en DPD. Le *Bulletin du Cancer* s'honore d'avoir publié en avril 2018 [2] une série de recommandations émanant d'un groupe de travail national associant le GPCO et le Réseau national de pharmacogénétique (RNPGx), recommandations qui ont été reprises par le comité mis en place par l'INCa. Il n'est pas question de résumer ici les 101 pages du document, mais de rappeler quelques faits intéressants :

- le 5-FU a été découvert en 1958 et mis sur le marché rapidement pour le traitement de divers cancers fréquents (côlon, sein, voies aérodigestives essentiellement), bien que le document de l'INCa date sa première autorisation de mise sur le marché (AMM) de 1993 (!) : il a donc fallu 60 ans pour que l'on parvienne à une solution consensuelle pour dépister ses risques toxiques majeurs. . . et combien de temps encore avant que le dépistage soit généralisé ?

- Ce sont environ 80 000 patients à qui on prescrit une fluoropyrimidine chaque année en France : l'action à mener est donc de grande envergure ; ces « vieilles » chimiothérapies seraient donc encore utiles ?? Une petite partie de l'effort consenti par l'Assurance maladie au financement des thérapies ciblées et immunologiques suffirait sans doute pour financer ce dépistage...
- toutes les toxicités liées au 5-FU ne sont pas attribuables au déficit en DPD et, au vu du nombre élevé de prescripteurs de ce médicament, cette information devra être abondamment relayée : la mesure de l'uracilémie ne saurait être une garantie de sécurité permettant de s'exonérer d'un suivi rigoureux du patient... surtout si le 5-FU n'est qu'une des composantes de la chimiothérapie prescrite ;
- la technique de mesure de l'uracilémie est délicate et sa mise en place dans les laboratoires non spécialisés devra s'accompagner d'un contrôle de qualité particulièrement vigilant ; il faut souligner que le déficit en DPD est asymptomatique et que l'élévation de l'uracilémie en est le seul témoin ;
- la recommandation de l'INCa est de s'abstenir de prescrire toute fluoropyrimidine en cas de déficit majeur et d'en réduire les doses en cas de déficit mineur... et surtout de distinguer entre situation palliative et situation adjuvante, une toxicité létale étant particulièrement malvenue lorsque le patient est potentiellement guéri.

Il existe une « antidote » aux toxicités majeures des fluoropyrimidines : l'uridine elle-même, sous forme de triacétate... Le produit est commercialisé au prix de 80 000 euros environ la dose thérapeutique (oui, oui, vous avez bien lu : quatre-vingt-mille !), plus le transport depuis les États-Unis. Vu la banalité du composé, il faudrait encourager un laboratoire pharmaceutique européen à en produire, et inciter chaque pharmacie hospita-

lière à en stocker quelques dizaines de grammes afin de pouvoir le prescrire lors de toxicités liées à un déficit en DPD (son indication actuelle est le surdosage accidentel en 5-FU). Comme il doit être administré dans les 96 heures, bien peu de patients victimes d'un surdosage majeur peuvent en bénéficier !

La cause du déficit en DPD est essentiellement génétique (polymorphismes du gène *DPYD*). Cependant, à l'heure où l'utilisation de la génomique s'est imposée en oncologie de routine pour décider du traitement des patients (recherche des mutations des gènes *KRAS*, *EGFR*, *BRAF* et bien d'autres), il n'est pas indifférent de constater que le test de dépistage qui apparaît le plus performant en termes de sensibilité comme de spécificité est un dosage biochimique, et non le séquençage du gène. La recherche de l'effet et non celle de la cause paraît préférable à ce stade de nos connaissances. Cela est rendu possible par le fait qu'il n'existe sans doute pas d'autres causes d'élévation de l'uracilémie que ce déficit en une enzyme qui catabolise aussi bien l'uracile que le 5-FU... La situation est différente de celle du polymorphisme de l'UDP glucuronosyltransférase 1A1 (*UGT1A1*) et du risque de toxicité de l'irinotécan ; ce polymorphisme est à l'origine d'une hyperbilirubinémie, mais la mesure de la bilirubinémie ne peut se substituer à l'analyse génomique, car elle peut avoir bien d'autres causes. Le problème, dans ce dernier cas, a été réglé d'une tout autre façon : les doses recommandées d'irinotécan ont été abaissées au-dessous du seuil de risque toxique — sans doute au-dessous également de la dose thérapeutique optimale. Mais cela est une autre histoire...

**Déclaration de liens d'intérêts :** l'auteur est un des membres fondateurs de GPCO au début des années 1980. L'auteur déclare ne pas avoir d'autres liens d'intérêts.

## Références

[1] <https://www.e-cancer.fr/Presse/Dossiers-et-communiqués-de-presse/Des-recommandations-pour-prevenir-certaines-toxicités-sevères-des-chimiothérapies-par-fluoropyrimidines>.

[2] Lorient MA, Ciccolini J, Thomas F, et al. Dépistage du déficit en dihydropyrimidine deshydrogénase (DPD) et sécurisation des chimiothérapies à base de fluoropyrimidines : mise au point et recommandations nationales

du GPCO-Unicancer et du RNPgX. *Bull Cancer* 2018;105:397-407.