



**HAL**  
open science

## Intérêts et limites de la recherche du déficit en dihydropyrimidine déshydrogénase dans le suivi des patients traités par fluoropyrimidines : résultats de deux enquêtes nationales de pratiques réalisées auprès des médecins et des biologistes

Marie-Anne Lorient, Fadil Masskouri, Paolo Carni, Karine Le Malicot, Jean-François Seitz, Pierre Michel, Jean-Louis Legoux, Olivier Bouche, Thierry André, Roger Faroux, et al.

### ► To cite this version:

Marie-Anne Lorient, Fadil Masskouri, Paolo Carni, Karine Le Malicot, Jean-François Seitz, et al.. Intérêts et limites de la recherche du déficit en dihydropyrimidine déshydrogénase dans le suivi des patients traités par fluoropyrimidines : résultats de deux enquêtes nationales de pratiques réalisées auprès des médecins et des biologistes. Bulletin du Cancer, 2019, 106 (9), pp.759-775. 10.1016/j.bulcan.2019.04.013 . hal-02530344

**HAL Id: hal-02530344**

**<https://hal.science/hal-02530344>**

Submitted on 20 Dec 2021

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial 4.0 International License

# Intérêts et limites de la recherche du déficit en dihydropyrimidine déshydrogénase dans le suivi des patients traités par fluoropyrimidines: Résultats de deux enquêtes nationales de pratiques réalisées auprès des médecins et des biologistes

## *Dihydropyrimidine dehydrogenase deficiency screening for management of patients receiving a fluoropyrimidine: Results of two national practice surveys addressed to clinicians and biologists*

**Titre court:** Enquêtes de pratiques sur le dépistage du déficit en dihydropyrimidine déshydrogénase au niveau national

**Short title:** National practice surveys on dihydropyrimidine dehydrogenase deficiency screening

**Marie-Anne Loriot<sup>1</sup>, Fadil Masskouri<sup>2</sup>, Paolo Carni<sup>3</sup>, Karine Le Malicot<sup>3</sup>,  
Jean-François Seitz<sup>4</sup>, Pierre Michel<sup>5</sup>, Jean-Louis Legoux<sup>6</sup>, Olivier Bouché<sup>7</sup>, Thierry André<sup>8</sup>,  
Roger Faroux<sup>9</sup>, Suzette Delaloge<sup>10</sup>, David Malka<sup>11</sup>, Joel Guigay<sup>12</sup>, Juliette Thariat<sup>13</sup>,  
Fabienne Thomas<sup>14</sup>, Chantal Barin-Le-Guellec<sup>15</sup>, Joseph Ciccolini<sup>16</sup>,  
Jean-Christophe Boyer<sup>17</sup>, Marie-Christine Etienne-Grimaldi<sup>18</sup> \***

<sup>1</sup> Service de biochimie, Pôle Biologie - Pathologie - PUI – Hygiène, Hôpital Européen Georges Pompidou, Hôpitaux Universitaires Paris Ouest, 20 rue Leblanc, 75015 Paris, France.

<sup>2</sup> Département de data-management, Fédération Francophone de Cancérologie Digestive, 7 boulevard Jeanne d'Arc, BP 87900, 21079 Dijon, France.

<sup>3</sup> Département de statistique, Fédération Francophone de Cancérologie Digestive, 7 boulevard Jeanne d'Arc, BP 87900, 21079 Dijon, France.

<sup>4</sup> Service d'Hépatogastroentérologie et d'Oncologie Médicale, Centre Hospitalier Universitaire de la Timone, 264 Rue Saint Pierre, 13385 Marseille, France.

<sup>5</sup> Service d'Oncologie, Centre Hospitalier Universitaire Charles Nicolle, 1 Rue Germont, 76031 Rouen, France.

<sup>6</sup> Service d'Hépatogastroentérologie et Oncologie Digestive, Centre Hospitalier Régional, 14 avenue de l'Hôpital 45100 Orléans, France.

<sup>7</sup> Service d'Hépatogastroentérologie et Cancérologie Digestive, Centre Hospitalier Universitaire Robert Debré, Avenue du Général Koenig, 51092 Reims, France.

<sup>8</sup> Sorbonne Université et Département d'Oncologie médicale, Hôpital Saint-Antoine, AP-HP, 184 rue du Faubourg Saint-Antoine, 75012 Paris, France.

<sup>9</sup> Service d'Hépatogastroentérologie, Centre Hospitalier Départemental (CHD) Vendée, boulevard Stéphane Moreau, 85925 La Roche sur Yon, France.

<sup>10</sup> Service d'Oncologie Médicale, Gustave Roussy, 114 rue Edouard Vaillant, 94805 Villejuif, France.

<sup>11</sup> Département de médecine oncologique, Centre Gustave Roussy, Université Paris-Saclay, 114 rue Edouard Vaillant, 94805 Villejuif, France.

<sup>12</sup> Département d'Oncologie Médicale, Centre Antoine Lacassagne, 33 Av de Valombrose, 06189 Nice cedex 2, France.

<sup>13</sup> Département de radiothérapie, Centre François Baclesse – ARCHADE, 3 Av du général Harris, 14 000 Caen, France.

<sup>14</sup> Laboratoire de Biologie Médicale Oncologique, Institut Claudius Regaud IUCT-Oncopole, et CRCT Inserm 1037, 1 Av Irène Joliot-Curie, 31100 Toulouse, France.

<sup>15</sup> Laboratoire de Biochimie et Biologie moléculaire, CHU Bretonneau, 2 Bd Tonnellé, 37000 Tours, France.

<sup>16</sup> Laboratoire de Pharmacocinétique et Toxicologie, Hôpital La Timone AP-HM, 264 rue Saint-Pierre, 13005 Marseille, France.

<sup>17</sup> Laboratoire de Biochimie et Biologie Moléculaire, CHU Carémeau, rue du Professeur Debré, 30900 Nîmes.

<sup>18</sup> Laboratoire d'Oncopharmacologie, Centre Antoine Lacassagne, 33 Av de Valombrose, 06189 Nice cedex 2, France.

\* **Auteur correspondant** : Marie-Christine Etienne-Grimaldi

Laboratoire d'Oncopharmacologie, Centre Antoine Lacassagne, 33 Av de Valombrose, 06189 Nice cedex 2.

e-mail : [marie-christine.etienne@nice.unicancer.fr](mailto:marie-christine.etienne@nice.unicancer.fr)

## Résumé

Le déficit en dihydropyrimidine deshydrogénase (DPD) est la principale cause de toxicité sévère précoce aux fluoropyrimidines (FP). Le Groupe de Pharmacologie Clinique Oncologique (GPCO)-Unicancer et le Réseau National de Pharmacogénétique (RNPGx) ont initié deux enquêtes, l'une adressée aux cliniciens, l'autre aux biologistes, pour évaluer la pratique du dépistage du déficit en dihydropyrimidine deshydrogénase sur l'ensemble du territoire, mais également l'adhésion, les motivations et les freins au déploiement de ces tests. Ces enquêtes en ligne anonymisées ont été réalisées avec le soutien logistique de la Fédération Francophone de Cancérologie Digestive (FFCD) et l'appui de nombreuses sociétés cliniques et biologiques. Elles ont été menées en 2016-2017 avant la constitution du groupe d'experts français INCa/HAS chargé de contribuer à l'élaboration du référentiel et des recommandations sur la recherche du déficit en dihydropyrimidine deshydrogénase publiées en décembre 2018. Au total, 554 questionnaires ont été analysés pour l'enquête « clinicien » et 35 pour l'enquête « biologiste ». L'enquête « clinicien » montre que l'absence de recommandations des sociétés savantes médicales et des autorités de santé, les délais de rendus des résultats et l'absence de prise en charge par l'assurance maladie sont les principaux arguments avancés pour justifier le recours limité au dépistage du déficit en dihydropyrimidine deshydrogénase. L'enjeu de ce travail était de fournir aux autorités de santé un état des lieux des pratiques du dépistage en dihydropyrimidine deshydrogénase sur lequel ils ont pu s'appuyer pour la rédaction du référentiel et des recommandations françaises visant à harmoniser et à améliorer la prise en charge et la sécurité des patients cancéreux traités par fluoropyrimidines.

**Mots clés :** Fluoropyrimidine, Dihydropyrimidine deshydrogénase, DPD, Enquête, Dépistage, Toxicité

## Abstract

Dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD) deficiency is the main cause of early severe toxicities induced by fluoropyrimidines (FP). The French Group of Clinical Oncopharmacology (GPCO)-Unicancer and the French Pharmacogenetics Network (RNPGx) initiated two surveys, one addressed to oncologists, the other to biologists, in order to evaluate routine practices regarding DPD deficiency screening at national level, as well as compliance, motivations and obstacles to implementation of these tests. These anonymized online surveys were performed with the logistic assistance of the Francophone Federation of Digestive Oncology (FFCD) and the support of numerous medical and biological societies. The surveys were conducted in 2016-2017 before the creation of the French INCa/HAS expert panel which contributed to the drafting of rules and recommendations for DPD deficiency screening published in December 2018. In all, 554 questionnaires from clinicians were analyzed (23 % participation) and 35 from biologists. The main arguments raised by clinicians for justifying the limited practice of DPD deficiency screening were: the lack of recommendations from medical societies or Health Authorities, delays in obtaining results, and the lack of adequate reimbursement by the health insurance system. The goal of these surveys was to provide the French Health Authorities with an overview on nationwide DPD-deficiency screening practices and thus help to design recommendations for the standardization and improvement of the management and safety of cancer patients receiving FP-based chemotherapy.

**Key words :** Fluoropyrimidine, Dihydropyrimidine dehydrogenase, DPD, Surveys, Screening, Toxicity

## I. Introduction

Les fluoropyrimidines (FP), 5-Fluorouracile (5FU) intraveineux et ses prodrogues orales (capécitabine), restent des molécules majeures dans le traitement des cancers digestifs, des cancers du sein et des cancers ORL. Une récente étude a estimé autour de 77 000 le nombre de patients traités annuellement en France par une chimiothérapie anticancéreuse comportant une fluoropyrimidines [1]. Les fluoropyrimidines peuvent entraîner des effets secondaires sévères (grade 3-4-5) chez 15 % à 30 % des patients, affectant leur qualité de vie et potentiellement l'efficacité du traitement, et générant des surcoûts sociétaux. Les fluoropyrimidines sont également à l'origine de toxicités létales, dont la fréquence est difficile à estimer en raison de leur rareté, et qui surviennent très probablement chez 0,2 à 0,6 % des patients [2-7]. Bien que les toxicités précoces sévères (hématologiques, digestives et cutanées) aient le plus souvent pour origine un déficit en dihydropyrimidine deshydrogénase (DPD, enzyme responsable de l'élimination du 5FU), le déficit en dihydropyrimidine deshydrogénase n'explique pas à lui seul toutes les toxicités aux fluoropyrimidines. Après administration d'une dose standard, les patients déficitaires en dihydropyrimidine deshydrogénase sont exposés à des concentrations plasmatiques de 5FU anormalement élevées et présentent donc un risque accru de développer des toxicités sévères, voire très sévères ou létales, en fonction de la profondeur du déficit. Les conséquences sanitaires des toxicités aux fluoropyrimidines ne sont pas connues avec précision en raison de leur sous-notification aux centres de pharmacovigilance et de la difficulté à imputer aux fluoropyrimidines la toxicité observée pour les patients recevant une polychimiothérapie comportant d'autres cytotoxiques exposant également à des toxicités hématologiques et digestives (irinotécan et oxaliplatine par exemple).

Le déficit en dihydropyrimidine deshydrogénase peut être identifié par phénotypage (mesure directe ou indirecte de l'activité enzymatique) et/ou génotypage (détection des mutations inactivatrices du gène *DPYD* codant pour l'enzyme dihydropyrimidine deshydrogénase) [6,8]. En l'état actuel des connaissances, la présence des variants délétères communément recherchés du gène *DPYD* n'explique que partiellement un phénotype dihydropyrimidine deshydrogénase déficient [1]. Environ 3 à 5 % des Caucasiens sont porteurs d'un déficit partiel majeur. La prévalence du déficit complet serait comprise entre 0,02 et 0,3 %. [7,9-11]. Depuis près de 30 ans, une abondante littérature a démontré le lien causal entre déficit en dihydropyrimidine deshydrogénase et survenue de toxicités sévères ou mortelles chez les patients traités par fluoropyrimidines [12,13]. Indépendamment de la stratégie utilisée pour le mettre en évidence (génotypage, phénotypage), un déficit profond en dihydropyrimidine deshydrogénase doit s'accompagner d'une proposition de réduction posologique du 5FU ou de la capécitabine, voire leur éviction en cas de déficit complet. Plusieurs études récentes ont suggéré que le dépistage pré-thérapeutique du déficit en dihydropyrimidine deshydrogénase couplé à une réduction de dose de la fluoropyrimidines était une stratégie efficace et médico-économiquement rentable pour prévenir les toxicités graves et potentiellement mortelles liées aux fluoropyrimidines [7,11,14-16]. Mais les conséquences d'une réduction posologique sur l'efficacité du traitement sont très peu documentées. L'administration de doses réduites, ou la contre-indication des fluoropyrimidines, posent de réels problèmes de prise en charge des patients, en particulier pour les cancers du rectum dans les protocoles de radio-chimiothérapies pré-opératoires ainsi que pour les traitements adjuvants des cancers du côlon, où il n'existe pas d'alternative thérapeutique validée aux fluoropyrimidines.

Jusqu'en 2017, le RCP du 5FU indiquait une « mise en garde en cas de déficit en dihydropyrimidine deshydrogénase », et celui de la capécitabine contre-indiquait le traitement « chez les patients

présentant un déficit complet connu en dihydropyrimidine deshydrogénase » et alertait sur un risque de toxicité accru chez les déficitaires « partiels ». Faisant suite aux préconisations du PRAC (*Pharmacovigilance Risk Assessment Committee*) de l'EMA (*European Medicines Agency*), le RCP (Résumé des Caractéristiques du Produit) européen de la capécitabine (Xeloda®) a été actualisé en avril 2018 [17] en faisant état d'un lien entre la présence des variants \*2A,\*13, D949V (c.2846A>T) et HapB3 (c.1236G>A) du gène *DPYD* et une augmentation du risque de toxicité sévère sous capécitabine, recommandant implicitement la recherche de ces variants. Des recommandations de dépistage du déficit en dihydropyrimidine deshydrogénase et d'adaptation de doses en fonction du statut dihydropyrimidine deshydrogénase ont été émises par des sociétés savantes de biologistes aux Pays-Bas, en Italie, en France (GPCO-Uncancer et RNPgX) [18], ainsi que par le Consortium International pour l'Implémentation de la Pharmacogénétique (CPIC) qui préconise le génotypage de 4 variants (\*2A, \*13, D949V, HapB3) et l'application de réductions posologiques basées sur les recommandations néerlandaises [19]. En février 2018, l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) a publié un MARS (Message d'Alerte Rapide Sanitaire) [20] en faveur d'un dépistage systématique du déficit en dihydropyrimidine deshydrogénase avant la mise en route de toute chimiothérapie à base de fluoropyrimidines, conformément aux recommandations du GPCO-Uncancer et du RNPgX [18]. Jusqu'à cette date, en France, le dépistage du déficit en dihydropyrimidine deshydrogénase par génotypage et/ou phénotypage était essentiellement réalisé par des structures hospitalières qui effectuaient ces tests à la demande des prescripteurs sensibilisés à ce problème. L'INCa et la HAS viennent de publier en décembre 2018 des recommandations précises sur le dépistage du déficit en dihydropyrimidine deshydrogénase, basées sur le phénotypage de la dihydropyrimidine deshydrogénase par la mesure de l'uracilémie, avec comme objectif premier le dépistage des déficits complets, qui sont associés à un risque de toxicités très sévères voire létales des fluoropyrimidines [1]. Jusqu'à l'intégration toute récente de ces recommandations dans le Thésaurus National de Cancérologie Digestive (TNCD) dans les cancers du côlon non métastatiques [21] et métastatiques [22] (ce dépistage n'étant qu'une simple option depuis 2016 dans le TNCD), les sociétés savantes médicales françaises et européennes (ESMO) [23] n'avaient pas émis de recommandations pour un dépistage systématique du déficit en dihydropyrimidine deshydrogénase chez les patients avant administration d'une fluoropyrimidine.

Dans ce contexte, un Programme Hospitalier de Recherche Clinique en Cancérologie (PHRC-K FUSAFE), initié par le GPCO-Uncancer et le RNPgX, a permis de réaliser un état des lieux des pratiques hospitalières de la recherche du déficit en dihydropyrimidine deshydrogénase au niveau national, avant la publication du MARS de l'ANSM. Deux enquêtes nationales de recensement des pratiques auprès des cliniciens et des biologistes ont ainsi été réalisées avec le soutien logistique de la FFCD et l'appui de nombreuses sociétés savantes cliniques et biologiques. Nous présentons ici les résultats de ces deux enquêtes issues de ce projet collaboratif multidisciplinaire.

## II. Méthodologie

### Format et Structure des enquêtes

L'objectif de ces deux enquêtes en ligne, anonymisées, était de documenter le contexte et les pratiques de la recherche du déficit en dihydropyrimidine deshydrogénase dans la prise en charge des patients sous fluoropyrimidines, tant du point de vue des médecins prescripteurs de fluoropyrimidines que des biologistes réalisant ces tests en routine hospitalière. Ces enquêtes étaient structurées en quatre chapitres : 1-Profil des enquêtés (établissement, service, type d'activités), 2-Contexte du

dépistage (dépistage pré-thérapeutique ou post-toxicité, expériences des toxicités sous fluoropyrimidines pour les cliniciens), 3- Pratique du dépistage (phénotypage et/ou génotypage, conséquences en termes d'adaptation posologique) et 4-Motivations et freins à la pratique de ces tests. Chaque enquête comportait au maximum 40 questions pour l'enquête Cliniciens (CLIN) et 70 pour l'enquête Biologistes (BIO) (questions conditionnelles permettant d'avancer ou non dans le recueil d'information). Le temps nécessaire pour y répondre était au maximum de 10 minutes pour l'enquête CLIN et de 20 minutes pour l'enquête BIO. Le support technique de ces enquêtes et l'analyse des résultats ont été réalisés par le Centre de Randomisation Gestion Analyse (CRGA) de la Fédération Francophone de Cancérologie Digestive. Ces enquêtes ont été mises en forme à l'aide du logiciel LimeSurvey mis à disposition par l'université de Bourgogne Franche-Comté. Chaque enquête a fait l'objet d'une phase test auprès d'un échantillonnage d'une dizaine de praticiens avant son lancement en ligne par la FFCD.

### Lancement des enquêtes en ligne

L'enquête CLIN a été lancée en mars 2016 et clôturée en décembre 2016. Elle a été envoyée par voie électronique aux médecins membres de sept sociétés savantes susceptibles de recommander l'utilisation des fluoropyrimidines :

- FFCD (Fédération Francophone de Cancérologie Digestive, 1 500 membres),
- GERCOR (Groupe Coopérateur Multidisciplinaire en Oncologie, 225 membres),
- ANGH (Association Nationale des Hépto-Gastroentérologues des Hôpitaux Généraux, 600 membres),
- Groupe Digestif-Unicancer (139 membres),
- Groupe Sein-Unicancer (400 membres),
- Groupe ORL-Unicancer (95 membres),
- GORTEC (Groupe Oncologie Radiothérapie Tête et Cou, 500 membres).

L'enquête BIO a été lancée en octobre 2017 et clôturée en décembre 2017. Elle a été envoyée par voie électronique aux membres des deux principales sociétés françaises fédérant les biologistes réalisant ces tests que sont le GPCO-Unicancer et le RNPGx (regroupant les biologistes d'une cinquantaine de laboratoires universitaires, publics ou appartenant à un Centre de Lutte contre le Cancer), ainsi qu'aux membres de l'ANPGM (Association Nationale des Praticiens de Génétique Moléculaire) et du groupe Suivi Thérapeutique Pharmacologique (STP) de la SFPT (Société Française de Pharmacologie et de Thérapeutique). Cette enquête a également été envoyée au laboratoire privé BIOMNIS-Eurofins (Lyon) proposant ces tests. Une seule réponse par laboratoire était demandée.

### Statistiques

Les analyses statistiques ont été réalisées par la FFCD à l'aide du logiciel SAS version 9.4. Des analyses de cohérence ont permis de valider la qualité des données enregistrées. Le découpage régional (région parisienne vs Nord-Ouest vs Nord-Est vs Sud-Ouest vs Sud-Est) était basé sur l'indicatif téléphonique. Pour l'enquête CLIN, le profil du médecin a été basé sur l'analyse des 7 variables suivantes : région d'exercice (5 classes), structure d'exercice (4 classes), spécialité (3 classes), ancienneté pour la prescription de chimiothérapie (binaire par rapport à la médiane = 14 ans), nombre de prescripteurs de chimiothérapie dans le service (binaire par rapport à la médiane = 5), nombre de lits (hôpital de jour + hospitalisation complète) dédiés à l'oncologie dans le service (binaire par rapport à la médiane = 32), et spécialisation du service en oncologie évalué par le pourcentage de lits dédiés à l'oncologie (moins de 75 % vs plus de 75 %). Des tests non-paramétriques ont été utilisés: test de corrélation de Spearman, test Exact de Fischer pour

l'association entre 2 variables catégorielles, ou test de Mann-Whitney (2 classes) ou de Kruskal-Wallis (plusieurs classes) pour les comparaisons de distribution d'une variable continue en fonction d'une variable catégorielle. Le seuil de significativité retenu était  $p \leq 0,02$ . Q1-Q3 indiquent le 1<sup>er</sup> et le 3<sup>e</sup> quartile.

### III. Résultats-Discussion

#### Taux de participation

L'enquête CLIN a recueilli 554 questionnaires validés, soit un taux de retour brut de 16 % sur la base de la somme des 7 listes de diffusion concernées (3 459 e-mails). L'enquête montre cependant que des médecins sont affiliés à plusieurs des sociétés savantes médicales sollicitées (2, 3, 4, et jusqu'à 5 sociétés), ce qui conduit à sous-estimer ce taux de participation brut. L'affiliation des prescripteurs et le taux de participation par affiliation sont présentés sur la **Figure 1**. Chaque médecin n'ayant répondu qu'une seule fois, la prise en compte de ces multi-appartenances conduit à un taux de participation corrigé de 23 %. À la première question « Êtes-vous prescripteur de 5FU ou de capécitabine ? » les 554 réponses se répartissaient entre 417 prescripteurs (Oui) et 137 non-prescripteurs (Non, arrêt de l'enquête). Les résultats suivants de l'enquête CLIN portent donc sur 417 prescripteurs de fluoropyrimidines.

L'enquête BIO a recueilli 35 questionnaires validés. Ici encore, l'appartenance des biologistes à plusieurs des sociétés savantes sollicitées, associée à l'hétérogénéité des profils de ces biologistes, rend difficile l'estimation du taux de participation. Toutefois le recoupement des retours de cette enquête avec les données de l'Agence de la Biomédecine sur les laboratoires agréés pour la Pharmacogénétique montre que les 18 laboratoires ayant déclaré une activité de pharmacogénétique en 2017 pour le gène *DPYD* ont tous répondu à l'enquête.

#### Profil des enquêtés

La répartition géographique des enquêtés est illustrée sur la **Figure 2**.

Les réponses à l'enquête CLIN étaient majoritairement issues de médecins affiliés à la FFCD: près de 69 % des 371 médecins ayant répondu à la question de l'affiliation (**Figure 1**) étaient affiliés à la FFCD (le nombre de contact de la liste FFCD représentait 43 % de l'ensemble des adresses électroniques). Les enquêtés exerçaient principalement dans des structures publiques (37 % Centre Hospitalier Général, 22 % CHU, 23 % CLCC) contre 18 % en secteur libéral. Ces médecins étaient majoritairement des oncologues médicaux (48 %), suivis par des gastroentérologues (37 %) et des radiothérapeutes (11 %). Quatre-vingts pour cent des médecins ayant répondu étaient âgés de moins de 55 ans et ils avaient en moyenne 15 ans d'expérience de prescription de chimiothérapie (extrêmes 1-45 ans). Les services cliniques (hôpital de jour et secteur conventionnel) auxquels ils sont attachés comportaient en moyenne 47 lits dédiés à l'oncologie (médiane 32, extrêmes 0-400) et ces services comptaient en moyenne 6,7 prescripteurs de chimiothérapie.

En ce qui concerne les types de cancers pris en charge :

- les 311 médecins déclarant traiter des **cancers digestifs** prescrivaient des **fluoropyrimidines chez 83 %** de leurs patients en moyenne (médiane 80 %, Q1-Q3 80-90 %), principalement des protocoles FOLFOX et FOLFIRI avec ou sans thérapie ciblée, 5FU-cisplatine, LV5FU2, XELOX, et FOLFIRINOX.
- les 155 médecins déclarant traiter des **cancers du sein** prescrivaient des **fluoropyrimidines chez 50 %** de leurs patients en moyenne (médiane 50 %, Q1-Q3 20-75 %), principalement de la capécitabine seule ou associée à une thérapie ciblée ou à une chimiothérapie conventionnelle (FEC, 5FU-navelbine, ou CMF).
- les 116 médecins déclarant traiter des **cancers ORL** prescrivaient des **fluoropyrimidines chez 66 %** de leurs patients en moyenne (médiane 75 %, Q1-Q3 50-88 %), principalement des protocoles TPF, 5FU-cisplatine-thérapie ciblée, et 5FU-cisplatine ou carboplatine.

Enfin, 6,3 % (21/329 réponses) des personnes interrogées ont déclaré réaliser quasi systématiquement ou systématiquement le suivi pharmacocinétique du 5FU, avec une pratique tendant à être plus fréquente dans la région Nord-Ouest ( $p=0,028$ ).

Pour l'enquête BIO, sur les 35 laboratoires ayant répondu, 33 appartenaient à des structures hospitalo-universitaires (27 CHU, 5 CLCC, 1 « autre ») et 2 étaient privés (l'un à Paris, l'autre à Lyon). Trente-quatre indiquaient que des chimiothérapies étaient prescrites au sein de leur établissement, 16 étaient intégrés à une plate-forme de génétique moléculaire des cancers labellisée par l'INCa et 6 indiquaient pratiquer le suivi thérapeutique pharmacologique (STP) du 5FU. Le STP du 5FU concernait exclusivement des protocoles à base de 5FU (FOLFOX, FOLFIRI, FOLFIRINOX, TPF, tous types de perfusion d'une durée supérieure à 4 heures). Trente et un laboratoires pratiquaient une activité de pharmacogénétique, avec en moyenne 2,3 praticiens agréés par laboratoire (médiane 2, extrêmes 1-7). Les 4 laboratoires qui ne pratiquaient pas de pharmacogénétique constitutionnelle connaissaient les conséquences d'un déficit en dihydropyrimidine deshydrogénase dans la prise en charge des patients traités par fluoropyrimidines.

Sur les 31 laboratoires pratiquant une activité de pharmacogénétique, 18 laboratoires réalisaient la recherche du déficit en dihydropyrimidine deshydrogénase quelle que soit l'approche (phénotypage et/ou génotypage, **Tableau 1**), dont 8 pouvaient être amenés à externaliser une partie de cette recherche. Les 18 laboratoires (12 CHU, 4 CLCC, 1 Hôpital des armées, 1 privé) se répartissaient sur l'ensemble du territoire national (**Figure 2**) et correspondaient à la liste publiée en 2018 dans l'article de recommandation du GPCO-RNPGx [18], montrant que la totalité des laboratoires français pratiquant ces tests avait répondu à l'enquête. Les résultats ci-après ne concernent que ces 18 laboratoires.

### Estimation des toxicités aux fluoropyrimidines par les cliniciens

L'enquête CLIN demandait aux cliniciens de documenter leur retour d'expérience des toxicités précoces (cycles 1-2) du 5FU i.v. ou de la capécitabine. Le pourcentage estimé de toxicités précoces de grade 4 variait en fonction du type de cancers:

- en moyenne 4,3 % dans les cancers digestifs (médiane 3 ; Q1-Q3 1-5 % ; extrêmes 0-30 % ; 311 réponses)
- en moyenne 3,9 % dans les cancers du sein (médiane 3 ; Q1-Q3 1-5 % ; extrêmes 0-25 % ; 155 réponses)
- en moyenne 9,4 % dans les cancers ORL (médiane 5 ; Q1-Q3 2-10 % ; extrêmes 0-90 % ; 116 réponses).

Ces chiffres reflètent les fréquences de survenue des toxicités observées dans la littérature.

Environ un tiers des médecins prescripteurs de fluoropyrimidines (112 sur 332) déclarait avoir été confronté personnellement à une toxicité létale précoce (cycles 1-2) induite par une fluoropyrimidines (5FU dans 79 % des cas, capécitabine dans 31 % des cas, somme >100% car des médecins ont été confrontés à des toxicités létales à la fois sous 5FU et sous capécitabine). Aucun lien n'a été mis en évidence entre l'expérience de toxicités létales et le profil du médecin (région, structure d'exercice, spécialité, ancienneté, nombre de prescripteurs de chimiothérapie dans le service, nombre de lits dédiés à l'oncologie, spécialisation du service). À la question posée aux 112 médecins ayant été confrontés à une toxicité létale précoce, du nombre de toxicités létales rencontrées durant les 5 dernières années, 48 % (52 sur 109 réponses) répondaient 1 toxicité et 22 % (24/109) répondaient 2 toxicités ou plus (extrême 7). On note que 4,5 % (5/111) de ces toxicités létales ont donné lieu à une procédure juridique engagée par les familles.

Enfin, on notait une sous-notification des déclarations de ces accidents toxiques (grades 4 et 5) aux Centres de Pharmacovigilance et un faible impact d'une confrontation préalable à une toxicité létale sur ces déclarations (**Figure 3a**). Il existait un lien entre cette sous-notification et la spécialité médicale (Chi-2  $p=0,017$ ) : 51% des oncologues médicaux déclaraient quasi systématiquement ou toujours les toxicités graves sous fluoropyrimidines contre seulement 38 % des gastroentérologues et 28 % des radiothérapeutes (sur 335 réponses). La répartition des déclarations de pharmacovigilance en fonction du type de toxicité montrait que les toxicités létales avaient fait l'objet d'une déclaration dans près de 90 % des cas alors que les toxicités de grade 4 étaient moins souvent déclarées (**Figure 3b**).

### Contexte des prescriptions de la recherche du déficit en dihydropyrimidine deshydrogénase

L'enquête CLIN montre que l'information délivrée aux patients sur le risque de survenue de toxicités sévères sous fluoropyrimidines en cas de déficit en dihydropyrimidine deshydrogénase ne relevait pas de la pratique courante puisque 63 % des médecins ne communiquaient jamais ou rarement cette information (207/329) et 37 % la donnaient « toujours » ou « quasi systématiquement ». Cette information était plus fréquemment communiquée dans la région Nord-Ouest où 57 % des cliniciens indiquaient donner toujours ou quasi systématiquement cette information ( $p<0,0001$ ), ainsi que dans les services comptant plus de 5 prescripteurs de chimiothérapie ( $p=0,004$ ).

A contrario, 89 % des médecins (290 sur 327 réponses) avaient déjà eu recours à la recherche d'un déficit en dihydropyrimidine deshydrogénase. La pratique du dépistage du déficit en dihydropyrimidine deshydrogénase était plus fréquente chez les cliniciens ayant une forte activité en oncologie digestive ( $p=0,007$ ). Cette pratique était également liée à la structure d'exercice (moins fréquente en exercice libéral,  $p=0,002$ ). Le nombre de dépistages du déficit en dihydropyrimidine deshydrogénase était en moyenne de 17 par an et par médecin avec une grande disparité entre médecins (médiane 3, Q1-Q3 1-15, max 200). Ce nombre de demandes était significativement lié à la région (plus élevé dans le Nord-Ouest,  $p<0,0001$ ) et à la structure d'exercice (plus élevé dans les CHU,  $p=0,0001$ ). Il était également positivement corrélé au pourcentage de toxicités précoces de grade 4 rencontrées antérieurement.

Pour les 290 médecins ayant déjà prescrit une recherche du déficit en dihydropyrimidine deshydrogénase, en moyenne, seules 30,5 % de ces prescriptions correspondaient à un dépistage pré-thérapeutique préventif et 69,5 % à des prescriptions post-toxicité (290 réponses). Cette proportion de dépistage préventif était significativement liée à la région (maximum 59 % dans le Nord-Ouest, minimum 12 % dans le Sud-Ouest,  $p<0,0001$ ). D'autre part, les médecins exerçant dans des services comptant plus de 5 prescripteurs de chimiothérapie avaient tendance à favoriser le dépistage préventif qui représentait en moyenne 38 % de leurs demandes ( $p=0,02$ ). Pour les 105 médecins prescrivant le dépistage préventif, 61 % (64/105) le demandaient « toujours » ou « quasi systématiquement » avant l'initiation du traitement par fluoropyrimidines, et ce, majoritairement en situation adjuvante (71/105), néoadjuvante (62/105) et plus rarement en fonction du contexte familial (21/105) ou du schéma thérapeutique (17/105). Pour les 226 médecins prescrivant une recherche du déficit en dihydropyrimidine deshydrogénase après une toxicité, 181 (parmi 223 réponses) soit 81 % la demandaient « toujours » ou « quasi systématiquement » après la survenue d'une toxicité sévère de grade 4 et 44 % (99/224) la demandaient après la survenue d'une toxicité de grade 3.

L'enquête BIO indique que 14 laboratoires (sur 18) disposaient d'un formulaire-type de demande pour la recherche du déficit en dihydropyrimidine deshydrogénase et 12 demandaient explicitement dans ce formulaire s'il s'agissait d'un dépistage pré-thérapeutique ou d'une recherche post-toxicité. Dix parmi ces 12 laboratoires (deux réponses manquantes) indiquaient que les demandes de dépistage pré-

thérapeutique représentaient en moyenne 56 % des prescriptions (médiane 70 %, Q1-Q3 25 %-80 %, extrêmes 11 %-95 %), les recherches post-toxicité représentant donc 44 % des recherches en moyenne (médiane 30 %, Q1-Q3 20 %-75 %, extrêmes 5 %-89 %). Dans le cadre du dépistage préventif, les demandes concernaient majoritairement la mise en place de traitements à base de 5FU (79 % en moyenne) et 21 % de traitements à base de capécitabine. Le délai moyen entre la réception du prélèvement et la date programmée de l'administration de la fluoropyrimidines était de 9 jours (médiane 8, Q1-Q3 7-10, extrêmes 7-15, 9 réponses).

Ces résultats semblent indiquer une divergence concernant l'estimation de la part de dépistage pré-thérapeutique: minoritaire selon les cliniciens, majoritaire selon les biologistes. Une explication à cette divergence est que ces estimations ne prennent pas en compte le nombre absolu de tests demandés. En effet, si le nombre de prescripteurs en situation de post-toxicité est environ 2 fois plus important que celui des médecins effectuant le test préventivement, le nombre de prescriptions par médecin est par contre beaucoup plus élevé chez ceux qui demandent le test en préventif. Ainsi, le nombre moyen de tests prescrits annuellement par les médecins n'effectuant que du dépistage préventif est de 53 contre seulement 2,7 pour les médecins prescrivant le test uniquement en situation de post-toxicité.

### Circuit des prélèvements et prise en charge des tests

L'enquête BIO indique que la grande majorité des laboratoires (15/18) recevait des prescriptions de médecins de leur établissement, mais aussi de médecins extérieurs. Pour ces 15 laboratoires hospitalo-universitaires, les prescriptions externes émanaient de diverses régions françaises (10 laboratoires), ou se limitaient aux demandes régionales (CHU Rouen, CHU Dijon) ou départementales (CHU Tours, CHU Grenoble). Seuls 2 laboratoires (CHU Poitiers, CHU Limoges) recevaient des prescriptions émanant uniquement de médecins de leur établissement. Tous laboratoires confondus, les demandes provenaient majoritairement de médecins du secteur public CHU ou des CLCC. Le coût du transport du prélèvement était pris en charge par l'établissement demandeur pour 12 laboratoires et par l'établissement réalisant le dosage pour 2 laboratoires (sur 14 réponses). Dix laboratoires indiquaient que le coût des analyses était pris en charge par l'établissement demandeur, et 7 indiquaient que ce coût était supporté par leur propre établissement (sur 17 réponses).

### Nature et pratique des tests

L'enquête CLIN montre que 62 % des médecins ayant déjà prescrit ces tests (170/274) demandaient un phénotypage de la dihydropyrimidine deshydrogénase (uracile et dihydrouracile plasmatique pour 107 médecins, activité enzymatique lymphocytaire pour 71 médecins, voire les deux tests), 50 % (136/274) demandaient un génotypage de la *DPYD* (37 % prescrivaient à la fois un phénotypage et un génotypage) tandis que 26 % indiquaient ne pas connaître la nature du test réalisé.

L'enquête BIO permet une analyse plus fine des tests réalisés (**Tableau 1**). Les 18 laboratoires réalisaient tous le génotypage de la *DPYD*, tandis que seuls huit d'entre eux réalisaient aussi le phénotypage de la dihydropyrimidine deshydrogénase, soit en première intention (3 laboratoires), soit en parallèle avec le génotypage (5 laboratoires). Le nombre de patients testés entre l'automne 2016 et l'automne 2017, toutes approches confondues, était en moyenne de 30 patients par laboratoire et par mois (extrêmes 0-142, N=18), avec une nette augmentation par rapport aux années 2015-2016. Dans le cadre du groupe de travail INCa-HAS, le RNPgX a réalisé à l'automne 2018 un recueil exhaustif des données d'activité dihydropyrimidine deshydrogénase des laboratoires réalisant ces tests. Sur les 12 mois ayant précédé la publication des recommandations du GPCO-RNPgX [18] et du MARS de l'ANSM

[20] en faveur d'un dépistage systématique, l'activité recueillie pour 17 des 18 laboratoires (tous sauf le CHU de Poitiers) était en moyenne de 36 patients/laboratoire/mois (entre le 1/3/2017 et le 28/2/2018), en accord avec les données de l'enquête BIO. Suite à ces publications, ces mêmes laboratoires ont fait face à une augmentation d'activité très importante avec en moyenne 105 patients testés par mois et par laboratoire (entre le 1/3/2018 et le 31/10/2018), avec de fortes variations inter-laboratoires (extrêmes 10-430). Sur cette même période (post-MARS de l'ANSM), le nombre moyen de génotypages était de 85/laboratoire/mois (N=17) et le nombre moyen de phénotypages était de 156 par laboratoire et par mois (N=10 en raison de l'introduction du phénotypage courant 2018 aux CHU de Limoges, Nîmes et Tours). Ces chiffres montrent que les laboratoires ont pu absorber cet afflux, mettant en évidence leur capacité d'adaptation. Par ailleurs, de nouvelles structures développant l'analyse de l'uracilémie et du dihydrouracile ont émergé en 2018, y compris dans le secteur privé.

### **Pratique du génotypage DPYD**

Ces 18 laboratoires réalisaient le génotypage de la DPYD depuis 2010 en moyenne (extrêmes 1997-2015). Tous indiquaient réaliser cette analyse à partir d'un prélèvement sanguin, un seul indiquant pouvoir le réaliser à partir d'autres types de prélèvements comme de la salive. Ces 18 laboratoires recherchaient les 3 variants consensuels chez les Caucasiens (\*2A, \*13 et D949). Seuls 3 laboratoires indiquaient réaliser un séquençage complet du gène DPYD (techniques NGS), incluant en théorie l'HapB3 (voir détails au [Tableau 1](#)). Parmi les 15 laboratoires ne pratiquant pas le séquençage du gène DPYD, trois recherchaient d'autres variants du gène DPYD. Les techniques d'analyse étaient variées (qPCR, pyroséquençage, Sanger, RT-PCR, PCR-RFLP, LAMP, SNaPshot, NGS) et 4 laboratoires utilisaient plusieurs techniques. Pour les 15 laboratoires n'utilisant pas de technique à haut débit, 9 envisageaient d'y avoir recours à l'avenir. La fréquence des analyses était hebdomadaire pour 11 laboratoires, bi-hebdomadaire pour 1, tri-hebdomadaire pour 1, ou à la demande pour 5. La capacité maximum d'analyses estimée par les laboratoires dans cette enquête était en moyenne de 116 patients/mois/laboratoire, en accord avec les données d'activités recueillies en 2018 après la publication du MARS de l'ANSM.

### **Pratique du phénotypage DPYD**

Sept laboratoires dosaient l'uracile (U) et le dihydrouracile (UH2) plasmatique (voir détails au [Tableau 1](#)) et un laboratoire dosait l'activité enzymatique lymphocytaire (dosage radioenzymatique utilisant du <sup>14</sup>C-5FU après réalisation d'un Ficoll). Ces 8 laboratoires pratiquaient le phénotypage de la dihydropyrimidine deshydrogénase depuis 2007 en moyenne (extrêmes 1995-2015). Les techniques utilisées pour U et UH2 se répartissaient pour moitié entre HPLC/UPLC-spectrométrie de masse et HPLC/UPLC-détection UV. Les contraintes pré-analytiques présentaient une relative hétérogénéité au plan de l'horaire du prélèvement (libre ou contraint), des délais avant centrifugation (entre 30 minutes et 4 heures) et des conditions d'acheminement (température ambiante, +4 °C). La fréquence des analyses était hebdomadaire pour 4 laboratoires, bi-hebdomadaire pour 1, tri-hebdomadaire pour 1, ou à la demande pour 2 laboratoires. La capacité maximum d'analyses estimée était en moyenne de 132 patients/mois/laboratoire, en accord avec les données d'activité réelle recueillies en 2018.

### **Contrôles qualité et accréditation**

La majorité des laboratoires (13/18) participait à des programmes de Contrôle de Qualité Externe (CQE) pour le génotypage de la DPYD (CQE ECAT pour la majorité) et 3 laboratoires étaient accrédités Cofrac pour le génotypage DPYD en 2017 (6 en cours d'accréditation). Pour le phénotypage U/UH2, il n'existait pas de CQE ni de Contrôle de Qualité Interne (CQI) commercial en 2017 et les 7 laboratoires réalisant ce dosage n'ont pas répondu à la question relative à l'accréditation (seul le laboratoire

réalisant le dosage de l'activité de la dihydropyrimidine deshydrogénase lymphocytaire a indiqué être en cours d'accréditation).

### Délai de rendu et communication des résultats

Les cliniciens prescripteurs du test indiquaient que le délai idéal de rendu du résultat permettant une prise en charge optimale du patient était en moyenne de 8,9 jours (Q1-Q3 7-10). Dans la pratique, seuls 40 % des médecins indiquaient que le délai réel de rendu des résultats était inférieur ou égal à 10 jours (**Figure 4A**).

Les délais moyens de rendu des résultats déclarés par les 18 laboratoires étaient de 1 à 5 jours pour un tiers des laboratoires, de 6 à 10 jours pour la moitié des laboratoires (**Figure 4B**) et supérieur à 10 jours pour 17 % des laboratoires. Ces résultats montrent que la réalisation des tests de dépistage du déficit en dihydropyrimidine deshydrogénase est compatible avec une prise en charge considérée comme optimale pour 83 % des laboratoires. En cas de déficit en dihydropyrimidine deshydrogénase, 13 biologistes indiquaient téléphoner au prescripteur pour leur communiquer ce résultat (en cas de déficit complet ou partiel pour 9, uniquement en cas de déficit complet pour 2 biologistes), et 4 indiquaient ne pas téléphoner.

### Interprétation des résultats par les laboratoires

Parmi les 18 laboratoires, 15 distinguaient déficit complet et déficit partiel. Pour 11 d'entre eux, la présence d'un seul allèle muté parmi les trois variants consensuels (\*2A, \*13, D949V) définissait un déficit partiel, et la présence de 2 allèles mutés définissait un déficit complet. Pour les 5 laboratoires réalisant un phénotypage UH2/U, les déficits complets et partiels étaient définis par des valeurs d'UH2/U inférieures à des seuils variant entre 1 et 4 pour un déficit complet et entre 4 et 10 pour un déficit partiel. Dans le cadre du dépistage préventif, ces 15 laboratoires estimaient en moyenne à 0,4 % la fréquence des déficits complets (Q1-Q3 0-1 %, N=14) et à 4 % celle des déficits partiels (Q1-Q3 0,05-8 %, N=8).

Seuls 3 laboratoires sur 18 ne distinguaient pas le déficit complet d'un déficit partiel. Deux de ces laboratoires définissaient un déficit par la présence d'au moins un allèle muté parmi les 3 variants consensuels tandis que le 3<sup>e</sup> y associait obligatoirement la présence d'un phénotype déficient. Parmi ces 3 laboratoires, un seul a donné son estimation de la fréquence du déficit, qui était de 1 %. Les seuils appliqués pour identifier un déficit étaient UH2/U<6 pour 3 laboratoires et/ou U>15 ng/ml pour un. Un laboratoire sur les 18 utilisait l'algorithme breveté ODPM<sup>TOX</sup> basé sur le phénotypage (U, UH2/U) et le génotypage DPYD [7].

En cas d'identification d'un déficit basé sur un phénotypage, en l'absence de variant délétère, seuls 2 laboratoires sur 18 demandaient un second prélèvement pour confirmer ce déficit.

### Recommandations et intégration du résultat dans la prise en charge thérapeutique

Sur 18 laboratoires, 16 (89 %) faisaient des recommandations d'adaptation des doses de fluoropyrimidines aux prescripteurs basées sur la littérature scientifique (12/16), le CPIC (11/16), ou leurs propres travaux (2/16). Pour les 15 laboratoires distinguant le déficit complet d'un déficit partiel, la recommandation la plus fréquente en cas de déficit complet était la contre-indication de la fluoropyrimidines (73 %, 11/15, **Figure 5A**) et un laboratoire recommandait d'administrer entre 25 % et 50 % de la dose standard avec un suivi thérapeutique pharmacologique (STP) du 5FU; en cas de déficit partiel, tous les laboratoires recommandaient une réduction posologique (dose comprise entre 30 % et 75 % de la dose standard). Les 3 laboratoires ne distinguant pas déficit complet et partiel (**Figure 5B**) recommandaient une réduction posologique (dose comprise entre 30 % et 50 % de la dose standard)

dont un y associait un STP du 5FU. En présence d'un variant délétère, 6 biologistes sur 18 émettaient des recommandations sur les répercussions génétiques familiales de cette analyse. Au total, 5 biologistes estimaient que les médecins se référaient toujours à leurs recommandations, 7 estimaient qu'ils s'y référaient la plupart du temps, 4 ne disposaient pas de l'information, et 2 n'ont pas répondu.

Dans le cadre d'un dépistage préventif, la conduite des cliniciens en cas de déficit en dihydropyrimidine deshydrogénase est illustrée sur les **Figures 6A-B**. En cas de déficit complet, 61 % des cliniciens contre-indiquaient les fluoropyrimidines et 22 % administraient une dose réduite ; la moitié de ces cliniciens soit 30/268 y associait un STP du 5FU. En cas de déficit partiel, 56 % des cliniciens administraient une dose réduite et 23 % (61/266) indiquaient qu'ils ajustaient la dose en fonction du STP du 5FU.

Ces résultats suggèrent que les biologistes sont davantage « interventionnistes » sur la base des recommandations des diverses sociétés de pharmacologues, alors que les cliniciens semblent plus « réservés » pour réduire les posologies de fluoropyrimidines, en accord avec l'absence de positionnement des sociétés médicales en termes de recommandation sur ce dépistage et de conduite à tenir face à un déficit en dihydropyrimidine deshydrogénase. Cette absence de positionnement pouvait s'expliquer par la difficulté à émettre des recommandations de diminution de dose en cas de déficit partiel en raison du manque de données scientifiques sur l'efficacité thérapeutique des fluoropyrimidines administrées à dose réduite chez des sujets déficients en dihydropyrimidine deshydrogénase, et par la difficulté à contre-indiquer les fluoropyrimidines en l'absence d'alternative thérapeutique validée dans les très rares cas de déficit complet.

### Motivations et freins à la recherche du déficit en dihydropyrimidine deshydrogénase

Pour les 18 laboratoires réalisant la recherche du déficit en dihydropyrimidine deshydrogénase, les principales difficultés rencontrées dans la pratique quotidienne étaient, par ordre d'item le plus fréquemment cité (**Figure 7A**): le manque de sensibilisation des cliniciens, les difficultés logistiques (acheminement des prélèvements et contraintes pré-analytiques, signature du consentement pour le génotypage), les difficultés analytiques pour le phénotypage, et l'absence de référentiel pour établir des recommandations.

Parmi les 17 laboratoires ne réalisant pas la recherche du déficit en dihydropyrimidine deshydrogénase, seuls 4 ont répondu « oui » à la question « *Envisagez-vous de développer la recherche du déficit en dihydropyrimidine deshydrogénase ?* » et 9 ont répondu « non » (Cf freins illustrés sur la **Figure 7B**).

Pour les cliniciens, les raisons qui freinent les demandes de recherche du déficit en dihydropyrimidine deshydrogénase sont assez similaires entre les médecins déjà demandeurs du test et ceux ne l'ayant jamais prescrit (**Figures 8A-B**): l'absence de recommandations collégiales ou officielles pour 67 % des médecins demandeurs (frein n°1) et pour 78 % des médecins non-demandeurs (frein n°2 après la connaissance insuffisante des tests). Le 3<sup>e</sup> frein était lié aux difficultés d'accès au test (acheminement du prélèvement, prise en charge du coût).

Les 3 premiers freins cités n'étaient liés ni à la région d'exercice, ni à la structure, ni à la spécialité médicale, ni à l'ancienneté du médecin. Si les freins logistiques (accessibilité, délais, transport, coût) étaient levés, plus de 90 % des médecins n'ayant jamais prescrit le test dihydropyrimidine deshydrogénase indiquaient qu'ils changeraient leur pratique.

## IV. Conclusions

Ces deux enquêtes nationales ont le mérite d'avoir été réalisées avant la constitution du groupe de travail INCa/HAS chargé de contribuer à l'élaboration des recommandations sur la recherche du déficit en dihydropyrimidine deshydrogénase, qui ont été publiées en décembre 2018. L'enquête « cliniciens » montre que l'absence de recommandations des sociétés savantes médicales et des autorités de santé, les délais de rendus des résultats et l'absence de prise en charge par l'assurance maladie étaient alors les principaux arguments évoqués pour justifier le recours limité au dépistage du déficit en dihydropyrimidine deshydrogénase. Dans ce contexte, ces enquêtes avaient pour objectif d'évaluer la pratique du dépistage du déficit en dihydropyrimidine deshydrogénase sur l'ensemble du territoire, mais également l'adhésion, les motivations et les freins au déploiement de ces tests du point de vue du prescripteur et du biologiste. L'enjeu était de fournir aux autorités et aux professionnels de santé un état des lieux des pratiques du dépistage en dihydropyrimidine deshydrogénase sur lequel ils puissent s'appuyer pour la rédaction de recommandations visant à améliorer et harmoniser la prise en charge des patients traités par une chimiothérapie comportant une fluoropyrimidine.

Cette enquête a tout d'abord montré l'intérêt des cliniciens pour le dépistage du déficit en dihydropyrimidine deshydrogénase, avec un taux de participation de l'ordre de 23 %, pouvant être considéré comme très satisfaisant dans ce type d'enquête professionnelle. On peut cependant penser que le profil des enquêtés est biaisé avec une majorité de médecins affiliés à la FFCD ainsi qu'une très probable sur-représentation des médecins prescrivant ces tests de dépistage. L'enquête réalisée auprès des cliniciens montre une grande hétérogénéité dans l'information donnée aux patients et dans la pratique de la recherche du déficit en dihydropyrimidine deshydrogénase, révélant une inégalité de prise en charge des patients selon la région et le type d'établissement en particulier. Cette inégalité d'accès aux tests est renforcée par l'absence d'inscription du test à la NABM (Nomenclature des Actes de Biologie Médicale). Les 18 laboratoires français réalisant le génotypage de la *DPYD* en 2017 ont tous répondu à l'enquête, et recherchent tous les 3 variants alléliques \*2A, \*13 et D949V conformément aux recommandations du CPIC en vigueur au moment de l'enquête [24]. A contrario, sur le plan du phénotypage de la dihydropyrimidine deshydrogénase, cette enquête révèle une certaine hétérogénéité en ce qui concerne les critères pré-analytiques, les techniques de dosage et les seuils décisionnels. Il faut toutefois noter que des disparités inter-laboratoires existent en biologie pour de nombreux autres dosages pour lesquels les valeurs normales et les seuils de positivité peuvent varier en fonction de la méthode d'analyse. Les recommandations proposées par les biologistes en cas de déficit complet ou partiel sont globalement cohérentes avec les conduites déclarées par les cliniciens. Il est intéressant de noter qu'en cas de déficit en dihydropyrimidine deshydrogénase, 71 médecins indiquent ajuster la posologie du 5FU sur la base de la concentration plasmatique en 5FU, démontrant ainsi la faisabilité du STP du 5FU dans certaines structures hospitalières (y compris en situation ambulatoire avec l'utilisation de pompes volumétriques garantissant une perfusion à débit contrôlé). Sur la question cruciale du délai de rendu du résultat, les cliniciens estiment que le délai optimal est en moyenne de 9 jours, en accord avec les récentes recommandations INCa/HAS préconisant que « *le délai de rendu de résultats, de la prescription du test à la réception du résultat par le clinicien, doit être idéalement de sept jours, et impérativement de dix jours au maximum, pour ne pas induire un risque de retard au lancement du traitement* » [1]. D'autre part, ce travail associé au récent recueil d'activité réalisé par le RNPGx, a montré la grande capacité d'adaptation des laboratoires face à l'augmentation récente de ces prescriptions. L'enquête réalisée auprès des biologistes a permis d'estimer, toutes approches

confondues, qu'environ 6 500 patients ont bénéficié de ces tests en 2017, avant la publication du MARS de l'ANSM. Le recueil, *via* le RNPGx, des données d'activité sur la période post-MARS ANSM montre que le nombre annuel de patients ayant bénéficié d'une recherche de déficit en dihydropyrimidine deshydrogénase en 2018 a été multiplié par trois par rapport à 2017, avec une estimation d'environ 21 000 patients ce qui témoigne de la très forte dynamique d'adaptation des laboratoires concernés. Les données sur les volumes de prescription des fluoropyrimidines, également recueillies dans le cadre du PHRC FUSAFE, permettent d'estimer à environ 77 000 le nombre de patients recevant annuellement une chimiothérapie contenant une fluoropyrimidine en France. Si l'on exclut les cancers du sein recevant un schéma FEC, protocole qui tend à disparaître, ce chiffre serait de 65 000 patients par an. Le nombre de patients dépistés en 2018 représenterait donc environ un tiers des patients recevant une chimiothérapie à base de fluoropyrimidines (hors protocole FEC). Le défi d'aujourd'hui est de généraliser le dépistage du déficit en dihydropyrimidine deshydrogénase à l'ensemble des patients devant recevoir une chimiothérapie comportant une fluoropyrimidine.

L'INCa et la HAS recommandent un phénotypage pré-thérapeutique de la dihydropyrimidine deshydrogénase par la mesure de l'uracilémie afin de dépister prioritairement les patients présentant un déficit complet ou un déficit profond, ayant un risque de toxicité sévère, voire létale, après administration de fluoropyrimidines à dose protocolaire [1]. Bien que de récentes études néerlandaises aient suggéré l'intérêt du seul génotypage de la *DPYD* [14-15], le génotypage ciblé du gène *DPYD* n'a pas été retenu compte tenu de sa sensibilité insuffisante et des variations ethniques (les 3 variants consensuels étant retrouvés principalement dans les populations caucasiennes). Les autorités de santé sont conscientes qu'une réorganisation des pratiques est nécessaire pour que les laboratoires soient en accord avec ces recommandations. En effet, notre enquête montre que le génotypage de la *DPYD* est l'approche utilisée par tous les laboratoires français (approche également la plus répandue en Europe) pour des questions de faisabilité et de robustesse, malgré une sensibilité non optimale, alors que le phénotypage de la dihydropyrimidine deshydrogénase est réservé à des laboratoires experts. L'intérêt des biologistes, suscité par l'analyse de leurs pratiques à travers cette enquête, a permis de les fédérer et de recueillir ultérieurement les données d'uracilémie de près de 40 000 patients. Cette démarche a facilité le travail des autorités pour retenir deux valeurs seuils d'uracilémie : une uracilémie supérieure à 150 ng/ml évoquant un déficit complet en dihydropyrimidine deshydrogénase, et une uracilémie comprise entre 16 et 150 ng/ml évoquant un déficit partiel en dihydropyrimidine deshydrogénase. Sous l'impulsion du GPCO-Unicancer et du RNPGx, la standardisation du dosage de l'uracilémie est en cours et s'est concrétisée avec la mise en place à l'automne 2018 d'un contrôle de qualité externe (EEQ) national pour cette analyse (incluant également le dihydrouracile, quasi systématiquement dosé en même temps de l'uracile) [25]. Cette harmonisation analytique et une meilleure connaissance de la variabilité intra-individuelle de l'uracilémie permettront de confirmer la robustesse de ce test. Le déploiement du phénotypage de la dihydropyrimidine deshydrogénase à l'échelle nationale dans le respect des exigences qualité régissant les analyses de biologie médicale (norme NF ISO 15189) apparaît donc réalisable. Compte tenu de la dynamique actuelle et de l'émergence de nouveaux laboratoires proposant le phénotypage de la dihydropyrimidine deshydrogénase, les laboratoires métropolitains devraient être en mesure d'adapter leur capacité afin de sécuriser l'ensemble des traitements par fluoropyrimidines. Cette généralisation du dépistage pré-thérapeutique du déficit en dihydropyrimidine deshydrogénase devrait réduire significativement les toxicités sévères et faire

disparaître les toxicités létales non cardiologiques liées au déficit en dihydropyrimidine deshydrogénase.

Afin d'évaluer l'impact des récentes recommandations de l'INCa et de l'HAS en terme d'adaptation posologique, de tolérance et d'efficacité des fluoropyrimidines, les biologistes du GPCO-Unicancer et du RNPGx œuvrent pour mettre en place un « Observatoire national 5FU-dihydropyrimidine deshydrogénase » répertoriant prospectivement les données cliniques et biologiques des patients bénéficiant d'un dépistage du déficit en dihydropyrimidine deshydrogénase, avec le soutien actif des sociétés médicales françaises d'oncologie digestive, sénologique et ORL. Cette future base de données prospective permettra d'évaluer l'impact des nouvelles recommandations de l'INCa et de l'HAS sur la prise en charge thérapeutique des patients ainsi que sur les toxicités et l'efficacité du traitement à dose réduite. Ces observations permettront également de prendre connaissance du choix des cliniciens en cas de contre-indication formelle à l'utilisation de fluoropyrimidines. L'analyse de ces observations, associée aux résultats de la méta-analyse en cours sur les données de phénotypage de la dihydropyrimidine deshydrogénase, devrait permettre d'affiner les recommandations de réduction de dose de fluoropyrimidines chez les patients présentant un déficit partiel en dihydropyrimidine deshydrogénase.

## Conflits d'intérêt

Aucun

## Remerciements

Ces enquêtes ont été réalisées avec le soutien financier du Ministère de la Santé dans le cadre d'un Programme Hospitalier de Recherche Clinique (PHRC-K 14-193 FUSAFE, MC Etienne-Grimaldi coordinateur).

Les auteurs remercient l'ensemble des médecins et leurs fédérations pour leur soutien et leur disponibilité, en particulier Cécile Girault, Marie Moreau, Daniel Gonzalez et Romain Coriat pour la FFCD ; Christophe Louvet, Dominique Notelet, Myriam Lamoury et Christine Delpout pour le GERCOR ; Claire Jouffroy et Angele Yougye pour Unicancer-GI ; J Lemonnier, S Toutou et Sara Garcia pour Unicancer-BG ; Khadija Cherif, Camille Dao et Jessy Delaye pour Unicancer-ORL ; et Jean Bourhis pour le GORTEC. Les auteurs remercient également l'ensemble des biologistes pour leur adhésion, en particulier Benoît Arveiler pour l'ANPGM ; Frédéric Libert pour le groupe STP de la SFPT ; Bernard Royer pour le GPCO ; Laurent Becquemont et Christelle Julien pour le RNPgX ; Nicole Coupré pour BIOMNIS. Pour la validation de l'enquête clinicien (phase test) nous remercions Françoise Bavoux et Sarra Dalibey (Service de Pharmacovigilance de l'Hôpital Cochin, Paris) ainsi que les membres du Comité de pilotage de l'axe 3 du PHRC FUSAFE: Thomas Aparicio (FFCD), Valérie Boige (UNICANCER), Thierry André (GERCOR), Roger Faroux (ANGH), Cédric Lecaille, Jean-François Seitz et Come Lepage.

## Références

- [1] Recherche de déficit en dihydropyrimidine déshydrogénase en vue de prévenir certaines toxicités sévères survenant sous traitement comportant des fluoropyrimidines (5-fluorouracile). Recommandations et référentiels, INCa, HAS, décembre 2018. Available from URL: [<https://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Recherche-de-deficit-en-dihydropyrimidine-deshydrogenase-en-vue-de-prevenir-certaines-toxicites-severes-survenant-sous-traitement-comportant-des-fluoropyrimidines>].
- [2] Andre T, Colin P, Louvet C, Gamelin E, Bouche O, Achille E, *et al.* Semimonthly versus monthly regimen of fluorouracil and leucovorin administered for 24 or 36 weeks as adjuvant therapy in stages II and III colon cancer: results of a randomized trial. *J Clin Oncol* 2003; 21 (15): 2896-903. OK
- [3] Van Cutsem E, Twelves C, Cassidy J, Allman D, Bajetta E, Boyer M, *et al.* Oral capecitabine compared with intravenous fluorouracil plus leucovorin in patients with metastatic colorectal cancer: results of a large phase III study. *J Clin Oncol.* 2001 Nov 1;19(21):4097-106.
- [4] Taieb J, Tabernero J, Mini E, Subtil F, Folprecht G, Van Laethem JL, *et al.* Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin with or without cetuximab in patients with resected stage III colon cancer (PETACC-8): an open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2014 Jul;15(8):862-73.
- [5] Rosmarin D, Palles C, Church D, Domingo E, Jones A, Johnstone E, *et al.* Genetic markers of toxicity from capecitabine and other fluorouracil-based regimens: investigation in the QUASAR2 study, systematic review, and meta-analysis. *J Clin Oncol.* 2014 Apr 1;32(10):1031-9.

- [6] Etienne-Grimaldi MC, Boyer JC, Beroud C, Mbatchi L, van Kuilenburg A, Bobin-Dubigeon C, *et al.* New advances in DPYD genotype and risk of severe toxicity under capecitabine. *PLoS One* 2017; 12 (5):e0175998. doi: 10.1371/journal.pone.0175998.
- [7] 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* 2017; 44(1): 13-23.
- [8] 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*, 2007; 249 (2): 271-82.
- [9] Mattison LK, Fourie J, Desmond RA, Modak A, Saif MW, Diasio RB. Increased prevalence of dihydropyrimidine dehydrogenase deficiency in African-Americans compared with Caucasians. *Clin Cancer Res* 2006; 12 (18): 5491-5.
- [10] Etienne MC, Lagrange JL, Dassonville O, Fleming R, Thyss A, Renée N, *et al.* Population study of dihydropyrimidine dehydrogenase in cancer patients. *J Clin Oncol* 1994; 12 (11): 2248-53.
- [11] Launay M, Ciccolini J, Fournel C, Dupuis C, Fakhry N, Duffaud F, *et al.* Upfront DPD deficiency detection to secure 5-FU administration: part 2-application to head-and-neck cancer patients. *Clin Cancer Drugs* 2017; 4 (2): 122-8.
- [12] Tuchman M, Stoeckeler JS, Kiang DT, O'Dea RF, Ramnaraine ML, Mirkin BL. Familial pyrimidinemia and pyrimidinuria associated with severe fluorouracil toxicity. *N Engl J Med* 1985; 313(4): 245-9.
- [13] van Kuilenburg AB. Dihydropyrimidine dehydrogenase and the efficacy and toxicity of 5-fluorouracil. *Eur J Cancer* 2004; 40(7):939-50.
- [14] Deenen MJ, Meulendijks D, Cats A, Sechterberger MK, Severens JL, Boot H, *et al.* Upfront Genotyping of DPYD\*2A to Individualize Fluoropyrimidine Therapy: A Safety and Cost Analysis. *J Clin Oncol* 2016; 34(3): 227-34.
- [15] Henricks LM, Lunenburg CATC, de Man FM, Meulendijks D, Frederix GWJ, Kienhuis E, *et al.* DPYD genotype-guided dose individualisation of fluoropyrimidine therapy in patients with cancer: a prospective safety analysis. *Lancet Oncol* 2018; 19(11):1459-67.
- [16] Henricks LM, Lunenburg CATC, de Man FM, Meulendijks D, Frederix GWJ, Kienhuis E, *et al.* A cost analysis of upfront DPYD genotype-guided dose individualisation in fluoropyrimidine-based anticancer therapy. *Eur J Cancer* 2019; 107: 60-7.
- [17] European Medicines Agency. Xeloda. Résumé des caractéristiques du produit: EMA 2018. Available from URL: [http://www.ema.europa.eu/docs/fr\\_FR/document\\_library/EPAR\\_Product\\_Information/human/000316/WC50005815\\_1.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/fr_FR/document_library/EPAR_Product_Information/human/000316/WC50005815_1.pdf)
- [18] Loriot MA, Ciccolini J, Thomas F, Barin-Le-Guellec C, Royer B, Milano G, *et al.* Dihydropyrimidine déhydrogenase (DPD) deficiency screening and securing of fluoropyrimidine-based chemotherapies: Update and recommendations of the French GPCO-Unicancer and RNPgX networks. *Bull Cance*. 2018; 105(4):397-407.

[19] Amstutz U, Henricks LM, Offer SM, Barbarino J, Schellens JHM, Swen JJ, *et al.* Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) Guideline for Dihydropyrimidine Dehydrogenase Genotype and Fluoropyrimidine Dosing: 2017 Update. *Clin Pharmacol Ther* 2018; 103(2):210-6.

[20] Available from URL: [<https://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Prevention-des-effets-indesirables-graves-lies-a-un-deficit-en-dihydropyrimidine-deshydrogenase-DPD-lors-de-traitement-par-fluoropyrimidines-5-fluorouracile-et-capecitabine-Point-d-information-actualise-au-28-fevrier-2018>].

[21] Lecomte T, André T, Bibeau F, Blanc B, Cohen R, Lagasse JP, *et al.* « Cancer du côlon non métastatique » *Thésaurus National de Cancérologie Digestive*, Janvier 2019. Available from URL: [<https://www.snfge.org/tncd>] et [<http://www.tncd.org>]

[22] Phelip JM, Benhaim L, Bouché O, Christou N, Desolneux G, Dupré A, *et al.* « Cancer colorectal métastatique ». *Thésaurus National de Cancérologie Digestive*, Janvier 2019. Available from URL: [<http://www.tncd.org>]

[23] Van Cutsem E, Cervantes A, Adam R, Sobrero A, Van Krieken JH, Aderka D, *et al.* ESMO consensus guidelines for the management of patients with metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol* 2016; 27(8):1386-422.

[24] Caudle KE, Thorn CF, Klein TE, Swen JJ, McLeod HL, Diasio RB, Schwab M. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium guidelines for dihydropyrimidine dehydrogenase genotype and fluoropyrimidine dosing. *Clin Pharmacol Ther* 2013; 94(6):640-5.

[25] Available from URL: [<http://www.asqualab.com/index.html>]

## Légendes des Figures

**Figure 1** : Répartition des réponses par société médicale (Enquête CLINICIEN)

«n » indique le nombre de réponses pour chaque société savante. En raison d'affiliations multiples, 535 réponses ont été comptabilisées pour les 371 cliniciens ayant renseigné cette question. Le taux de participation par société =  $n/\text{nombre de membres de la société}$ . Le taux d'affiliation par société =  $n/371$ .

**Figure 2** : Répartition géographique des médecins (CLIN, 392 réponses) et des laboratoires (BIO, 35 réponses, en rouge laboratoires réalisant la recherche du déficit en DPD) ayant répondu aux enquêtes. (% =  $N/\text{somme des réponses pour la catégorie considérée}$ ).

**Figure 3** : Déclarations de pharmacovigilance par les médecins (n indique le nombre de réponses reçues).

**Figure 4** : Délais moyens de rendu des résultats des tests DPD (n indique le nombre de réponses reçues).

**Figure 5** : Recommandations faites par les biologistes dans le cadre du dépistage préventif du déficit en DPD (n indique le nombre de réponses reçues).

**Figure 6** : Conduite des médecins devant un déficit en DPD pour la prise en charge thérapeutique des patients devant recevoir une FP (n indique le nombre de réponses reçues).

**Figure 7** : Difficultés rencontrées par les laboratoires (n indique le nombre de réponses reçues).

**Figure 8** : Difficultés rencontrées par les médecins (n indique le nombre de réponses reçues).

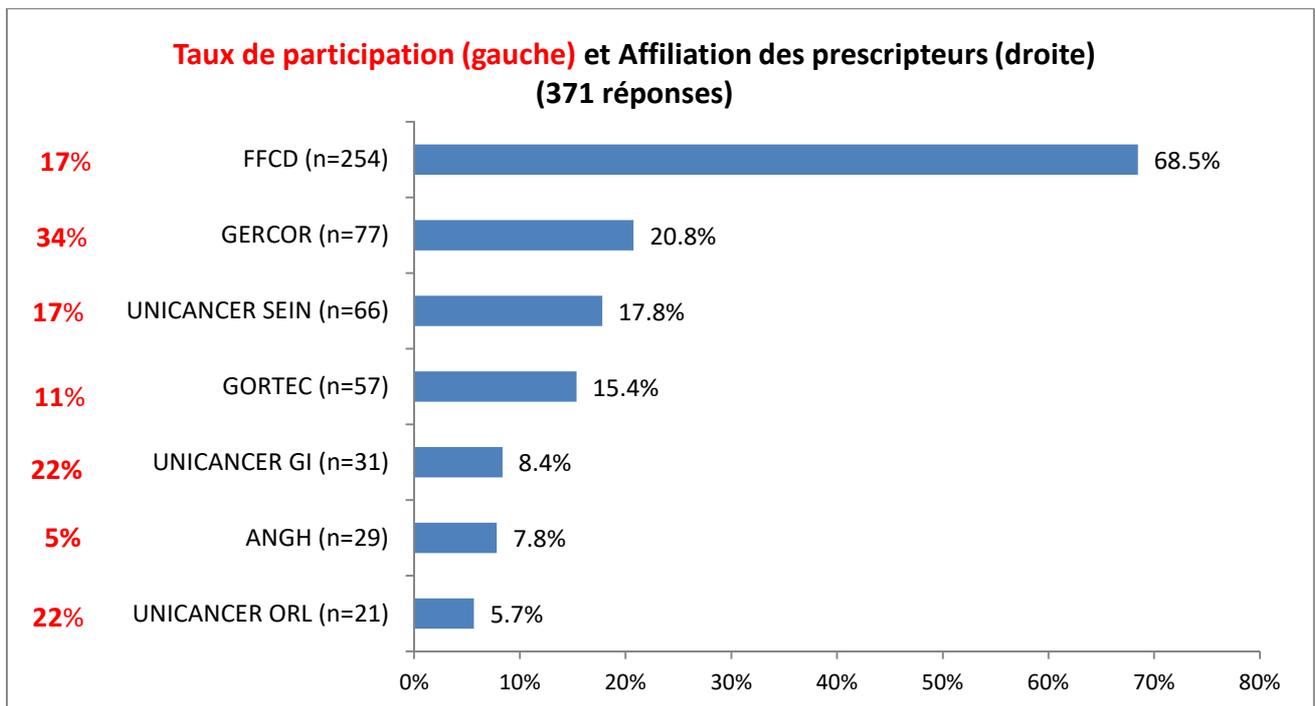
**Figure 1**

Répartition des réponses par société médicale (Enquête CLINICIEN)

«n» indique le nombre de réponses pour chaque société savante : en raison d'affiliations multiples, 535 réponses ont été comptabilisées pour les 371 cliniciens ayant renseigné cette question.

Le taux d'affiliation par société =  $n/371$ .

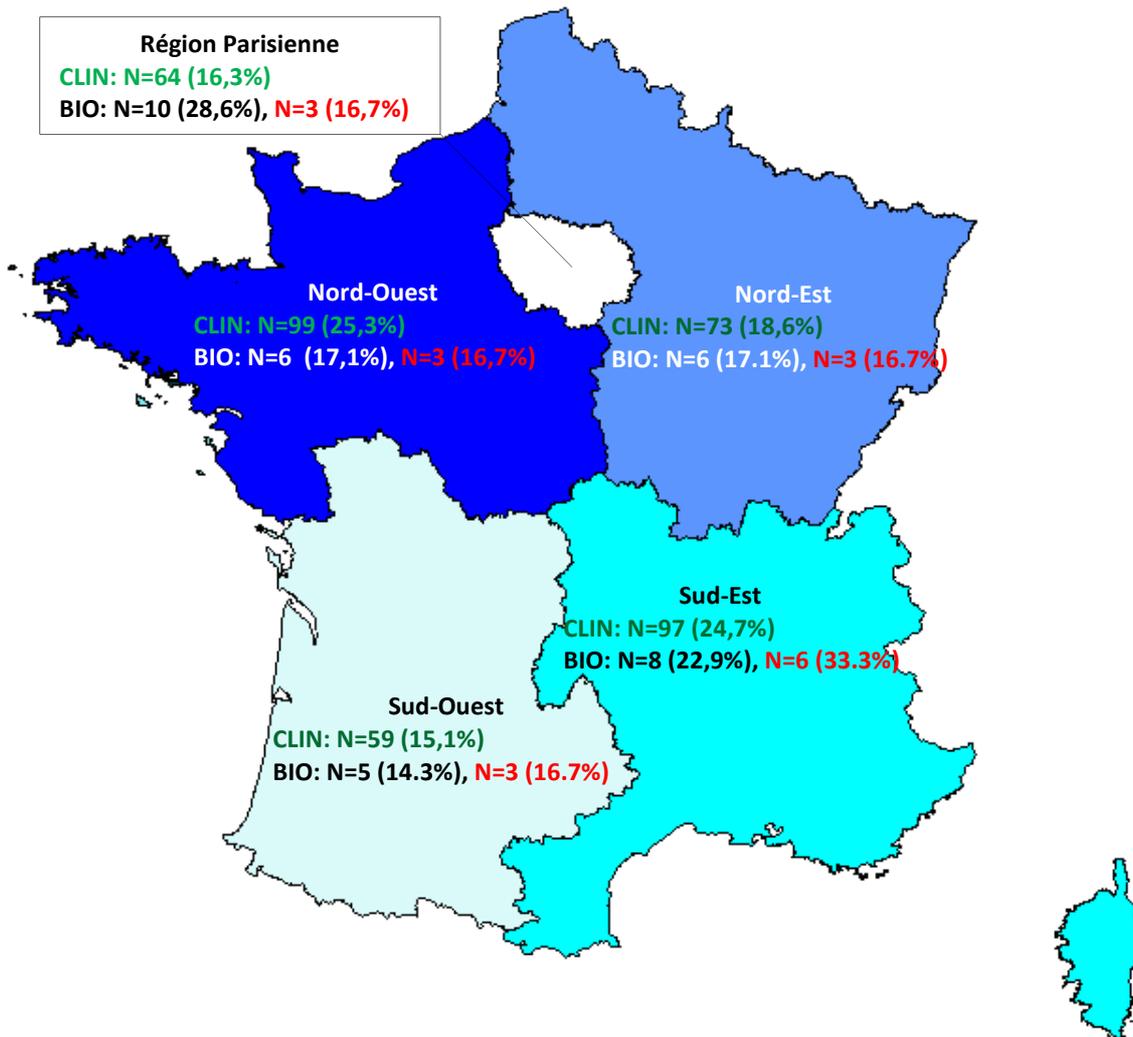
Le taux de participation par société =  $n/\text{nombre de membres de la société}$



**Figure 2**

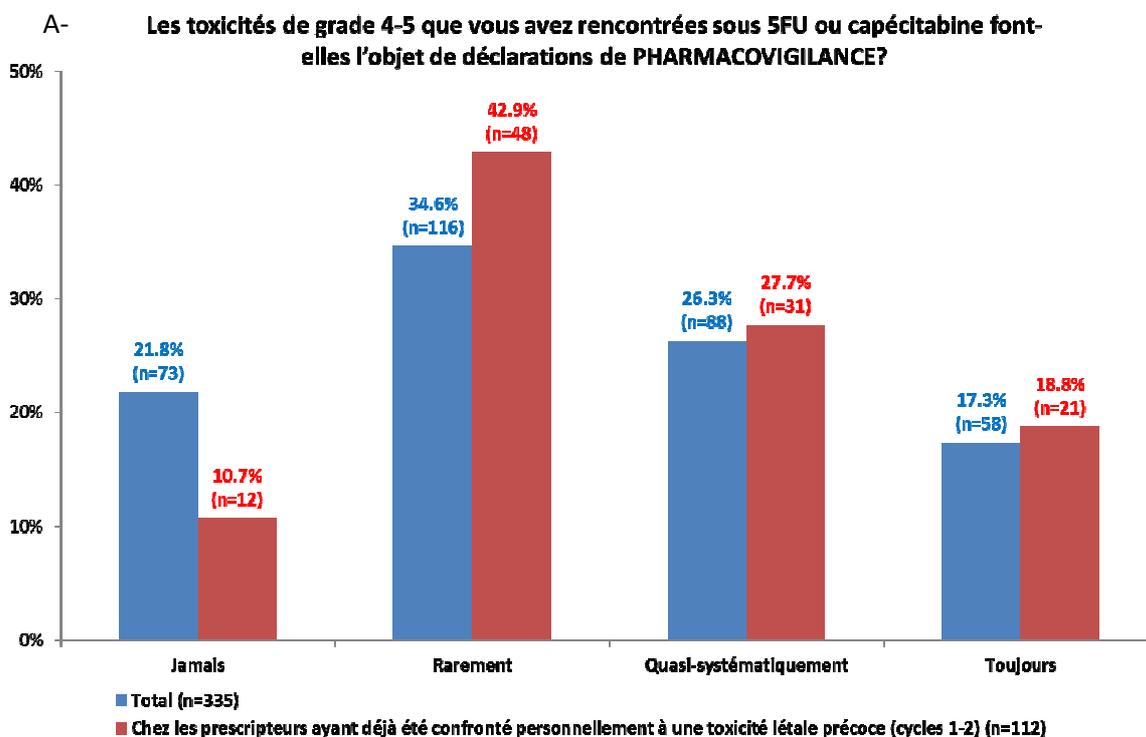
Répartition géographique des médecins (CLIN, 392 réponses) et des laboratoires (BIO, 35 réponses, en rouge laboratoires réalisant la recherche du déficit en DPD) ayant répondu aux enquêtes.

(% = N/somme des réponses pour la catégorie considérée)

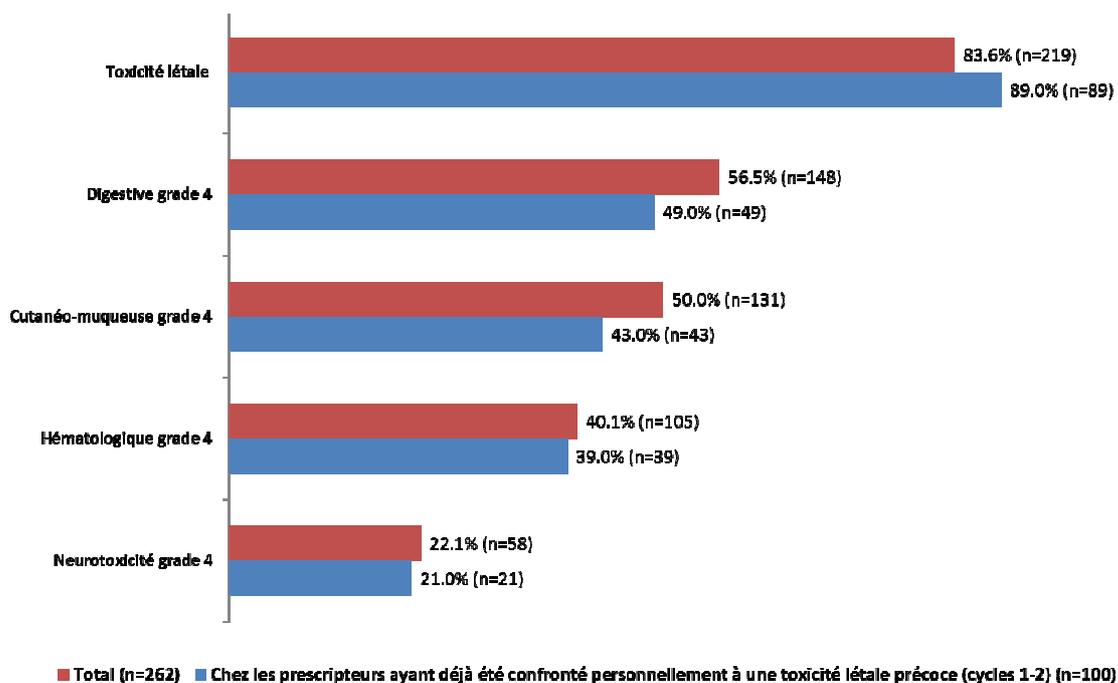


### Figure 3

Déclarations de pharmacovigilance par les médecins (n indique le nombre de réponses reçues)



**B- Répartition des déclarations de pharmacovigilance en fonction du type/grade de toxicité**



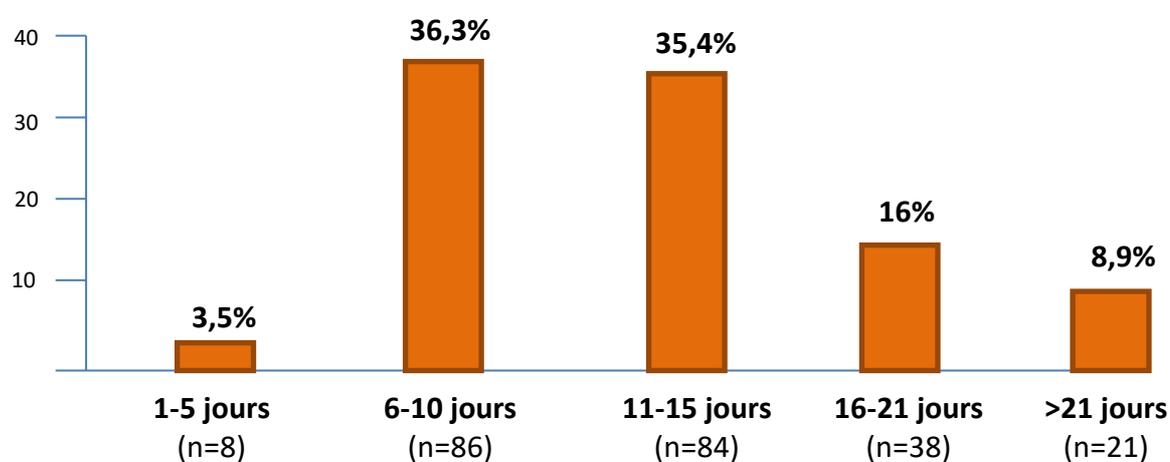
**Figure 4**

**Délais moyens de rendu des résultats des tests DPD**

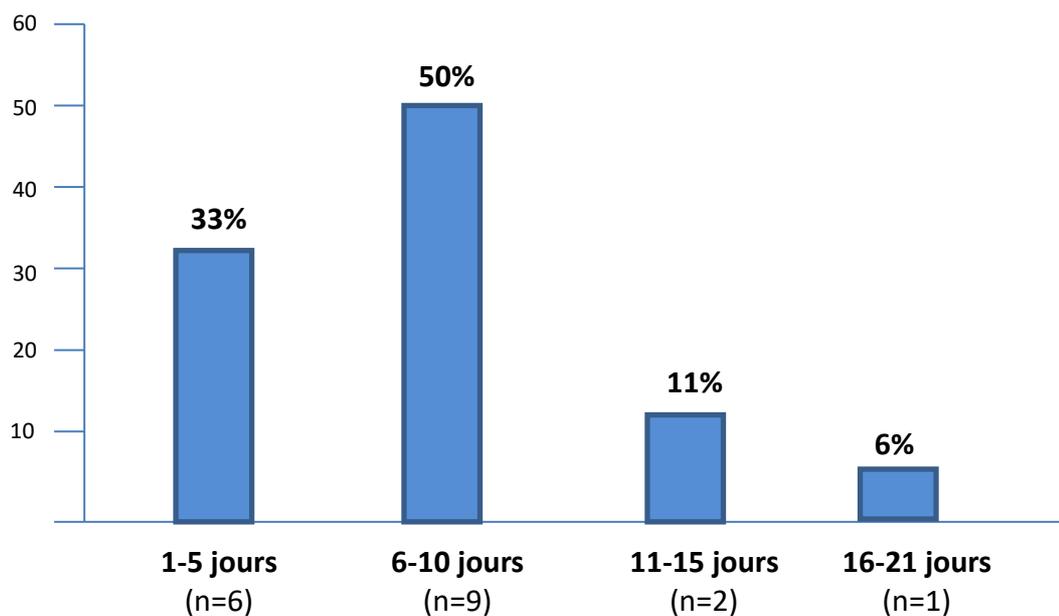
(n indique le nombre de réponses reçues)

**A- Délai d'obtention des résultats déclarés par les médecins**

**(237 réponses)**



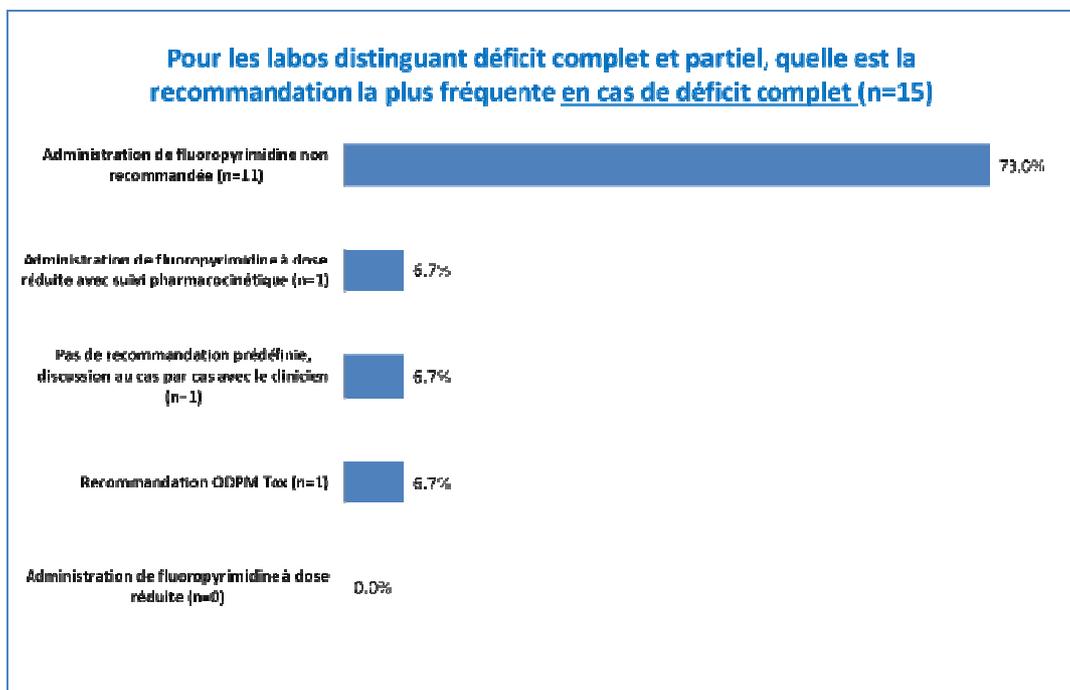
**B- Délai de rendu de résultats déclarés par les 18 laboratoires effectuant l'analyse**



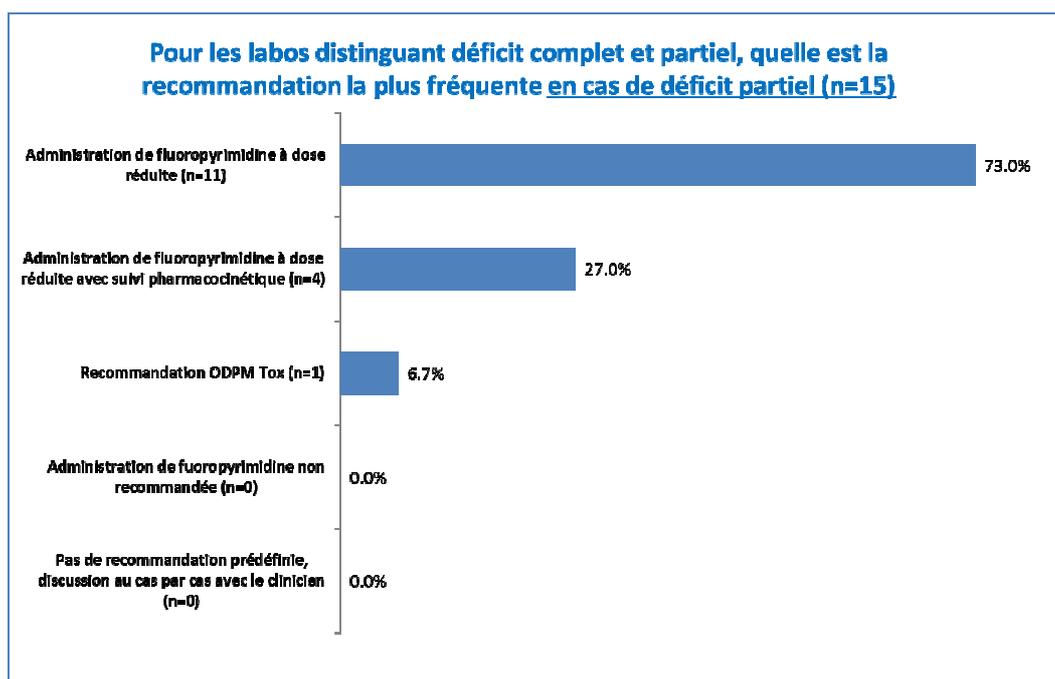
### Figure 5

Recommandations faites par les biologistes dans le cadre du dépistage préventif du déficit en DPD (n indique le nombre de réponses reçues)

#### A- En cas de déficit complet en DPD



#### B- En cas de déficit partiel en DPD

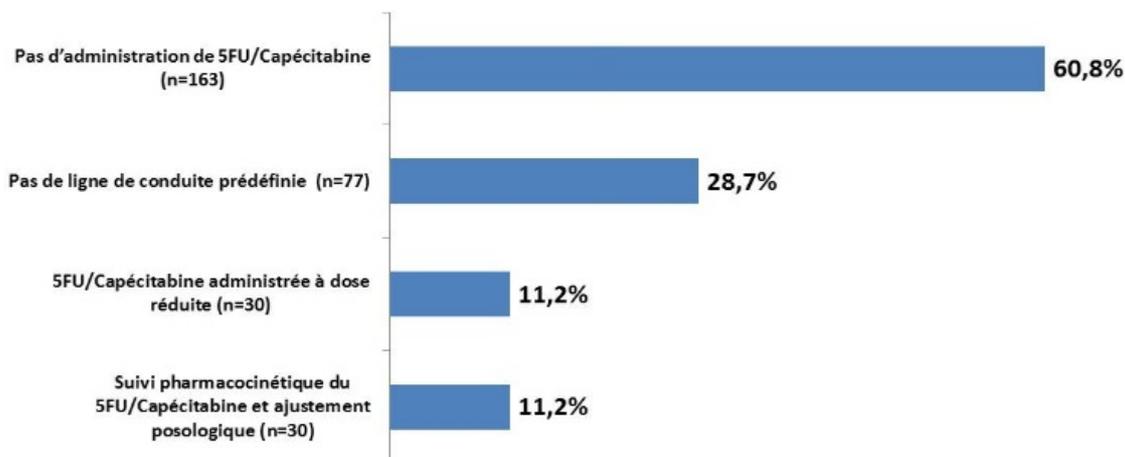


**Figure 6**

Conduite des médecins devant un déficit en DPD pour la prise en charge thérapeutique des patients devant recevoir une FP (n indique le nombre de réponses reçues)

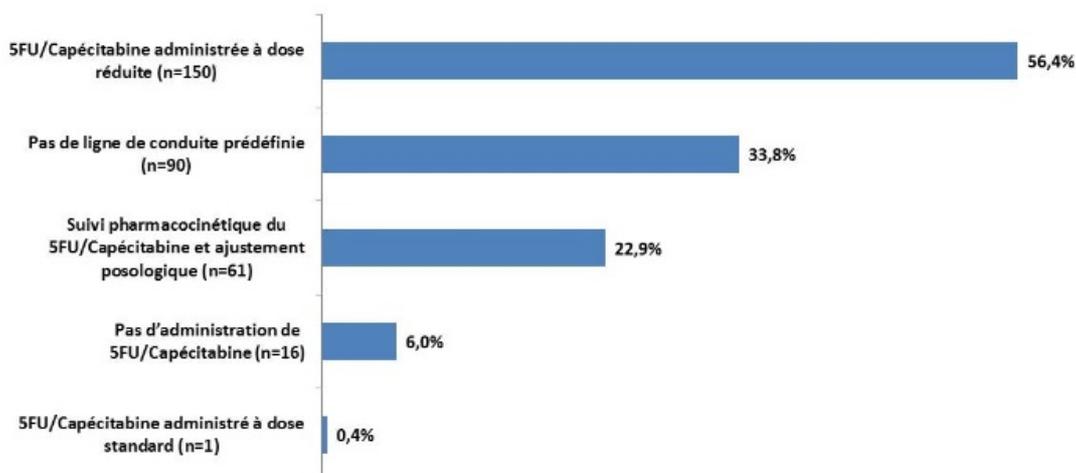
**A- En cas de déficit complet en DPD**

Dans le cas d'un **dépistage pré-thérapeutique**, quelle est votre (ou vos) conduite (s) en cas de **déficit complet** identifié par l'existence d'une activité DPD nulle ou très faible et/ou la présence de 2 allèles mutés (268 réponses)



**B- En cas de déficit partiel en DPD**

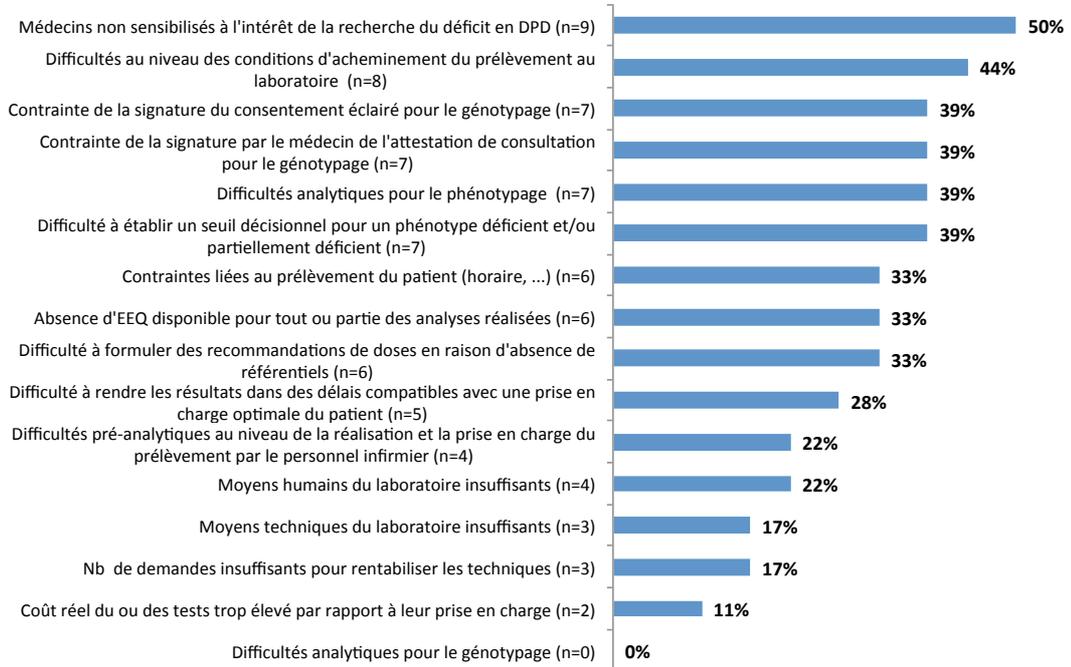
Dans le cas d'un **dépistage pré-thérapeutique**, quelle est votre (ou vos) conduite(s) en cas de **déficit partiel** identifié par la présence d'un seul allèle muté ou par l'existence d'une activité DPD (test de phénotypage) partiellement déficitaire



**Figure 7. Difficultés rencontrées par les laboratoires (n indique le nombre de citations de l'item)**

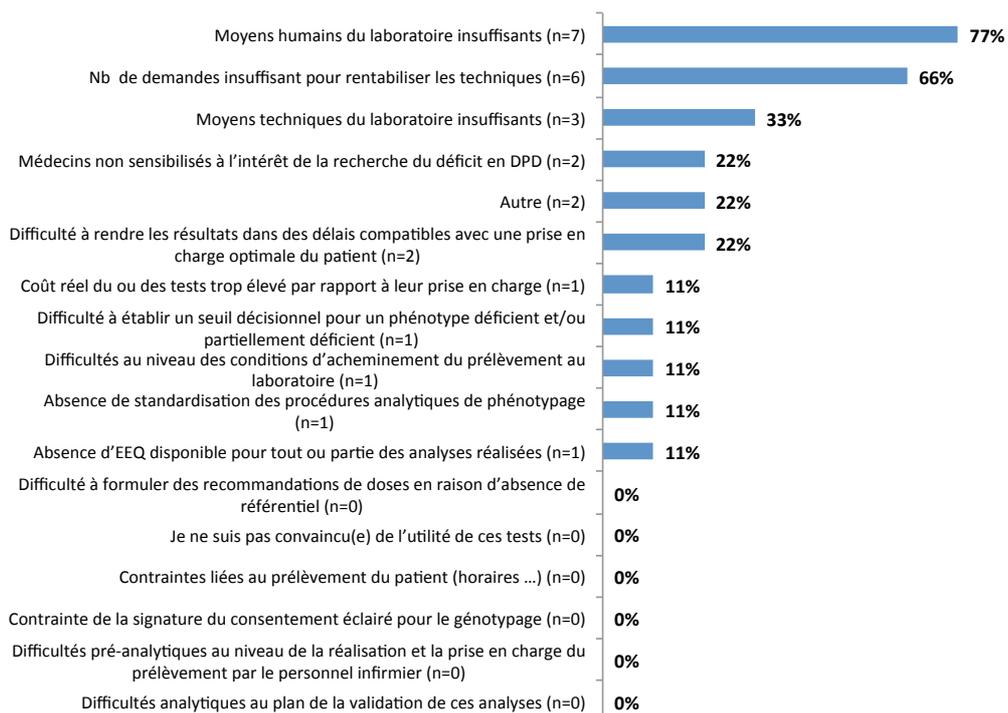
**A- Pour les 18 laboratoires réalisant la recherche du déficit en DPD**

**Principales difficultés rencontrées dans la pratique quotidienne (18 réponses)**



**B- Pour les 9 laboratoires n'envisageant pas de développer les tests DPD**

**Principaux freins dans la mise en place du test (9 réponses)**

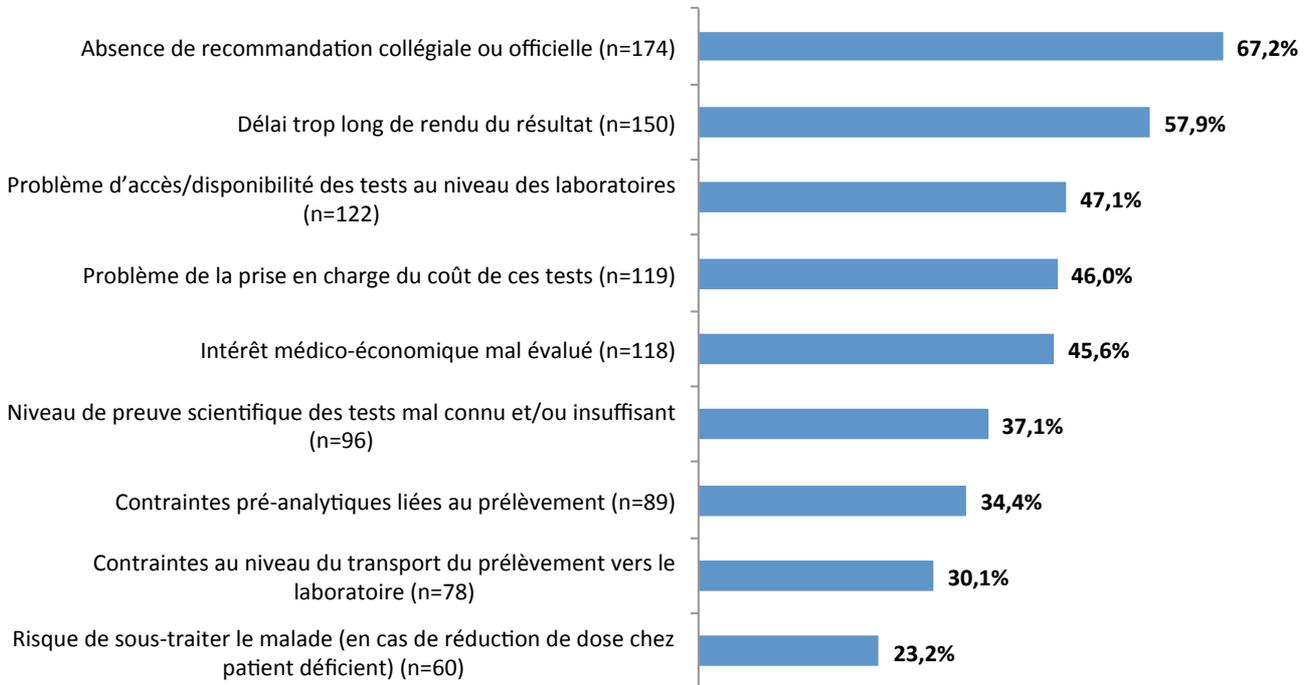


**Figure 8.** Difficultés rencontrées par les médecins pour la prescription du test DPD

**A- Prescripteurs ayant déjà demandé une recherche du déficit en DPD**

**Les raisons qui freinent vos demandes de recherche du déficit en DPD**

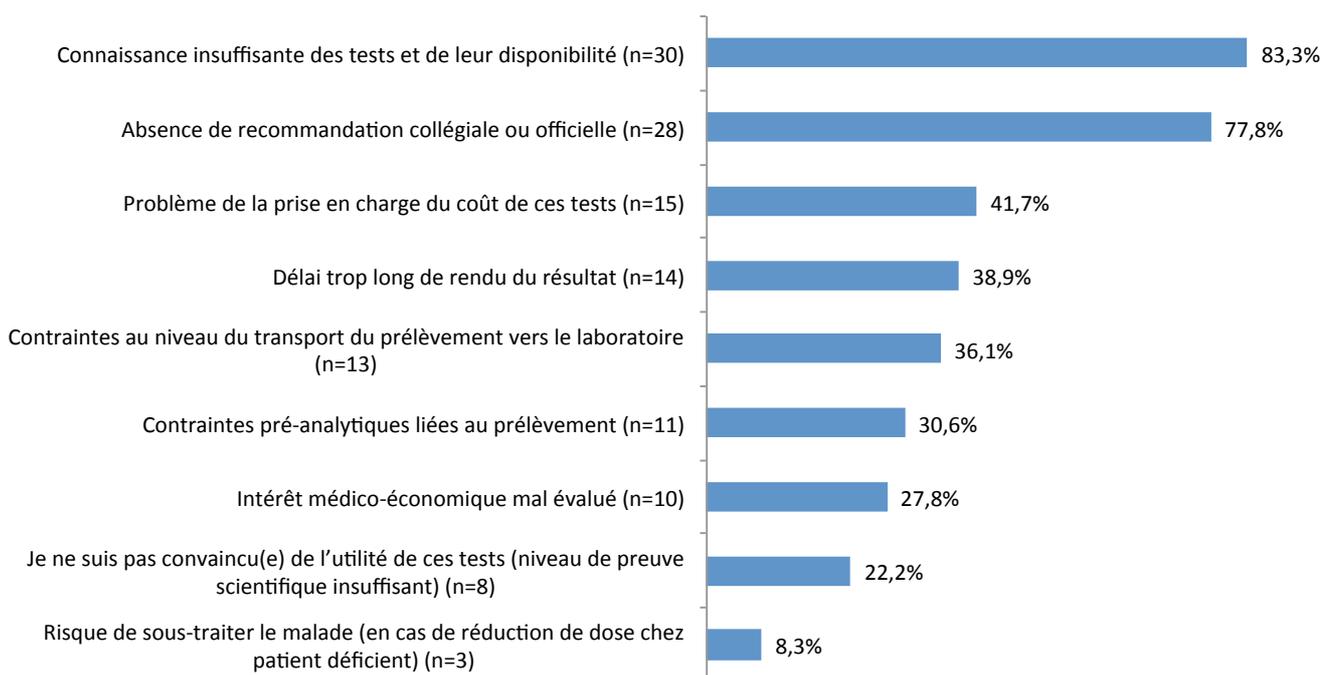
(Nombre de fois item cité) (259 réponses)



**B- Prescripteurs n'ayant jamais demandé une recherche du déficit en DPD**

**Les raisons qui font que vous ne prescrivez pas actuellement la recherche du déficit en DPD**

(Nombre de fois item cité) (36 réponses)



**Tableau 1 : Profil détaillé des 18 laboratoires réalisant la recherche du déficit en DPD**

Département	Ville	Structure	Laboratoire intégré à une plateforme INCa	Stratégie de recherche du déficit en DPD	Nature du phénotypage réalisé	Variants <i>DPYD</i> consensuels recherchés <sup>#</sup>	Laboratoire proposant le STP du 5FU
49	ANGERS	CLCC	Oui	Génotypage et phénotypage systématiques	U et UH2 plasmatique	*2A, D949V, *13, Hap B3	Oui
25	BESANÇON	CHU	Non	Génotypage et phénotypage systématiques	U et UH2 plasmatique	*2A, D949V, *13	Non
21	DIJON	CLCC	Oui	Génotypage	-	*2A, D949V, *13, HapB3	Oui
38	GRENOBLE	CHU	Non	Génotypage	-	*2A, D949V, *13	Non
94	LE KREMLIN BICETRE	CHU	Non	Génotypage	-	*2A, D949V, *13	Non
59	LILLE	CHU	Non	Génotypage et phénotypage systématiques	U et UH2 plasmatique	*2A, D949V, *13, Hap B3	Non
87	LIMOGES	CHU	Non	Génotypage ( <i>phénotypage en 2018*</i> )	<i>U et UH2 plasmatique*</i>	*2A, D949V, *13	Oui
69	LYON	CHU	Oui	Génotypage	-	*2A, D949V, *13	Non
69	LYON	Structure privée	Non	Génotypage et phénotypage systématiques	U et UH2 plasmatique	*2A, D949V, *13	Oui
13	MARSEILLE	CHU	Oui	Phénotypage en 1 <sup>ère</sup> intention suivi d'un génotypage en cas de déficit	U et UH2 plasmatique	*2A, D949V, *13	Oui
06	NICE	CLCC	Oui	Phénotypage en 1 <sup>ère</sup> intention suivi d'un génotypage en cas de déficit	Activité DPD lymphocytaire	*2A, D949V, *13	Non
30	NIMES	CHU	Oui	Génotypage ( <i>phénotypage en 2018*</i> )	<i>U et UH2 plasmatique*</i>	*2A, D949V, *13	Oui
75	PARIS	CHU	Oui	Génotypage et phénotypage systématiques	U et UH2 plasmatique	*2A, D949V, *13, Hap B3	Non
86	POITIERS	CHU	Non	Génotypage	-	*2A, D949V, *13	Non
76	ROUEN	CHU	Oui	Génotypage	-	*2A, D949V, *13	Non
94	SAINT MANDÉ	Structure publique autre	Non	Génotypage	-	*2A, D949V, *13	Non
31	TOULOUSE	CLCC	Non	Phénotypage en 1 <sup>ère</sup> intention suivi d'un génotypage en cas de déficit	U et UH2 plasmatique	*2A, D949V, *13	Non
37	TOURS	CHU	Oui	Génotypage ( <i>phénotypage en 2018*</i> )	<i>U et UH2 plasmatique*</i>	*2A, D949V, *13	Oui

<sup>#</sup> recherche des 4 variants selon recommandations du *Bulletin du Cancer* [15]. \*Phénotypage introduit courant 2018 (après réalisation de l'enquête).