

Traitements à base de fluoropyrimidines

Meilleures stratégies pour réduire le risque de toxicités sévères causées par une déficience en dihydropyrimidine déshydrogénase

Une production de l'Institut national
d'excellence en santé
et en services sociaux (INESSS)

Direction des services de santé et de l'évaluation
des technologies

Traitements à base de fluoropyrimidines

Meilleures stratégies pour réduire le risque de toxicités sévères
causées par une déficience en dihydropyrimidine déshydrogénase

Rédigé par
Mélanie Béland

Avec la collaboration de
Cathy Gosselin
Léon Nshimyumukiza

Coordination scientifique
Jim Boulanger

Sous la direction de
Michèle de Guise

Le contenu de cette publication a été rédigé et édité par l'INESSS.

Membres de l'équipe projet

Auteure principale

Mélanie Béland, Ph. D.

Collaborateurs internes

Cathy Gosselin, M. Sc.

Léon Nshimyumukiza, M. Sc., Ph. D.

Coordonnateur scientifique

Jim Boulanger, Ph. D.

Scientifique principale

Alicia Framarin, M. Sc.

Adjoint de la directrice

Michel LeBrun, MBA, Ph. D.

Directrice

Michèle de Guise, M.D., FRCPC

Repérage d'information scientifique

Caroline Dion, M.B.S.I., *bibl. prof.*

Mathieu Plamondon, M.S.I.

Lysane St-Amour, M.B.S.I.

Julien Chevrier, M.S.I.

Flavie Jouandon, *tech. doc.*

Équipe de l'édition

Patricia Labelle

Denis Santerre

Hélène St-Hilaire

Sous la coordination de

Renée Latulippe, M.A.

Avec la collaboration de

Gilles Bordage, révision linguistique

Mark A. Wickens, traduction

Dépôt légal

Bibliothèque et Archives nationales du Québec, 2019

Bibliothèque et Archives Canada, 2019

ISSN 1915-3104 INESSS (PDF)

ISBN 978-2-550-83345-1 (PDF)

© Gouvernement du Québec, 2019

La reproduction totale ou partielle de ce document est autorisée à condition que la source soit mentionnée.

Pour citer ce document : Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Traitements à base de fluoropyrimidines. Rapport rédigé par Mélanie Béland. Québec, Qc : INESSS; 2019. 99 p.

L'Institut remercie les membres de son personnel qui ont contribué à l'élaboration du présent document.

Comité consultatif

Pour ce rapport, les membres du comité d'experts sont :

D^{re} Francine Aubin, hématologue et oncologue médicale, Centre hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM)

M^{me} Maryse Carignan, représentante de l'Association québécoise des infirmières en oncologie (AQIO)

D^{re} Christine Desbiens, chirurgienne générale et oncologue, Hôpital Saint-Sacrement (CHU de Québec)

M^{me} Marie-Andrée Fournier, pharmacienne, Centre hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM)

D^r Louis Gaboury, anatomopathologiste, Centre hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM)

D^r Benoit Samson, hématologue et oncologue médical, Hôpital Charles-Le Moyne (CISSS de la Montérégie-Centre)

Comité d'évolution des pratiques en oncologie (CEPO)

Présidence

D^r Félix Couture, président, hématologue et oncologue médical, Hôtel-Dieu de Québec (CHU de Québec–Université Laval)

D^r Ghislain Cournoyer, vice-président, hématologue et oncologue médical, Hôpital régional de Saint-Jérôme (CISSS des Laurentides)

Membres

M^{me} Karine Almanric, pharmacienne, Hôpital de la Cité-de-la-Santé (CISSS de Laval)

D^r Jean-Sébastien Aucoin, hématologue et oncologue médical, Centre hospitalier affilié universitaire régional (CIUSSS de la Mauricie-et-du-Centre-du-Québec)

M. Philippe Bouchard, pharmacien, Hôpital Maisonneuve-Rosemont (CIUSSS de l'Est-de-l'Île-de-Montréal)

D^r Alexis Bujold, radio-oncologue, Hôpital Maisonneuve-Rosemont (CIUSSS de l'Est-de-l'Île-de-Montréal)

D^r Normand Gervais, chirurgien oncologue, Centre hospitalier régional du Grand-Portage (CISSS du Bas-Saint-Laurent)

M^{me} Marie-Pascale Guay, pharmacienne, Hôpital général juif (CIUSSS du Centre Ouest-de-l'Île-de-Montréal)

D^r Bernard Lespérance, hématologue et oncologue médical, Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal (CIUSSS du Nord-de-l'Île-de-Montréal)

M^{me} Nathalie Letarte, pharmacienne, Centre hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM), représentante du Programme de gestion thérapeutique des médicaments

D^r Ari Meguerditchian, chirurgien oncologue, Site Glen (CUSM)

D^r Jean-François Ouellet, chirurgien oncologue, Hôtel-Dieu de Québec (CHU de Québec–Université Laval)

D^r Raghu Rajan, hématologue et oncologue médical, Hôpital général de Montréal (CUSM)

D^r Benoît Samson, hématologue et oncologue médical, Hôpital Charles-Le Moyne (CISSS de la Montérégie-Centre)

D^r François Vincent, radio-oncologue, Centre hospitalier affilié universitaire régional (CIUSSS de la Mauricie-et-du-Centre-du-Québec)

Comité scientifique permanent des analyses de biologie médicale (CSABM)

Présidence

D^r François Rousseau, président, médecin biochimiste, Centre hospitalier universitaire de Québec (CHU de Québec–Université Laval)

D^r Lambert Busque, vice-président, hématologue, Hôpital Maisonneuve-Rosemont (CIUSSS de l'Est-de-l'Île-de-Montréal)

Membres

M^{me} Lorraine Caron, consultante en éthique

M. Guy Fink, biochimiste clinique, Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke (CHUS)

D^r Louis Gaboury, anatomopathologiste, Centre hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM)

D^r David Rosenblatt, pédiatre, généticien, Centre Universitaire de Santé McGill (CUSM)

D^r Cédric Yansouni, microbiologiste infectiologue, Centre Universitaire de Santé McGill (CUSM)

M^{me} Suzanne K. Bédard, membre citoyenne

Autres contributions

L'Institut tient à remercier les personnes suivantes :

M. Éric Potvin, Ph. D., INESSS

M. Olivier Demers-Payette, Ph. D., INESSS

M^{me} Sara Beha, M. Sc., INESSS

M^{me} Xiaoduan Weng, Ph.D, M.D. Responsable de la biologie hématologique clinique, Centre hospitalier de l'Université de Montréal.

De plus, l'Institut tient à remercier particulièrement tous les patients et les associations de patients qui ont complété le sondage en ligne et qui ont ainsi contribué à la préparation de cet avis en fournissant soutien, information et conseils clés.

Déclaration d'intérêts

Aucun conflit d'intérêts à déclarer

Responsabilité

L'Institut assume l'entière responsabilité de la forme et du contenu définitifs du présent document. Les conclusions et recommandations ne reflètent pas forcément les opinions des lecteurs externes ou des autres personnes consultées pour le présent dossier.

TABLE DES MATIÈRES

SIGLES ET ABRÉVIATIONS	I
GLOSSAIRE	IV
RÉSUMÉ	VI
SUMMARY	IX
INTRODUCTION	1
1. MÉTHODOLOGIE	5
1.1 Questions décisionnelles	5
1.2 Questions d'évaluation	5
1.3 Stratégie de recherche	5
1.3.1 Littérature scientifique	5
1.3.2 Littérature grise	6
1.3.3 Perspective des patients	6
1.4 Critères de sélection des études	6
1.5 Sélection des études	6
1.6 Extraction des données	6
1.7 Évaluation de la qualité méthodologique des études	7
1.8 Méthodes d'analyse et de synthèse des données	7
1.9 Processus de validation scientifique	8
1.10 Appréciation de la qualité de la preuve scientifique et formulation des recommandations	9
1.11 Gestion des conflits d'intérêts	9
2. RÉSULTATS	10
2.1 Évaluation du risque de toxicité sévère associé à la présence de variantes alléliques <i>DPYD</i>	10
2.1.1 Description des études	10
2.1.2 Description des résultats	11
2.2 Ajustements posologiques en cas de résultat positif au génotypage d'un allèle <i>DPYD</i>	18
2.2.1 Description des études	18
2.2.2 Description des résultats	20
2.3 Efficacité thérapeutique des doses ajustées	30
2.3.1 Description des études	30
2.3.2 Description des résultats	32
2.4 La recherche prospective de variantes <i>DPYD</i>	35
2.4.1 Description de l'étude	35
2.4.2 Description des résultats	36
2.5 Uridine triacétate	38
2.6 État des pratiques et recommandations	39
2.7 Impact organisationnel et coûts de l'approche prospective	44
2.7.1 Données contextuelles québécoises	44

2.7.2 Coûts de l'approche prospective	49
2.8 Perspective des patients	51
3. DISCUSSION	52
4. PROCESSUS DÉLIBÉRATIF ET RECOMMANDATIONS.....	58
RÉFÉRENCES	62
ANNEXE A	72
ANNEXE B	78
ANNEXE C	82
ANNEXE D	89
ANNEXE E	91
ANNEXE F	95
ANNEXE G	98
ANNEXE H	99

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1	Variantes <i>DPYD</i> à l'étude dans le présent document	2
Tableau 2	Association entre la présence de la variante c.1679T>G et le risque de toxicités sévères (grade ≥ 3)	12
Tableau 3	Association entre la présence de la variante c.1236G>A/HapB3 (c.1129-5923C>G) et le risque de toxicités sévères (grade ≥ 3)	14
Tableau 4	Association entre la présence de la variante c.2846A>T et le risque de toxicités sévères (grade ≥ 3)	17
Tableau 5	Fréquence de la survenue de toxicités de grade ≥ 3 selon le génotype <i>DPYD</i> (c.1905+1G>A) et la dose de fluoropyrimidines administrée	21
Tableau 6	Fréquence de la survenue de toxicités de grade ≥ 3 selon le génotype <i>DPYD</i> et la dose de fluoropyrimidines administrée	23
Tableau 7	Indice d'activité associé aux 4 variantes <i>DPYD</i> consensuelles	25
Tableau 8	Ajustements thérapeutiques recommandés par le CPIC selon le phénotype DPD attribué	27
Tableau 9	Ajustements thérapeutiques recommandés par le DPWG selon le phénotype DPD attribué	28
Tableau 10	Modification de la dose de capécitabine (basée uniquement sur la tolérance) en fonction du génotype <i>DPYD</i>	29
Tableau 11	Statut DPD selon le ratio [DHU]:[U] et réduction de dose appliquée	31
Tableau 12	Efficacité des ajustements thérapeutiques basés sur le phénotype DPD (cancers digestifs)	32
Tableau 13	Efficacité des ajustements thérapeutiques basés sur le phénotype DPD (cancers tête et cou)	33
Tableau 14	Efficacité des ajustements thérapeutiques basés sur le génotype <i>DPYD</i> (c.1905+1G>A)	34
Tableau 15	Utilité clinique du dépistage prospectif de la déficience en DPD au moyen de l'approche multiparamétrique	37
Tableau 16	Données d'efficacité combinées pour l'uridine triacétate dans les études WELL401 et 401.10.001	38
Tableau 17	Recommandations pour l'évaluation du statut DPD et les ajustements thérapeutiques requis en cas de déficience	41
Tableau 18	Estimation du nombre annuel de patients traités avec un régime à base de fluoropyrimidines au Québec	44
Tableau 19	Caractéristiques d'utilisation de certains tests génétiques réalisés au Québec	48

Tableau 20	Ajustement posologique proposé en fonction du génotype <i>DPYD</i>	60
Tableau A1	Principales sources de repérage de la littérature grise privilégiées par l'UEC de l'INESSS	73
Tableau B1	Éléments PICO* et critères de sélection des études	78
Tableau B2	Liste des publications exclues et raisons de l'exclusion	80
Tableau C1	Évaluation de la qualité des méta-analyses avec la liste de contrôle R-AMSTAR [Kung <i>et al.</i> , 2010]	82
Tableau C2	Évaluation de la qualité des études primaires avec la liste de contrôle de Downs et Black [1998]	83
Tableau C3	Appréciation des études ayant évalué les coûts associés au génotypage prospectif d'allèles <i>DPYD</i>	87
Tableau D1	Évaluation globale du niveau de preuve scientifique	89
Tableau E1	Caractéristiques des études ayant évalué l'association entre certaines variantes <i>DPYD</i> sélectionnées et la toxicité sévère	91
Tableau F1	Caractéristiques démographiques et cliniques des patients de l'étude de Deenen et ses collaborateurs [2016]	95
Tableau F2	Caractéristiques démographiques et cliniques des patients de l'étude de Henricks et ses collaborateurs [2018a].....	96
Tableau F3	Caractéristiques des consortiums selon Bank et ses collaborateurs [2017]	97
Tableau G1	Caractéristiques démographiques et cliniques des patients de l'étude de Henricks et ses collaborateurs [2018b].....	98
Tableau H1	Caractéristiques des patients de l'étude de Boisdron-Celle et ses collaborateurs [2017]	99

LISTE DES FIGURES

Figure 1	Provenance des requêtes de génotypage <i>DPYD</i> (c.1905+1G>A) acheminées au laboratoire du CHUM (2017-2018)	46
Figure 2	Distribution géographique des requêtes de génotypage <i>DPYD</i> (c.1905+1G>A) acheminées au laboratoire du CHUM (2017-2018)	47
Figure B1	Diagramme de flux	79

SIGLES ET ABRÉVIATIONS

<i>BRAF</i>	<i>v-Raf murine sarcoma viral oncogene homolog B</i>
CAPE	Capécitabine
CAPOX	Capécitabine et oxaliplatine
CBDCA	Carboplatine
CDA	Cytidine désaminase
CDDP	Cisplatine
CEPO	Comité de l'évolution des pratiques en oncologie
<i>CFTR</i>	<i>Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator</i>
CHUM	Centre hospitalier de l'Université de Montréal
CHUQ	Centre hospitalier universitaire de Québec
CHUS	Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke
CMF	Cyclophosphamide, méthotrexate et 5-fluorouracile
CPIC	Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium
CSABM	Comité scientifique permanent des analyses de biologie médicale
CTCAE	<i>Common terminology criteria for adverse events</i>
CUSM	Centre universitaire de santé McGill
DGC	Direction générale de cancérologie
DHFU	Dihydrofluorouracile
DHU	Dihydrouracile
DPD	Dihydropyrimidine déshydrogénase, la protéine
<i>DPYD</i>	<i>Dihydropyrimidine déshydrogénase, le gène</i>
DPWG	Dutch Pharmacogenetics Working Group
<i>EGFR</i>	<i>Epidermal growth factor receptor</i>
ESMO	European Society for Medical Oncology
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
ECR	Essai clinique randomisé
EIQ	Écart interquartile
EP	Étude prospective
EPP	Érythème palmo-plantaire
ER	Étude rétrospective
<i>FAH</i>	<i>Fumarylacetoacetate hydrolase</i>
FDA	Food and Drug Administration

FEC	5-fluorouracile, épirubicine et cyclophosphamide
FOLFIRI	Acide folinique, 5-fluorouracile et irinotécan
FOLFOX	Acide folinique, 5-fluorouracile et oxaliplatine
FOLFOXIRI	Acide folinique, 5-fluorouracile, oxaliplatine et irinotécan
FUFOL	5-fluorouracile et acide folinique
GI	Gastro-intestinal
GPCO	Groupe de pharmacologie clinique oncologique
<i>HFE</i>	<i>Homeostatic iron regulator</i>
HGJ	Hôpital général juif
HGVS	Human Genome Variation Society
HMR	Hôpital Maisonneuve-Rosemont
HPLC	Chromatographie liquide à haute performance
IA	Indice d'activité
IC	Intervalle de confiance
INESSS	Institut national d'excellence en santé et en services sociaux
IUCPQ	Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec
KNMP	Royal Dutch Pharmacists Association
<i>KRAS</i>	<i>Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog</i>
<i>LRPPRC</i>	<i>Leucine rich pentatricopeptide repeat containing</i>
LV5FU	Leucovorine (acide folinique) et 5-fluorouracile
MA	Méta-analyse
MSSS	Ministère de la Santé et des Services sociaux
<i>MTHFR</i>	<i>Méthylène tétrahydrofolate réductase</i>
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NLM	National Library of Medicine
OLF	Oxaliplatine, acide folinique et 5-fluorouracile
ORL	Otorhinolaryngée
PCR	<i>Polymerase chain reaction</i>
PLF	Cisplatine, 5-fluorouracile et acide folinique
RC	Rapport de cotes
RECIST	<i>Response evaluation criteria in solid tumors</i>
RNPGx	Réseau national de pharmacogénétique
RR	Risque relatif
RRI	Rapport de risques instantanés
RT	Radiothérapie

SACS	<i>Sacsin molecular chaperone</i>
SCC	Société canadienne du cancer
SG	Survie globale
<i>SLC12A6</i>	<i>Solute carrier family 12 member 6</i>
SSM	Survie sans maladie
SSP	Survie sans progression
TRO	Taux de réponse objective
<i>TYMS</i>	Thymidilate synthétase
U	Uracile
UEC	Unité d'évaluation en cancérologie
<i>UGT1A1</i>	Uridine diphosphate glucuronosyltransférase 1A1
VPP	Valeur prédictive positive
5-FU	5-fluorouracile

GLOSSAIRE

Allèle

Forme variable d'un même gène, occupant le même locus sur des chromosomes homologues [NLM, 2008].

La désignation des allèles *DPYD* est définie selon la séquence de référence pour l'ADN codant ([NM_000110.3](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/nuccore/NM_000110.3)) [NCBI, 2018].

Déséquilibre de liaison

Association non aléatoire de gènes liés lors de la transmission héréditaire du matériel génétique; tendance selon laquelle les allèles de deux locus distincts sont transmis en association à une fréquence plus élevée que celle attendue par le fait du simple hasard (adapté de [NLM, 2016]).

Grade de toxicité

Le grade réfère à la sévérité des effets indésirables qui s'échelonne sur une échelle de 1 à 5 (G1-G5) [National Cancer Institute, 2010] :

Grade 1 : léger; asymptomatique ou symptômes légers; observation clinique ou diagnostique; une intervention n'est pas indiquée.

Grade 2 : modéré; une intervention minimale, locale ou non invasive est indiquée; limitation dans la pratique quotidienne des activités instrumentales.

Grade 3 : sévère ou significatif sur le plan médical, mais sans danger pour la vie du patient; hospitalisation ou prolongation de celle-ci; invalidation; limitation dans la pratique quotidienne des soins personnels.

Grade 4 : conséquences potentiellement mortelles; une intervention urgente est indiquée.

Grade 5 : décès lié aux effets indésirables.

Hétérozygote

Lorsque deux allèles d'un locus sont différents¹.

Homozygote

Lorsque deux allèles d'un locus sont identiques¹.

¹ National Cancer Institute. NCI Dictionary of Genetics Terms [site Web]. Disponible à : <https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/genetics-dictionary>.

Index thérapeutique

Rapport de la dose de principe actif estimée toxique à la dose estimée efficace dans une indication donnée. En théorie, plus ce rapport est grand, plus le médicament est maniable. Pour des médicaments à index thérapeutique étroit, la dose toxique étant très proche de la dose se révélant efficace chez la majorité des sujets, la posologie devra être ajustée avec précision [Montastruc, 2018].

Locus

Position qu'occupe un gène sur un chromosome².

Mutation, polymorphisme et variation

Dans certaines disciplines, le terme « mutation » est utilisé pour indiquer un « changement », alors que dans d'autres, il est utilisé pour signaler un « changement causant une maladie ». De façon similaire, le terme « polymorphisme » est utilisé à la fois pour désigner un « changement qui ne cause pas de maladie » ou un « changement qui survient à une fréquence de plus de 1 % dans la population ». Pour prévenir cette confusion, le HGVS recommande l'utilisation de termes neutres comme « variante », « altération » et « changement » [Den Dunnen *et al.*, 2016].

Dans le présent document, le terme « variante » a été choisi pour désigner un changement de la séquence d'ADN, sans égard à l'impact sur les conséquences fonctionnelles.

² National Cancer Institute. NCI Dictionary of Genetics Terms [site Web]. Disponible à : <https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/genetics-dictionary>.

RÉSUMÉ

Le 5-fluorouracile (5-FU) et son précurseur oral, la capécitabine, sont des fluoropyrimidines utilisées dans les traitements néoadjuvant, adjuvant et palliatif de plusieurs types de cancer, incluant le cancer colorectal et le cancer du sein. De façon générale, ces agents sont relativement bien tolérés et les effets indésirables sont gérés par un traitement symptomatique ou un ajustement posologique. Chez certains patients toutefois, les fluoropyrimidines peuvent conduire au développement de toxicités sévères, parfois mortelles.

La déficience en dihydropyrimidine déshydrogénase (DPD), l'enzyme qui catalyse la première étape de la dégradation du 5-FU, est un important facteur étiologique de la toxicité sévère induite par le 5-FU. Plusieurs variations génétiques ont été identifiées sur le locus du gène *DPYD*, qui code pour l'enzyme. La variante c.1905+1G>A (*DPYD**2A) est la mieux caractérisée. Sa présence a été associée à une réduction de l'activité enzymatique DPD et à une augmentation du risque de toxicités sévères induites par une dose standard de fluoropyrimidines. Cependant, la fréquence de cette variante dans la population est peu élevée (1 %) et sa présence ne peut à elle seule expliquer l'ensemble des toxicités causées par une déficience en DPD.

Dans le but d'améliorer la qualité des traitements à base de fluoropyrimidines, la Direction générale de cancérologie du MSSS a mandaté l'INESSS pour 1) identifier les autres variantes *DPYD* qui ont été associées à un risque accru de toxicités sévères induites par les fluoropyrimidines, 2) déterminer la stratégie thérapeutique à privilégier dans le cas d'un résultat positif au génotypage d'un allèle *DPYD* et 3) déterminer le moment opportun pour offrir le test de génotypage *DPYD*.

Une revue exhaustive de la littérature scientifique a permis l'identification d'autres variantes *DPYD* capables d'expliquer la toxicité sévère induite par les fluoropyrimidines. Une association significative a été démontrée entre la présence des variantes c.1679T>G et c.2846A>T, et le développement d'effets indésirables sévères suivant l'administration d'une dose standard de fluoropyrimidines. Le caractère significatif de l'association entre la variante c.1129-5923C>G et la toxicité sévère est moins bien démontré. Cependant, en raison de sa fréquence plus élevée et de données récentes qui appuient l'application d'une réduction de la dose de fluoropyrimidines chez les patients qui sont porteurs de cet allèle, les experts consultés se sont dits en faveur de sa détection. Par ailleurs, les experts sont aussi d'avis que l'information générée par le génotypage des quatre allèles consensuels est cliniquement significative et devrait entraîner un changement de la conduite clinique.

Des ajustements de la posologie basés sur la prédiction de l'activité DPD résiduelle chez les individus porteurs d'une variante *DPYD* ont été proposés par le

Dutch Pharmacogenetics Working Group (DPWG) et le Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC). L'utilité clinique de ces ajustements a été démontrée chez les individus porteurs de la variante c.1905+1G>A : une réduction de 50 % de la dose standard initiale de fluoropyrimidines a permis de maintenir la fréquence des effets indésirables sévères à un niveau similaire à celui observé chez les patients qui ne sont pas porteurs de cette variante et qui ont reçu une dose standard. Chez les patients porteurs d'une variante c.2846A>T ou c.1129-5923C>G, une réduction de 25 % de la dose initiale de fluoropyrimidines s'est avérée insuffisante pour diminuer le risque de toxicité sévère à un niveau comparable à celui observé chez les patients qui ne sont pas porteurs de variantes consensuelles *DPYD*. D'ailleurs, le CPIC recommande une réduction de la dose initiale comprise entre 25 et 50 % lorsque ces allèles sont détectés. Enfin, une seule étude a évalué l'effet d'un ajustement thérapeutique en présence de l'allèle c.1679T>G; une réduction de 50 % de la dose standard initiale s'est avérée sécuritaire pour l'unique patient qui était porteur de cet allèle. Étant donné que l'impact de l'allèle c.1679T>G sur l'activité enzymatique DPD est comparable à celui observé en présence de l'allèle c.1905+1G>A, les experts consultés considèrent que l'effet observé à la suite d'une réduction posologique de 50 % est cliniquement significatif.

Peu de données sont disponibles pour déterminer si les réductions posologiques de fluoropyrimidines demeurent efficaces pour traiter la maladie. Les quelques études considérées dans cette évaluation suggèrent que les ajustements thérapeutiques pratiqués sur la base du phénotype DPD ou du génotype *DPYD* permettent de maintenir la toxicité sévère à une fréquence comparable ou inférieure à celle observée chez les patients sans déficience (ou porteurs du génotype de référence) traités avec une dose standard, et ce, sans compromettre l'efficacité du traitement. Toutefois, ces études comportent d'importantes limitations sur le plan 1) de l'approche utilisée pour déceler la déficience (phénotype DPD vs génotype *DPYD*), 2) de la méthode employée pour définir le statut (en l'absence de validité clinique) et 3) du nombre de patients évalués pour faire la démonstration d'une différence significative d'efficacité entre les ajustements thérapeutiques et une dose standard de fluoropyrimidines. Néanmoins, les experts consultés sont d'avis que l'incertitude associée à l'efficacité des ajustements posologiques basés sur le statut DPD est similaire à celle observée pour les ajustements pratiqués régulièrement sur la base d'autres caractéristiques du patient (âge, sexe, statut de performance, insuffisance rénale ou hépatique et tolérance). Ils se sont également dits rassurés par le fait que la réduction posologique initiale soit suivie d'un réajustement de la dose, selon la tolérance de chaque patient, afin de maximiser l'efficacité du traitement.

Plusieurs enjeux limitent l'implantation du dépistage prospectif de la déficience en DPD dans la pratique courante. En comparaison avec le phénotypage DPD, le génotypage est une approche accessible, fiable, rapide et peu coûteuse. Par contre, la corrélation entre le génotype *DPYD* et le phénotype DPD est imparfaite.

Certains individus porteurs d'une variante *DPYD* ont un métabolisme régulier et ne présentent aucun signe de toxicité sévère après l'administration d'une dose standard de fluoropyrimidines. À l'opposé, un résultat négatif au génotypage d'allèles *DPYD* spécifiques (même combinés) ne peut garantir l'absence d'altération de l'activité DPD ou de toxicités sévères induites par les fluoropyrimidines. Sur le plan organisationnel, une hausse importante du nombre de requêtes de génotypage *DPYD* est anticipée suivant l'adoption d'une approche prospective, étant donné l'utilisation répandue des traitements à base de fluoropyrimidines. Les coûts engendrés ainsi que le délai d'accès aux résultats de l'analyse avant le début du traitement ont fait l'objet de préoccupations de la part des experts consultés. Enfin, plusieurs des patients interrogés préféreraient que l'analyse soit proposée à ceux pour qui on envisage un traitement à base de fluoropyrimidines.

À la suite de l'évaluation de ce dossier, l'INESSS formule les recommandations suivantes :

- Le clinicien doit informer le patient des risques associés à la déficience en DPD, des moyens actuels dont on dispose pour la déceler et des conséquences d'un résultat positif ou négatif au génotypage d'allèles *DPYD*.
- Le génotypage prospectif des allèles *DPYD* sélectionnés devrait être intégré dans la planification des traitements à base de fluoropyrimidines.
- La détection des variantes *DPYD* c.1679T>G, c.2846A>T et c.1129-5923C>G devrait être ajoutée au test de génotypage existant (c.1905+1G>A; *DPYD**2A).
- Des ajustements de la dose initiale de fluoropyrimidines sont proposés selon le génotype *DPYD* identifié.

Précisions accompagnant les recommandations :

- Un délai maximal de dix jours ouvrables pour l'accès aux résultats de l'analyse doit être respecté en lien avec la cible ministérielle, pour tous les établissements du Québec qui font la demande de ce test, afin de ne pas retarder le début des traitements.
- Lors des cycles subséquents, la dose initiale recommandée doit être réajustée en fonction de la tolérance de chaque patient afin d'éviter que le traitement soit administré à une dose non optimale.
- Un résultat négatif au génotypage d'allèles *DPYD* spécifiques (même combinés) ne peut garantir l'absence d'altération de l'activité DPD ou de toxicités sévères suivant un traitement à base de fluoropyrimidines. La vigilance doit être maintenue lors d'une première exposition aux fluoropyrimidines.
- Étant donné que les variations génétiques ciblées par le présent test sont de nature germinale, il est inutile de répéter l'analyse pour un même patient lorsque le résultat est sans ambiguïté.

SUMMARY

Fluoropyrimidine-based therapies

Best strategies for reducing the risk of severe toxicities caused by dihydropyrimidine dehydrogenase deficiency

5-fluorouracil (5-FU) and its oral precursor, capecitabine, are fluoropyrimidines used in neoadjuvant, adjuvant and palliative therapies for several types of cancer, including colorectal cancer and breast cancer. Generally, these agents are relatively well tolerated, and the adverse effects are managed by treating the symptoms or adjusting the dosage. However, in some patients, fluoropyrimidines can lead to the development of severe and sometimes lethal toxicities.

A deficiency in dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD), the enzyme that catalyzes the first step of 5-FU degradation, is an important etiological factor for severe 5-FU-induced toxicity. Several genetic variations have been identified in the locus of the *DPYD* gene, which codes for this enzyme. The variant c.1905+1G>A (*DPYD**2A) is the best characterized. It has been associated with a reduction in DPD enzyme activity and an increased risk of severe toxicities induced by a standard fluoropyrimidine dose. However, the frequency of this variant in the population is low (1 %), and its presence alone cannot explain all the toxicities caused by DPD deficiency.

To improve the quality of fluoropyrimidine-based therapies, the Direction générale de cancérologie of the MSSS asked INESSS to 1) identify the other *DPYD* variants that have been associated with an increased risk of severe fluoropyrimidine-induced toxicities, 2) determine the most appropriate therapeutic strategy in cases of a positive genotyping result for a *DPYD* allele, and 3) determine the time at which *DPYD* genotyping test should be proposed.

An exhaustive review of the scientific literature led to the identification of other *DPYD* variants that can explain severe fluoropyrimidine-induced toxicity. A significant association has been demonstrated between the variants c.1679T>G and c.2846A>T and the development of severe adverse effects after the administration of a standard fluoropyrimidine dose. The significance of the association between the variant c.1129-5923C>G and severe toxicity is less well demonstrated. However, because of its higher frequency and of recent data supporting a fluoropyrimidine dose reduction in carriers of this allele, the experts consulted were in favour of screening for it. They also mentioned that the information provided by genotyping for the four consensus alleles is clinically significant and should lead to changes in clinical practice.

Dose adjustments based on the prediction of residual DPD activity in carriers of a *DPYD* variant have been proposed by the Dutch Pharmacogenetics Working Group (DPWG) and the Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC). The clinical utility of these adjustments has been demonstrated in carriers

of the variant c.1905+1G>A: a 50 % reduction in the standard initial fluoropyrimidine dose resulted in a rate of severe adverse effects similar to that observed in noncarriers of this variant who received a standard dose. In patients who were carriers of a c.2846A>T or c.1129-5923C>G variant, a 25 % reduction in the initial standard fluoropyrimidine dose was insufficient to reduce the risk of severe toxicity to a level comparable to that observed in noncarriers of a consensus *DPYD* variant. Besides, the CPIC recommends reducing the initial dose by 25 to 50 % when these alleles are detected. Lastly, a single study has evaluated the impact of a therapeutic adjustment in carriers of a c.1679T>G allele. In that study, a 50 % dose reduction proved safe for the only patient who carried this allele. Given that the impact of the c.1679T>G allele on DPD enzyme activity is comparable to that observed in carriers of the c.1905+1G>A allele, the experts consulted consider that the effect observed after a 50 % dose reduction is clinically significant.

Limited data are available for determining whether fluoropyrimidine dose reductions are effective in treating the disease. The few studies considered in this evaluation suggest that therapeutic adjustments made on the basis of the DPD phenotype or the *DPYD* genotype make it possible to maintain severe toxicity at a frequency comparable to (or less than) that observed in patients with no deficiency (or carriers of the reference genotype) treated with a standard dose, without compromising therapeutic efficacy. However, these studies had significant limitations in terms of 1) the approach used to screen for deficiency (DPD phenotype vs. *DPYD* genotype), 2) the method used to define status (in the absence of clinical validity) and 3) the number of patients evaluated for the purpose of demonstrating a significant difference in efficacy between the therapeutic adjustments and a standard fluoropyrimidine dose. Nonetheless, the experts consulted consider that the uncertainty associated with the efficacy of DPD status-based dose adjustments is similar to that observed for adjustments made regularly on the basis of other patient characteristics (age, sex, performance status, renal or hepatic failure, and tolerance). In addition, they said that they were reassured by the fact that the initial dose reduction will be further titrated based on each patient's tolerance in order to maximize therapeutic effectiveness.

Several issues limit the implementation of prospective DPD deficiency screening in everyday practice. Unlike DPD phenotyping, genotyping is an accessible, reliable, rapid and inexpensive approach. However, the correlation between the *DPYD* genotype and the DPD phenotype is imperfect. Certain carriers of a *DPYD* variant are normal metabolizers and do not show any signs of severe toxicity after the administration of a standard fluoropyrimidine dose. In contrast, a negative genotyping result for specific *DPYD* alleles (even combined) is not a guarantee of no DPD activity impairment or no severe fluoropyrimidine-induced toxicities.

At the organizational level, a large increase in the number *DPYD* genotyping requests is anticipated in the event of prospective genotyping implementation, given the widespread use of fluoropyrimidine-based therapies. The resulting costs and the pre-treatment test result turnaround time were concerns on the part of the experts consulted. Lastly, several of the patients interrogated preferred that the test be proposed to those for whom fluoropyrimidine-based therapy is being considered.

Having examined this matter, INESSS makes the following recommendations:

- The clinician should inform the patient of the risks associated with DPD deficiency, the currently available screening methods for this deficiency, and the consequences of a positive or negative genotyping result for *DPYD* alleles.
- Prospective genotyping for selected *DPYD* alleles should be included in the planning of fluoropyrimidine-based therapies.
- Screening for the *DPYD* variants c.1679T>G, c.2846A>T and c.1129-5923C>G should be added to the current genotyping test (c.1905+1G>A; *DPYD**2A).
- Initial fluoropyrimidine dose adjustments are proposed according to the *DPYD* genotype identified.

Details concerning these recommendations:

- A maximum test result turnaround time of 10 business days should be respected as the ministerial target for all Québec facilities that order this test, so as not to delay the start of treatment.
- During subsequent cycles, the recommended initial dose should be readjusted according to each patient's tolerance to ensure that the treatment is not administered at a nonoptimal dose.
- A negative genotyping result for specific *DPYD* alleles (even combined) is not a guarantee of no DPD activity impairment or no severe toxicities following fluoropyrimidine-based therapy. Vigilance should be maintained during the initial exposure to fluoropyrimidines.
- Since the genetic variations targeted by this test are germ-line variants, there is no need to order a repeat test for a given patient when the result is unambiguous.

INTRODUCTION

Fluoropyrimidines, toxicité et déficience en dihydropyrimidine déshydrogénase

Le 5-fluorouracile (5-FU) et son précurseur oral, la capécitabine, sont des fluoropyrimidines utilisées dans les traitements néoadjuvant, adjuvant et palliatif de plusieurs types de cancer, incluant le cancer colorectal et le cancer du sein [Sandoz Canada, 2016; Sandoz Canada, 2012]. La dose administrée est habituellement déterminée en fonction de la surface corporelle du patient. Étant donné que l'index thérapeutique du 5-FU est étroit, les signes de toxicité doivent être surveillés attentivement. Les effets indésirables rapportés incluent la toxicité hématologique (leucopénie, neutropénie et thrombocytopénie), gastro-intestinale (diarrhée, mucosite/stomatite, nausée et vomissement), neurologique et cardiaque [Sandoz Canada, 2016; Sandoz Canada, 2012]. De façon générale, ces agents sont relativement bien tolérés et les effets indésirables sont gérés par un traitement symptomatique ou un ajustement posologique. Chez certains patients (10 à 40 % selon le protocole de chimiothérapie), les fluoropyrimidines peuvent conduire au développement de toxicités sévères (grade ≥ 3), parfois mortelles (0,5 à 1 % des cas) [Meulendijks *et al.*, 2015; Terrazzino *et al.*, 2013; Scheithauer *et al.*, 2003; Hoff *et al.*, 2001; Van Cutsem *et al.*, 2001].

Pour exercer son effet antitumoral, le 5-FU doit être converti en métabolites cytotoxiques par la voie anabolique. Cependant, seulement 1 à 3 % de la dose administrée est convertie en métabolites actifs; la majorité (85 %) étant rapidement dégradée par le foie ou excrétée directement dans l'urine (5 à 20 %) [Mattison *et al.*, 2002]. L'enzyme dihydropyrimidine déshydrogénase (DPD) joue un rôle prépondérant dans la tolérance aux fluoropyrimidines puisqu'elle catalyse la première étape de la dégradation du 5-FU en dihydrofluorouracile (DHFU). Selon l'origine ethnique, une déficience en DPD a été observée chez 3 à 8 % de la population [Mattison *et al.*, 2006; Etienne *et al.*, 1994]. Chez les patients dont le plan de traitement consiste en une chimiothérapie à base de fluoropyrimidines, une déficience en DPD peut provoquer l'accumulation de métabolites actifs et accroître le risque de toxicités sévères, voire fatales.

Variations génétiques *DPYD*

La déficience en DPD est un important facteur étiologique de la toxicité sévère induite par le 5-FU. Une déficience partielle ou complète en DPD a été observée chez 39 à 61 % des patients qui ont développé une toxicité sévère induite par les fluoropyrimidines [Van Kuilenburg, 2004]. Plusieurs variations génétiques ont été identifiées sur le locus du gène *DPYD*, codant pour l'enzyme. À ce jour, un nombre limité de variantes *DPYD* se traduisent par une altération de l'activité enzymatique et peu d'entre elles ont été associées à une augmentation du risque de toxicités sévères induites par les fluoropyrimidines. Il est estimé qu'au moins 20 % des cas

de toxicité sévère peuvent être décelés en combinant la détection des variantes c.1905+1G>A, c.2846A>T, c.1679T>G et c.1129-5923C>G [Froehlich *et al.*, 2015; Amstutz *et al.*, 2011]. Des recommandations ont d'ailleurs été publiées sur les ajustements posologiques préconisés suivant l'obtention d'un résultat positif au génotypage de ces quatre allèles, lorsque le plan de traitement consiste en une chimiothérapie à base de fluoropyrimidines [Amstutz *et al.*, 2018; Henricks *et al.*, 2015; Caudle *et al.*, 2013; Swen *et al.*, 2011].

Tableau 1 Variantes *DPYD* à l'étude dans le présent document

VARIANTE <i>DPYD</i>	FRÉQUENCE*		RÉDUCTION DE L'ACTIVITÉ ENZYMATIQUE DPD†
	Caucasiens	Afro-Américains	
c.1905+1G>A	1,2 % (50/4 300)	0,2 % (4/2 203)	50 % (p = 0,0011)
c.1679T>G	0,1 % (5/4 300)	0 % (0/2 203)	68 % (p = 0,044)
c.2846A>T	1,0 % (45/4 300)	0,2 % (4/2 203)	31 % (p = 0,17)
c.1129-5923C>G	4,3 % (184/4 300)	0,7 % (16/2 203)	35 % (p = 0,025)

DPD/*DPYD* : dihydropyrimidine déshydrogénase, protéine/gène.

Note : Les résultats en caractères gras sont statistiquement significatifs.

* Fréquence du génotype hétérozygote [Exome Variant Server, 2018].

† Résultats obtenus (essai *ex vivo*) chez des individus porteurs hétérozygotes des variantes c.1905+1G>A (n = 32), c.1679T>G (n = 5), c.2846A>T (n = 40), c.1129-5923C>G (n = 166) en comparaison avec les individus porteurs du génotype de référence (n = 121) pour les allèles testés [Nie *et al.*, 2017].

La variante c.1905+1G>A (*DPYD**2A; IVS14+1G>A; rs3918290; [tableau 1](#)) est la mieux caractérisée de toutes celles qui ont été identifiées sur le locus *DPYD*. Sa fréquence à l'état hétérozygote est de 0,2 % et de 1,2 % dans les populations afro-américaine et caucasienne, respectivement [Exome Variant Server, 2018]. La substitution d'une guanine par une adénine sur le site d'épissage consensus de l'intron 14 entraîne une délétion de 165 paires de bases et génère une protéine tronquée [Vreken *et al.*, 1996; Wei *et al.*, 1996]. L'utilisation de modèles *in vitro* et *ex vivo* a démontré que l'enzyme encodée par cet allèle est catalytiquement inactive et que les individus hétérozygotes possèdent une activité DPD résiduelle de 50 % [Nie *et al.*, 2017; Offer *et al.*, 2013].

La variante c.1679T>G (*DPYD**13; I560S; rs55886062; [tableau 1](#)) est très rare et a été rapportée chez seulement 0,1 % de la population caucasienne [Exome Variant Server, 2018]. L'introduction d'un résidu hydrophile (sérine) dans un environnement hydrophobe serait responsable de la déstabilisation d'une région particulièrement sensible de la protéine [Van Kuilenburg *et al.*, 2002]. L'expression de cette variante dans un modèle *in vitro* a entraîné une perte d'activité de 75 %, en comparaison avec la forme sauvage/fonctionnelle [Offer *et al.*, 2013]. Chez les individus hétérozygotes pour cet allèle, l'activité DPD résiduelle a été de 32 %, par rapport aux individus porteurs du génotype de référence [Nie *et al.*, 2017].

L'allèle *DPYD* c.2846A>T (D949V; rs67376798; [tableau 1](#)) a été observé à l'état hétérozygote chez 0,2 % des individus de la population afro-américaine et 1,0 % des individus de la population caucasienne; à l'état homozygote, sa fréquence a été de 0,02 % (1/4 300) [Exome Variant Server, 2018]. Il produit un changement de la séquence en acides aminés (substitution d'un acide aspartique par une valine) qui modifie la structure de l'enzyme et, possiblement, la liaison de cofacteurs et le transport d'électrons [Van Kuilenburg *et al.*, 2002]. Les données *in vitro* ont indiqué que l'enzyme encodée par cette variante possédait 59 % de l'activité de la forme sauvage/fonctionnelle [Offer *et al.*, 2014]. Dans le contexte *ex vivo*, les individus hétérozygotes pour c.2846A>T ont présenté une activité enzymatique résiduelle correspondant à 69 % de celle obtenue pour les individus porteurs du génotype de référence [Nie *et al.*, 2017].

L'allèle c.1129-5923C>G (rs75017182; [tableau 1](#)) a été observé en déséquilibre de liaison avec l'haplotype B3 (HapB3), constitué de trois variations introniques et d'une variation silencieuse (c.1236G>A; E412E; rs56038477) [Van Kuilenburg *et al.*, 2010; Amstutz *et al.*, 2009]. Pour cette raison, l'allèle c.1236G>A est fréquemment utilisé comme « proxy » pour faire référence à la variante délétère. L'allèle c.1129-5923C>G est présent à l'état hétérozygote chez 4,3 % et 0,7 % des individus des populations caucasienne et afro-américaine, respectivement; à l'état homozygote, sa fréquence a été de 0,05 % (2/4 300) [Exome Variant Server, 2018]³. Il entraîne la création d'un site d'épissage aberrant qui conduit à l'insertion d'un fragment de 44 paires de bases de l'intron 10 dans l'ARNm mature. L'insertion modifie le cadre de lecture et introduit un codon d'arrêt prématuré dans l'exon 11 [Van Kuilenburg *et al.*, 2010]. En comparaison avec les individus au génotype de référence, l'activité résiduelle des porteurs hétérozygotes a été évaluée à 65 % [Nie *et al.*, 2017].

Problématique et contexte de la demande

- La détection de l'allèle c.1905+1G>A a fait l'objet d'un avis d'évaluation précédent par l'INESSS [2017]. Un test de génotypage permettant de détecter la présence de cette variante a depuis été inscrit au Répertoire québécois et système de mesure des procédures de biologie médicale [MSSS, 2017]. La recommandation de l'INESSS en faveur de l'introduction de ce test était également accompagnée d'une note suggérant l'évaluation de variantes *DPYD* additionnelles, sans toutefois spécifier lesquelles.
- Bien que la déficience en DPD soit reconnue comme un facteur de risque et que l'utilisation de fluoropyrimidines soit contre-indiquée en cas de déficience complète, aucune recommandation officielle n'a été émise quant aux décisions thérapeutiques qui devraient être privilégiées suivant l'obtention d'un résultat positif au test de génotypage d'un allèle *DPYD*.

³ Données obtenues à partir d'une recherche réalisée pour c.1236G>A (rs56038477).

- Historiquement, la recherche de variantes *DPYD* était typiquement réalisée de façon rétrospective, après le développement d'effets indésirables sévères. Cependant, la prise en charge de ces effets peut nécessiter une période d'hospitalisation prolongée ainsi qu'une interruption provisoire ou définitive d'un traitement potentiellement efficace [Scheithauer *et al.*, 2003; Hoff *et al.*, 2001; Van Cutsem *et al.*, 2001]. Le dépistage prospectif d'une déficience en DPD chez les patients pour qui un schéma thérapeutique à base de fluoropyrimidines est envisagé constitue une approche visant à réduire la fréquence de ces cas [Boisdron-Celle *et al.*, 2007]. À la suite d'un résultat positif, la dose standard de fluoropyrimidines est réduite afin de pallier la déficience en DPD. Selon les experts consultés, le génotypage prospectif de l'allèle *DPYD**2A n'est pas réalisé de façon systématique au Québec.

La Direction générale de cancérologie (DGC) a mandaté l'INESSS pour 1) obtenir des données sur la validité clinique des autres variantes *DPYD* associées à un risque accru de toxicités sévères induites par les fluoropyrimidines; 2) définir la stratégie thérapeutique à privilégier dans le cas d'un résultat positif au génotypage d'un allèle *DPYD* et 3) déterminer le moment opportun pour offrir le test de génotypage *DPYD*.

1 MÉTHODOLOGIE

1.1 Questions décisionnelles

1. Quelles sont les autres variantes *DPYD* associées à un risque accru de toxicités sévères induites par les fluoropyrimidines?
2. Quelle est la stratégie thérapeutique à privilégier dans le cas d'un résultat positif au génotypage d'un allèle *DPYD*?
3. L'utilisation du test devrait-elle être généralisée à tous les patients pour qui un traitement à base de fluoropyrimidines est envisagé ou restreinte à ceux qui ont manifesté une toxicité sévère induite par ce traitement?

1.2 Questions d'évaluation

Les questions suivantes ont guidé les travaux :

1. Quelles sont les variantes identifiées sur le locus *DPYD* (autres que *DPYD*2A*) qui ont été associées à une augmentation significative du risque de toxicité de grade ≥ 3 ?
2. Quels sont les ajustements thérapeutiques recommandés dans le cas d'un résultat positif au génotypage d'un allèle *DPYD*?
3. Les réductions de doses de fluoropyrimidines constituent-elles une approche efficace pour traiter la maladie en cas de déficience partielle en DPD?
4. Le génotypage prospectif réduit-il de façon significative le risque de toxicité et la mortalité associés au traitement?

1.3 Stratégie de recherche

Littérature scientifique

La recherche de l'information scientifique a été effectuée en consultant les bases de données bibliographiques MEDLINE (PubMed), Embase et EBM Reviews. Les mots clés sélectionnés et la stratégie adoptée pour répondre aux questions d'évaluation sont présentés à l'[annexe A](#). Une première recherche, limitée aux articles publiés en français ou en anglais, a été réalisée le 10 janvier 2018.

La liste des références des publications retenues a aussi été consultée afin de permettre le repérage des études pertinentes que la stratégie de recherche de la littérature aurait pu omettre.

Une mise à jour des stratégies de repérage de l'information scientifique a été effectuée périodiquement jusqu'au dépôt de la version préliminaire du document.

Littérature grise

Les sites Internet des agences, organismes, associations et institutions présentés dans le [tableau A1](#) en annexe ont été consultés. Les moteurs de recherche Google et Google Scholar ont également été interrogés.

Perspective des patients

L'expérience et l'opinion de patients préalablement traités avec un régime à base de fluoropyrimidines ont été recueillies au moyen d'un sondage Survey Monkey conçu en français (par MB) et distribué par diverses associations (sollicitées par SB) par l'intermédiaire de leurs médias sociaux ([annexe A](#)). L'objectif de cette consultation a été de s'assurer que les intérêts, les besoins et les perspectives des patients sont pris en considération dans cette évaluation.

1.4 Critères de sélection des études

Les types de publications considérés comprennent les revues systématiques avec ou sans méta-analyses, les essais cliniques randomisés ou non et les études observationnelles prospectives et rétrospectives. Les études de cas, les résumés de conférence, les affiches et les revues narratives ont été exclus. La sélection des études pour chaque question a été effectuée selon les critères PICO présentés dans le [tableau B1](#) en annexe.

Les variantes *DPYD* présentées dans ce document sont celles pour lesquelles nous disposons d'un niveau de preuve suffisant pour évaluer l'association entre le génotype *DPYD* et la toxicité sévère induite par les fluoropyrimidines. D'autres variantes *DPYD* ont aussi été associées à une réduction de l'activité enzymatique DPD et/ou au développement d'effets indésirables [Amstutz *et al.*, 2018]. Le niveau de preuve est toutefois limité par le nombre, la qualité ou la cohérence des études individuelles. Pour cette raison, ces variantes ne sont pas prises en compte dans le présent document.

1.5 Sélection des études

La sélection des articles repérés par la recherche de la littérature scientifique et de la littérature grise a été effectuée de façon indépendante par deux professionnelles scientifiques (MB et CG) selon les critères présentés précédemment. Le diagramme de flux des publications sélectionnées ([figure B1](#)) ainsi que la liste des publications exclues et la raison de leur exclusion ([tableau B2](#)) sont présentés à l'[annexe B](#).

1.6 Extraction des données

L'extraction des données a été effectuée par une professionnelle scientifique (MB) selon les paramètres suivants :

Études primaires :

- auteurs, année de publication, plan et objectifs de l'étude;
- caractéristiques des patients : nombre de participants, âge, genre, origine ethnique, génotype *DPYD*, phénotype DPD s'il est connu;
- caractéristiques de la maladie : type de cancer, stade;
- caractéristiques de l'intervention : dépistage prospectif/rétrospectif de la déficience en DPD, méthode employée;
- caractéristiques du traitement : 5-FU/capécitabine, dose, bolus/perfusion continue, monothérapie/thérapie combinée, néo/adjuvant/palliatif;
- résultats d'intérêt : [tableau B1](#);
- conclusions des auteurs.

Revues systématiques et méta-analyses :

- en plus de ceux mentionnés pour les études primaires, les paramètres suivants ont été extraits : les bases de données consultées, la période visée par la recherche, le nombre d'études retenues, l'hétérogénéité entre les études, le modèle utilisé (effets fixes/aléatoires), le biais de publication et les analyses de sensibilité.

Lignes directrices et guides de pratique :

- les recommandations avec la méthode de gradation du niveau de preuve et de la force des recommandations, s'il y a lieu, ont été présentées.

La vérification des données extraites a été accomplie par une deuxième professionnelle scientifique (CG). Lorsque des données pertinentes pour l'analyse étaient absentes de la version publiée d'une étude, les auteurs de cette dernière ont été contactés.

1.7 Évaluation de la qualité méthodologique des études

L'évaluation de la qualité méthodologique des méta-analyses (R-AMSTAR) et des études primaires (Downs & Black) sélectionnées pour répondre aux questions d'évaluation a été réalisée de façon indépendante par deux professionnelles scientifiques (MB et CG). Les forces et les limites des études ayant évalué les coûts associés au génotypage prospectif d'allèles *DPYD* ont été relevées par un professionnel scientifique en économie de la santé (LN). Les résultats sont présentés à l'[annexe C](#).

1.8 Méthodes d'analyse et de synthèse des données

La preuve scientifique extraite des études sélectionnées est résumée sous la forme d'une synthèse narrative analytique; les principaux résultats sont présentés sous la forme de tableaux. Les données d'association entre le génotype *DPYD* et la toxicité sévère ainsi que celles relatives à l'innocuité et à l'efficacité des ajustements thérapeutiques basés sur le génotype *DPYD* (ou le phénotype DPD)

ont été analysées et sont présentées selon les paramètres des résultats d'intérêt. Les lignes directrices sont présentées sous la forme d'une synthèse narrative accompagnée de tableaux.

1.9 Processus de validation scientifique

Une professionnelle scientifique a agi comme rédactrice responsable (MB), appuyée par la professionnelle scientifique associée au projet (CG). Des experts du milieu ont été appelés à voir le document au cours du processus de rédaction. Trois comités ont été consultés en cours de projet, soit le comité consultatif, le Comité de l'évolution des pratiques en oncologie et le Comité scientifique permanent des analyses de biologie médicale.

Comité consultatif

Un comité consultatif a accompagné l'INESSS dans la réalisation de l'avis avec recommandations afin d'assurer la crédibilité scientifique de ses travaux, la pertinence clinique et de pratique ainsi que l'acceptabilité professionnelle et sociale du produit livré, et ce, en fournissant des informations, de l'expertise, des opinions ou des perspectives essentielles à la réalisation des travaux.

À cette fin, le comité a été invité à :

- prendre connaissance des résultats de la revue de la littérature;
- fournir de l'information contextuelle et expérientielle;
- contribuer à la détermination des défis d'implantation des recommandations et des messages clés pour l'ensemble des acteurs concernés;
- contribuer à la formulation des recommandations finales.

Les membres du comité consultatif ont été invités à participer à des rencontres afin de partager, dans un premier temps, leur vision des besoins cliniques et, par la suite, de comparer les informations et les recommandations sélectionnées lors de l'extraction des données scientifiques et d'en débattre. Ces échanges ont permis de recueillir les données expérientielles et contextuelles nécessaires à l'élaboration des recommandations et de mettre en perspective les aspects scientifiques, cliniques, sociaux et organisationnels.

Comité de l'évolution des pratiques en oncologie (CEPO)

Ce comité, constitué d'hémo-oncologues, de radio-oncologues, de chirurgiens oncologues et de pharmaciens a contribué aux travaux en émettant des commentaires et en soulevant des enjeux cliniques, éthiques et organisationnels.

Les membres se sont prononcés sur la synthèse des données recueillies par l'INESSS et ont partagé leurs connaissances et expertises. La formulation des recommandations a été faite en tenant compte de l'applicabilité dans les contextes réels d'implantation.

Comité scientifique permanent des analyses de biologie médicale (CSABM)

Ce comité a pour mandat d'assurer la justesse des recommandations ainsi que l'acceptabilité professionnelle et sociale des produits de l'INESSS. Il a contribué aux travaux en émettant des commentaires et en soulevant des enjeux cliniques et organisationnels.

1.10 Appréciation de la qualité de la preuve scientifique et formulation des recommandations

L'appréciation de la qualité de la preuve scientifique consiste à juger de la confiance que l'on a du lien possible entre une intervention et les résultats de recherche. Cette démarche s'inspire du système d'appréciation de la preuve et de détermination de la force des recommandations en cours de validation à l'INESSS. Trois critères ont été retenus pour effectuer l'appréciation de la qualité de la preuve scientifique, soit la qualité méthodologique, la cohérence des résultats et la transférabilité. Un niveau de preuve scientifique global a ensuite été attribué aux énoncés (élevé, modéré, faible ou insuffisant). Un tableau synthèse de cet exercice d'appréciation est présenté à l'[annexe D](#).

L'appréciation de la qualité de la preuve scientifique et la formulation des constats et des recommandations ont été discutées et validées par les membres du comité consultatif et du Comité de l'évolution des pratiques en oncologie.

1.11 Gestion des conflits d'intérêts

La prévention, la déclaration et la gestion des conflits d'intérêts et de rôles dans le présent dossier font appel à différentes modalités, en accord avec les codes d'éthique applicables, pour assurer l'intégrité des travaux d'évaluation menés et des recommandations formulées, et ainsi préserver la confiance du public envers l'INESSS, ses membres et ses collaborateurs.

Les membres des comités qui ont collaboré aux travaux relatifs à cet avis ont déclaré les intérêts personnels qui les placent dans une situation propice au développement de conflits d'intérêts, qu'ils soient commerciaux, financiers, relatifs à la carrière, relationnels ou autres, en plus de déclarer les différentes activités professionnelles ou les rôles qui les placent dans une situation propice au développement de conflits de rôles.

Les déclarations complétées par les collaborateurs au dossier ont fait l'objet d'une évaluation par la Direction des services de santé et de l'évaluation des technologies de l'INESSS. Les critères pris en considération sont notamment la nature du conflit, la personne concernée par le conflit, le statut temporel, les conséquences potentielles et la perception de l'évaluateur externe.

Les délibérations des groupes de travail en vue de formuler des recommandations ont été structurées à l'aide de processus et de critères clairs, bien définis et transparents permettant d'objectiver les positions prises par leurs membres.

RÉSULTATS

2.1 Évaluation du risque de toxicité sévère associé à la présence de variantes alléliques *DPYD*

Les variantes *DPYD* présentées sont celles pour lesquelles nous disposons d'un niveau de preuve suffisant pour évaluer l'association entre le génotype *DPYD* et la toxicité sévère induite par les fluoropyrimidines. D'autres variantes *DPYD* ont aussi été associées à une réduction de l'activité enzymatique DPD et/ou au développement d'effets indésirables [Amstutz *et al.*, 2018]. Le niveau de preuve est toutefois limité par le nombre, la qualité ou la cohérence des études individuelles. Pour cette raison, ces variantes ne sont pas prises en compte dans le présent document.

2.1.1 Description des études

Cinq publications (deux méta-analyses et trois études rétrospectives, dont deux menées dans des populations issues d'essais cliniques randomisés) ont été sélectionnées pour évaluer le risque d'effets indésirables sévères associé à la présence de variantes alléliques *DPYD*. Les caractéristiques des études sont présentées dans le [tableau E1](#) en annexe.

La méta-analyse de Meulendijks et ses collaborateurs comprend 7 365 patients issus de huit études de cohortes publiées entre 2006 et 2017 [Meulendijks *et al.*, 2015]. Le paramètre d'évaluation principal a été le risque relatif (RR) de toxicités sévères associé à la présence de variantes *DPYD* spécifiques. Dans le présent document, seuls les résultats en lien avec les variantes c.1679T>G, c.1129-5923C>G et c.2846A>T ont été considérés. La majorité des études contenues dans la méta-analyse incluait des patients atteints d'un cancer colorectal et traités avec une fluoropyrimidine administrée en association avec l'oxaliplatine. Bien que toutes les études aient évalué la toxicité induite par un traitement à base de fluoropyrimidines, le type d'effets indésirables évalués ainsi que la période durant laquelle ceux-ci étaient évalués variaient d'une étude à l'autre. Une analyse secondaire a également été réalisée pour la variante c.1129-5923C>G. Cette analyse comprend trois études cas-témoins totalisant 799 patients ([tableau E1](#)).

Terrazzino et ses collaborateurs ont réalisé une méta-analyse des données publiées pour quantifier l'impact des variantes *DPYD**2A et c.2846A>T sur le risque de toxicités induites par les fluoropyrimidines [Terrazzino *et al.*, 2013]. L'association entre la variante c.2846A>T et le risque de toxicité de grade ≥ 3 a été évaluée en combinant les résultats de sept études publiées entre 2006 et 2011 (2 308 patients).

Boige et ses collaborateurs ont publié une analyse rétrospective d'un sous-groupe de patients ayant participé à l'essai clinique randomisé (ECR) PETACC-8 [Boige *et al.*, 2016]. Parmi les 2 559 patients atteints d'un cancer du côlon de stade III et traités selon un protocole FOLFOX4 avec ou sans cétuximab, 1 545 ont été sélectionnés au hasard pour le génotypage de 25 variantes *DPYD*. L'association entre chaque variante *DPYD* et les effets indésirables de grade ≥ 3 a été calculée, mais seules les données disponibles pour c.2846A>T et c.1129-5923C>G ont été retenues pour la présente évaluation.

Lee et ses collaborateurs ont évalué l'association entre la présence de variantes *DPYD* et la toxicité induite par le 5-FU dans une population issue de l'étude NCCTG N0147. Cette évaluation a fait l'objet de deux publications. La première, qui abordait le rôle des variantes *DPYD**2A, c.2846A>T et c.1679T>G, a été publiée en 2014 et incluse dans la méta-analyse de Meulendijks et ses collaborateurs [Meulendijks *et al.*, 2015; Lee *et al.*, 2014]. Les données des patients porteurs de l'allèle c.1129-5923C>G ont été publiées ultérieurement et sont présentées séparément [Lee *et al.*, 2016]. Au total, 1 953 patients atteints d'un cancer du côlon de stade III et traités selon un protocole FOLFOX avec ou sans cétuximab ont été inclus dans l'analyse. L'association entre la présence de la variante c.1129-5923C>G et le développement d'effets indésirables de grade ≥ 3 constituait le paramètre d'évaluation principal de l'étude.

Toffoli et ses collaborateurs ont évalué la validité clinique de l'analyse génétique *DPYD* par génotypage rétrospectif de 603 patients sélectionnés à partir d'une biobanque (5 126 cas cliniques) maintenue de façon prospective [Toffoli *et al.*, 2015]. Les patients devaient avoir reçu un diagnostic de tumeur cancéreuse solide confirmée par histologie ainsi qu'un traitement à base de fluoropyrimidines. L'association entre le génotype *DPYD* et la toxicité de grade ≥ 3 développée au cours des trois premiers cycles représentait l'objectif primaire. Seules les données disponibles pour les patients porteurs de la variante c.2846A>T ont été considérées.

Les principaux résultats obtenus pour chacune des variantes d'intérêt sont présentés dans les tableaux 2 à 4.

2.1.2 Description des résultats

2.1.2.1 *DPYD* c.1679T>G (*DPYD13; I560S; rs55886062)**

Méta-analyse de Meulendijks, 2015 : L'allèle c.1679T>G a été évalué à partir de cinq études. Parmi les 5 616 patients inclus dans l'analyse, 11 étaient porteurs hétérozygotes de cette variante. L'association entre la présence de la variante c.1679T>G et la toxicité sévère globale induite par les fluoropyrimidines a été significative (RR = 4,40 [IC 95 % 2,08–9,30]; $p < 0,0001$; [tableau 2](#)). L'hétérogénéité entre les études était toutefois élevée ($I^2 = 85\%$). Aucun biais de publication n'a été détecté au moyen du test de régression d'Egger ($p = 0,16$). Une

analyse de sensibilité (*leave-one-out*) a démontré que l'allèle c.1679T>G demeure associé à la toxicité suivant l'exclusion de n'importe laquelle des 5 études (RR = 3,20–6,01; $p < 0,0001$ –0,0433). L'évaluation par sous-types de toxicité sévère a révélé que celles d'origine hématologique et gastro-intestinale ont été plus fréquentes chez les individus porteurs de la variante c.1679T>G (RR = 9,76 [IC 95 % 3,03–31,48], $p = 0,00014$; et RR = 5,72 [IC 95 % 1,40–23,33], $p = 0,015$; respectivement).

Tableau 2 Association entre la présence de la variante c.1679T>G et le risque de toxicités sévères (grade ≥ 3)

ÉTUDE	TYPE DE TOXICITÉ	FRÉQUENCE D'ÉVÉNEMENTS DE TOXICITÉ		RR (IC 95 %)*
		Porteurs	Non porteurs	
Meulendijks <i>et al.</i> , 2015	Globale 5 études (2006-2015) n = 5 616 $I^2 = 85\%$; $p < 0,0001^\dagger$	6/11 (55 %)	1 239/5 605 (22 %)	4,40 (2,08–9,30) $p < 0,0001$
	Hématologique	n.d.	n.d.	9,76 (3,03–31,48) $p = 0,00014$
	Gastro-intestinale	n.d.	n.d.	5,72 (1,40–23,33) $p = 0,015$

IC : intervalle de confiance; n.d. : non disponible; RR : risque relatif.

Note : Les résultats en caractères gras sont statistiquement significatifs.

* Ajusté pour l'âge, le sexe, la dose de fluoropyrimidines, la fonction rénale et le schéma thérapeutique (lorsque disponibles). Le seuil de signification a été établi à 0,0167.

† Significatif lorsque $p < 0,10$.

2.1.2.2 *DPYD* c.1236G>A/HapB3 (c.1129-5923C>G; rs75017182)

Méta-analyse de Meulendijks, 2015 : L'allèle c.1236G>A/HapB3 a été évalué dans six études incluant 4 261 patients dont 174 étaient porteurs hétérozygotes et 3, homozygotes. L'association entre cette variante et la toxicité sévère globale a été significative (RR = 1,59 [IC 95 % 1,29–1,97]; $p < 0,0001$; [tableau 3](#)) et maintenue à la suite de l'exclusion de n'importe laquelle des six études (RR = 1,50–1,72; $p < 0,0001$ –0,0054). L'hétérogénéité entre les études était minime ($I^2 = 23\%$) et aucun biais de publication n'a été décelé ($p = 0,99$). L'analyse par sous-types de toxicité indiquait la présence d'une association entre la variante c.1236G>A/HapB3 et la toxicité hématologique et gastro-intestinale (RR = 2,07 [IC 95 % 1,17–3,68], $p = 0,013$; et RR = 2,04 [IC 95 % 1,49–2,78], $p < 0,0001$; respectivement).

Contrairement aux résultats de l'analyse principale, l'association entre la variante c.1236G>A/HapB3 et la toxicité sévère n'a pas été significative suivant l'évaluation des trois études cas-témoins (analyse secondaire; RC = 1,95 [IC 95 % 0,68–5,58]; $p = 0,22$; [tableau 3](#)). Les auteurs mentionnent que cette différence est probablement causée par le petit nombre de patients inclus dans cette analyse en comparaison avec l'analyse principale (799 vs 4 261 patients). L'hétérogénéité entre les études était limitée ($I^2 = 37\%$).

Lee, 2016 : Parmi les 1 953 patients issus de l'étude NCCTG N0147, 78 étaient porteurs de l'allèle c.1129-5923C>G dont 32 (41 %) ont manifesté des effets indésirables de grade ≥ 3 reliés au 5-FU [Lee *et al.*, 2016]. L'association évaluée par régression logistique à variables multiples n'a pas été statistiquement significative pour l'ensemble des toxicités sévères (RC = 1,47 [IC 95 % 0,90–2,43], $p = 0,1267$; [tableau 3](#)). Les auteurs évoquent la possibilité que l'absence de signification statistique soit causée, au moins en partie, par la durée de la période d'évaluation des effets indésirables qui couvrait tout le traitement. De plus, la variante c.1129-5923C>G et celles de l'haplotype B3 comprennent une région d'ADN génomique qui s'étend sur 22 kilobases entre l'intron 5 et l'exon 11 du gène *DPYD*. Selon les auteurs, il ne peut donc pas être exclu que d'autres variantes à l'intérieur de cette région puissent constituer un meilleur haplotype associé à la toxicité.

Boige, 2016 : Parmi les 1 545 patients de l'étude PETACC-8, 53 étaient porteurs de l'allèle c.1129-5923C>G dont 27 (51 %) ont manifesté des effets indésirables de grade ≥ 3 liés au 5-FU. L'analyse de régression logistique n'a toutefois pas révélé d'association significative entre cette variante et la toxicité sévère (RC = 1 [IC 95 % 0,55–1,8]; $p = 1$; [tableau 3](#)).

Tableau 3 Association entre la présence de la variante c.1236G>A/HapB3 (c.1129-5923C>G) et le risque de toxicités sévères (grade ≥ 3)

ÉTUDE	TYPE DE TOXICITÉ	FRÉQUENCE D'ÉVÉNEMENTS DE TOXICITÉ		RR (IC 95 %)	RC (IC 95 %)
		Porteurs	Non porteurs		
Méta-analyses					
Meulendijks <i>et al.</i> , 2015 Analyse principale	Globale 6 études (2011-2015) n = 4 261 I ² = 23 %; p = 0,26	65/177 (37 %)	889/4 084 (22 %)	1,59 (1,29–1,97)* p < 0,0001	s.o.
	Hématologique	n.d.	n.d.	2,07 (1,17–3,68)* p = 0,013	s.o.
	Gastro-intestinale	n.d.	n.d.	2,04 (1,49–2,78)* p < 0,0001	s.o.
Meulendijks <i>et al.</i> , 2015 Analyse secondaire	Globale 3 études (2008-2010) n = 799 I ² = 37 %; p = 0,2022	13/40 (32 %)	211/759 (28 %)	s.o.	1,95 (0,68–5,58) [†] , p = 0,22
Études primaires					
Boige <i>et al.</i> , 2016	Globale	27/53 (51 %)	727/1 463 (50 %)	s.o.	1 (0,55–1,8) [‡] , p = 1
	Gastro-intestinale	7/53 (13 %)	256/1 463 (17 %)	s.o.	1,6 (0,72–4,3) [‡] , p = 0,3
	Diarrhée	6/53 (11 %)	183/1 463 (13 %)	s.o.	1,3 (0,57–3,9) [‡] , p = 0,5
	Mucosite	1/53 (2 %)	69/1 463 (5 %)	s.o.	2,5 (0,53–46) [‡] , p = 0,3
	Hématologique	23/53 (43 %)	587/1 463 (40 %)	s.o.	0,85 (0,47–1,5) [‡] , p = 0,6
	Neutropénie	19/53 (36 %)	536/1 463 (37 %)	s.o.	1 (0,57–1,9) [‡] , p = 0,9
Lee <i>et al.</i> , 2016	Globale	32/78 (41 %)	606/1 875 (32 %)	s.o.	1,47 (0,90–2,43) [§] , p = 0,1267

IC : intervalle de confiance; n.d. : non disponible; RC : rapport de cotes; RR : risque relatif; s.o. : sans objet.

Note : Les résultats en caractères gras sont statistiquement significatifs.

* Ajusté pour l'âge, le sexe, la dose de fluoropyrimidines, la fonction rénale et le schéma thérapeutique (lorsque disponibles). Le seuil de signification a été établi à 0,0167.

† Ajusté pour l'âge, le sexe et le schéma thérapeutique. Le seuil de signification a été établi à 0,0167.

‡ Ajusté pour l'âge, le sexe, le traitement et le statut de performance. Le seuil de signification a été établi à 0,004.

§ Ajusté pour l'âge, le sexe, les facteurs de stratification (ganglions lymphatiques positifs et nombre de ganglions examinés), le site de la tumeur primaire, les statuts *KRAS*, *BRAF* et dMMR (*deficient mismatch repair*), le traitement, le nombre de cycles de traitement et la modification de doses. Le seuil de signification a été établi à 0,05.

2.1.2.3 *DPYD* c.2846A>T (D949V; rs67376798)

Méta-analyse de Meulendijks, 2015 : L'association entre l'allèle c.2846A>T et la toxicité sévère globale (huit études; 7 318 patients dont 85 porteurs) a été significative (RR = 3,02 [IC 95 % 2,22–4,10]; $p < 0,0001$; [tableau 4](#)). Cependant, l'hétérogénéité entre les études était importante ($I^2 = 80\%$). Le test de régression d'Egger n'a pas relevé de biais de publication ($p = 0,51$). Les résultats de l'analyse par sous-types de toxicité ainsi que ceux obtenus à la suite de l'exclusion de chacune des huit études n'ont pas été rapportés.

Méta-analyse de Terrazzino, 2013 : La combinaison des résultats de sept études (2 308 patients dont 34 étaient porteurs de l'allèle c.2846A>T) montre une association significative entre cet allèle et la toxicité sévère globale (RC = 8,18 [IC 95 % 2,65–25,25]; $p < 0,001$; [tableau 4](#)). L'hétérogénéité entre les études était modérée ($I^2 = 47\%$) et la possibilité d'un biais de publication a été évoquée (Egger : $p = 0,167$, Horbold-Egger : $p = 0,946$, Begg-Mazumdar : $p = 0,069$; significatif au seuil 0,10). Quatre analyses de sensibilité ont été effectuées sur la base des critères d'inclusion suivants : étude prospective (4), qualité supérieure (5), ≥ 200 patients (4) et régime à base de 5-FU (3). Les résultats ont démontré que l'allèle *DPYD* c.2846A>T demeure associé à la toxicité dans chacune de ces analyses (RC = 10,36–21,38; $p < 0,0001$). Lorsque les études ont été stratifiées selon la fréquence des effets indésirables de grade ≥ 3 (élevée $\geq 40\%$ vs faible $< 40\%$), l'hétérogénéité n'a plus été significative dans les deux groupes (élevée : $I^2 = 0\%$; faible : $I^2 = 40\%$) et l'association entre la variante c.2846A>T et la toxicité n'est demeurée significative que parmi les études dont la fréquence de la toxicité était faible (RC = 16,59 [IC 95 % 5,06–54,43], $p < 0,001$ vs RC = 1,95 [IC 95 % 0,41–9,14], $p = 0,399$). Une relation linéaire inverse a d'ailleurs été observée entre le RC et la fréquence des cas de toxicité sévère ($p = 0,006$). Enfin, le rapport de cotes combiné pour l'association entre la variante c.2846A>T et la diarrhée de grade ≥ 3 a été de 6,04 (IC 95 % 1,77–20,66; $p = 0,004$).

Boige, 2016 : Le génotypage rétrospectif de 1 545 patients choisis aléatoirement parmi ceux ayant participé à l'ECR PETACC-8 a révélé la présence de 21 individus porteurs de l'allèle c.2846A>T dont 18 (86 %) ont manifesté des effets indésirables de grade ≥ 3 liés au 5-FU ([tableau 4](#)). Après un ajustement pour les variables cliniques pertinentes (âge, sexe, traitement et statut de performance), l'allèle c.2846A>T a été associé de façon significative à l'ensemble des effets indésirables de grade ≥ 3 induits par le 5-FU (RC = 6,3 [IC 95 % 2,0–27,0]; $p = 0,0007$) ainsi qu'aux effets indésirables sévères de nature hématologique (RC = 5,2 [IC 95 % 2,0–16,0]; $p = 0,0006$).

Toffoli, 2015 : Le génotypage rétrospectif des 603 patients sélectionnés a révélé la présence de 5 patients porteurs de la variante c.2846A>T dont 3 (60 %) ont développé des effets indésirables de grade ≥ 3 durant les trois premiers cycles de thérapie ([tableau 4](#)) [Toffoli *et al.*, 2015]. L'association s'est avérée significative lorsque l'ensemble des effets indésirables était considéré (RC = 7,8 [IC 95 % 1,5–

41,8]; $p = 0,048$), alors qu'elle ne l'a plus été après le regroupement des toxicités selon leur nature hématologique (RC = 2,6 [IC 95 % 0,2–24,4]; $p = 0,366$) ou non hématologique (RC = 7,1 [IC 95 % 1,3–37,8]; $p = 0,066$).

Les recommandations de divers organismes internationaux concernant le génotypage d'allèles *DPYD* sont présentées à la [section 2.6](#).

Tableau 4 Association entre la présence de la variante c.2846A>T et le risque de toxicités sévères (grade ≥ 3)

ÉTUDE	TYPE DE TOXICITÉ	FRÉQUENCE D'ÉVÉNEMENTS DE TOXICITÉ		RR (IC 95 %)	RC (IC 95 %)
		Porteurs	Non porteurs		
MÉTA-ANALYSES					
Meulendijks <i>et al.</i> , 2015	Globale 8 études (2006-2015) n = 7 318 I ² = 80 %; p < 0,0001*	53/85 (62 %)	1 821/7 233 (25 %)	3,02 (2,22–4,10)[†] p < 0,0001	s.o.
Terrazzino <i>et al.</i> , 2013	Globale 7 études (2006-2011) n = 2 308 I ² = 47 %; p = 0,076*	24/34 (71 %)	768/2 274 (34 %)	s.o.	8,18 (2,65–25,25)[‡] p < 0,001
	Diarrhée 3 études (2010-2011) n = 771 I ² = 0 %; p = 0,911	6/10 (60 %)	154/711 (22 %)	s.o.	6,04 (1,77–20,66)[‡] p = 0,004
ÉTUDES PRIMAIRES					
Boige <i>et al.</i> , 2016	Globale	18/21 (86 %)	747/1 524 (49 %)	s.o.	6,3 (2,0–27,0)[§] , p = 0,0007
	Gastro-intestinale	7/21 (33 %)	262/1 524 (17 %)	s.o.	2 (0,73–4,9) [§] , p = 0,2
	Diarrhée	3/21 (14 %)	189/1 524 (12 %)	s.o.	0,99 (0,23–3) [§] , p = 1
	Mucosite	5/21 (24 %)	68/1 524 (4 %)	s.o.	4,9 (1,5–13) [§] , p = 0,01
	Hématologique	16/21 (76 %)	601/1 524 (39 %)	s.o.	5,2 (2,0–16,0)[§] , p = 0,0006
	Neutropénie	13/21 (62 %)	549/1 524 (36 %)	s.o.	2,9 (1,2–7,5) [§] , p = 0,02
Toffoli <i>et al.</i> , 2015	Globale	3/5 (60 %)	92/583 (16 %)	s.o.	7,8 (1,5–41,8)[¶] , p = 0,048
	Non hématologique	n.d.	n.d.	s.o.	7,1 (1,3–37,8) [¶] , p = 0,066
	Hématologique	n.d.	n.d.	s.o.	2,6 (0,2–24,4) [¶] , p = 0,366

IC : intervalle de confiance; n.d. : non disponible; RC : rapport de cotes; RR : risque relatif; s.o. : sans objet.

Note : Les résultats en caractères gras sont statistiquement significatifs.

* Significatif lorsque p < 0,10.

† Ajusté pour l'âge, le sexe, la dose de fluoropyrimidines, la fonction rénale et le schéma thérapeutique (lorsque disponibles). Le seuil de signification a été établi à 0,0167.

‡ Le seuil de signification a été établi à 0,05.

§ Ajusté pour l'âge, le sexe, le traitement et le statut de performance. Le seuil de signification a été établi à 0,004.

¶ Ajusté pour le sexe, l'âge et la thérapie combinée. Le seuil de signification a été établi à 0,05.

EN BREF

Une association significative a été démontrée entre la présence des variantes c.1679T>G et c.2846A>T, et le développement d'effets indésirables de grade ≥ 3 suivant l'administration d'une dose standard de fluoropyrimidines.

Le caractère significatif de l'association entre la variante c.1129-5923C>G et la toxicité sévère induite par les fluoropyrimidines est moins bien démontré.

2.2 Ajustements posologiques en cas de résultat positif au génotypage d'un allèle *DPYD*

2.2.1 Description des études

Cinq publications (trois études cliniques et les lignes directrices issues de deux consortiums) ont été sélectionnées pour l'évaluation des ajustements thérapeutiques requis pour les patients porteurs d'une des quatre variantes consensuelles *DPYD* dont le plan de traitement comprend une chimiothérapie à base de fluoropyrimidines.

Deenen et ses collaborateurs ont publié les résultats d'une étude prospective multicentrique menée auprès de patients dont le plan de traitement consistait en une chimiothérapie à base de fluoropyrimidines [Deenen *et al.*, 2016]. Entre 2007 et 2011, 2 038 patients ont été génotypés de façon prospective afin de déceler la présence de l'allèle c.1905+1G>A. Parmi les 22 individus (1,1 %) porteurs hétérozygotes de cette variante, 18 ont été traités avec une dose réduite (≥ 50 %) lors des deux premiers cycles. Au cours des cycles subséquents, la dose a été adaptée (à la hausse ou à la baisse) selon la tolérance de chaque patient. La toxicité, utilisée comme paramètre d'évaluation principal, a été évaluée selon les critères CTCAE (version 3.0) pendant la durée complète du traitement.

La réalisation d'un essai clinique randomisé ayant été jugé contraire à l'éthique par les auteurs de l'étude, les résultats du groupe porteur de l'allèle c.1905+1G>A traité avec une dose ajustée ont été comparés à ceux d'une cohorte historique constituée de patients porteurs du même génotype mais traités avec une dose standard de fluoropyrimidines. Les contrôles historiques ont été sélectionnés à partir d'études publiées dans lesquelles des cohortes non sélectionnées de patients traités avec une chimiothérapie à base de fluoropyrimidines ont été génotypés rétrospectivement. Pour éviter un biais de sélection, les patients décrits dans les rapports de cas, les études cas-témoins, les articles de revues et les études sans patient porteur de l'allèle c.1905+1G>A ont été exclus de la cohorte historique. Un total de 14 études, publiées entre 2004 et 2013, ont été retenues par les auteurs. Elles incluaient 3 974 patients dont 51 étaient porteurs (1,3 %) de l'allèle c.1905+1G>A et 48 avaient reçu une dose standard de fluoropyrimidines.

La toxicité rapportée pour les individus porteurs de l'allèle c.1905+1G>A qui ont bénéficié d'un ajustement posologique a aussi été comparée à celle des patients qui n'étaient pas porteurs de la variante à l'étude (n = 1 613) et qui ont été traités avec une dose standard de fluoropyrimidines (analyse per protocole).

Le [tableau F1](#) en annexe dresse la liste des caractéristiques des patients inclus dans l'étude de Deenen et ses collaborateurs [2016]. La majorité des patients étaient atteints d'un cancer colorectal ou mammaire. Cependant, leur représentation respective dans chaque bras de l'étude était variable (colorectal : 53 % vs 45 % vs 60 %; sein : 23 % vs 39 % vs 6 %). Un déséquilibre concernant le type de fluoropyrimidine administré a été observé entre les deux groupes d'individus porteurs de l'allèle c.1905+1G>A (groupe avec dose ajustée : 100 % capécitabine; cohorte historique : 19 % capécitabine et 79 % 5-FU).

Plus récemment, le même groupe d'investigateurs a élargi son évaluation de l'utilité clinique à celle des doses ajustées de fluoropyrimidines chez les individus porteurs d'une des quatre variantes consensuelles *DPYD* [Henricks *et al.*, 2018a]. Cette étude prospective multicentrique incluait 1 181 patients génotypés prospectivement entre 2015 et 2017. Les individus porteurs hétérozygotes d'une variante *DPYD* (n = 85) ont bénéficié d'une réduction de la dose initiale de 50 % (c.1905+1G>A et c.1679T>G) ou de 25 % (c.2846A>T et c.1236G>A [« proxy » pour c.1129-5923C>G]). Une escalade de la dose a été pratiquée après les deux premiers cycles afin d'atteindre l'exposition maximale sécuritaire. En l'absence de variation génétique, les patients (n = 1 018) ont reçu une dose standard. La fréquence des effets indésirables de grade ≥ 3 constituait l'objectif principal de l'étude et a été évaluée selon les critères CTCAE (version 4.03) pendant la durée complète du traitement. Le taux de toxicité sévère observé chez les patients porteurs d'une variante *DPYD* a été comparé à celui d'un groupe de patients au génotype de référence pour les allèles testés (analyse en intention de traitement). Le risque relatif de toxicités sévères des patients traités avec une dose ajustée dans cette étude a aussi été comparé à celui d'une cohorte historique de patients porteurs d'une variante *DPYD* mais traités avec une dose standard de fluoropyrimidines [Meulendijks *et al.*, 2015]. L'activité DPD prétraitement a été déterminée *ex vivo* à partir de lysats de cellules sanguines mononucléées selon la méthode standard. Les caractéristiques des patients génotypés prospectivement sont présentées au [tableau F2](#). La majorité d'entre eux étaient atteints d'un cancer colorectal et traités avec un régime à base de capécitabine.

En 2011, Deenen et ses collaborateurs ont mené une étude rétrospective avec un sous-groupe de 568 patients ayant participé à l'essai clinique CAIRO2 pour lesquels un échantillon d'ADN génomique était disponible [Deenen *et al.*, 2011]. Les patients de l'étude CAIRO2, atteints d'un cancer colorectal métastatique, ont été traités avec un régime à base de capécitabine (en association avec l'oxaliplatine et le bévaccizumab, $\pm$ cétuximab). L'étude de Deenen avait pour objectif secondaire d'évaluer l'effet du génotype *DPYD* sur les modifications de la dose de capécitabine. L'évaluation de la toxicité a été réalisée de façon

prospective dans le cadre de l'essai clinique original et les modifications de dose ont été prescrites sans connaissance du génotype *DPYD*.

Deux consortiums ont formulé des recommandations spécifiques en lien avec l'administration de fluoropyrimidines aux patients porteurs de variantes *DPYD*. Le DPWG (Dutch Pharmacogenetics Working Group) et le CPIC (Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium) formulent des recommandations thérapeutiques basées sur le génotype pour différentes combinaisons gène/agent. Les principales caractéristiques de ces deux consortiums sont détaillées dans le [tableau F3](#) en annexe.

Les ajustements posologiques proposés par le CPIC en 2017 ont été définis sur la base des données qui supportent une association entre les quatre variantes consensuelles *DPYD* et l'activité enzymatique DPD, la clairance du 5-FU et la toxicité induite par le 5-FU [Amstutz *et al.*, 2018]. Il s'agit d'une mise à jour des recommandations originales publiées en 2013 [Caudle *et al.*, 2013].

Le DPWG a également émis des recommandations thérapeutiques pour les patients dont le génotype *DPYD* semble indiquer une déficience dans la capacité de métaboliser les fluoropyrimidines [Henricks *et al.*, 2015; Swen *et al.*, 2011]. Au moment de la rédaction du présent document, une mise à jour de ces recommandations avait été soumise pour publication et l'article était en révision (communication personnelle avec Mandy van Rhenen, KNMP⁴). La plus récente publication du DPWG a été retenue pour représenter la position de ce groupe sur l'ajustement des posologies [Henricks *et al.*, 2015].

2.2.2 Description des résultats

2.2.2.1 Utilité clinique des ajustements thérapeutiques basés sur le génotype *DPYD*

Deenen, 2016 : L'intensité médiane de la dose administrée dans le groupe c.1905+1G>A avec ajustement thérapeutique a été de 46 % (intervalle 29-60 %) au premier cycle et de 48 % (intervalle 17-91 %) pour l'ensemble des cycles. Les résultats présentés au [tableau 5](#) indiquent que les ajustements thérapeutiques ont réduit de façon significative la fréquence des effets indésirables de grade ≥ 3 chez les patients porteurs de la variante c.1905+1G>A (28 % vs 73 % pour la cohorte historique; $p < 0,001$). Bien que non significative, une réduction de la mortalité associée au traitement a aussi été observée (0 % vs 10 % pour la cohorte historique; $p = 0,19$). Aucune différence dans la fréquence des effets indésirables de grade ≥ 3 n'a été rapportée entre le groupe de patients porteurs de l'allèle c.1905+1G>A traités avec une dose réduite de fluoropyrimidines et celui constitué de patients porteurs de l'allèle de référence traités avec une dose standard

⁴ Le DPWG est un groupe de travail formé par le KNMP (Royal Dutch Pharmacists Association).

(23 % vs 28 %; $p = 0,64$). Les auteurs interprètent ce résultat comme une démonstration du traitement adéquat des patients porteurs de l'allèle c.1905+1G>A par la réduction posologique.

Tableau 5 Fréquence de la survenue de toxicités de grade ≥ 3 selon le génotype *DPYD* (c.1905+1G>A) et la dose de fluoropyrimidines administrée

TYPE DE TOXICITÉ	NON PORTEURS*	PORTEURS c.1905+1G>A	
	Génotypage prospectif Dose standard n = 1 613	Génotypage prospectif Dose ajustée n = 18 p vs non porteurs	Génotypage rétrospectif Dose standard n = 48 p vs dose ajustée
Hématologique grade ≥ 3	10 %	17 % (IC 95 % 4-41) $p = 0,34$	66 % (IC 95 % 49-80) $p < 0,001$
Gastro-intestinale grade ≥ 3	n.d.	11 % (IC 95 % 1-35)	56 % (IC 95 % 40-72) $p = 0,001$
Diarrhée grade ≥ 3	8 %	6 % $p = 0,68$	n.d.
Globale grade ≥ 3	23 %	28 % (IC 95 % 10-53) $p = 0,64$	73 % (IC 95 % 58-85) $p < 0,001$
Décès	n.d.	0 % (IC 95 % 0-19)	10 % (IC 95 % 3-23) $p = 0,19$

Source : Deenen *et al.*, 2016.

IC : intervalle de confiance; n.d. : non déterminé.

Note : Les résultats en caractères gras sont statistiquement significatifs.

* Génotype de référence pour l'allèle testé. Cette cohorte inclut un certain nombre de patients porteurs d'autres variantes *DPYD* : c.2846A>T (n = 19), c.1679T>G (n = 3) et c.1129-5923C>G (n = 58) [Meulendijks *et al.*, 2017a].

Henricks, 2018a : L'effet des ajustements posologiques selon le génotype *DPYD* sur la fréquence des effets indésirables de grade ≥ 3 est résumé dans le [tableau 6](#). Les résultats obtenus pour l'ensemble des individus porteurs de variantes *DPYD* suggèrent que les réductions de doses appliquées ne sont pas suffisantes pour réduire le taux de toxicité sévère à un niveau comparable à celui observé chez ceux qui ne sont pas porteurs des allèles testés (39 % vs 23 % chez les patients non porteurs; $p = 0,0013$). Lorsque les données sont présentées selon le génotype, il est cependant possible de faire quelques distinctions.

La fréquence de la toxicité sévère chez les porteurs hétérozygotes de l'allèle c.1905+1G>A qui ont reçu une réduction de 50 % de la dose initiale de fluoropyrimidines a été de 31 % (RR = 1,31 [IC 95 % 0,63–2,73] vs non porteurs).

Chez les patients de la cohorte historique qui étaient porteurs de la même variante mais traités avec une dose standard de fluoropyrimidines, le taux était de 72 % (RR = 2,87 [IC 95 % 2,14–3,86] vs non porteurs). Les auteurs soulignent que la diminution du risque de toxicité observée, combinée à la réduction de 45 % de l'activité DPD chez les porteurs de l'allèle c.1905+1G>A (vs non porteurs; $p = 0,0012$) appuie l'ajustement posologique recommandé pour ce génotype.

Une réduction de 50 % de la dose standard initiale s'est avérée sécuritaire (aucun effet indésirable de grade ≥ 3) pour le seul patient porteur de la variante c.1679T>G qui présentait une activité DPD réduite de 60 % (vs non porteurs). La fréquence de la toxicité sévère chez les patients de la cohorte historique qui étaient porteurs de cette variante et traités avec une dose standard était de 55 % (RR = 4,30 [IC 95 % 2,10–8,80] vs non porteurs).

Chez les patients porteurs d'un allèle c.2846A>T ou c.1236G>A, le risque de toxicité est demeuré élevé malgré une réduction de 25 % de la dose standard de fluoropyrimidines. En effet, 47 % et 39 % des individus porteurs d'une variante c.2846A>T ou c.1236G>A ont manifesté des effets indésirables de grade ≥ 3 , se traduisant par un risque relatif de 2,00 (IC 95 % 1,19–3,34) et 1,69 (IC 95 % 1,18–2,42), respectivement. En comparaison, 62 % et 37 % des individus porteurs d'un allèle c.2846A>T ou c.1236G>A et traités avec une dose standard de fluoropyrimidines (cohorte historique) ont développé une toxicité sévère, avec un risque relatif de 3,11 (IC 95 % 2,25–4,28) et 1,72 (IC 95 % 1,22–2,42), respectivement. En présence de l'allèle c.2846A>T, l'activité DPD moyenne a été réduite de 34 %, ce qui pourrait expliquer qu'une réduction de 25 % soit insuffisante pour certains patients porteurs de ce génotype. D'autre part, l'activité DPD moyenne associée à la présence de l'allèle c.1236G>A a été réduite de 20 %. Cependant, l'écart type était élevé, ce qui suggère que certains patients auraient pu bénéficier d'une réduction de dose supérieure à 25 %.

Tableau 6 Fréquence de la survenue de toxicités de grade ≥ 3 selon le génotype *DPYD* et la dose de fluoropyrimidines administrée

	NON PORTEURS	PORTEURS DE VARIANTES <i>DPYD</i>				
	Génotypage prospectif Dose standard n = 1 018	Génotypage prospectif Dose ajustée				
		4 allèles n = 85	c.1236G>A n = 51	c.2846A>T n = 17	c.1905+1G>A n = 16	c.1679T>G n = 1
Activité DPD* moyenne, nmol/mg.h (écart type) p vs non porteurs	9,4 (3,6) 100 %	S.O.	7,5 (2,8) -20 % p = 0,0050	6,2 (1,9) -34 % p = 0,0034	5,2 (0,6) -45 % p = 0,0012	3,8 -60 % S.O.
Intensité moyenne de la dose au premier cycle (intervalle)	96 % (37–128)	69 % (25–96)	74 % (51–88)	73 % (55–96)	51 % (25–82)	50 %
Intensité moyenne de la dose pour tout le traitement (intervalle)	94 % (49–128)	69 % (37–97)	74 % (51–97)	72 % (49–96)	53 % (37–74)	54 %
TYPE DE TOXICITÉ	Taux (p vs non porteurs)		Taux RR (IC 95 %)†			
Globale grade ≥ 3	23 %	39 % (p = 0,0013)	39 % 1,69 (1,18–2,42)	47 % 2,00 (1,19–3,34)	31 % 1,31 (0,63–2,73)	0 S.O.
Gastro-intestinale grade ≥ 3	8 %	20 % (p = 0,00089)	22 %	24 %	13 %	0
Hématologique grade ≥ 3	6 %	15 % (p = 0,0043)	14 %	24 %	13 %	0
Globale grade ≥ 4	3 %	5 % (p = 0,49)	6 %	6 %	0	0

Décès	< 1 %	1 % [†] (p = 0,55)	0	6 % [‡]	0	0
--------------	-------	--------------------------------	---	------------------	---	---

Source : Henricks *et al.*, 2018a.

DPD/*DPYD* : dihydropyrimidine déshydrogénase, protéine/gène; IC : intervalle de confiance; RR : risque relatif; s.o. : sans objet.

Note : Les résultats en caractères gras sont statistiquement significatifs.

* L'activité DPD prétraitement a été déterminée à partir de lysats de cellules sanguines mononucléées chez 56 patients porteurs d'allèles *DPYD* (n = 35 c.1236G>A, n = 12 c.2846A>T, n = 8 c.1905+1G>A et n = 1 c.1679T>G) et 82 patients porteurs du génotype de référence pour les allèles testés.

† Risque relatif de toxicité en comparaison avec les patients porteurs du génotype de référence pour les allèles testés.

‡ Un patient porteur hétérozygote de l'allèle 2846A>T traité incorrectement (déviation au protocole) avec une dose standard de capécitabine.

2.2.2.2 Ajustements thérapeutiques proposés selon le génotype *DPYD*

CPIC (Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium) : Les ajustements de la dose de fluoropyrimidines recommandés par le CPIC ont été établis selon l'activité résiduelle attendue de l'enzyme DPD encodée par chaque variante *DPYD*⁵. Ainsi, un indice d'activité (IA) a été attribué à chaque allèle ([tableau 7](#)). L'absence de variante délétère est utilisée comme valeur de référence et correspond au statut fonctionnel normal dont l'indice d'activité égale 1,0. Les variantes c.1905+1G>A et c.1679T>G sont inactives et possèdent un indice de 0 alors que c.2846A>T et c.1129-5923C>G ont une fonction diminuée et un indice d'activité de 0,5.

Tableau 7 Indice d'activité associé aux quatre variantes *DPYD* consensuelles

VARIANTE <i>DPYD</i>	STATUT FONCTIONNEL	INDICE D'ACTIVITÉ*
c.1905+1G>A	inactif	0
c.1679T>G	inactif	0
c.2846A>T	diminué	0,5
c.1129-5923C>G	diminué	0,5

Source : Amstutz *et al.*, 2018.

* L'absence de variante délétère correspond à un statut fonctionnel normal dont l'indice d'activité égale 1,0.

Le phénotype DPD est ensuite déterminé selon le génotype en calculant la somme des indices d'activité (indice d'activité combiné) associés aux variantes les moins actives ([tableau 8](#)). Les individus porteurs de deux variantes inactives, ou encore d'une variante inactive et d'une autre diminuée, sont qualifiés de métaboliseurs lents (IA = 0 ou 0,5). Les métaboliseurs intermédiaires sont caractérisés par la présence d'un allèle inactif ou diminué et d'un allèle fonctionnel (IA = 1,0 ou 1,5) ou de deux allèles à la fonction diminuée (IA = 1,0). Enfin, l'absence de variation génétique suggère un métabolisme régulier (IA = 2,0).

De façon générale, l'utilisation de fluoropyrimidines n'est pas recommandée par le CPIC pour le traitement des patients qualifiés de métaboliseurs lents. En l'absence d'option thérapeutique valable, une dose fortement réduite avec un suivi pharmacocinétique précoce peut être envisagée pour les patients qui ont un IA combiné de 0,5. Un test de phénotypage (si disponible) devrait être considéré pour déterminer la dose initiale. Autrement, il est estimé qu'une réduction d'au moins 75 % de la dose standard est requise, en assumant les effets additifs des allèles

⁵ Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC). CPIC® Guideline for Fluoropyrimidines and *DPYD* [site Web]. Disponible à : <https://cpicpgx.org/guidelines/guideline-for-fluoropyrimidines-and-dpyd/> (consulté le 13 février 2018).

DPYD sur la clairance du 5-FU. Cependant, il n'existe aucune donnée pour soutenir l'administration de faibles doses à ce groupe de patients.

Un ajustement posologique initial correspondant à une réduction de 50 % de la dose standard est recommandé pour les métaboliseurs intermédiaires qui possèdent un indice d'activité combiné égal à 1,0. Lorsque l'indice est de 1,5, une réduction de dose comprise entre 25 et 50 % de la dose standard devrait s'appliquer; les circonstances individuelles de chaque patient devraient être considérées pour déterminer si une approche prudente (réduction de 50 %) ou une approche visant à maximiser l'efficacité malgré un risque de toxicité potentiellement plus élevé (réduction de 25 %) est préférable.

Étant donné que certains patients porteurs d'un allèle inactif/diminué peuvent tolérer une dose standard de 5-FU, la dose devrait être augmentée suivant les deux premiers cycles pour les patients qui ne manifestent pas de toxicité (ou capables de la tolérer) ou lorsque les concentrations plasmatiques en 5-FU sont sous-optimales, afin de ne pas compromettre l'efficacité du traitement.

Tableau 8 Ajustements thérapeutiques recommandés par le CPIC selon le phénotype DPD attribué

GÉNOTYPE <i>DPYD</i> *	INDICE D'ACTIVITÉ COMBINÉ†	PHÉNOTYPE ATTENDU	POSOLOGIE RECOMMANDÉE	FORCE DE LA RECOMMANDATION SELON LE CPIC‡
c.[=]; [=]	2	Métaboliseurs réguliers Activité DPD normale avec risque habituel de toxicité	Aucune indication de changement de dose ou de thérapie	Élevée
c.[2846A>T]; [=] c.[1129-5923C>G]; [=]	1,5	Métaboliseurs intermédiaires Activité DPD réduite avec risque accru de toxicités sévères ou fatales	Réduction de la dose initiale selon l'indice d'activité, suivie d'une titration de la dose en fonction de la toxicité§ ou des données de la surveillance pharmacocinétique 1,5 : réduction de dose de 25 à 50 % 1,0 : réduction de dose de 50 %	1,5 : Modérée 1,0 : Élevée
c.[1905+1G>A]; [=] c.[1679T>G]; [=] c.[1129-5923C>G]; [1129-5923C>G] c.[1129-5923C>G]; [2846A>T] c.[2846A>T]; [2846A>T]	1,0			
c.[1905+1G>A]; [1129-5923C>G] c.[1905+1G>A]; [2846A>T] c.[1679T>G]; [1129-5923C>G] c.[1679T>G]; [2846A>T]	0,5	Métaboliseurs lents Déficiência complète en DPD avec risque accru de toxicités sévères ou fatales	0,5 : éviter l'utilisation de fluoropyrimidines. En l'absence d'option thérapeutique valable, le 5-FU peut être administré à une dose fortement réduite¶ avec un suivi pharmacocinétique précoce¶. 0 : éviter l'utilisation de fluoropyrimidines	Élevée
c.[1905+1G>A]; [1905+1G>A] c.[1905+1G>A]; [1679T>G] c.[1679T>G]; [1679T>G]	0			

Adapté d'Amstutz *et al.*, 2018.

DPD/*DPYD* : dihydropyrimidine déshydrogénase, protéine/gène; 5-FU : 5-fluorouracile; [=] : génotype de référence pour les allèles testés.

* Génotype défini selon le résultat obtenu pour les quatre variantes *DPYD* testées; nomenclature HGVS [Den Dunnen *et al.*, 2016].

† Correspond à la somme des indices d'activité associés aux variantes les moins actives. Chez les patients porteurs de deux variantes différentes (double hétérozygocité), les auteurs présumant que ces deux variantes sont localisées sur des allèles différents (en trans).

‡ Une recommandation de force élevée implique que le niveau de preuve est de haute qualité et que les effets désirables l'emportent sur les effets indésirables; une recommandation de force modérée implique qu'il y a un doute quant à la qualité de la preuve et à l'ampleur des bénéfices.

§ Augmenter la dose chez les patients qui ne manifestent pas de toxicité ou qui sont capables de la tolérer au cours des deux premiers cycles pour maintenir l'efficacité; réduire la dose chez ceux qui ne tolèrent pas la dose initiale pour minimiser la toxicité.

¶ Un test de phénotypage devrait être considéré (si disponible) pour estimer la dose initiale. En l'absence de donnée de phénotypage, il est estimé qu'une réduction d'au moins 75 % de la dose standard est requise, en assumant les effets additifs des allèles *DPYD* sur la clairance du 5-FU.

|| La surveillance pharmacocinétique devrait être effectuée le plus tôt possible (à l'état d'équilibre de la concentration plasmatique du 5-FU) afin de cesser immédiatement le traitement si les niveaux de 5-FU sont trop élevés.

DPWG (Dutch Pharmacogenetics Working Group) : Le système d'évaluation de l'activité DPD résiduelle adopté par le CPIC ([tableau 7](#)) a d'abord été décrit en 2015 par le DPWG [Henricks *et al.*, 2015]. Les doses initiales recommandées selon l'indice d'activité combiné sont présentées dans le [tableau 9](#). Les principales différences observées entre les doses recommandées par les deux consortiums concernent les patients qui présentent un indice d'activité combiné égal à 1,5 ou 0,5. Pour les premiers, le DPWG recommande une réduction de 25 % de la dose standard de fluoropyrimidines, alors que le CPIC considère l'application d'une réduction comprise entre 25 et 50 % selon les circonstances individuelles qui dictent l'approche thérapeutique privilégiée. Lorsque l'indice d'activité combiné est de 0,5, le DPWG recommande une réduction de la dose initiale de 75 %. Le CPIC adopte une position plus nuancée relativement aux décisions thérapeutiques privilégiées pour ces patients : l'utilisation de fluoropyrimidines devrait être évitée (à moins qu'aucune option thérapeutique valable ne soit disponible, cas pour lequel pourrait être considérée une réduction d'au moins 75 %).

Tableau 9 Ajustements thérapeutiques recommandés par le DPWG selon le phénotype DPD attribué

INDICE D'ACTIVITÉ COMBINÉ	POSOLOGIE RECOMMANDÉE
2,0	Dose standard de fluoropyrimidines
1,5	Réduire la dose de 25 %
1,0	Réduire la dose de 50 %
0,5	Réduire la dose de 75 %
0	Prévoir un traitement alternatif

Source : Henricks *et al.*, 2015.

Le texte en caractères gras souligne les différences observées par rapport aux recommandations du CPIC.

2.2.2.3 Justesse de la réduction de dose appliquée

Deenen, 2011 : Dans cette étude réalisée de façon rétrospective, le génotype des patients était inconnu des cliniciens ayant prescrit le traitement. L'intensité moyenne de la dose administrée pour les six premiers cycles a été calculée et exprimée en pourcentage de la dose standard prévue par le protocole ([tableau 10](#)). Les résultats ont montré que, chez les patients hétérozygotes pour c.2846A>T (n = 8) ou c.1905+1G>A (n = 7), des réductions de doses significatives (p = 0,005 et p < 0,0001, respectivement) ont été nécessaires en raison de la toxicité sévère induite par le traitement. L'intensité moyenne de la dose administrée pour chacun des cycles a été de 93 %, 77 %, 76 %, 73 %, 75 % et 76 % chez les individus porteurs de l'allèle c.2846A>T et de 89 %, 62 %, 49 %, 60 %, 60 % et 56 % chez les individus porteurs de l'allèle c.1905+1G>A. En l'absence de ces variantes (n = 544), l'intensité moyenne a été de 96 %, 94 %, 93 %, 92 %, 91 % et 90 %.

93 %, 92 %, 91 % et 90 %. Ainsi, basée uniquement sur la tolérance au traitement, une réduction moyenne de 25 % et 50 % a été appliquée chez les patients porteurs des génotypes c.2846A>T et c.1905+1G>A, respectivement. Cependant, aucune association significative n'a été observée entre les modifications de doses de capécitabine et les autres variantes étudiées, dont c.1236G>A (c.1129-5923C>G; données non présentées par les auteurs).

Tableau 10 Modification de la dose de capécitabine (basée uniquement sur la tolérance) en fonction du génotype *DPYD*

CYCLE	1		2		3		4		5		6	
	n	Dose	n	Dose	n	Dose	n	Dose	n	Dose	n	Dose
Référence	544	96 %	515	94 %	490	93 %	457	92 %	431	91 %	410	90 %
c.2846A>T	8	93 %	8	77 %	6	76 %	7	73 %	6	75 %	5	76 %
c.1905+1G>A	7	89 %	6	62 %	6	49 %	5	60 %	5	60 %	5	56 %

Les recommandations de divers organismes internationaux concernant l'application de réductions posologiques selon le génotype *DPYD* sont présentées à la [section 2.6](#).

EN BREF

Des ajustements thérapeutiques basés sur la prédiction de l'activité DPD résiduelle chez les individus porteurs d'un allèle consensuel *DPYD* ont été proposés par le CPIC et le DPWG.

En présence de la variante c.1905+1G>A, une réduction de 50 % de la dose initiale de fluoropyrimidines a démontré son utilité clinique. Chez les patients porteurs d'une variante c.2846A>T ou c.1129-5923C>G, une réduction posologique de 25 % a été jugée insuffisante et devrait être ajustée selon les recommandations du CPIC (25 à 50 %). Une réduction de 50 % de la dose standard initiale s'est avérée sécuritaire pour le seul patient porteur de la variante c.1679T>G évalué.

Aucune étude de cohorte n'a évalué l'utilité clinique des réductions posologiques de fluoropyrimidines chez les individus porteurs homozygotes ou double hétérozygotes de variantes consensuelles *DPYD*.

2.3 Efficacité thérapeutique des doses ajustées

2.3.1 Description des études

La littérature scientifique disponible pour déterminer si les ajustements thérapeutiques, capables de réduire le risque de toxicités sévères, sont efficaces pour traiter la maladie est très limitée. Étant donné qu'une seule étude (rétrospective) a abordé la question de l'efficacité des ajustements thérapeutiques pratiqués sur la base du génotype *DPYD* [Henricks *et al.*, 2018b], celles qui ont évalué l'efficacité des ajustements thérapeutiques basés sur le phénotype DPD ont aussi été considérées. Ainsi, deux études prospectives ont été ajoutées [Launay *et al.*, 2017; Launay *et al.*, 2016].

L'étude menée par Launay et ses collaborateurs en 2016 incluait 59 patients atteints d'un cancer digestif et traités sur une période d'un an [Launay *et al.*, 2016]. L'évaluation de la déficience en DPD a été réalisée par le dosage prétraitement de la concentration plasmatique en dihydrouracile ([DHU]) et en uracile ([U]) ([tableau 11](#); 2016). La posologie du 5-FU a ensuite été ajustée en fonction du statut DPD. La toxicité a été évaluée selon les critères CTCAE (version 2.0) avec une distinction entre les effets indésirables précoces (cycles 1-2) et différés (3 cycles et plus). Les critères RECIST1.1 ont été utilisés pour évaluer l'efficacité du traitement à trois mois.

En 2017, le même groupe d'auteurs a publié les résultats d'une étude réalisée auprès de 240 patients atteints d'un cancer de la tête ou du cou et pour lesquels un traitement à base de 5-FU avait été planifié entre janvier 2014 et juillet 2016 [Launay *et al.*, 2017]. La déficience en DPD a été décelée au moyen du ratio [DHU]:[U], tel qu'il a été décrit précédemment. Quelques modifications ont toutefois été apportées à l'algorithme de traitement ([tableau 11](#); 2017).

Contrairement à l'étude publiée en 2016, les patients dont la valeur du ratio était comprise entre 3 et 4 n'ont plus été considérés comme présentant une déficience légère en DPD. Cet intervalle a été converti en « zone grise » pour laquelle une mise en garde d'activité réduite est émise sans toutefois conduire systématiquement à une réduction de la dose. La toxicité (globale et précoce) a été évaluée selon les critères CTCAE (version 4.1) et l'efficacité du traitement à trois mois, selon les critères RECIST1.0.

Tableau 11 Statut DPD selon le ratio [DHU]:[U] et réduction de dose appliquée

STATUT DPD		RATIO [DHU]:[U]	RÉDUCTION DE DOSE	
			2016	2017
Non déficient		> 4	Aucune	Aucune
Déficience	« zone grise »	3-4	15 %	Aucune*
	légère	2-3		20 %
	intermédiaire	1-2	30 %	
	profonde	0,5-1	50 %	
	complète	< 0,5	100 %	

[DHU] : concentration en dihydrouracile; DPD : dihydropyrimidine déshydrogénase; [U] : concentration en uracile.

* Mise en garde d'activité réduite sans réduction systématique de la dose.

Henricks et ses collaborateurs ont publié une étude évaluant l'efficacité des doses réduites de fluoropyrimidines chez les individus porteurs d'un allèle *DPYD* (c.1905+1G>A; n = 40) [Henricks *et al.*, 2018b]. Les données d'efficacité et d'innocuité ont été analysées rétrospectivement à partir d'une cohorte de patients génotypés prospectivement. Les 16 premiers patients hétérozygotes pour c.1905+1G>A étaient issus de la cohorte de Deenen [2016]. Les 24 suivants ont été identifiés après la date de clôture de l'étude, du fait de la poursuite du génotypage prospectif comme pratique standard dans l'établissement concerné. En présence de l'allèle c.1905+1G>A, les patients ont bénéficié d'une réduction de 50 % de la dose initiale de fluoropyrimidines. Après deux cycles de traitement, une escalade de la dose a été pratiquée selon la tolérance de chaque patient. Les individus porteurs du génotype de référence (n = 1 606) étaient aussi issus de la cohorte de Deenen et ont reçu une dose standard de fluoropyrimidines. Les caractéristiques des patients génotypés prospectivement sont présentées au [tableau G1](#). La majorité d'entre eux étaient atteints d'un cancer colorectal ou mammaire et traités avec un régime à base de capécitabine.

L'efficacité thérapeutique de l'ajustement posologique a été évaluée par une analyse de sous-groupes avec appariement des patients (c.1905+1G>A vs génotype de référence) selon les caractéristiques suivantes : traitement dans le même centre, type de cancer (colorectal, gastrique, œsophagien, mammaire, pancréatique, tête et cou ou autre [sélection sur la base de la similarité]), stade de la maladie (local, localement avancé, métastatique), sexe, traitement (capécitabine/5-FU, radiothérapie ou non, monothérapie/association, traitement administré en association, intention), âge ($\pm$ 5 ans) et statut de performance. La survie globale et la survie sans progression constituaient les paramètres d'évaluation principal et secondaire, respectivement. La fréquence de la toxicité de

grade ≥ 3 a été évaluée en incluant tous les patients initialement recrutés dans chaque groupe.

2.3.2 Description des résultats

Launay, 2016 : L'évaluation du statut DPD selon les critères de phénotypage mentionnés plus haut a révélé la présence d'un métabolisme déficient chez 25 % des patients (15/59) ([tableau 12](#)). Aucun d'entre eux n'était atteint d'une déficience complète, mais un patient a été identifié comme profondément déficient en DPD; huit patients présentaient une déficience légère et six patients, une déficience intermédiaire. La dose moyenne de 5-FU administrée aux patients atteints d'une déficience en DPD a été réduite de 35 % en comparaison avec celle administrée aux patients sans déficience traités avec une dose standard ($p = 0,003$). Aucune différence dans la fréquence des effets indésirables précoces n'a été rapportée entre les deux groupes de patients ($p = 0,104$). Les taux de réponse objective (43 % vs 40 %), de maladie stable (37 % vs 40 %) et de progression (20 % vs 20 %) ont été similaires dans les deux groupes ($p = 0,893$).

Tableau 12 Efficacité des ajustements thérapeutiques basés sur le phénotype DPD (cancers digestifs)

TRAITEMENT	PARAMÈTRE ÉVALUÉ	PHÉNOTYPE DPD		p
		Non déficient (dose standard) n = 44	Déficience (dose ajustée) n = 15	
36 % FOLFOX4 20 % FOLFIRI 19 % LV5FU+CDDP 15 % LV5FU2 10 % autres	Toxicité précoce* : grade ≥ 3 grade 1-2 aucune	5 % 86 % 9 %	0 % 80 % 20 %	$p = 0,104$
	Efficacité : TRO maladie stable progression	43 % 37 % 20 %	40 % 40 % 20 %	$p = 0,893$

Source : Launay *et al.*, 2016.

CDDP : cisplatine; DPD : dihydropyrimidine déshydrogénase; FOLFIRI : acide folinique, 5-fluorouracile et irinotécan; FOLFOX : acide folinique, 5-fluorouracile et oxaliplatine; LV5FU : leucovorine (acide folinique) et 5-fluorouracile; TRO : taux de réponse objective.

* Les toxicités précoces sont celles qui surviennent au cours des deux premiers cycles.

Launay, 2017 : Parmi les 221 patients évalués par phénotypage, 9 % (20/221) ont obtenu un ratio [DHU]:[U] suggérant une altération de l'activité DPD; la majorité des cas ($n = 17$) était caractérisée par une déficience légère alors que les autres ($n = 3$) présentaient une déficience intermédiaire ([tableau 13](#)). Une réduction de 19 % de la dose moyenne de 5-FU a été observée chez les patients atteints d'une déficience en DPD en comparaison avec les patients sans déficience traités avec une dose standard de 5-FU ($p < 0,0001$). La fréquence des effets indésirables

cumulés sur toute la durée du traitement a été comparable entre les deux groupes ($p = 0,7875$). Cependant, une diminution significative dans la manifestation des effets indésirables précoces a été observée en faveur du groupe de patients au statut DPD déficient dont la dose de 5-FU a été ajustée ($p = 0,0357$). L'évaluation de l'efficacité a révélé l'absence d'une différence significative dans les taux de réponse objective (40 % vs 56 %), de maladie stable (5 % vs 11 %) et de progression (43 % vs 22 %) entre les deux groupes ($p = 0,2774$). Les auteurs concluent que les ajustements thérapeutiques basés sur le statut DPD défini selon le ratio [DHU]:[U] permettent de réduire la prévalence des toxicités sévères induites par le 5-FU sans compromettre l'efficacité du traitement.

Tableau 13 Efficacité des ajustements thérapeutiques basés sur le phénotype DPD (cancers de la tête et du cou)

TRAITEMENT	PARAMÈTRE ÉVALUÉ	PHÉNOTYPE DPD		p
		Non déficient (dose standard) n = 201	Déficiência (dose ajustée) n = 18*	
Associé au 5-FU : 44 % CDDP 21 % CDDP+taxol 14 % CDDP+cétuximab 11 % CBDCA 10 % autres	Toxicité précoce^{†‡} : grade ≥ 3 grade 1-2 aucune	6 % 63 % 32 %	0 % 39 % 61 %	p = 0,0357
	Toxicité globale^{†‡} : grade ≥ 3 grade 1-2 aucune	13 % 56 % 31 %	11 % 50 % 39 %	p = 0,7875
	Efficacité : TRO maladie stable progression n.d.	40 % 5 % 43 % 12 %	56 % 11 % 22 % 11 %	p = 0,2774

Source : Launay *et al.*, 2017.

CBDCA : carboplatine; CDDP : cisplatine; n.d. : non disponible; TRO : taux de réponse objective; 5-FU : 5-fluorouracile.

Note : Les résultats en caractères gras sont statistiquement significatifs.

* Deux des vingt patients atteints d'une déficiencia en DPD ont été exclus en raison d'un manque d'information concernant l'application des ajustements posologiques.

† Les toxicités précoces et globales ont été définies comme celles qui surviennent au cours des deux premiers cycles et durant la période complète du traitement, respectivement.

‡ Parmi les 201 patients sans déficiencia en DPD, 3 n'avaient pas de résultat de toxicité précoce et 1, pas de résultat de toxicité globale.

Henricks, 2018b : La fréquence de la toxicité sévère chez les patients porteurs de la variante c.1905+1G>A qui ont bénéficié d'une réduction de 50 % de la dose initiale de fluoropyrimidines a été comparable à celle observée chez ceux qui n'étaient pas porteurs de cette variante et qui ont reçu une dose standard (18 % vs 23 %; $p = 0,57$; [tableau 14](#)). Pour l'analyse de l'efficacité, l'appariement des patients hétérozygotes pour l'allèle c.1905+1G>A avec ceux non porteurs a été

entièrement concordant pour 17 des 40 patients. En l'absence de concordance pour toutes les variables prédéfinies (n = 20 patients), de petits écarts concernant une ou deux variables ont été permis (principalement pour le statut de performance, l'intention de traitement, le traitement administré en association et l'âge); l'appariement n'a pas été possible pour trois patients. En comparaison avec les individus non porteurs traités avec une dose standard de fluoropyrimidines, aucune différence significative n'a été observée quant à la durée médiane de survie globale (27 vs 24 mois; p = 0,47) et de survie sans progression (14 vs 10 mois; p = 0,54) chez les individus hétérozygotes pour l'allèle c.1905+1G>A qui ont reçu une dose réduite de fluoropyrimidines. Cependant, vu le nombre de paires de patients évaluées dans l'étude (n = 37), seule une différence de plus de 33 % aurait été détectable avec une puissance de 80 %. Les auteurs soulignent que la fréquence peu élevée de l'allèle c.1905+1G>A dans la population est un facteur qui limite la capacité de détecter une différence significative entre les deux groupes appariés.

Tableau 14 Efficacité des ajustements thérapeutiques basés sur le génotype *DPYD* (c.1905+1G>A)

	NON PORTEURS Dose standard n = 1 606	PORTEURS c.1905+1G>A Dose ajustée n = 40 (p vs non porteurs)
Intensité moyenne de la dose pour tout le traitement	92 %	53 %
Toxicité globale grade ≥ 3	23 %	18 % (p = 0,57)
Décès	0,1 %	0 %
EFFICACITÉ*	n = 37	n = 37
Survie globale médiane, mois (intervalle) RRI (IC 95 %)	24 (0,7–97)	27 (1–83); p = 0,47 0,82 (0,47–1,43)
SSP médiane, mois (intervalle) RRI (IC 95 %)	10 (0,2–97)	14 (0,7–83); p = 0,54 0,83 (0,47–1,50)

Source : Henricks *et al.*, 2018b.

IC : intervalle de confiance; RRI : rapport de risques instantanés; SSP : survie sans progression.

* Analyse de sous-groupes avec appariement de patients selon les caractéristiques suivantes : traitement dans le même centre, type de cancer (colorectal, gastrique, œsophagien, mammaire, pancréatique, tête et cou ou autre [sélection sur la base de la similarité]), stade de la maladie (local, localement avancé, métastatique), sexe, traitement (capécitabine/5-FU, radiothérapie ou non, monothérapie/association, traitement administré en association, intention), âge (± 5 ans) et statut de performance. En l'absence d'une concordance parfaite (n = 20), de petits écarts ont été permis (notamment pour le statut de performance, l'intention de traitement, le traitement administré en association et l'âge).

EN BREF

Les études ayant évalué l'efficacité des ajustements thérapeutiques basés sur le phénotype DPD ou le génotype *DPYD* indiquent que les réductions appliquées :

- 1) permettent de maintenir la toxicité sévère à une fréquence comparable ou inférieure à celle observée chez les patients sans déficience (ou porteurs du génotype de référence) traités avec une dose standard;
- 2) ne compromettraient pas l'efficacité du traitement de la maladie.

2.4 La recherche prospective de variantes *DPYD*

2.4.1 Description de l'étude

Une étude prospective multicentrique a évalué l'utilité clinique du dépistage prospectif de la déficience en DPD au moyen d'une approche multiparamétrique [Boisdron-Celle *et al.*, 2017]. Cette approche est basée sur 1) la détection de quatre variantes *DPYD* (c.1905+1G>A, c.2846A>T, c.1679T>G et c.295-298delTCAT), 2) le ratio [DHU]:[U] sanguin prétraitement ainsi que 3) certaines caractéristiques démographiques, comme le sexe et l'âge. Le détail de l'algorithme décisionnel associé à cette approche n'a toutefois pas été divulgué.

Au total, 1 116 patients atteints d'un cancer colorectal dont le plan de traitement incluait le 5-FU ont été admis à l'étude entre 2008 et 2012. Dans le groupe A, le statut DPD a été évalué de façon prospective et la dose initiale de 5-FU ajustée selon la capacité métabolique de chaque patient. Une surveillance pharmacocinétique a ensuite été effectuée afin d'adapter davantage la dose administrée. Dans le groupe B, le 5-FU a été administré à une dose standard sans évaluation prétraitement du statut DPD. Cependant, un échantillon sanguin a été prélevé en début d'étude afin de procéder à une évaluation rétrospective du statut DPD chez les patients de ce groupe. La distribution des patients dans les groupes A et B a été déterminée en fonction de la pratique clinique habituelle de chaque institution. La toxicité a été évaluée selon les critères CTCAE (version 3.0) durant les deux premiers cycles du traitement. L'évaluation des effets indésirables de grade 4-5 constituait l'objectif principal de l'étude.

Les caractéristiques des patients sont présentées dans le [tableau H1](#) en annexe. Environ la moitié d'entre eux (51 %) ont été traités dans un contexte adjuvant. La majorité a reçu le 5-FU en combinaison avec l'oxaliplatine (63 % dans le groupe A et 76 % dans le groupe B) alors que 19 % des patients du groupe A et 14 % de ceux du groupe B l'ont reçu avec l'irinotécan.

2.4.2 Description des résultats

2.4.2.1 Utilité clinique du dépistage prospectif de la déficience en DPD

Boisdron-Celle, 2017 : Parmi les 718 patients qui ont bénéficié d'un dépistage prospectif (groupe A), 15 (2,1 %) étaient porteurs d'une variation génétique *DPYD* ([tableau 15](#)). Selon l'approche multiparamétrique, 24 patients présentaient une déficience partielle et un patient (homozygote pour l'allèle c.1905+1G>A), une déficience complète en DPD. Les 24 patients ont été traités avec une dose initiale réduite suivie d'un ajustement individuel selon les données de la surveillance pharmacocinétique. Pour le patient ayant une déficience complète, le 5-FU a été remplacé par un autre inhibiteur de thymidylate synthase. Au cours des deux premiers cycles, neuf patients (1,2 %) dans le groupe A ont développé des effets indésirables de grade 4, dont un présentant une déficience partielle en DPD. Chez ce patient, une déficience en uridine diphosphate glucuronosyltransférase 1A1 (UGT1A1)⁶ a également été décelée (UGT1A1 7/7), sans ajustement de dose pour l'irinotécan.

L'évaluation du statut DPD des patients du groupe B a été entreprise de façon rétrospective. Onze patients (2,8 %) étaient porteurs d'une variante *DPYD*. L'approche multiparamétrique a révélé que 34 patients présentaient une déficience partielle et un patient, une déficience complète en DPD. Des effets indésirables de grade 4-5 ont été observés chez 12 patients (3,0 %) au cours des deux premiers cycles; 4 d'entre eux avaient une déficience partielle en DPD. Une toxicité multiviscérale de grade 5 a été observée chez une femme de 65 ans traitée selon le protocole FOLFOX4 dans un contexte adjuvant pour une tumeur au côlon de stade T3N1. L'évaluation rétrospective du statut DPD à l'aide de l'approche multiparamétrique a indiqué que la patiente avait une déficience complète en DPD et portait la variante c.2846A>T à l'état hétérozygote.

⁶ L'uridine diphosphate glucuronosyltransférase 1A1 est une enzyme hépatique impliquée dans le métabolisme de l'irinotécan.

Tableau 15 Utilité clinique du dépistage prospectif de la déficience en DPD au moyen de l'approche multiparamétrique

PARAMÈTRE ÉVALUÉ	A - DÉPISTAGE PROSPECTIF n = 718	B - DÉPISTAGE RÉTROSPECTIF n = 398
Génotype, n (%) c.1905+1G>A c.2846A>T c.1679T>G Phénotype (ratio [DHU]:[U]) Valeur médiane (intervalle) Déficience partielle, n (%) Analyse multiparamétrique, n (%) Déficience complète Déficience partielle	7 het, 1 hm (1,11) 6 het (0,84) 1 het (0,14) 12,18 (0,007-44,13) 10 (1,39) 1 (0,14) 24 (3,34)	5 het (1,26) 5 het (1,26) 1 het (0,25) 10,34 (0,961-29,52) 22 (5,53) 1 (0,25) 34 (8,54)
Toxicité grade ≥ 3 Patients, n (%)	78 (10,8)	69 (17,55); p = 0,0497
Toxicité grade ≥ 4, Patients, n (%)	9 (1,2)	12 (3,0); p = 0,0406
Décès, n (%)	0 (0)	1 (0,25)*

Source : Boisdron-Celle *et al.*, 2017.

[DHU] : concentration en dihydrouracile; het : hétérozygote; hm : homozygote; [U] : concentration en uracile.

Les résultats en caractères gras sont statistiquement significatifs.

* Traitement selon le protocole FOLFOX4. La patiente a reçu une dose de 4 536 mg de 5-fluorouracile (2 400 mg/m² sur 48 heures).

L'étude a été interrompue prématurément suivant la décision d'un comité d'experts indépendant, en raison de préoccupations éthiques. Les données disponibles ont démontré une réduction significative du taux de patients qui ont manifesté des effets indésirables de grade ≥ 4 lorsque le statut DPD avait été déterminé avant le traitement (1,2 % vs 3,0 %; p = 0,0406). Le détail des ajustements thérapeutiques appliqués dans le groupe A n'a toutefois pas été rapporté par les auteurs. De plus, les résultats pourraient avoir été affectés par la proportion plus élevée de cas de déficience en DPD dans le groupe B par rapport au groupe A (5,53 % vs 1,39 % selon le phénotype DHU/U et 8,54 % vs 3,34 % selon l'approche multiparamétrique). Les auteurs sont d'avis que l'évaluation préthérapeutique de la déficience en DPD devrait être considérée pour tous les patients dont le plan de traitement comprend un régime à base de fluoropyrimidines.

Les recommandations de divers organismes internationaux concernant la recherche prospective de variantes *DPYD* sont présentées à la [section 2.6](#).

EN BREF

La toxicité associée à une approche prospective basée uniquement sur le génotypage d'allèles *DPYD* n'a pas été comparée globalement à celle observée chez les patients traités d'emblée avec une dose standard de fluoropyrimidines, sans égard au génotype.

L'utilisation prospective de l'analyse multiparamétrique pour déceler la déficience en DPD a permis de montrer une réduction de la fréquence des cas de toxicité sévère.

Le déséquilibre observé dans la répartition des patients atteints d'une déficience en DPD, l'absence de détails sur les critères qui définissent l'état de déficience et sur les réductions de doses appliquées limitent la portée des résultats présentés.

2.5 Uridine triacétate

L'uridine triacétate ([Vistogard](#); Wellstat Therapeutics Corporation) est un antidote approuvé en 2015 par la FDA pour le traitement d'urgence des patients 1) à la suite d'une surdose au 5-FU ou à la capécitabine, sans égard à la présence de symptômes, ou 2) qui développent une toxicité précoce, sévère ou potentiellement mortelle dans les 96 heures qui suivent la fin du traitement [Ison *et al.*, 2016]. L'approbation est basée sur les résultats combinés de deux études à devis ouvert sans groupe comparateur (WELL401 et 401.10.001) incluant un total de 135 patients présentant une surdose au 5-FU ou une toxicité précoce, sévère ou potentiellement mortelle ([tableau 16](#)). La survie à 30 jours (ou jusqu'à la reprise de la chimiothérapie si moins de 30 jours) suivant l'administration de l'antidote constituait le paramètre d'évaluation principal des deux études.

Tableau 16 Données d'efficacité combinées pour l'uridine triacétate dans les études WELL401 et 401.10.001

	SURDOSE*	TOXICITÉ PRÉCOCE†	TOTAL
n	117	18	135
Survie	114 (97 %)	16 (89 %)	130 (96 %)
Décès	3 (3 %)	2 (11 %)	5 (4 %)

* Fluorouracile administré à une dose ou à un débit de perfusion supérieur à la dose maximale tolérée.

† Toxicité sévère ou potentiellement mortelle survenue dans les 96 heures suivant la fin de l'administration du traitement.

Parmi les 18 patients qui ont reçu l'antidote après la manifestation d'une toxicité précoce, sévère ou potentiellement mortelle, 2 sont décédés (11 %) et 16 ont survécu (89 %). Au Canada, Vistogard est seulement disponible par l'intermédiaire

du [Programme d'accès spécial](#) qui permet aux médecins qui traitent des patients atteints de maladies graves ou mortelles d'accéder à des médicaments qui ne peuvent autrement être vendus ou distribués au Canada.

Selon les experts consultés, l'uridine triacétate est réservé au traitement d'urgence des patients qui manifestent une toxicité sévère et son utilisation ne devrait pas être envisagée comme substitut au génotypage prospectif d'allèles *DPYD*.

2.6 État des pratiques et recommandations

La monographie du 5-fluorouracile indique que celui-ci devrait être utilisé avec beaucoup de précautions pour les patients qui ont une déficience, réelle ou soupçonnée, de l'enzyme DPD en raison du risque accru de développer des symptômes de toxicité [Sandoz Canada, 2012]. La monographie de la capécitabine précise que, pour les patients qui présentent une déficience partielle en DPD, le traitement doit faire l'objet d'une extrême prudence et inclure dès le départ une réduction substantielle de la dose, une surveillance fréquente et des ajustements de la dose en fonction de la toxicité [Sandoz Canada, 2016]. Le [tableau 17](#) dresse la liste des recommandations publiées en lien avec l'évaluation du statut DPD et les ajustements thérapeutiques requis en cas de déficience.

De façon générale, le dépistage prospectif de la déficience en DPD est l'approche préconisée par le Groupe de pharmacologie clinique oncologique (GPCO, France) et le Réseau national de pharmacogénétique (RNPGx, France) [Loriot *et al.*, 2018]. À l'opposé, le National Comprehensive Cancer Network (NCCN, États-Unis) et l'European Society for Medical Oncology (ESMO) n'appuient pas cette pratique [NCCN, 2017; Van Cutsem *et al.*, 2016]. Selon le GPCO et le RNPGx, la méthode privilégiée pour déterminer le statut DPD combine le génotypage des quatre variantes consensuelles *DPYD* et le dosage de l'uracilémie plasmatique prétraitement [Loriot *et al.*, 2018]. En 2016, l'ESMO était cependant d'avis que les méthodes disponibles n'étaient pas adéquates pour déceler la déficience en DPD dans la pratique courante [Van Cutsem *et al.*, 2016]. Enfin, le GPCO et le RNPGx recommandent de procéder à des ajustements thérapeutiques selon le statut DPD [Loriot *et al.*, 2018]. De son côté, la FDA considère que les données sont actuellement insuffisantes pour recommander une dose spécifique pour les patients qui présentent une déficience partielle en DPD [FDA, 2017]. Toutefois, le GPCO, le RNPGx, la FDA et l'ESMO sont tous d'avis qu'un traitement à base de fluoropyrimidines devrait être contre-indiqué en cas de déficience complète en DPD.

En octobre 2017, la clinique Mayo a introduit un nouveau test de génotypage *DPYD* à son répertoire dans le but d'identifier les patients présentant un risque élevé de toxicités induites par les fluoropyrimidines [Mayo Clinic Laboratories, 2018]. Le test permet la détection des allèles *DPYD**2A (c.1905+1G>A), *7, *8, *9B, *10, *11, *13 (c.1679T>G), rs67376798 (c.2846A>T), rs75017182 (c.1129-5923C>G), et rs115232898. L'analyse est réalisée en 3 jours et le délai maximal

pour produire le résultat (depuis la réception du spécimen en laboratoire) est de 10 jours. En France, 17 laboratoires hospitaliers effectuent l'évaluation de la déficience en DPD [Loriot *et al.*, 2018]. Huit d'entre eux le font par génotypage et phénotypage alors que les neuf autres utilisent exclusivement le génotypage. Le délai de production des résultats varie de 6 à 10 jours, selon la nature de l'analyse et le laboratoire qui la réalise.

Tableau 17 Recommandations pour l'évaluation du statut DPD et les ajustements thérapeutiques requis en cas de déficience

SOURCE	DÉPISTAGE PROSPECTIF	AJUSTEMENT DE DOSE	DÉTAILS DE LA RECOMMANDATION
Groupe de pharmacologie clinique oncologique (GPCO)-Unicancer et Réseau national de pharmacogénétique (RNPGx) [Loriot <i>et al.</i>, 2018] Recommandations nationales sur le dépistage de la déficience en DPD et l'ajustement de la dose de fluoropyrimidines (FRANCE)	Oui	Oui	Le dépistage de la déficience en DPD est recommandé avant le début d'un traitement à base de 5-FU ou de capécitabine. La priorité doit être accordée aux patients présentant un risque élevé de toxicité (bolus, dose élevée, femmes traitées par la capécitabine, toxicité aux fluoropyrimidines rapportée chez un membre de la famille, comorbidités ou fragilité particulière) ainsi que dans le contexte d'un traitement adjuvant. Le dépistage est réalisé par phénotypage (dosage plasmatique de l'uracile endogène) combiné au génotypage des quatre variantes <i>DPYD</i> c.1905+1G>A, c.2846A>T, c.1679T>G et HapB3. La posologie est ajustée dès le premier cycle en fonction du statut DPD (prédit par le génotype <i>DPYD</i> et le phénotype DPD). Génotype <i>DPYD</i> (phénotype prédit) : - Déficit complet (score* égal à 0 ou 0,5) : une contre-indication est préconisée; - Déficit partiel (score* égal à 1,0 ou 1,5) : dose correspondant à 50 % ou 75 % de la dose standard, respectivement. Phénotype DPD : - U > 100 ng/mL : une contre-indication est préconisée; - U ≥ 16 ng/mL : dose comprise entre 50 et 75 % de la dose standard. Une augmentation progressive de la dose en fonction de la tolérance doit être envisagée lors des cycles suivants afin de maximiser l'efficacité du traitement.
National Comprehensive Cancer Network (NCCN) [2017] Recommandations cliniques pour la prise en charge des patients atteints d'un cancer	Non	n.s.	Le génotypage prospectif généralisé demeure controversé. Les experts du NCCN n'appuient pas cette pratique pour le moment.

SOURCE	DÉPISTAGE PROSPECTIF	AJUSTEMENT DE DOSE	DÉTAILS DE LA RECOMMANDATION
du côlon (ÉTATS-UNIS)			
Food and Drug Administration (FDA) [2017] Liste des biomarqueurs pharmacogénomiques utilisés dans l'étiquetage des médicaments (ÉTATS-UNIS)	n.s.	Non	La section « Mise en garde et précautions » de l'étiquette du 5-FU et de la capécitabine comprend la mention suivante : Risque accru de réactions indésirables graves ou mortelles chez les patients qui présentent une activité DPD faible ou nulle. Les patients porteurs de certaines mutations homozygotes ou hétérozygotes composites sur le locus du gène <i>DPYD</i>, qui entraînent une absence complète ou quasi complète d'activité DPD, ont un risque accru de toxicité sévère ou mortelle induite par le 5-FU ou la capécitabine. Les patients dont l'activité DPD est partielle peuvent également présenter un risque accru de toxicité sévère ou mortelle. Il est recommandé de suspendre ou de cesser définitivement le traitement selon le délai d'apparition, la durée et la sévérité des toxicités observées chez les patients qui présentent une apparition précoce de toxicités aiguës ou particulièrement sévères, pouvant indiquer une absence complète ou quasi complète d'activité DPD. Aucune dose de 5-FU/capécitabine ne s'est révélée sécuritaire pour les patients qui présentent une déficience complète en DPD. Les données sont insuffisantes pour recommander une dose spécifique pour les patients atteints d'une déficience partielle en DPD, peu importe le test utilisé pour détecter la déficience.
European Society for Medical Oncology (ESMO) [Van Cutsem <i>et al.</i> , 2016] Recommandations cliniques relativement à la prise en charge des patients atteints d'un cancer colorectal métastatique (EUROPE)	Non	Oui	Les patients qui présentent une déficience connue en DPD bénéficient d'un ajustement de dose afin d'éviter le développement de toxicités sévères. En cas de déficience complète, les fluoropyrimidines ne devraient pas être utilisées et un traitement différent devrait être offert. L'évaluation du statut DPD n'est généralement pas réalisée de routine avant l'administration de 5-FU. Bien que plusieurs méthodes existent, il n'y a aucune technique d'évaluation normalisée recommandée. Les stratégies disponibles actuellement ne sont pas adéquates pour imposer l'évaluation de routine de la déficience en DPD avant d'amorcer un traitement à base de fluoropyrimidines (II, C)[†]. Cependant, l'évaluation du statut DPD demeure une option. Chez les patients qui manifestent des signes de toxicité sévère au 5-FU, l'ampleur de la déficience en DPD devrait être évaluée avant de réintroduire le 5-FU.

SOURCE	DÉPISTAGE PROSPECTIF	AJUSTEMENT DE DOSE	DÉTAILS DE LA RECOMMANDATION
			Le dépistage de la déficience en DPD avant l'administration de 5-FU demeure une option, mais n'est pas recommandé dans la pratique courante (II, D) [‡] .

DHU : Dihydrouracile; DPD/DPYD : Dihydropyrimidine déshydrogénase, protéine/gène; n.s. : non spécifié; U : uracile; 5-FU : 5-fluorouracile.

* Score correspondant à la somme des indices d'activité associés aux variantes les moins actives.

† Niveau de preuve II : preuve basée sur des études randomisées de petite taille ou de grande taille avec suspicion de biais (faible qualité méthodologique) ou sur des méta-analyses de telles études ou d'études ayant une hétérogénéité démontrée; Grade de la recommandation C : preuve insuffisante pour l'efficacité ou bénéfice qui ne l'emporte pas sur le risque des désavantages (effets indésirables, coûts, etc.), optionnel.

‡ Niveau de preuve II : preuve basée sur des études randomisées de petite taille ou de grande taille avec suspicion de biais (faible qualité méthodologique) ou sur des méta-analyses de telles études ou d'études ayant une hétérogénéité démontrée; Grade de la recommandation D : preuve modérée allant à l'encontre de l'efficacité ou en faveur d'une issue défavorable, généralement non recommandé.

2.7 Impact organisationnel et coûts de l'approche prospective

2.7.1 Données contextuelles québécoises

Dans le but de déterminer le nombre de patients visés par le génotypage prospectif d'allèles *DPYD*, l'incidence des cancers dont le plan de traitement consiste en une chimiothérapie à base de fluoropyrimidines a été estimée ([tableau 18](#)). Les résultats obtenus suggèrent qu'environ 6 000 patients seraient génotypés au Québec annuellement si la recherche de variantes *DPYD* était pratiquée systématiquement de façon prospective.

Tableau 18 Estimation du nombre annuel de patients traités avec un régime à base de fluoropyrimidines au Québec

CANCER	NOUVEAUX CAS AU QUÉBEC (2017)*	STADE AU MOMENT DU DIAGNOSTIC†	PROPORTION* DE PATIENTS TRAITÉS AVEC UN RÉGIME À BASE DE FLUOROPYRIMIDINES, %	POPULATION CIBLÉE POUR LE GÉNOTYPAGE <i>DPYD</i>
Colorectal	6 800	Stade I (25 %) : 1 700 Stade II (25 %) : 1 700 Stade III (30 %) : 2 040 Stade IV (20 %) : 1 360	0 25 80 90	3 281
Sein	6 560	Stade I (45 %) : 2 952 Stade II (35 %) : 2 296 Stade III (15 %) : 984 Stade IV (5 %) : 328	0 25 50 80	1 328
Pancréas	1 390	Stade I (8 %) : 111 Stade II (25 %) : 348 Stade III (7 %) : 97 Stade IV (60 %) : 834	0 10 25 30	309
Bouche	1 070	Stade I (20 %) : 214 Stade II (10 %) : 107 Stade III (15 %) : 160 Stade IV (55 %) : 589	0 0 0 65	383
Estomac	900	Stade I (15 %) : 135 Stade II (15 %) : 135 Stade III (20 %) : 180 Stade IV (50 %) : 450	0 60 60 60	459
Œsophage	500	Stade I (15 %) : 75 Stade II (15 %) : 75 Stade III (25 %) : 125 Stade IV (45 %) : 225	0 0 15 65	165
Larynx	345	Stade I (35 %) : 121 Stade II (15 %) : 52 Stade III (15 %) : 52 Stade IV (35 %) : 121	0 15 50 50	94
TOTAL	17 565	s.o.	s.o.	6 019

DPYD : dihydropyrimidine déshydrogénase; s.o. : sans objet.

* Source : Statistiques canadiennes sur le cancer [SCC, 2017].

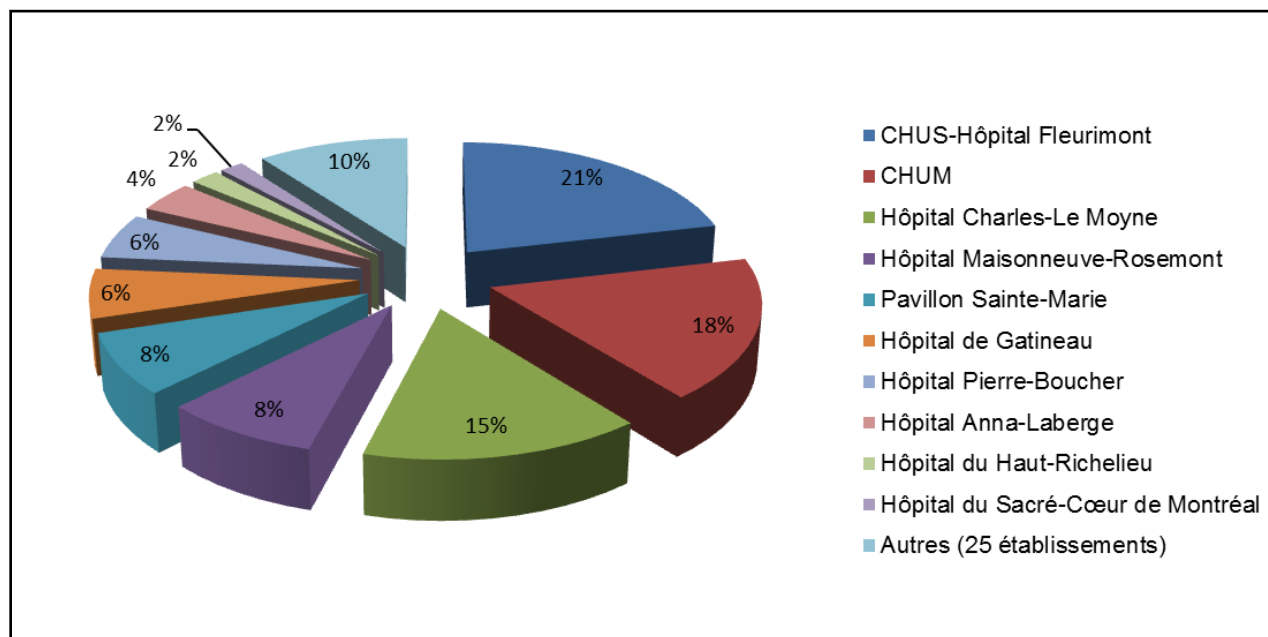
† Source : Statistiques canadiennes sur le cancer, Rapport spécial [SCC, 2018].

‡ Selon les experts consultés.

Actuellement, le laboratoire du centre hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM) est le seul [laboratoire désigné au Québec](#) pour effectuer le génotypage de l'allèle c.1905+1G>A. L'analyse est réalisée par PCR en temps réel et sa valeur pondérée est de 18,30 \$ [MSSS, 2017]. Le génotypage *DPYD* est fait deux fois par semaine et le délai d'accès aux résultats est de cinq jours ouvrables. Les données disponibles pour l'année 2017-2018 indiquent que le laboratoire du CHUM a réalisé 1 893 tests *DPYD* (base de données ministérielles; [figure 1](#)). La provenance des requêtes était variée, bien qu'un peu plus de la moitié d'entre elles étaient issues de l'hôpital Fleurimont de Sherbrooke (405), du CHUM (337) et de l'hôpital Charles-Le Moyne (283). On observe aussi que les établissements de six régions administratives du Québec n'ont présenté aucune requête de génotypage pour l'allèle c.1905+1G>A au cours de cette période ([figure 2](#)).

En considérant la taille de la population ciblée pour le génotypage *DPYD*, il est possible d'estimer que la recherche prospective de variantes multiplierait par trois le nombre de requêtes acheminées au CHUM annuellement. Aux fins de comparaison, le [tableau 19](#) dresse la liste des caractéristiques de certains tests génétiques présentement réalisés au Québec. Plusieurs de ces tests permettent l'évaluation simultanée de diverses anomalies génétiques. Le nombre annuel de tests demandés et la valeur pondérée associée à chacun sont très variables. Dans certains cas, plus d'un centre est désigné pour répondre à la demande.

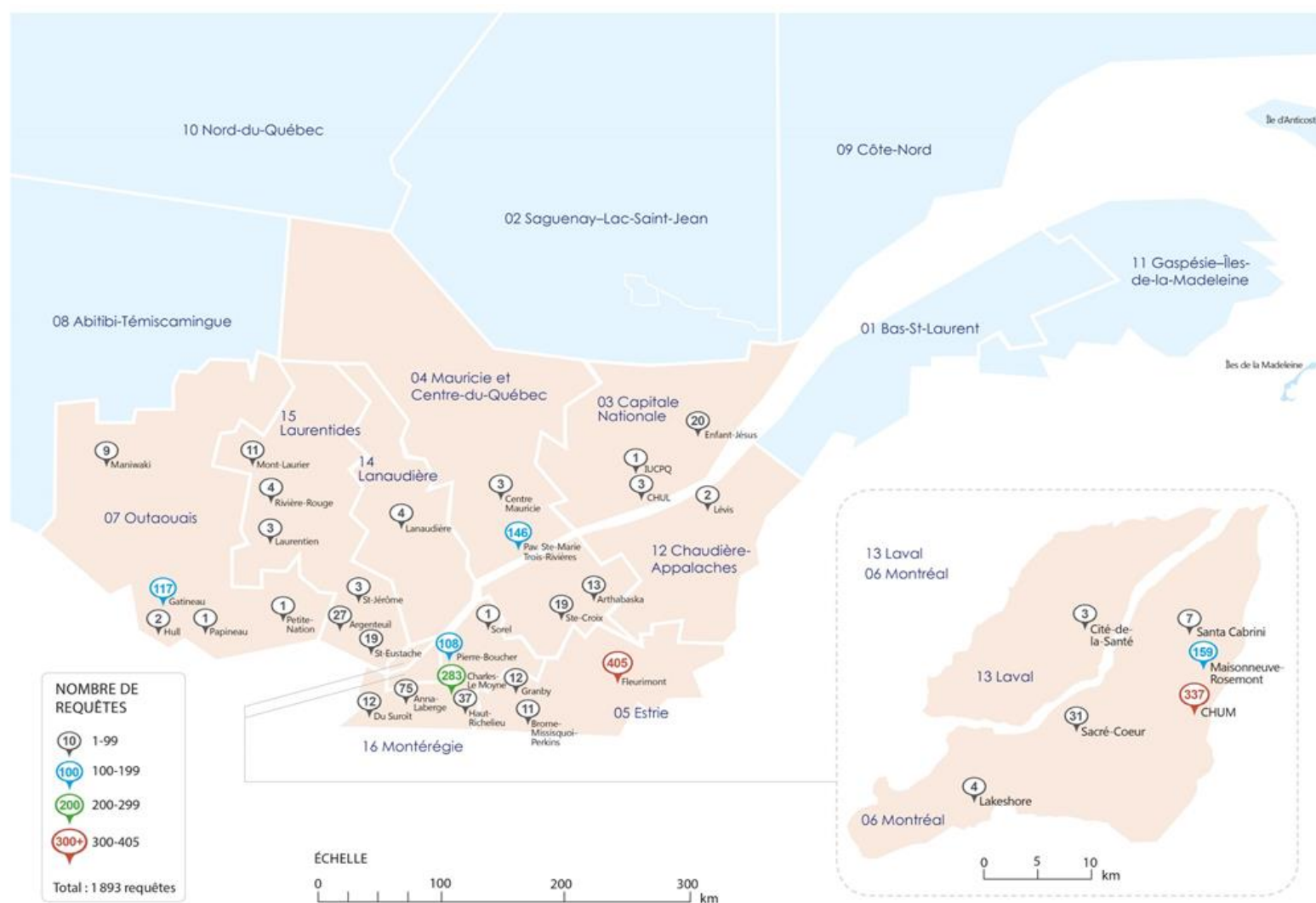
Figure 1 Provenance des requêtes de génotypage *DPYD* (c.1905+1G>A) acheminées au laboratoire du CHUM (2017-2018)



CHUM : centre hospitalier de l'Université de Montréal; CHUS : centre hospitalier universitaire de Sherbrooke; *DPYD* : dihydropyrimidine déshydrogénase.

Source : Base de données ministérielles.

Figure 2 Distribution géographique des requêtes de génotypage *DPYD* (c.1905+1G>A) acheminées au laboratoire du CHUM (2017-2018)



Version du février 2019

Tableau 19 Caractéristiques d'utilisation de certains tests génétiques réalisés au Québec

GÈNE	RÔLE CLINIQUE	CODE*	ANOMALIES GÉNÉTIQUES ANALYSÉES SIMULTANÉMENT	ORIGINE	TESTS ANNUELS†	VALEUR PONDÉRÉE*	COÛT TOTAL (\$)	CENTRE(S) DÉSIGNÉ(S)‡
<i>DPYD</i>	Prédiction du métabolisme du 5-FU	65036	1	germinale	1 893	18,3	34 642	1 (CHUM)
<i>CFTR</i>	Fibrose kystique (diagnostic)	55220	71	germinale	999	156,0	155 844	1 (CUSM)
<i>HFE</i>	Hémochromatose héréditaire type I	55224	2	germinale	8 820	23,0	202 860	5 (HMR, CUSM, CHUM, CHUQ, CHUS)
<i>SACS, LRPPRC, SLC12A6 et FAH</i>	Quatre maladies récessives du Saguenay–Lac-Saint-Jean	55314	5	germinale	953	11,0	10 483	1 (CHUQ)
<i>KRAS</i>	Prédiction de la réponse aux thérapies anti-EGFR	65070	≥ 20	somatique	1 194	120,0	143 280	2 (CHUM, HGJ)
<i>EGFR</i>	Prédiction de la réponse aux thérapies anti-EGFR	65006	≥ 30	somatique	3 632	193,0	700 976	4 (CHUM, HGJ, HMR, IUCPQ)
<i>BRAF</i>	Prédiction de la réponse aux thérapies anti-BRAF	65002	1	somatique	1 142	63,0	71 946	4 (CHUM, HGJ, HMR, CHUQ)

BRAF : v-Raf murine sarcoma viral oncogene homolog B; *CFTR* : cystic fibrosis transmembrane conductance regulator; CHUM : centre hospitalier de l'Université de Montréal; CHUQ : centre hospitalier universitaire de Québec; CHUS : centre hospitalier universitaire de Sherbrooke; CUSM : centre universitaire de santé McGill; *DPYD* : dihydropyrimidine déshydrogénase; *EGFR* : epidermal growth factor receptor; *FAH* : fumarylacetoacetate hydrolase; *HFE* : homeostatic iron regulator; HGJ : hôpital général juif; HMR : hôpital Maisonneuve-Rosemont; IUCPQ : Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec; *KRAS* : Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog; *LRPPRC* : leucine rich pentatricopeptide repeat containing; *SACS* : saccin molecular chaperone; *SLC12A6* : solute carrier family 12 member 6; 5-FU : 5-fluorouracile.

* Source : [Répertoire québécois et système de mesure des procédures de biologie médicale](#) – Les annexes – Édition 2018-2019.

† Source : Base de données ministérielles 2016-2017 (sauf pour *DPYD*, données 2017-2018).

‡ Source : [Répertoire des procédures suprarégionales de biologie médicale](#).

2.7.2 Coûts de l'approche prospective

Une analyse des coûts associés au génotypage d'allèles *DPYD* a été réalisée dans différents contextes à l'extérieur du Québec. En Espagne, une étude monocentrique a comparé les coûts du génotypage de trois variantes *DPYD* (c.1905+1G>A, c.2846A>T et c.1679T>G) pour prévenir la neutropénie chez les patients atteints d'un cancer colorectal et traités avec un régime à base de fluoropyrimidines à ceux du traitement d'une neutropénie induite par ce régime [Cortejoso *et al.*, 2016]. Le coût moyen (n = 20) associé au traitement d'une neutropénie de grade ≥ 3 a été de 3 044 euros (17–14 103 euros), soit 6 010 \$ CA (34–27 849 \$ CA)⁷, incluant les frais de médicaments, d'analyses et d'hospitalisations. D'autre part, le coût du génotypage des trois variantes *DPYD* (incluant les réactifs, l'équipement et le personnel) a été évalué à 6,40 euros par patient (12,9 \$ CA). Les auteurs concluent que le génotypage *DPYD* peut être considéré comme une approche efficiente à partir du moment où elle permet de prévenir la neutropénie sévère dans 2,1 cas sur 1 000 patients traités.

Aux Pays-Bas, Deenen et ses collaborateurs ont mené une analyse des coûts au moyen d'un modèle analytique décisionnel selon la perspective du système de santé comme payeur [Deenen *et al.*, 2016]. Les coûts médicaux directs associés à une stratégie basée sur la recherche prospective de la variante c.1905+1G>A avec ajustement thérapeutique en cas de résultat positif ont été comparés à ceux engendrés en l'absence de génotypage (dose standard). Les résultats obtenus ont révélé que le génotypage de l'allèle c.1905+1G>A permettrait de faire une économie de 45 euros (73 \$ CA) par patient (coûts : 2 772 euros/patient vs 2 817 euros/patient, soit 4 480 \$ CA vs 4 552 \$ CA). Plus récemment, le même groupe d'auteurs a utilisé une stratégie semblable pour comparer les coûts liés à la recherche prospective des quatre variantes consensuelles *DPYD* (dose ajustée selon le génotype) à ceux engendrés en l'absence de génotypage (dose standard) [Henricks *et al.*, 2019]. De façon similaire, les résultats obtenus ont montré que l'approche prospective permettrait de faire un gain de 51 euros (81 \$ CA) par patient (coûts : 2 599 euros/patient vs 2 650 euros/patient, soit 4 142 \$ CA vs 4 223 \$ CA). Selon les auteurs, l'ampleur du gain calculé dans cette dernière étude est toutefois modeste et résulte possiblement du fait que la réduction posologique appliquée en présence des allèles c.2846A>T et c.1236G>A (« proxy » pour c.1129-5923C>G) était inférieure à celle requise pour réduire le risque de toxicité à un niveau comparable à celui observé chez les individus non

⁷ Les coûts sont calculés en dollars canadiens de 2018 en utilisant l'outil de l'OCDE : OECD, *Purchasing power parities (PPP) (Indicators)*, 2018, disponible à : <https://data.oecd.org/conversion/purchasing-power-parities-ppp.htm>; et l'outil Indice de prix à la consommation (IPC) de la Banque du Canada, disponible à : <https://www.banqueducanada.ca/taux/renseignements-complementaires/feuille-de-calcul-de-linflation/>.

porteurs des allèles testés qui ont été traités avec une dose standard de fluoropyrimidines.

En Autriche, Magnes et ses collaborateurs ont révélé avoir adopté le génotypage prospectif de l'allèle c.1905+1G>A depuis 2009 chez les patients visés par un traitement à base de fluoropyrimidines [Magnes *et al.*, 2016]. Dans une lettre adressée à l'éditeur, les auteurs estiment que 1 000 patients doivent être génotypés (allèle c.1905+1G>A) pour éviter un décès, ce qui correspond à une somme de 75 000 euros, soit 121 850 \$ CA (en considérant des coûts de 75 euros, soit 122 \$ CA par test). De plus, à partir des résultats générés dans les études MOSAIC et TRIBE, les auteurs ont calculé que le coût par année de vie gagnée en procédant au génotypage de l'allèle c.1905+1G>A serait de 7 500 et de 30 000 euros (soit 12 185 et 48 736 \$ CA) dans les traitements adjuvant et palliatif du cancer colorectal, respectivement.

Une analyse des coûts associés à la prise en charge de toxicités a été menée auprès de 550 patients atteints d'un cancer colorectal et traités avec une chimiothérapie à base de fluoropyrimidines dans divers établissements de santé publics italiens [Toffoli *et al.*, 2018]. Le génotypage rétrospectif de ces patients, tous traités avec une dose standard de fluoropyrimidines, a révélé que 37 (6,7 %) d'entre eux étaient porteurs hétérozygotes d'une variante *DPYD* (n = 9 pour c.1905+1G>A, n = 5 pour c.2846A>T, n = 23 pour c.1236G>A [« proxy » pour c.1129-5923C>G] et n = 0 pour 1679T>G). Les coûts associés à la prise en charge des toxicités pour ce groupe de patients ont été significativement plus élevés en comparaison avec les patients non porteurs d'allèles consensuels *DPYD* (2 972 euros [IC 95 % 2 456–3 505] vs 825 euros [IC 95 % 785–864]; p < 0,0001; soit 5 350 \$ CA [IC 95 % 4 701–6 309] vs 1 485 \$ CA [IC 95 % 1 413–1 498]). De plus, les individus porteurs de variantes *DPYD* avaient un risque plus élevé de développer un effet indésirable nécessitant une hospitalisation en comparaison avec ceux qui n'étaient pas porteurs de ces variantes (RC = 4,14 [IC 95 % 1,87–9,14]; p = 0,0004). Enfin, les auteurs estiment que 8 patients présentant un risque d'hospitalisation auraient pu être identifiés par le génotypage prospectif des allèles consensuels *DPYD*, portant à 69 le nombre de patients devant être génotypés pour identifier un cas de toxicité nécessitant une hospitalisation.

Dans le but d'estimer l'impact budgétaire et organisationnel du génotypage prospectif d'allèles *DPYD*, le laboratoire de biologie moléculaire du CHUM a été contacté (communication personnelle avec Xiaoduan Weng). En l'absence de changement de l'effectif requis et en pratiquant la même méthode de génotypage avec la même fréquence hebdomadaire (PCR en temps réel; deux fois par semaine), le laboratoire du CHUM aurait la capacité de faire environ 9 000 tests (génotypage d'un seul allèle *DPYD*) annuellement sans affecter le délai d'accès aux résultats (cinq jours ouvrables). Cependant, si le génotypage des quatre allèles *DPYD* était adopté (où chaque allèle est évalué séparément), la capacité annuelle serait réduite à l'évaluation de 2 080 patients. Des changements seraient donc à prévoir quant à l'effectif et/ou à la fréquence hebdomadaire à laquelle

l'analyse est réalisée afin de permettre le traitement des 6 000 requêtes anticipées sans affecter le délai d'accès aux résultats. Selon le laboratoire du CHUM, 5 200 patients pourraient être génotypés sur quatre allèles *DPYD* si l'analyse était pratiquée cinq jours par semaine. Par ailleurs, il est important de souligner que l'évaluation simultanée (plutôt qu'individuelle) des allèles *DPYD* sélectionnés (au moyen d'un essai multiplex) permettrait de réduire le nombre d'analyses réalisées par patient et, par conséquent, l'impact sur la capacité du laboratoire du CHUM à traiter ces requêtes.

2.8 Perspective des patients

L'expérience et l'opinion de patients préalablement traités avec un régime à base de fluoropyrimidines ont été recueillies au moyen d'un sondage distribué par diverses associations se consacrant à la lutte contre le cancer ([annexe A](#)). Les patients qui ont répondu au sondage (n = 38) étaient majoritairement de sexe féminin, âgés de 30 à 78 ans et atteints d'un cancer colorectal, du sein ou de l'œsophage. La provenance des répondants était variée.

La compilation des réponses obtenues a montré que plusieurs patients interrogés n'ont pas été informés des risques associés à l'administration d'une dose standard de fluoropyrimidines en cas de déficience en DPD, ni de la disponibilité d'un test facilitant l'identification de ceux qui ont un risque accru de développer des toxicités sévères. D'autre part, les sources d'information utilisées par les répondants qui étaient renseignés sur le sujet étaient diverses et incluaient Internet, les journaux, le médecin, le pharmacien et la télévision. Certains patients ont aussi mentionné qu'il était important pour eux que le médecin prenne le temps de les informer des risques et des bénéfices associés au plan de traitement. Malgré la fréquence peu élevée des allèles testés et les incertitudes liées à l'approche proposée (réduction préventive de la dose administrée en présence d'un résultat positif, valeur prédictive positive et négative imparfaite), plusieurs des répondants préféreraient que l'analyse soit proposée au patient lorsque le plan de traitement comprend une chimiothérapie à base de fluoropyrimidines.

DISCUSSION

Les fluoropyrimidines entrent dans la composition des traitements néoadjuvant, adjuvant et palliatif de plusieurs types de cancer, incluant le cancer colorectal et le cancer du sein qui représentent les deux types de cancers les plus fréquemment diagnostiqués après le cancer du poumon [SCC, 2017]. Selon le protocole utilisé, le 5-FU et la capécitabine peuvent produire des effets indésirables sévères (10 à 40 % des patients) et dans de rares cas (0,5 à 1 %) entraîner la mort. Il a été rapporté qu'une déficience en DPD serait à l'origine de 39 à 61 % des cas de toxicité sévère observés.

Plusieurs études ont souligné la capacité de certaines variantes *DPYD* à prédire le risque de développer des effets indésirables sévères lors d'un traitement avec une dose standard de fluoropyrimidines. Lorsqu'il est réalisé de façon prospective, le génotypage d'allèles *DPYD* facilite l'identification des individus présentant un risque de manifester des signes de toxicité sévère en raison d'une déficience en DPD, et permet de planifier le premier traitement en fonction du résultat obtenu. Une réduction de la dose initiale de fluoropyrimidines a été proposée pour les individus porteurs d'allèles consensuels *DPYD* (c.1905+1G>A, c.2846A>T, c.1679T>G, c.1129-5923C>G).

La détection de l'allèle c.1905+1G>A a fait l'objet d'un [avis d'évaluation](#) précédent par l'INESSS. Dans le présent document, la validité clinique des trois autres allèles consensuels *DPYD* a été considérée. L'innocuité et l'efficacité des doses ajustées selon le statut DPD ont également été évaluées.

La validité clinique des variantes consensuelles *DPYD*

L'allèle le mieux caractérisé jusqu'à ce jour demeure c.1905+1G>A (aussi appelé *DPYD*2A*). Les individus qui en sont porteurs ont un risque plus élevé de développer des toxicités de grade ≥ 3 suivant un traitement avec une dose standard de fluoropyrimidines. Par conséquent, l'INESSS a recommandé l'introduction du génotypage de cet allèle dans le Répertoire québécois et système de mesure des procédures de biologie médicale. Dans la présente évaluation, les données retenues ont démontré une association significative entre la présence des allèles c.1679T>G et c.2846A>T et le développement de toxicités sévères. Le risque de toxicité associé à l'allèle c.1129-5923C>G est cependant moins bien documenté.

Plusieurs facteurs peuvent influencer la capacité de détecter une association significative. L'évaluation de la validité clinique des variantes *DPYD* à partir de populations issues d'essais cliniques randomisés offre l'avantage de réduire au minimum la présence d'hétérogénéité liée aux caractéristiques des patients, de la maladie, du traitement et de l'évaluation des effets indésirables [Boige *et al.*, 2016; Lee *et al.*, 2016; Lee *et al.*, 2014; Rosmarin *et al.*, 2014; Deenen *et al.*, 2011]. Cependant, vu la rareté des variantes *DPYD* ciblées (0,1 à 4,3 %), certaines

études n'ont pas la puissance nécessaire pour faire la démonstration d'une association significative entre la présence d'une variante donnée et le développement de toxicités sévères. D'autres facteurs capables d'affecter la valeur du risque relatif (ou du rapport de cotes) incluent aussi la fréquence de la toxicité globale associée au protocole utilisé, l'impact de la variante sur l'activité enzymatique, et la période d'évaluation des effets indésirables. Par exemple, certains agents administrés en association avec le 5-FU ou la capécitabine peuvent augmenter la prévalence des cas de toxicité en contribuant de façon indépendante au(x) même(s) type(s) de toxicité. Aussi, les toxicités causées par les variantes ayant un impact important sur l'activité enzymatique sont susceptibles de se manifester relativement tôt durant le traitement, alors que celles qui ont impact modéré ou léger pourraient survenir plus tardivement et être confondues avec les effets indésirables cumulés sur plusieurs cycles [Amstutz *et al.*, 2011]. Considérés dans leur ensemble, ces éléments représentent une source non négligeable de variabilité qui complique l'évaluation de la validité clinique des variantes *DPYD*.

Il est aussi important de mentionner que la probabilité qu'un patient ayant obtenu un résultat positif au génotypage d'un allèle *DPYD* donné développe des effets indésirables sévères suivant un traitement avec une dose standard de fluoropyrimidines est incomplète. Les valeurs prédictives positives (VPP) rapportées pour la toxicité sévère globale ont été de 55 % pour c.1679T>G, de 37 à 51 % pour c.1129-5923C>G et de 60 à 86 % pour c.2846A>T. Les résultats de deux méta-analyses ont montré que la VPP de l'allèle c.1905+1G>A était de 68 % et de 72 % [Meulendijks *et al.*, 2015; Terrazzino *et al.*, 2013]. Ces résultats suggèrent donc que, selon la variante détectée, environ 15 à 60 % des patients pourraient ne pas bénéficier d'un traitement optimal lors d'une réduction posologique en raison d'une activité DPD normale. Ce risque est toutefois minimisé lorsque la dose est augmentée lors des cycles subséquents chez les patients qui ne manifestent pas de toxicité ou qui sont capables de la tolérer, comme le suggèrent le CPIC et le DPWG [Amstutz *et al.*, 2018; Henricks *et al.*, 2015]. D'autre part, bien que l'ensemble des données présentées indique que certaines variantes *DPYD* permettent l'identification de patients présentant un risque de développer des effets indésirables graves, il est essentiel de préciser qu'un résultat négatif au génotypage d'allèles *DPYD* spécifiques (même combinés) ne peut garantir l'absence d'altération de l'activité DPD ou de toxicités sévères suivant un traitement à base de fluoropyrimidines.

Plusieurs facteurs permettent d'expliquer l'absence de corrélation parfaite entre le génotype *DPYD*, le phénotype DPD et la manifestation de toxicités sévères. D'abord, des variations génétiques délétères pourraient être présentes sur des séquences non ciblées par le test de génotypage *DPYD* utilisé. D'autres facteurs, inconnus ou moins bien caractérisés, pourraient aussi influencer l'expression ou l'activité de la DPD ou encore induire une toxicité par des mécanismes indépendants [Pesenti *et al.*, 2015; Amstutz *et al.*, 2011]. Par exemple, l'effet d'une

variante délétère pourrait être masqué par la présence d'une deuxième variante « hyperactive » ou par la surexpression de l'allèle de référence. De plus, des variations génétiques associées à la toxicité ont également été rapportées dans les séquences d'autres gènes (*TYMS*, *CDA*, *MTHFR*) impliqués dans le métabolisme des fluoropyrimidines, bien que leur validité clinique reste à démontrer [Loganayagam *et al.*, 2013]. Enfin, le résultat du génotypage *DPYD* pourrait ne pas refléter le véritable statut DPD du patient dans certains cas particuliers, comme à la suite d'une transfusion sanguine, d'une greffe du foie ou de cellules souches hématopoïétiques [Mayo Clinic Laboratories, 2018]. Pour les patients ayant reçu une transfusion sanguine, le génotype du receveur est généralement rétabli à l'intérieur de six semaines. En cas de greffe de cellules souches hématopoïétiques, un échantillon d'ADN obtenu avant la transplantation est recommandé pour le génotypage.

L'utilité clinique des ajustements thérapeutiques basés sur le génotype *DPYD*

Le GPCO, le RNPx, la FDA et l'ESMO sont tous d'avis qu'un traitement à base de fluoropyrimidines devrait être contre-indiqué en cas de déficience complète en DPD. Toutefois, la stratégie thérapeutique à privilégier en cas de déficience partielle est moins clairement définie. La dose recommandée par le CPIC et le DPWG pour chaque allèle *DPYD* est basée sur l'effet anticipé de la variation génétique sur l'activité enzymatique. Bien que les modèles *ex vivo* et *in vitro* diffèrent par leur contexte d'expression (biallélique vs monoallélique), les données disponibles indiquent que la capacité de métaboliser le 5-FU est davantage affectée par l'expression des variantes c.1905+1G>A et c.1679T>G que par celle de c.2846A>T et de c.1129-5923C>G [Nie *et al.*, 2017; Offer *et al.*, 2014; Offer *et al.*, 2013]. Ainsi, une réduction de 50 % de la dose initiale est proposée en présence des variantes c.1905+1G>A et c.1679T>G à l'état hétérozygote alors que chez les individus porteurs d'un allèle c.2846A>T ou c.1129-5923C>G, la réduction devrait être comprise entre 25 et 50 %.

Une étude clinique de phase I avec escalade de la dose de 5-FU ou de capécitabine permettrait de définir la dose maximale tolérée pour chacun des génotypes *DPYD* identifiés. Cependant, cette approche est limitée par la fréquence peu élevée des variantes *DPYD* dans la population. D'autre part, l'activité DPD endogène est soumise à une grande variabilité interindividuelle [Nie *et al.*, 2017; Chazal *et al.*, 1996]. Ainsi, un ajustement thérapeutique unique pour l'ensemble des individus porteurs d'une même variante pourrait ne pas être adapté au traitement optimal de chaque patient. Le risque peut toutefois être limité si la dose initiale recommandée est ajustée en fonction de la tolérance de chaque patient lors des cycles subséquents.

Le risque accru de toxicités sévères en cas de déficience complète ou partielle en DPD est reconnu par la FDA [2017]. Cependant, aucun test de dépistage n'est recommandé par celle-ci et aucun ajustement thérapeutique n'est prévu en cas de déficience partielle. Pourtant, en 2005, la FDA a reconnu l'importance du

génotypage de l'allèle *UGT1A1**28 afin de prévenir le risque de neutropénie chez les porteurs homozygotes traités avec l'irinotécan [FDA, 2017]. Pour ces patients, une réduction de la dose initiale est recommandée pour pallier la déficience en *UGT1A1*, l'enzyme impliquée dans le métabolisme de l'irinotécan. Étant donné que la réduction posologique exacte n'a pas été établie pour cette population, les doses subséquentes sont ajustées selon la tolérance individuelle de chaque patient.

Sur la base des données disponibles pour les quatre variantes consensuelles *DPYD*, une demande de mise à jour de l'étiquette du 5-FU et de la capécitabine, incluant une recommandation sur le génotypage des allèles *DPYD* et sur l'ajustement posologique requis en cas de résultat positif, a récemment été formulée [Henricks *et al.*, 2017].

L'efficacité thérapeutique des doses ajustées

Les ajustements thérapeutiques permettent de réduire la prévalence des effets indésirables de grade ≥ 3 chez les individus porteurs d'un allèle c.1905+1G>A et de la maintenir à un niveau comparable à celle observée chez les individus porteurs du génotype de référence. Des résultats similaires ont été obtenus chez les patients atteints d'un cancer digestif dont la posologie a été déterminée selon le phénotype DPD à l'aide du ratio [DHU]:[U]. Dans le cas des patients atteints d'un cancer de la tête ou du cou toutefois, la réduction posologique basée sur le ratio [DHU]:[U] a entraîné une diminution plus importante qu'attendue de la fréquence des effets indésirables précoces observés, en comparaison avec les patients sans déficience traités avec une dose standard de 5-FU. La monographie du 5-FU rapporte qu'il est peu probable qu'on puisse obtenir une réponse thérapeutique en l'absence de certains signes de toxicité [Sandoz Canada, 2012]. Une préoccupation exprimée par certains experts concerne l'efficacité thérapeutique des doses réduites.

Les deux études menées par Launay et ses collaborateurs ont révélé l'absence de différence significative quant à l'efficacité des doses réduites (en ce qui a trait à la réponse tumorale) chez les patients atteints d'une déficience en DPD, en comparaison avec le groupe de patients sans déficience traités avec une dose standard. Une limitation importante présente dans ces deux études concerne l'absence de confirmation du statut DPD au moyen d'une méthode validée. En effet, la validité clinique du ratio [DHU]:[U] n'a pas été clairement établie [Sistonen *et al.*, 2014]. La diversité des méthodes analytiques utilisées pour quantifier l'uracile et le dihydrouracile a contribué à accentuer la variabilité observée entre les études. De plus, étant donné que les niveaux de dihydrouracile sont également influencés par l'activité de l'enzyme dihydropyriminidase, qui convertit le dihydrouracile en β -uréidopropionate, la valeur du ratio [DHU]:[U] est soumise à l'influence de facteurs autres que l'activité DPD.

La méthode standard pour déterminer le phénotype DPD consiste à mesurer l'activité de l'enzyme à partir de lysats de cellules sanguines mononucléées

[Meulendijks *et al.*, 2016; Chazal *et al.*, 1996]. L'essai *ex vivo* permet la quantification du taux de conversion du [6-C¹⁴]-5-fluorouracile en [6-C¹⁴]-dihydrofluorouracile (DHFU) par chromatographie liquide à haute performance (HPLC) couplée à un compteur à scintillation. Ainsi, Launay et ses collaborateurs auraient pu utiliser ce système pour confirmer que les patients qui ont reçu un ajustement thérapeutique présentaient une réelle déficience en DPD. Soulignons d'autre part que, bien que l'essai *ex vivo* soit considéré comme étant plus sensible pour identifier les patients présentant un risque de développer des toxicités sévères induites par les fluoropyrimidines, plusieurs facteurs limitent son utilisation dans la pratique courante : la méthode est laborieuse, coûteuse et nécessite de l'équipement et du personnel spécialisés [Meulendijks *et al.*, 2016].

En outre, même en admettant la validité et l'utilité clinique du ratio [DHU]:[U] et des ajustements thérapeutiques qui s'y réfèrent, la population de patients identifiée comme déficiente en DPD au moyen de cette méthode est susceptible de différer de celle identifiée par le génotypage des quatre variantes consensuelles *DPYD*, essentiellement parce que moins de la moitié des cas de déficience en DPD peuvent être identifiés par le génotypage de ces quatre variantes [Meulendijks *et al.*, 2016]. Par conséquent, les résultats d'efficacité observés pour les ajustements thérapeutiques pratiqués sur la base du phénotype DPD ne sont pas forcément applicables au contexte des ajustements basés sur le génotype *DPYD*. De plus, l'évaluation de l'efficacité des doses réduites chez les individus porteurs d'un allèle consensuel *DPYD* est grandement limitée par la fréquence de ces allèles dans la population et par la présence d'importantes variations dans le type de cancer et le régime de chimiothérapie administré.

Enfin, des ajustements de la dose initiale de fluoropyrimidines sont pratiqués régulièrement sur la base d'autres caractéristiques du patient (âge, sexe, statut de performance, insuffisance rénale ou hépatique). Pendant le traitement, la dose peut aussi être ajustée selon la tolérance individuelle de chaque patient; des réductions posologiques (25 à 50 % de la dose standard) basées sur la toxicité manifestée durant l'administration de capécitabine (grade ≥ 2) sont d'ailleurs recommandées par le fabricant [Sandoz Canada, 2016]. L'efficacité thérapeutique des doses ajustées dans ces conditions n'a toutefois pas été remise en question.

La recherche prospective de variantes *DPYD*

Certains auteurs ont proposé de procéder à l'évaluation prospective du statut DPD chez tous les patients candidats à une thérapie à base de 5-FU ou de capécitabine. L'étude menée par Boisdron-Celle et ses collaborateurs a démontré une réduction significative du taux de patients qui ont manifesté des effets indésirables de grade ≥ 4 lorsque le statut DPD avait été déterminé avant le traitement au moyen de l'approche multiparamétrique. Les résultats de cette étude sont cependant susceptibles d'avoir été affectés par les limites associées à son devis : les deux cohortes (dépistage prospectif vs rétrospectif) n'étaient pas constituées d'un nombre égal de patients présentant une déficience en DPD [Boisdron-Celle *et al.*, 2017]. Par ailleurs, comme la déficience en DPD est

relativement rare, ce type de devis entraîne une dilution de l'effet observé chez ceux qui en sont atteints dans l'ensemble des patients qui composent chaque groupe. Enfin, le manque de détails sur l'approche utilisée pour déterminer le statut DPD, l'inclusion d'une méthode de phénotypage non validée (ratio [DHU]:[U]) dans l'algorithme décisionnel et l'absence d'information sur les ajustements thérapeutiques appliqués limitent la portée des résultats publiés.

Une inquiétude liée à l'implantation clinique du génotypage prospectif d'allèles *DPYD* concerne le délai d'accès aux résultats de l'analyse avant le début du traitement. Selon les experts consultés, aucun délai de traitement ne serait attendu si le résultat était produit à l'intérieur des deux semaines qui suivent la première visite avec le médecin spécialiste (période normalement observée avant le premier traitement et consacrée à la planification de celui-ci ainsi qu'à la préparation du patient). Ainsi, le respect de ce délai implique que 1) le laboratoire du CHUM devrait réaliser jusqu'à 12 fois plus d'analyses *DPYD* (PCR en temps réel pour chaque allèle évalué individuellement) en moins de sept jours ouvrables ou que 2) d'autres centres devraient être désignés pour le génotypage d'allèles *DPYD* (comme c'est déjà le cas pour certains tests réalisés au Québec).

Enfin, les coûts associés au génotypage prospectif d'allèles *DPYD* seront certainement affectés par la hausse du nombre de patients ciblés par cette approche ainsi que par le nombre d'allèles *DPYD* génotypés par patient. Ailleurs dans le monde, plusieurs établissements ont adopté cette stratégie. Selon certaines études, le génotypage prospectif d'allèles *DPYD* permettrait de réduire les coûts associés à la prise en charge des effets indésirables sévères induits par l'administration d'une dose standard de fluoropyrimidines.

PROCESSUS DÉLIBÉRATIF ET RECOMMANDATIONS

Les données scientifiques, soutenues par des données expérientielles et contextuelles, ont fait l'objet d'échanges avec les membres du comité consultatif et du Comité de l'évolution des pratiques en oncologie. L'appréciation du niveau de la preuve scientifique, basée sur la qualité méthodologique des études, la cohérence des résultats et la transférabilité au milieu québécois, a également été discutée et validée avec ces comités.

Plusieurs enjeux ont été soulevés lors de l'évaluation de ce dossier. Notamment, les experts consultés se sont dits préoccupés par :

- la corrélation imparfaite entre le génotype *DPYD*, le phénotype DPD et la manifestation de la toxicité sévère;
- le fait que certains porteurs de variantes *DPYD* ne développent pas d'effet indésirable sévère (VPP < 100 %) à la suite de l'administration d'une dose standard de fluoropyrimidines, ce qui signifie que certains patients ayant obtenu un résultat positif au génotypage d'allèles *DPYD* ne seraient pas traités de façon optimale avec une réduction posologique;
- la persistance d'un risque de toxicité sévère à la suite d'un résultat négatif au génotypage d'allèles *DPYD*;
- le niveau de preuve associé à l'évaluation de la validité clinique de la variante c.1129-5923C>G. Cependant, en raison de sa fréquence plus élevée dans la population et de données récentes qui appuient l'application d'une réduction de la dose de fluoropyrimidines chez les patients qui sont porteurs de cet allèle, les experts consultés se sont dits en faveur de sa détection;
- l'insuffisance de données sur l'utilité clinique des ajustements thérapeutiques requis pour les individus porteurs de l'allèle c.1679T>G. Toutefois, étant donné que l'impact de l'allèle c.1679T>G sur l'activité enzymatique DPD est comparable à celui observé en présence de c.1905+1G>A, les experts consultés considèrent que l'effet observé à la suite d'une réduction posologique de 50 % est cliniquement significatif;
- l'absence de démonstration concluante de l'efficacité thérapeutique des doses ajustées selon le génotype *DPYD*. Les experts ont toutefois mentionné que l'incertitude associée à cette pratique est similaire à celle observée pour les ajustements qui sont pratiqués sur la base d'autres caractéristiques du patient (âge, sexe, statut de performance, insuffisance rénale ou hépatique et tolérance);

- l'augmentation anticipée du volume de requêtes de génotypage *DPYD* et son impact sur la capacité du laboratoire désigné pour faire le test (CHUM) à produire les résultats dans un délai qui n'affectera pas le début des traitements;
- l'accessibilité au test pour les centres éloignés du laboratoire désigné (centres à l'extérieur de la région de Montréal);
- les coûts associés à la détection des quatre variantes *DPYD* chez les patients candidats à une thérapie à base de fluoropyrimidines.

L'intégration des données scientifiques, expérientielles et contextuelles a permis de formuler les constats suivants :

- contrairement au phénotypage DPD, le génotypage d'allèles *DPYD* est une approche accessible, fiable, rapide et peu coûteuse;
- le génotypage prospectif permettrait de réduire le risque de toxicités sévères induites par une dose standard de fluoropyrimidines chez les individus porteurs de certaines variantes *DPYD*; cependant, l'opinion des experts est partagée lorsqu'il s'agit de déterminer si le génotypage prospectif doit être réalisé de façon systématique chez tous les patients;
- les experts consultés sont d'avis que l'information générée par le génotypage des quatre allèles consensuels *DPYD* est cliniquement significative et devrait entraîner un changement de la conduite clinique;
- la dose initiale recommandée doit être réajustée selon la tolérance de chaque patient, lors des cycles subséquents, afin de maximiser l'efficacité du traitement;
- des mesures doivent être mises en place afin que les résultats de l'analyse soient disponibles dans un délai qui n'entraîne pas de retard dans le début des traitements;
- plusieurs des patients interrogés 1) n'ont pas été informés des risques associés à l'administration d'une dose standard de fluoropyrimidines en cas de déficience en DPD, ni de la disponibilité d'un test facilitant l'identification de ceux qui ont un risque accru de développer des toxicités sévères, et 2) préféreraient que l'analyse soit proposée au patient lorsque le plan de traitement comprend une chimiothérapie à base de fluoropyrimidines.

Par conséquent, l'INESSS formule les recommandations suivantes :

- Le clinicien doit informer le patient des risques associés à la déficience en DPD, des moyens actuels dont on dispose pour la détecter et des conséquences d'un résultat positif ou négatif au génotypage d'allèles *DPYD*;

- Le génotypage prospectif des allèles *DPYD* sélectionnés devrait être intégré dans la planification des traitements à base de fluoropyrimidines;
- La détection des variantes *DPYD* c.1679T>G, c.2846A>T et c.1129-5923C>G devrait être ajoutée au test de génotypage existant (c.1905+1G>A; *DPYD**2A);
- Selon le génotype *DPYD* identifié, les ajustements posologiques suivants sont suggérés :

Tableau 20 Ajustement posologique proposé en fonction du génotype *DPYD*

GÉNOTYPE <i>DPYD</i>	AJUSTEMENT POSOLOGIQUE
c.[=]; [=]	Aucune indication de changement de la dose ou de la thérapie
c.[2846A>T]; [=] c.[1129-5923C>G]; [=]	Réduction de la dose standard initiale de 25 à 50 % Les circonstances individuelles de chaque patient devraient être considérées pour déterminer si une approche prudente (réduction de 50 %) ou une approche visant à maximiser l'efficacité malgré un risque de toxicité potentiellement plus élevé (réduction de 25 %) est préférable.
c.[1905+1G>A]; [=] c.[1679T>G]; [=]	Réduction de la dose standard initiale de 50 %
c.[1129-5923C>G]; [1129-5923C>G] c.[1129-5923C>G]; [2846A>T] c.[2846A>T]; [2846A>T]	Éviter l'utilisation de fluoropyrimidines En l'absence d'option thérapeutique valable, une réduction de la dose initiale comprise entre 50 et 75 % peut être appliquée (opinion d'experts). Les circonstances individuelles de chaque patient devraient être considérées pour déterminer si une approche prudente (réduction de 75 %) ou une approche visant à maximiser l'efficacité malgré un risque de toxicité potentiellement plus élevé (réduction de 50 %) est préférable.
c.[1905+1G>A]; [1129-5923C>G] c.[1905+1G>A]; [2846A>T] c.[1679T>G]; [1129-5923C>G] c.[1679T>G]; [2846A>T]	Éviter l'utilisation de fluoropyrimidines En l'absence d'option thérapeutique valable, une réduction de la dose initiale d'au moins 75 % peut être appliquée (opinion d'experts).
c.[1905+1G>A]; [1905+1G>A] c.[1905+1G>A]; [1679T>G] c.[1679T>G]; [1679T>G]	Éviter l'utilisation de fluoropyrimidines

L'ajustement posologique initial dépend aussi d'autres éléments, incluant le protocole de chimiothérapie et les caractéristiques du patient.

Adapté d'Amstutz *et al.*, 2018.

DPYD : dihydropyrimidine déshydrogénase; [=] : génotype de référence pour les allèles testés.

Précisions accompagnant les recommandations :

- Un délai maximal de dix jours ouvrables pour l'accès aux résultats de l'analyse doit être respecté en lien avec la cible ministérielle⁸, pour tous les établissements du Québec qui font la demande de ce test, afin de ne pas retarder le début des traitements.
- Lors des cycles subséquents, la dose initiale recommandée doit être réajustée en fonction de la tolérance de chaque patient afin d'éviter que le traitement soit administré à une dose non optimale.
- Un résultat négatif au génotypage d'allèles *DPYD* spécifiques (même combinés) ne peut garantir l'absence d'altération de l'activité DPD ou de toxicités sévères suivant un traitement à base de fluoropyrimidines. La vigilance doit être maintenue lors d'une première exposition aux fluoropyrimidines.
- Étant donné que les variations génétiques ciblées par le présent test sont de nature germinale, il est inutile de répéter l'analyse pour un même patient lorsque le résultat est sans ambiguïté.

⁸ Ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS). Guide de l'utilisateur pour mesurer le temps de réponse en pathologie. 29 p. 2017. Disponible à : <http://publications.msss.gouv.qc.ca/msss/fichiers/2017/17-902-29W.pdf>.

RÉFÉRENCES

- Amstutz U, Henricks LM, Offer SM, Barbarino J, Schellens JH, 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.
- Amstutz U, Froehlich TK, Largiader CR. Dihydropyrimidine dehydrogenase gene as a major predictor of severe 5-fluorouracil toxicity. *Pharmacogenomics* 2011;12(9):1321-36.
- Amstutz U, Farese S, Aebi S, Largiader CR. Dihydropyrimidine dehydrogenase gene variation and severe 5-fluorouracil toxicity: A haplotype assessment. *Pharmacogenomics* 2009;10(6):931-44.
- Bank PC, Caudle KE, Swen JJ, Gammal RS, Whirl-Carrillo M, Klein TE, et al. Comparison of the guidelines of the Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium and the Dutch Pharmacogenetics Working Group. *Clin Pharmacol Ther* 2018;103(4):599-618.
- Blue Cross Blue Shield Association (BCBSA). Pharmacogenetic testing to predict serious toxicity from 5-fluorouracil (5-FU) for patients administered 5-FU-based chemotherapy for cancer. Technology Evaluation Center (TEC) Assessment Program, Volume 24, No. 13. Chicago, IL : BCBSA; 2010. Disponible à : https://web.archive.org/web/20111003121347/https://www.bcbs.com/bluere/sources/tec/vols/24/24_13.pdf.
- Boige V, Vincent M, Alexandre P, Tejpar S, Landolfi S, Le Malicot K, et al. DPYD genotyping to predict adverse events following treatment with fluorouracil-based adjuvant chemotherapy in patients with stage III colon cancer: A secondary analysis of the PETACC-8 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol* 2016;2(5):655-62.
- Boisdron-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.
- Boisdron-Celle M, Remaud G, Traore S, Poirier AL, Gamelin L, Morel A, Gamelin E. 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.
- Botticelli A, Onesti CE, Strigari L, Occhipinti M, Di Pietro FR, Cerbelli B, et al. A nomogram to predict 5-fluorouracil toxicity: When pharmacogenomics meets the patient. *Anticancer Drugs* 2017;28(5):551-6.
- Botticelli A, Borro M, Onesti CE, Strigari L, Gentile G, Cerbelli B, et al. Degradation rate of 5-fluorouracil in metastatic colorectal cancer: A new predictive outcome biomarker? *PLoS One* 2016;11(9):e0163105.

- Braun MS, Richman SD, Thompson L, Daly CL, Meade AM, Adlard JW, et al. Association of molecular markers with toxicity outcomes in a randomized trial of chemotherapy for advanced colorectal cancer: The FOCUS trial. *J Clin Oncol* 2009;27(33):5519-28.
- Campbell JM, Bateman E, Peters M, Bowen JM, Keefe DM, Stephenson MD. Fluoropyrimidine and platinum toxicity pharmacogenetics: An umbrella review of systematic reviews and meta-analyses. *Pharmacogenomics* 2016;17(4):435-51.
- 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.
- Cellier P, Leduc B, Martin L, Vie B, Chevelle C, Vendrely V, et al. Phase II study of preoperative radiation plus concurrent daily tegafur-uracil (UFT) with leucovorin for locally advanced rectal cancer. *BMC Cancer* 2011;11:98.
- Chazal M, Etienne MC, Renée N, Bourgeon A, Richelme H, Milano G. Link between dihydropyrimidine dehydrogenase activity in peripheral blood mononuclear cells and liver. *Clin Cancer Res* 1996;2(3):507-10.
- Chung C et Christianson M. Predictive and prognostic biomarkers with therapeutic targets in breast, colorectal, and non-small cell lung cancers: A systemic review of current development, evidence, and recommendation. *J Oncol Pharm Pract* 2014;20(1):11-28.
- Cortejoso L, Garcia-Gonzalez X, Garcia MI, Garcia-Alfonso P, Sanjurjo M, Lopez-Fernandez LA. Cost-effectiveness of screening for DPYD polymorphisms to prevent neutropenia in cancer patients treated with fluoropyrimidines. *Pharmacogenomics* 2016;17(9):979-84.
- Deenen MJ et Meulendijks D. Recommendation on testing for dihydropyrimidine dehydrogenase deficiency in the ESMO consensus guidelines for the management of patients with metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol* 2017;28(1):184.
- 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.
- Deenen MJ, Tol J, Burylo AM, Doodeman VD, de Boer A, Vincent A, et al. Relationship between single nucleotide polymorphisms and haplotypes in DPYD and toxicity and efficacy of capecitabine in advanced colorectal cancer. *Clin Cancer Res* 2011;17(10):3455-68.
- Den Dunnen JT, Dalgleish R, Maglott DR, Hart RK, Greenblatt MS, McGowan-Jordan J, et al. HGVS recommendations for the description of sequence variants: 2016 update. *Hum Mutat* 2016;37(6):564-9.
- Dhawan D, Panchal H, Shukla S, Padh H. Genetic variability & chemotoxicity of 5-fluorouracil & cisplatin in head & neck cancer patients: A preliminary study. *Indian J Med Res* 2013;137(1):125-9.

- Di Francia R, De Lucia L, Di Paolo M, Di Martino S, Del Pup L, De Monaco A, et al. Rational selection of predictive pharmacogenomics test for the Fluoropyrimidine/Oxaliplatin based therapy. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2015;19(22):4443-54.
- Downs SH et Black N. The feasibility of creating a checklist for the assessment of the methodological quality both of randomised and non-randomised studies of health care interventions. *J Epidemiol Community Health* 1998;52(6):377-84.
- 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.
- 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.
- Exome Variant Server. NHLBI GO Exome Sequencing Project (ESP) [site Web]. Seattle, WA : University of Washington; 2018. Disponible à : <http://evs.gs.washington.edu/EVS/> (consulté le 13 février 2018).
- Falvella FS, Cheli S, Martinetti A, Mazzali C, Iacovelli R, Maggi C, et al. DPD and UGT1A1 deficiency in colorectal cancer patients receiving triplet chemotherapy with fluoropyrimidines, oxaliplatin and irinotecan. *Br J Clin Pharmacol* 2015;80(3):581-8.
- Food and Drug Administration (FDA). Table of pharmacogenomic biomarkers in drug labeling. Silver Spring, MD : FDA; 2017. Disponible à : <https://www.fda.gov/downloads/Drugs/ScienceResearch/UCM578588.pdf>.
- Froehlich TK, Amstutz U, Aebi S, Joerger M, Largiadere CR. Clinical importance of risk variants in the dihydropyrimidine dehydrogenase gene for the prediction of early-onset fluoropyrimidine toxicity. *Int J Cancer* 2015;136(3):730-9.
- Gross E, Busse B, Riemenschneider M, Neubauer S, Seck K, Klein HG, et al. Strong association of a common dihydropyrimidine dehydrogenase gene polymorphism with fluoropyrimidine-related toxicity in cancer patients. *PLoS One* 2008;3(12):e4003.
- Henricks LM, Lunenburg CA, de Man FM, Meulendijks D, Frederix GW, 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.
- Henricks LM, Lunenburg CA, de Man FM, Meulendijks D, Frederix GW, Kienhuis E, et al. DPYD genotype-guided dose individualisation of fluoropyrimidine therapy in patients with cancer: A prospective safety analysis. *Lancet Oncol* 2018a;19(11):1459-67.
- Henricks LM, van Merendonk LN, Meulendijks D, Deenen MJ, Beijnen JH, de Boer A, et al. Effectiveness and safety of reduced-dose fluoropyrimidine therapy in patients carrying the DPYD*2A variant: A matched pair analysis. *Int J Cancer* 2018b [Epub ahead of print].

- Henricks LM, Opdam FL, Beijnen JH, Cats A, Schellens JH. DPYD genotype-guided dose individualization to improve patient safety of fluoropyrimidine therapy: Call for a drug label update. *Ann Oncol* 2017;28(12):2915-22.
- Henricks LM, Lunenburg CA, Meulendijks D, Gelderblom H, Cats A, Swen JJ, et al. Translating DPYD genotype into DPD phenotype: Using the DPYD gene activity score. *Pharmacogenomics* 2015;16(11):1277-86.
- Hoff PM, Ansari R, Batist G, Cox J, Kocha W, Kuperminc M, et al. Comparison of oral capecitabine versus intravenous fluorouracil plus leucovorin as first-line treatment in 605 patients with metastatic colorectal cancer: Results of a randomized phase III study. *J Clin Oncol* 2001;19(8):2282-92.
- Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Génotypage de la mutation DPYD*2A du gène de la dihydropyrimidine déshydrogénase (DPYD) par PCR en temps réel. Dans : Évaluation de quatre analyses pour la mise à jour du Répertoire québécois et système de mesure des procédures de biologie médicale. Québec, Qc : INESSS; 2017 : 1-22. Disponible à : https://www.INESSS.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Analyse_biomedicale/Fevrier_2017/INESSS-Avis-ministre-analyses-biologie-medicale-170217.pdf.
- Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Les normes de production des revues systématiques. Guide méthodologique. Document rédigé par Valérie Martin et Jolianne Renaud sous la direction de Pierre Dagenais. Québec, Qc : INESSS; 2013. Disponible à : https://www.INESSS.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/DocuMetho/INESSS_Normes_production_revues_systematiques.pdf.
- Ison G, Beaver JA, McGuinn WD Jr, Palmby TR, Dinin J, Charlab R, et al. FDA approval: Uridine triacetate for the treatment of patients following fluorouracil or capecitabine overdose or exhibiting early-onset severe toxicities following administration of these drugs. *Clin Cancer Res* 2016;22(18):4545-9.
- Jennings BA, Loke YK, Skinner J, Keane M, Chu GS, Turner R, et al. Evaluating predictive pharmacogenetic signatures of adverse events in colorectal cancer patients treated with fluoropyrimidines. *PLoS One* 2013;8(10):e78053.
- Joerger M, Huitema AD, Boot H, Cats A, Doodeman VD, Smits PH, et al. Germline TYMS genotype is highly predictive in patients with metastatic gastrointestinal malignancies receiving capecitabine-based chemotherapy. *Cancer Chemother Pharmacol* 2015;75(4):763-72.
- Kleibl Z, Fidlerova J, Kleiblova P, Kormunda S, Bilek M, Bouskova K, et al. Influence of dihydropyrimidine dehydrogenase gene (DPYD) coding sequence variants on the development of fluoropyrimidine-related toxicity in patients with high-grade toxicity and patients with excellent tolerance of fluoropyrimidine-based chemotherapy. *Neoplasma* 2009;56(4):303-16.
- Kristensen MH, Pedersen PL, Melsen GV, Ellehaug J, Mejer J. Variants in the dihydropyrimidine dehydrogenase, methylenetetrahydrofolate reductase and thymidylate synthase genes predict early toxicity of 5-fluorouracil in colorectal cancer patients. *J Int Med Res* 2010;38(3):870-83.

- Kung J, Chiappelli F, Cajulis OO, Avezova R, Kossan G, Chew L, Maida CA. From systematic reviews to clinical recommendations for evidence-based health care: Validation of Revised Assessment of Multiple Systematic Reviews (R-AMSTAR) for grading of clinical relevance. *Open Dent J* 2010;4:84-91.
- Launay M, Ciccolini J, Fournel C, Blanquicett C, Dupuis C, Fakhry N, 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.
- Launay M, Dahan L, Duval M, Rodallec A, Milano G, Duluc M, et al. Beating the odds: Efficacy and toxicity of dihydropyrimidine dehydrogenase-driven adaptive dosing of 5-FU in patients with digestive cancer. *Br J Clin Pharmacol* 2016;81(1):124-30.
- Lee AM, Shi Q, Alberts SR, Sargent DJ, Sinicrope FA, Berenberg JL, et al. Association between DPYD c.1129-5923 C>G/hapB3 and severe toxicity to 5-fluorouracil-based chemotherapy in stage III colon cancer patients: NCCTG N0147 (Alliance). *Pharmacogenet Genomics* 2016;26(3):133-7.
- Lee AM, Shi Q, Pavey E, Alberts SR, Sargent DJ, Sinicrope FA, et al. DPYD variants as predictors of 5-fluorouracil toxicity in adjuvant colon cancer treatment (NCCTG N0147). *J Natl Cancer Inst* 2014;106(12):dju298.
- Leung HW et Chan AL. Association and prediction of severe 5-fluorouracil toxicity with dihydropyrimidine dehydrogenase gene polymorphisms: A meta-analysis. *Biomed Rep* 2015;3(6):879-83.
- Li Q, Liu Y, Zhang HM, Huang YP, Wang TY, Li DS, Sun HZ. Influence of DPYD genetic polymorphisms on 5-fluorouracil toxicities in patients with colorectal cancer: A meta-analysis. *Gastroenterol Res Pract* 2014;2014:827989.
- Loganayagam A, Arenas Hernandez M, Corrigan A, Fairbanks L, Lewis CM, Harper P, et al. Pharmacogenetic variants in the DPYD, TYMS, CDA and MTHFR genes are clinically significant predictors of fluoropyrimidine toxicity. *Br J Cancer* 2013;108(12):2505-15.
- Loriot MA, Ciccolini J, Thomas F, Barin-Le-Guellec C, Royer B, Milano G, et al. Dépistage du déficit en dihydropyrimidine déshydrogénase (DPD) et sécurisation des chimiothérapies à base de fluoropyrimidines : mise au point et recommandations nationales du GPCO-Unicancer et du RNPgX. *Bull Cancer* 2018;105(4):397-407.
- Lunenburg CA, van Staveren MC, Gelderblom H, Guchelaar HJ, Swen JJ. Evaluation of clinical implementation of prospective DPYD genotyping in 5-fluorouracil- or capecitabine-treated patients. *Pharmacogenomics* 2016;17(7):721-9.
- Magnani E, Farnetti E, Nicoli D, Casali B, Savoldi L, Focaccetti C, et al. Fluoropyrimidine toxicity in patients with dihydropyrimidine dehydrogenase splice site variant: The need for further revision of dose and schedule. *Intern Emerg Med* 2013;8(5):417-23.
- Magnes T, Melchardt T, Weiss L, Hufnagl C, Greil R, Egle A. Fluorouracil and dihydropyrimidine dehydrogenase genotyping. *J Clin Oncol* 2016;34(20):2433-4.

- 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.
- Mattison LK, Soong R, Diasio RB. Implications of dihydropyrimidine dehydrogenase on 5-fluorouracil pharmacogenetics and pharmacogenomics. *Pharmacogenomics* 2002;3(4):485-92.
- Mayo Clinic Laboratories. Dihydropyrimidine dehydrogenase (DPYD) genotype [site Web]. Rochester, MN : Mayo Clinic Laboratories; 2018. Disponible à : <https://www.mayomedicallaboratories.com/test-catalog/Specimen/65489>.
- Meulendijks D, Henricks LM, Jacobs BA, Aliev A, Deenen MJ, de Vries N, et al. Pretreatment serum uracil concentration as a predictor of severe and fatal fluoropyrimidine-associated toxicity. *Br J Cancer* 2017a;116(11):1415-24.
- Meulendijks D, Rozeman EA, Cats A, Sikorska K, Joerger M, Deenen MJ, et al. Pharmacogenetic variants associated with outcome in patients with advanced gastric cancer treated with fluoropyrimidine and platinum-based triplet combinations: A pooled analysis of three prospective studies. *Pharmacogenomics J* 2017b;17(5):441-51.
- Meulendijks D, Cats A, Beijnen JH, Schellens JH. Improving safety of fluoropyrimidine chemotherapy by individualizing treatment based on dihydropyrimidine dehydrogenase activity - Ready for clinical practice? *Cancer Treat Rev* 2016;50:23-34.
- Meulendijks D, Henricks LM, Sonke GS, Deenen MJ, Froehlich TK, Amstutz U, et al. Clinical relevance of DPYD variants c.1679T>G, c.1236G>A/HapB3, and c.1601G>A as predictors of severe fluoropyrimidine-associated toxicity: A systematic review and meta-analysis of individual patient data. *Lancet Oncol* 2015;16(16):1639-50.
- Milano G. Highlight on DPYD gene polymorphisms and treatment by capecitabine. *Scand J Clin Lab Invest Suppl* 2016;245:S30-3.
- Ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS). Répertoire québécois et système de mesure des procédures de biologie médicale – Édition 2017-2018. Québec, Qc : MSSS; 2017. Disponible à : <http://publications.msss.gouv.qc.ca/msss/document-001882/>.
- Montastruc JL. Lexique de pharmacologie médicale. Toulouse, France : Faculté de médecine de Toulouse; 2018. Disponible à : <http://www.medecine.ups-tlse.fr/pcem2/pharmacie/lexique%202018%20.pdf>.
- Morel A, Boisdron-Celle M, Fey L, Soulie P, Craipeau MC, Traore S, Gamelin E. Clinical relevance of different dihydropyrimidine dehydrogenase gene single nucleotide polymorphisms on 5-fluorouracil tolerance. *Mol Cancer Ther* 2006;5(11):2895-904.

- National Cancer Institute. Common terminology criteria for adverse events (CTCAE). Version 4.0. Bethesda, MD : U.S. Department of Health and Human Services, National Institutes of Health, National Cancer Institute; 2010. Disponible à : https://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE_4.03/CTCAE_4.03_2010-06-14_QuickReference_5x7.pdf.
- National Center for Biotechnology Information (NCBI). Homo sapiens dihydropyrimidine dehydrogenase (DPYD), transcript variant 1, mRNA [site Web]. Bethesda, MD : National Library of Medicine (NLM); 2018. Disponible à : https://www.ncbi.nlm.nih.gov/nuccore/NM_000110.3.
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Colon cancer. Version 2.2017. Clinical Practice Guidelines in Oncology. Fort Washington, PA : NCCN; 2017. Disponible à : https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/.
- National Library of Medicine (NLM). Linkage Disequilibrium [site Web]. Medical Subject Headings. Bethesda, MD : NLM; 2016. Disponible à : <https://meshb.nlm.nih.gov/record/ui?ui=D015810>.
- National Library of Medicine (NLM). Alleles [site Web]. Medical Subject Headings. Bethesda, MD : NLM; 2008. Disponible à : <https://meshb.nlm.nih.gov/record/ui?ui=D000483>.
- Nie Q, Shrestha S, Tapper EE, Trogstad-Isaacson CS, Bouchonville KJ, Lee AM, et al. Quantitative contribution of rs75017182 to dihydropyrimidine dehydrogenase mRNA splicing and enzyme activity. Clin Pharmacol Ther 2017;102(4):662-70.
- Offer SM, Fossum CC, Wegner NJ, Stuflesser AJ, Butterfield GL, Diasio RB. Comparative functional analysis of DPYD variants of potential clinical relevance to dihydropyrimidine dehydrogenase activity. Cancer Res 2014;74(9):2545-54.
- Offer SM, Wegner NJ, Fossum C, Wang K, Diasio RB. Phenotypic profiling of DPYD variations relevant to 5-fluorouracil sensitivity using real-time cellular analysis and in vitro measurement of enzyme activity. Cancer Res 2013;73(6):1958-68.
- Paez D, Salazar R, Tabernero J. DPYD genotype-guided fluoropyrimidines dose: Is it ready for prime time? Ann Oncol 2017;28(12):2913-14.
- Pesenti C, Gusella M, Sirchia SM, Miozzo M. Germline oncoparmacogenetics, a promising field in cancer therapy. Cell Oncol (Dordr) 2015;38(1):65-89.
- Quaranta S et Thomas F. Pharmacogenetics of anti-cancer drugs: State of the art and implementation – recommendations of the French National Network of Pharmacogenetics. Therapie 2017;72(2):205-15.
- Rosmarin D, Palles C, Pagnamenta A, Kaur K, Pita G, Martin M, et al. 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. Gut 2015;64(1):111-20.

- 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;32(10):1031-9.
- Rumiato E, Boldrin E, Amadori A, Saggioro D. DMET (Drug-Metabolizing Enzymes and Transporters) microarray analysis of colorectal cancer patients with severe 5-fluorouracil-induced toxicity. *Cancer Chemother Pharmacol* 2013;72(2):483-8.
- Ruzzo A, Graziano F, Galli F, Rulli E, Lonardi S, Ronzoni M, et al. Dihydropyrimidine dehydrogenase pharmacogenetics for predicting fluoropyrimidine-related toxicity in the randomised, phase III adjuvant TOSCA trial in high-risk colon cancer patients. *Br J Cancer* 2017;117(9):1269-77.
- Sahu A, Ramaswamy A, Ostwal V. Dihydro pyrimidine dehydrogenase deficiency in patients treated with capecitabine based regimens: A tertiary care centre experience. *J Gastrointest Oncol* 2016;7(3):380-6.
- Sandoz Canada. Monographie de produit : Sandoz Capecitabine (Comprimés de capécitabine, norme fabricant). Antinéoplasique. Boucherville, Qc : Sandoz Canada Inc.; 2016. Disponible à : https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00037525.PDF.
- Sandoz Canada. Monographie de produit : Injection de Fluorouracile (5-fluorouracile Ph.Eur.). Agent antinéoplasique. Boucherville, Qc : Sandoz Canada Inc.; 2012. Disponible à : https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00017522.PDF.
- Scheithauer W, McKendrick J, Begbie S, Borner M, Burns WJ, Burris HA, et al. Oral capecitabine as an alternative to i.v. 5-fluorouracil-based adjuvant therapy for colon cancer: Safety results of a randomized, phase III trial. *Ann Oncol* 2003;14(12):1735-43.
- Schwab M, Zanger UM, Marx C, Schaeffeler E, Klein K, Dippon J, et al. Role of genetic and nongenetic factors for fluorouracil treatment-related severe toxicity: A prospective clinical trial by the German 5-FU Toxicity Study Group. *J Clin Oncol* 2008;26(13):2131-8.
- Sistonen J, Buchel B, Froehlich TK, Kummer D, Fontana S, Joerger M, et al. Predicting 5-fluorouracil toxicity: DPD genotype and 5,6-dihydrouracil:uracil ratio. *Pharmacogenomics* 2014;15(13):1653-66.
- Smyth E, Zhang SL, Cunningham D, Wotherspoon A, Soong R, Peckitt C, et al. Pharmacogenetic analysis of the UK MRC (Medical Research Council) MAGIC trial: Association of polymorphisms with toxicity and survival in patients treated with perioperative epirubicin, cisplatin, and 5-fluorouracil (ECF) chemotherapy. *Clin Cancer Res* 2017;23(24):7543-9.

- Société canadienne du cancer (SCC). Statistiques canadiennes sur le cancer. Rapport spécial de 2018 sur l'incidence du cancer selon le stade. Toronto, ON : SCC; 2018. Disponible à : <http://www.cancer.ca/~media/cancer.ca/CW/cancer%20information/cancer%20101/Canadian%20cancer%20statistics/Canadian-Cancer-Statistics-2018-FR.pdf?la=fr-CA>.
- Société canadienne du cancer (SCC). Statistiques canadiennes sur le cancer 2017. Toronto, ON : SCC; 2017. Disponible à : <http://www.cancer.ca/~media/cancer.ca/CW/cancer%20information/cancer%20101/Canadian%20cancer%20statistics/Canadian-Cancer-Statistics-2017-FR.pdf>.
- Swen JJ, Nijenhuis M, de Boer A, Grandia L, Maitland-van der Zee AH, Mulder H, et al. Pharmacogenetics: from bench to byte—An update of guidelines. *Clin Pharmacol Ther* 2011;89(5):662-73.
- Teh LK, Hamzah S, Hashim H, Bannur Z, Zakaria ZA, Hasbullani Z, et al. Potential of dihydropyrimidine dehydrogenase genotypes in personalizing 5-fluorouracil therapy among colorectal cancer patients. *Ther Drug Monit* 2013;35(5):624-30.
- Terrazzino S, Cargnin S, Del Re M, Danesi R, Canonico PL, Genazzani AA. DPYD IVS14+1G>A and 2846A>T genotyping for the prediction of severe fluoropyrimidine-related toxicity: A meta-analysis. *Pharmacogenomics* 2013;14(11):1255-72.
- Thomas F, Motsinger-Reif AA, Hoskins JM, Dvorak A, Roy S, Alyasiri A, et al. Methylenetetrahydrofolate reductase genetic polymorphisms and toxicity to 5-FU-based chemoradiation in rectal cancer. *Br J Cancer* 2011;105(11):1654-62.
- Toffoli G, Innocenti F, Polesel J, De Mattia E, Sartor F, Fratte CD, et al. The genotype for DPYD risk variants in colorectal cancer patients and the related toxicity management costs in clinical practice. *Clin Pharmacol Ther* 2018 [Epub ahead of print].
- Toffoli G, Giodini L, Buonadonna A, Berretta M, De Paoli A, Scalone S, et al. Clinical validity of a DPYD-based pharmacogenetic test to predict severe toxicity to fluoropyrimidines. *Int J Cancer* 2015;137(12):2971-80.
- Touleimat M, Lelièvre J, Metges JP, Mugnier N. Tolérance du 5-fluorouracile chez des patients atteints d'un déficit en dihydropyrimidine déshydrogénase. *J Pharm Clin* 2013;32(3):154-60.
- 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.
- 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;19(21):4097-106.

- Van Kuilenburg AB, Hausler P, Schalhorn A, Tanck MW, Proost JH, Terborg C, et al. Evaluation of 5-fluorouracil pharmacokinetics in cancer patients with a c.1905+1G>A mutation in DPYD by means of a Bayesian limited sampling strategy. *Clin Pharmacokinet* 2012;51(3):163-74.
- Van Kuilenburg AB, Meijer J, Mul AN, Meinsma R, Schmid V, Dobritsch D, et al. Intragenic deletions and a deep intronic mutation affecting pre-mRNA splicing in the dihydropyrimidine dehydrogenase gene as novel mechanisms causing 5-fluorouracil toxicity. *Hum Genet* 2010;128(5):529-38.
- Van Kuilenburg AB. Dihydropyrimidine dehydrogenase and the efficacy and toxicity of 5-fluorouracil. *Eur J Cancer* 2004;40(7):939-50.
- Van Kuilenburg AB, Dobritsch D, Meinsma R, Haasjes J, Waterham HR, Nowaczyk MJ, et al. Novel disease-causing mutations in the dihydropyrimidine dehydrogenase gene interpreted by analysis of the three-dimensional protein structure. *Biochem J* 2002;364(Pt 1):157-63.
- Vreken P, Van Kuilenburg AB, Meinsma R, Smit GP, Bakker HD, De Abreu RA, van Gennip AH. A point mutation in an invariant splice donor site leads to exon skipping in two unrelated Dutch patients with dihydropyrimidine dehydrogenase deficiency. *J Inher Metab Dis* 1996;19(5):645-54.
- Wei X, McLeod HL, McMurrough J, Gonzalez FJ, Fernandez-Salguero P. Molecular basis of the human dihydropyrimidine dehydrogenase deficiency and 5-fluorouracil toxicity. *J Clin Invest* 1996;98(3):610-5.
- Yamaguchi K, Arai Y, Kanda Y, Akagi K. Germline mutation of dihydropyrimidine dehydrogenase gene among a Japanese population in relation to toxicity to 5-Fluorouracil. *Jpn J Cancer Res* 2001;92(3):337-42.
- Yang CG, Ciccolini J, Blesius A, Dahan L, Bagarry-Liegey D, Brunet C, et al. DPD-based adaptive dosing of 5-FU in patients with head and neck cancer: Impact on treatment efficacy and toxicity. *Cancer Chemother Pharmacol* 2011;67(1):49-56.

ANNEXE A

Bases de données bibliographiques

Date de la recherche : 10 janvier 2018

Limites : 1988 - ; anglais et français

PubMed (NLM)

- #1 dihydropyrimidine dehydrogenase deficiency[mh]
- #2 genetic testing[mh] OR genetic carrier screening[mh]
- #3 (dihydropyrimidine[tiab] AND dehydrogenase[tiab] AND deficien*[tiab]) OR (DPD[tiab] AND deficien*[tiab])
- #4 test[tiab] OR testing[tiab] OR screen[tiab] OR screening[tiab] OR gene*[tiab] OR toxic*[tiab] OR efficac*[tiab] OR mortalit*[tiab] OR fluoropyr*[tiab]
- #5 DPYD[tiab] AND (toxicit*[tiab] OR grade[tiab] OR variat*[tiab])
- #6 animals[mh:noexp] NOT (humans[mh:noexp] AND animals[mh:noexp])
- #7 ((#1 AND #2) OR (#3 AND #4) OR #5) NOT #6

Embase (OvidSP)

- #1 *dihydropyrimidine dehydrogenase deficiency/
- #2 ((dihydropyrimidine AND dehydrogenase AND deficien*) OR (DPD and deficien*)).ti,ab.
- #3 (test OR testing OR screen OR screening OR gene* OR toxic* OR efficac* OR mortalit* OR fluoropyr*).ti,ab.
- #4 (DPYD AND (toxicit* OR grade OR variat*)).ti,ab.
- #5 ((#1 OR #2) AND #3) OR #4

EBM Reviews (OvidSP) : Cochrane Database of Systematic Reviews; Health Technology Assessment; NHS Economic Evaluation Database

- #1 ((dihydropyrimidine AND dehydrogenase AND deficiency) OR (DPD AND deficien*) OR DPYD OR fluoropyr*).mp

Tableau A1 Principales sources de repérage de la littérature grise privilégiées par l'UEC de l'INESSS

SOURCES	
Internationale	• ClinicalTrials.gov (https://clinicaltrials.gov/) • Guidelines International Network (www.g-i-n.net) • HTAi (http://vortal.htai.org/?q=organisations) • International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (WHO) (http://apps.who.int/trialsearch/) • International Network for Agencies for Health Technology Assessment (http://www.inahta.org)
Canada	• Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (https://www.cadth.ca/fr/) • Alberta Health Services (https://www.albertahealthservices.ca/) • Association canadienne des pathologistes (https://www.cap-acp.org/) • BCGuidelines.ca (http://www.bcguidelines.ca/) • British Columbia Cancer Agency (http://www.bccancer.bc.ca/) • Canadian Association of Medical Oncologists (https://camo-acom.ca/) • Canadian Association of Provincial Cancer Agencies (http://www.capca.ca/) • Cancer Care Manitoba (https://www.cancercare.mb.ca/) • Cancer Care Ontario (https://www.cancercareontario.ca/en) • Eastern Health/Newfoundland and Labrador (http://www.easternhealth.ca/) • Health Quality Ontario (https://www.hqontario.ca/Evidence-to-Improve-Care/) • Infobanque des GPC (Association médicale canadienne) (https://jouleamc.ca/cpg/homepage) • Nova Scotia Cancer Care Program (http://www.nshealth.ca/cancer-care) • Réseau du cancer du Nouveau-Brunswick (https://www2.gnb.ca/content/gnb/fr/ministeres/sante/reseau_du_cancer_du_nouveau-brunswick.html) • Saskatchewan Cancer Agency (http://www.saskcancer.ca/) • Toward Optimized Practice (TOP) Clinical Practice Guidelines (http://www.topalbertadoctors.org/cpgs/)
États-Unis	• Agency for Healthcare Research and Quality (https://www.ahrq.gov/) • American Society of Clinical Oncology (https://www.asco.org/) • College of American Pathologists (https://www.cap.org/) • National Comprehensive Cancer Network (https://www.nccn.org/) • National Guideline Clearinghouse (http://guideline.gov/)
Europe	• Campbell Collaboration Online Library (https://www.campbellcollaboration.org/library.html) • Centre fédéral d'expertise des soins de santé (KCE) (https://kce.fgov.be/fr) • European Society for Medical Oncology (https://www.esmo.org/) • Haute Autorité de Santé (https://www.has-sante.fr/portail/jcms/1249588/fr/accueil) • Institut national du cancer (INCa) (http://www.e-cancer.fr/)

Royaume-Uni	• National Institute for Health and Care Excellence (https://www.nice.org.uk/) • Royal College of Pathologists (https://www.rcpath.org/) • Scottish Intercollegiate Guidelines Network (https://www.sign.ac.uk)
Australie et Nouvelle-Zélande	• Australian Clinical Practice Guidelines (NHMRC) (https://www.clinicalguidelines.gov.au/) • Cancer Australia (https://canceraustralia.gov.au/) • Medical Services Advisory Committee (MSAC) (http://www.msac.gov.au/) • New Zealand Guidelines Group (https://www.health.govt.nz/about-ministry/ministry-health-websites/new-zealand-guidelines-group)

Associations contactées pour la distribution du sondage :

- Action cancer du sein du Québec (ACSQc) : <http://www.acsqc.ca/>
- Coalition Priorité Cancer au Québec : <http://coalitioncancer.com>
- Colorectal Cancer Canada : <https://www.colorectalcancercanada.com/>
- Fondation du cancer du sein du Québec : <https://rubanrose.org/>
- Fondation québécoise du cancer : <https://fqc.qc.ca>
- Réseau canadien de lutte contre le cancer (RCLC) : <http://www.ccanceraction.ca>
- Réseau canadien des survivants du cancer (RCSC) : <https://survivornet.ca/fr/>
- Réseau canadien du cancer du sein (RCCS) : <https://www.cbcn.ca/fr/>
- Société canadienne du cancer : <http://www.cancer.ca>
- Société de recherche sur le cancer (SRC) : <https://www.societederecherchesurlecancer.ca>
- Société du cancer du sein du Canada (SCSC) : <https://www.bcsc.ca/>

Questionnaire en ligne pour les patients qui ont reçu une chimiothérapie à base de fluorouracile (5-FU) ou de capécitabine (Xeloda) :

Section 1 : Pour mieux comprendre votre contexte

1. Êtes-vous?

- une femme
- un homme
- autre

2. Quel âge avez-vous?

3. Dans quelle région du Québec demeurez-vous?

- Bas-St-Laurent
- Abitibi-Témiscamingue
- Côte-Nord
- Mauricie et Centre-du-Québec
- Saguenay–Lac-Saint-Jean
- Chaudière-Appalaches
- Laval
- Outaouais
- Laurentides
- Capitale-Nationale
- Nord-du-Québec
- Gaspésie–Îles-de-la-Madeleine
- Montréal
- Estrie
- Montérégie
- Lanaudière
- autre : _____

4. Pour quel type de cancer avez-vous reçu le 5-FU ou la capécitabine?

- colorectal
- sein
- pancréas
- bouche
- estomac
- œsophage
- larynx
- autre : _____

Section 2 : Pour mieux connaître votre expérience avec le traitement de votre maladie

5. Quel type de fluoropyrimidines avez-vous reçu?

- Capécitabine (Xeloda)
- Fluorouracile (5-FU)

6. Avez-vous expérimenté des effets indésirables causés par le traitement à base de fluoropyrimidines?

- oui
- non

si oui, lesquels? (p. ex. nausée, diarrhée, anémie)

7. Si vous avez répondu oui à la question 6, avez-vous dû être hospitalisé en raison de la gravité des effets indésirables?

- oui
- non
- ne s'applique pas

si oui, combien de jours avez-vous été hospitalisé?

8. Si vous avez répondu oui à la question 6, votre traitement a-t-il dû être interrompu en raison de la gravité des effets indésirables?

- oui
- non
- ne s'applique pas

Section 3 : Pour mieux connaître votre expérience avec la déficience en dihydropyrimidine déshydrogénase (DPD)

9. Avez-vous entendu parler du risque accru de toxicité sévère associé à l'administration d'une dose standard de fluoropyrimidines chez les individus qui ont une déficience en DPD?

- oui
- non

si oui, comment en avez-vous entendu parler? (p. ex. Internet, la télévision, les journaux, votre médecin, le pharmacien)

10. Saviez-vous qu'il existe actuellement un test (génotypage *DPYD*) qui permet d'identifier certains individus présentant un risque de développer une toxicité sévère induite par les fluoropyrimidines en raison d'une déficience en DPD?

- oui
- non

si oui, comment en avez-vous entendu parler? (p. ex. Internet, la télévision, les journaux, votre médecin, le pharmacien)

11. Un professionnel de la santé vous a-t-il proposé de faire ce test?

- oui
- non

12. Si vous avez répondu oui à la question précédente, vous a-t-on proposé de faire le test :

- avant le début du traitement à base de fluoropyrimidines?
- après le début du traitement à base de fluoropyrimidines?
- ne s'applique pas

13. Croyez-vous que ce test devrait être offert aux patients candidats à un traitement à base de fluoropyrimidines, sachant qu'environ 1 % des individus auront un résultat positif pour ce test (cette proportion pourrait atteindre 7 % avec l'inclusion des trois variations génétiques proposées)?

- oui
- non
- ne sais pas

14. Croyez-vous que ce test devrait être offert aux patients candidats à un traitement à base de fluoropyrimidines, sachant qu'un résultat positif conduit à une réduction préventive de la dose de fluoropyrimidines administrée?

- oui
- non
- ne sais pas

15. Croyez-vous que ce test devrait être offert aux patients candidats à un traitement à base de fluoropyrimidines, sachant qu'un résultat positif est associé à une augmentation du risque de toxicité sévère, sans le garantir à 100 %?

- oui
- non
- ne sais pas

16. Croyez-vous que ce test devrait être offert aux patients candidats à un traitement à base de fluoropyrimidines, sachant qu'un résultat négatif ne signifie pas que le traitement ne comporte aucun risque de toxicité sévère?

- oui
- non
- ne sais pas

17. Autres éléments de réflexion que vous aimeriez partager :

18. Avez-vous des conflits d'intérêts à déclarer, qui ont eu lieu au cours des deux dernières années? *Ces informations ne sont pas utilisées pour rejeter des questionnaires ou de l'information fournie.*

ANNEXE B

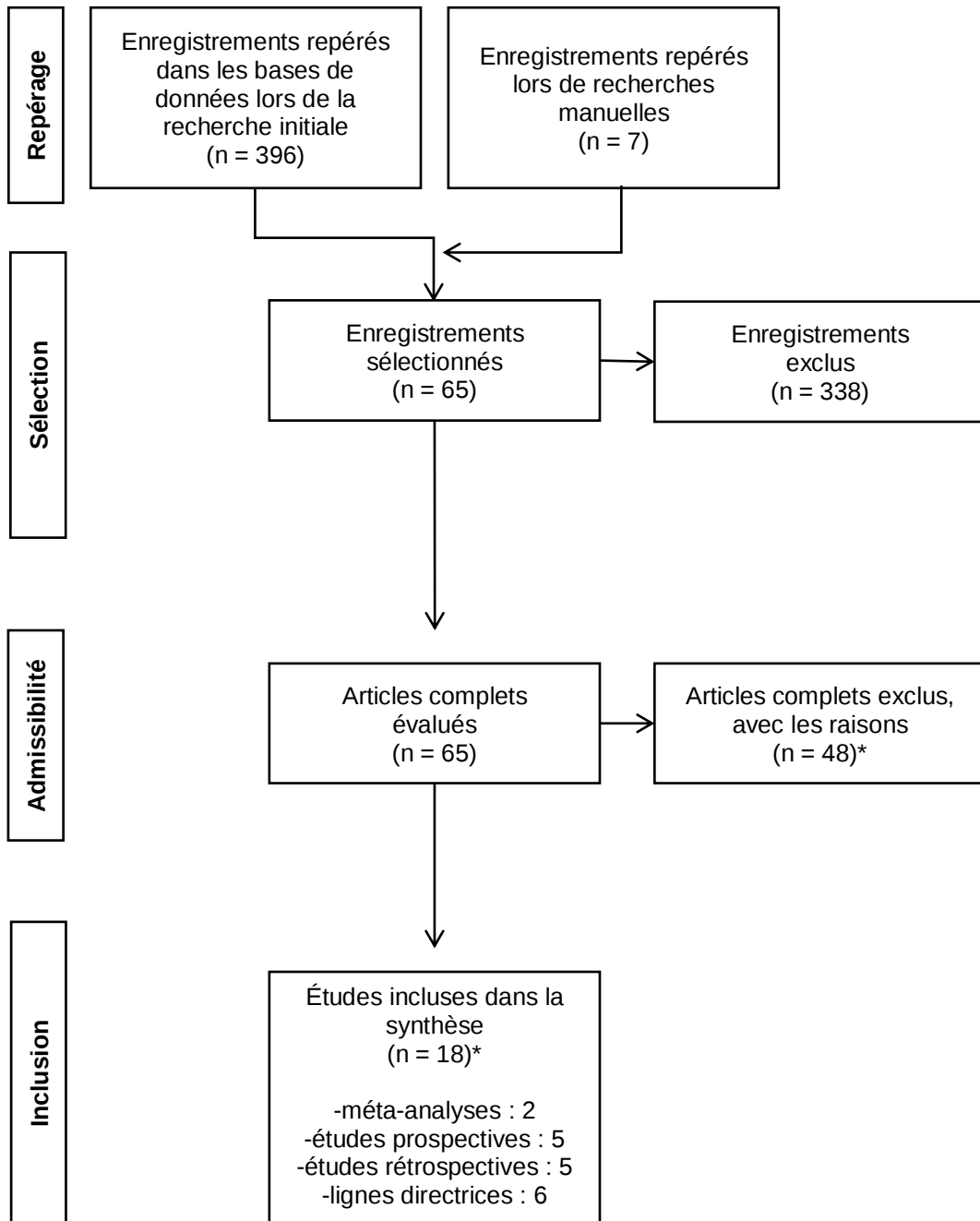
Tableau B1 Éléments PICO* et critères de sélection des études

PARAMÈTRES	CRITÈRES D'INCLUSION	CRITÈRES D'EXCLUSION
Population	Q1-4 Patients atteints d'un cancer dont le plan de traitement comprend une chimiothérapie à base de fluoropyrimidines (principalement les cancers d'origine gastro-intestinale, mammaire et de la sphère ORL)	
Intervention	Recherche de variantes <i>DPYD</i> : Q1 Résultat positif / Dose standard Q2-4 Résultat positif / Ajustement posologique	Q2, 4 : Phénotypage prospectif DPD (seul, sans génotypage <i>DPYD</i>) d'une déficience en DPD avec ajustement posologique en cas de résultat positif
Comparateur	Recherche de variantes <i>DPYD</i> : Q1-3 Résultat négatif / Dose standard Q2-4 Résultat positif / Dose standard	
Résultats d'intérêt (<i>Outcome</i>)	Q1, 2, 4 Innocuité : toxicités (grade ≥ 3), toxicités (grade ≥ 4), mortalité, durée d'hospitalisation Q3 Efficacité du traitement : TRO, SSM, SSP, SG; données pharmacocinétiques du 5-FU	

DPD/*DPYD* : dihydropyrimidine déshydrogénase, protéine/gène; ORL : otorhinolaryngée; TRO : taux de réponse objective; SG : survie globale; SSM : survie sans maladie; SSP : survie sans progression.

* Les critères PICO sont utilisés pour formuler les questions de recherche portant sur l'efficacité d'une intervention [INESSS, 2013].

Figure B1 Diagramme de flux



* L'étude de Deenen et ses collaborateurs [2011] a été exclue de l'évaluation de la validité clinique des variantes *DPYD* mais incluse dans la section sur les ajustements thérapeutiques.

Tableau B2 Liste des publications exclues et raisons de l'exclusion

PUBLICATION		RAISON DE L'EXCLUSION
Validité clinique		
1	Amstutz <i>et al.</i> , 2009	Cohorte de patients inclus dans l'étude de Froehlich et ses collaborateurs [2015] (étude incluse dans la méta-analyse de Meulendijks et ses collaborateurs [2015]).
2	Botticelli <i>et al.</i> , 2017	Variante non pertinente
3	Botticelli <i>et al.</i> , 2016	Variante non pertinente
4	Braun <i>et al.</i> , 2009	Variante non pertinente
5	Campbell <i>et al.</i> , 2016	Données de la méta-analyse de Terrazzino et ses collaborateurs [2013].
6	Cellier <i>et al.</i> , 2011	Variante c.2846A>T : données rapportées par Terrazzino et ses collaborateurs [2013]; variante c.1679T>G en nombre trop limité (1 cas).
7	Deenen <i>et al.</i> , 2011	Données incluses dans la méta-analyse de Meulendijks et ses collaborateurs [2015] et celle de Terrazzino et ses collaborateurs [2013].
8	Dhawan <i>et al.</i> , 2013	Variante c.2846A>T recherchée mais non détectée; les autres variantes détectées ne sont pas pertinentes.
9	Di Francia <i>et al.</i> , 2015	Revue narrative
10	Etienne-Grimaldi <i>et al.</i> , 2017	Variantes pertinentes (c.1679>G [1 cas], c.2846A>T [3 cas], c.1236G>A [cas 4] et c.483+18G>A [4 cas]) en nombre trop limité.
11	Falvella <i>et al.</i> , 2015	Variante pertinente (c.1129-5923C>G) en nombre trop limité (3 cas).
12	Froehlich <i>et al.</i> , 2015	Données incluses dans la méta-analyse de Meulendijks et ses collaborateurs [2015].
13	Gross <i>et al.</i> , 2008	Variante c.2846A>T : données rapportées dans la méta-analyse de Terrazzino et ses collaborateurs [2013]; variante c.1236G>A : données rapportées par Van Kuilenburg et ses collaborateurs [2010] (étude incluse dans la méta-analyse de Meulendijks et ses collaborateurs [2015]).
14	Jennings <i>et al.</i> , 2013	Données incluses dans la méta-analyse de Meulendijks et ses collaborateurs [Meulendijks <i>et al.</i> , 2015].
15	Joerger <i>et al.</i> , 2015	Analyses pour déterminer l'association entre certaines variantes et la survenue de toxicités de grade ≥ 1 .
16	Kristensen <i>et al.</i> , 2010	Variante c.2846A>T : données rapportées par Terrazzino et ses collaborateurs [2013].
17	Lee <i>et al.</i> , 2014	Données incluses dans la méta-analyse de Meulendijks et ses collaborateurs [2015].
18	Leung et Chan, 2015	Variantes non pertinentes
19	Li <i>et al.</i> , 2014	Variantes non pertinentes
20	Loganayagam <i>et al.</i> , 2013	Données incluses dans la méta-analyse de Meulendijks et ses collaborateurs [2015].
21	Meulendijks <i>et al.</i> , 2017a	Données incluses dans la méta-analyse de Meulendijks et ses collaborateurs [2015].
22	Meulendijks <i>et al.</i> , 2017b	Analyse combinée de 3 études prospectives dont le nombre total de patients (n = 185) a été jugé trop limité en comparaison avec celui de l'ensemble des études disponibles.
23	Milano, 2016	Variante c.2846A>T en nombre trop limité (3 cas); autre variante pertinente (c.1679T>G) : analyse combinée avec 2 autres variantes (c.1905+1G>A, c.2846A>T).
24	Morel <i>et al.</i> , 2006	Données incluses dans la méta-analyse de Meulendijks et ses collaborateurs [2015] et celle de Terrazzino et ses collaborateurs [2013].

25	Rosmarin <i>et al.</i> , 2014	Données incluses dans la méta-analyse de Meulendijks et ses collaborateurs [2015].
26	Rosmarin <i>et al.</i> , 2015	Variantes non pertinentes
27	Rumiato <i>et al.</i> , 2013	Variante pertinente (c.1679T>G) : 0 cas
28	Ruzzo <i>et al.</i> , 2017	Évaluation du « délai de survenue » des effets indésirables sévères jugée non appropriée pour répondre à la question.
29	Schwab <i>et al.</i> , 2008	Données incluses dans la méta-analyse de Meulendijks et ses collaborateurs [2015].
30	Smyth <i>et al.</i> , 2017	Variantes non pertinentes
31	Teh <i>et al.</i> , 2013	Variantes non pertinentes
32	Thomas <i>et al.</i> , 2011	Variante non pertinente
33	Van Kuilenburg <i>et al.</i> , 2010	Données incluses dans la méta-analyse de Meulendijks et ses collaborateurs [2015].
34	Yamaguchi <i>et al.</i> , 2001	Variantes non pertinentes
Ajustements thérapeutiques		
35	Bank <i>et al.</i> , 2018	Comparaison des recommandations du CPIC [Caudle <i>et al.</i> , 2013] et du DPWG [Henricks <i>et al.</i> , 2015].
36	Caudle <i>et al.</i> , 2013	Ces recommandations du CPIC ont été mises à jour en 2017 [Amstutz <i>et al.</i> , 2018].
37	Lunenburg <i>et al.</i> , 2016	Étude incluant 14 patients porteurs d'une variante consensuelle <i>DPYD</i> . Absence de comparaison entre groupes de traitement (dose réduite vs dose standard).
38	Magnani <i>et al.</i> , 2013	Présentation des résultats de toxicité pour 4 patients porteurs d'une variante <i>DPYD*2A</i> . Absence de comparaison entre groupes de traitement (dose réduite vs dose standard).
39	Sahu <i>et al.</i> , 2016	Évaluation de l'effet d'une réduction de dose chez 17 patients porteurs de variantes <i>DPYD</i> (<i>DPYD*2A</i> et autres variantes non pertinentes). Comparaison de la toxicité entre le cycle 1 (dose STD) et le cycle 2 (dose réduite) pour ces 17 patients.
40	Swen <i>et al.</i> , 2011	Ces recommandations du DPWG ont été mises à jour en 2015 [Henricks <i>et al.</i> , 2015].
41	Touleimat <i>et al.</i> , 2013	Étude de 11 cas de patients présentant une déficience en DPD (approche multiparamétrique; génotype <i>DPYD</i> non rapporté) ou toxicité importante avec ajustement thérapeutique sans comparaison avec l'administration d'une dose standard.
42	Van Kuilenburg <i>et al.</i> , 2012	Manque de clarté dans la présentation des données cliniques relatives à la toxicité et données manquantes.
Efficacité thérapeutique des doses ajustées		
43	Yang <i>et al.</i> , 2011	Données manquantes : les cas de déficience en DPD ne sont pas rapportés pour le groupe de référence. Les données d'efficacité et de toxicité pourraient être affectées par le nombre de cas dans chaque groupe.
Recherche prospective de variantes <i>DPYD</i>		
44	BCBSA, 2010	Une note indique que le rapport archivé peut contenir de l'information désuète.
45	Chung et Christianson, 2014	Revue narrative
46	Deenen et Meulendijks, 2017	Lettre à l'éditeur
47	Paez <i>et al.</i> , 2017	Lettre à l'éditeur
48	Quaranta et Thomas, 2017	Une mise à jour a été publiée par Lorient et ses collaborateurs [2018].

ANNEXE C

Tableau C1 Évaluation de la qualité des méta-analyses avec la liste de contrôle R-AMSTAR [Kung *et al.*, 2010]

ÉLÉMENTS	Terrazzino <i>et al.</i> , 2013	Meulendijks <i>et al.</i> , 2015
Un plan de recherche établi a priori est-il fourni (3 critères)?	3/4	3/4
La sélection des études et l'extraction des données ont-elles été confiées à au moins deux personnes (3 critères)?	1/4	3/4
La recherche documentaire était-elle exhaustive (5 critères)?	4/4	4/4
La nature de la publication (littérature grise, par exemple) était-elle un critère d'inclusion (4 critères)?	2/4	2/4
Une liste des études (incluses et exclues) est-elle fournie (4 critères)?	2/4	2/4
Les caractéristiques des études incluses sont-elles indiquées (3 critères)?	4/4	4/4
La qualité scientifique des <u>études incluses</u> a-t-elle été évaluée et consignée (4 critères)?	2/4	2/4
La qualité scientifique des études incluses dans la revue a-t-elle été utilisée adéquatement dans la formulation des conclusions (4 critères)?	2/4	2/4
Les méthodes utilisées pour combiner les résultats des études sont-elles appropriées (5 critères)?	4/4	4/4
La probabilité d'un biais de publication a-t-elle été évaluée (3 critères)?	4/4	4/4
Les conflits d'intérêts ont-ils été déclarés (3 critères)?	3/4	3/4
Score de qualité (définition arbitraire) : bonne : ≥ 75 % modérée : 50–74 % faible : 25–49 % très faible : ≤ 24 %	31/44 (70 %)	33/44 (75 %)

Tableau C2 Évaluation de la qualité des études primaires avec la liste de contrôle de Downs et Black [1998]

Caractéristiques des études		Validité clinique			Ajustements posologiques et toxicité			Efficacité thérapeutique des doses ajustées			Dépistage prospectif
		Boige 2016	Lee 2016	Toffoli 2015	Henricks 2018a	Deenen 2016	Deenen 2011	Henricks 2018b	Launay 2017	Launay 2016	Boisdron-Celle 2017
Présentation des résultats	1. L'hypothèse/le but/les objectifs de l'étude sont-ils clairement décrits?	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	2. Les résultats principaux à évaluer sont-ils clairement décrits dans l'introduction ou la section « méthode »?	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	3. Les caractéristiques des patients inclus dans l'étude sont-elles clairement décrites?	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	4. Les interventions d'intérêt sont-elles clairement décrites?	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0
	5. La distribution des principaux facteurs confusionnels pour chaque groupe de sujets à comparer est-elle clairement décrite? (2 points)	0	1	0	1	1	0	2	1	1	2
	6. Les principaux résultats de l'étude sont-ils clairement décrits?	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0
	7. L'étude fournit-elle des estimations de la variabilité aléatoire des données pour les résultats principaux?	1	1	1	1	1	1	1	0	0	0
	8. Tous les effets indésirables importants pouvant être une conséquence de l'intervention sont-ils rapportés?	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	9. Les caractéristiques des patients perdus de vue au suivi sont-elles décrites?	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0

Caractéristiques des études		Validité clinique			Ajustements posologiques et toxicité			Efficacité thérapeutique des doses ajustées			Dépistage prospectif
		Boige 2016	Lee 2016	Toffoli 2015	Henricks 2018a	Deenen 2016	Deenen 2011	Henricks 2018b	Launay 2017	Launay 2016	Boisdron-Celle 2017
	10. Les valeurs réelles de probabilité sont-elles rapportées (0,035 au lieu de < 0,05) pour les résultats principaux, sauf si la valeur de probabilité est < 0,001?	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Validité externe	11. Les sujets sollicités pour participer à l'étude sont-ils représentatifs de la population entière au sein de laquelle ils ont été recrutés?	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	12. Les sujets ayant accepté de participer à l'étude sont-ils représentatifs de la population entière au sein de laquelle ils ont été recrutés?	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	13. L'équipe, les lieux et les établissements où les patients étaient traités sont-ils représentatifs du traitement reçu par la majorité des patients?	1	1	0	1	1	1	0	0	0	0
Validité interne	14. A-t-on tenté d'effectuer l'intervention à l'insu des sujets? *	1	0	1	0	0	1	0	0	0	0
	15. A-t-on tenté d'attribuer les interventions à l'insu des investigateurs chargés de l'évaluation des résultats principaux? †	1	1	1	0	0	1	0	0	0	0
	16. Si des résultats de l'étude ont été obtenus à la suite du triturage des données « data dredging », est-ce clairement mentionné?	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1

Caractéristiques des études		Validité clinique			Ajustements posologiques et toxicité			Efficacité thérapeutique des doses ajustées			Dépistage prospectif
		Boige 2016	Lee 2016	Toffoli 2015	Henricks 2018a	Deenen 2016	Deenen 2011	Henricks 2018b	Launay 2017	Launay 2016	Boisdron-Celle 2017
	17. Dans les essais et les études de cohorte, les analyses sont-elles ajustées pour les différentes durées de suivi des patients, ou dans les études cas-témoins, la période entre l'intervention et l'issue est-elle la même pour les cas et les témoins?	1	1	1	0	0	0	1	0	0	0
	18. Les tests statistiques utilisés pour évaluer les résultats principaux sont-ils appropriés?	1	1	1	1	1	1	1	0	0	0
	19. La conformité à l'intervention était-elle fiable?	0	0	0	0	1	1	1	0	0	0
	20. Les mesures des résultats principaux sont-elles précises (valides et fiables)?	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Validité interne – Facteurs de confusion (biais de sélection)	21. Les patients des différents groupes d'intervention (essais et études de cohorte) ou les cas et témoins (études cas-témoins) sont-ils recrutés de la même population?	1	1	1	0	0	1	1	1	1	0
	22. Les patients des différents groupes d'intervention (essais et études de cohorte) ou les cas et témoins (études cas-témoins) sont-ils recrutés à la même période?	1	1	0	0	0	1	0	1	1	1
	23. Les sujets de l'étude sont-ils randomisés à un groupe d'intervention?	s.o.	s.o.	s.o.	0	0	s.o.	0	s.o.	s.o.	0

Caractéristiques des études		Validité clinique			Ajustements posologiques et toxicité			Efficacité thérapeutique des doses ajustées			Dépistage prospectif
		Boige 2016	Lee 2016	Toffoli 2015	Henricks 2018a	Deenen 2016	Deenen 2011	Henricks 2018b	Launay 2017	Launay 2016	Boisdron-Celle 2017
	24. L'allocation randomisée des sujets aux groupes d'intervention est-elle effectuée à l'insu des patients et de l'équipe de soins jusqu'à ce que le recrutement soit complet et irrévocable?	S.O.	S.O.	S.O.	0	0	S.O.	0	S.O.	S.O.	0
	25. Est-ce que les analyses des principaux résultats comprennent des ajustements adéquats des facteurs confusionnels?	1	1	1	0	0	0	1	0	0	0
	26. Les patients perdus de vue au suivi sont-ils considérés?	1	1	0	0	1	0	1	0	0	0
Puissance	27. La puissance de l'étude est-elle suffisante pour détecter un effet clinique important de sorte que la probabilité d'observer une différence due au hasard soit inférieure à 5 %?	1	0	0	1	1	0	0	0	0	1
Score total		21/26 (81 %)	20/26 (77 %)	16/26 (62 %)	14/28 (50 %)	16/28 (57 %)	17/26 (65 %)	18/28 (64 %)	12/26 (46 %)	12/26 (46 %)	11/28 (39 %)
Qualité bonne : ≥ 75 % modérée : 50-75 % faible : < 50 %		Bonne	Bonne	Modérée	Modérée	Modérée	Modérée	Modérée	Faible	Faible	Faible

s.o. : sans objet; 0 : non ou non spécifié; 1 : oui; 2 : oui (question 5 seulement).

* Le génotype *DPYD*/phénotype DPD/ajustement posologique était-il connu des patients au moment de l'évaluation de la toxicité/efficacité?

† Le génotype *DPYD*/phénotype DPD/ajustement posologique était-il connu des cliniciens au moment de l'évaluation de la toxicité/efficacité?

Tableau C3 Appréciation des études ayant évalué les coûts associés au génotypage prospectif d'allèles *DPYD*

RÉFÉRENCE	FORCES	LIMITES
Cortejoso <i>et al.</i> , 2016, Espagne	• L'objectif est clairement défini. • Les données sur les coûts proviennent des bases de données administratives d'Espagne. • Les composantes du coût relatif au processus de génotypage sont bien identifiées, quantifiées et valorisées.	• Étude rétrospective • Absence de comparaison avec un groupe non génotypé • Seuls les coûts directs sont inclus. • Un seul effet indésirable du traitement par fluoropyrimidines (neutropénie sévère) et un seul type de cancer (colorectal) sont considérés pour estimer l'impact du génotypage. • La perspective et l'horizon temporel des analyses ne sont pas clairement définis. • Les analyses de sensibilité n'ont pas été faites.
Deenen <i>et al.</i> , 2016, Pays-Bas	• Les objectifs (primaire et secondaire) sont clairement définis. • Les stratégies comparées (ajustements thérapeutiques basés sur le génotypage prospectif d'allèles <i>DPYD</i> vs dose standard) ont été bien définies. • Les paramètres du modèle de coûts ont été obtenus directement de l'étude et de la littérature. • Les données sur les coûts proviennent des bases de données administratives des Pays-Bas. • Les analyses de sensibilité ont été conduites.	• Le groupe de comparaison (c.1905+1G>A/dose standard) provient d'une cohorte historique issue de plusieurs études qui n'ont pas été conduites aux Pays-Bas (contextes probablement différents). • Seuls les coûts directs ont été considérés. • L'horizon temporel et la perspective d'analyse de coûts n'ont pas été bien précisés.
Toffoli <i>et al.</i> , 2018, Italie	• L'objectif est clairement défini. • L'étude tient compte de plusieurs effets indésirables des fluoropyrimidines. • L'identification des items de coûts reliés à la toxicité des fluoropyrimidines a été faite par un comité d'experts. • Les coûts proviennent de bases de données administratives italiennes. • L'horizon pour l'analyse des coûts a été spécifié (12 cycles de chimiothérapie).	• Étude de cohorte rétrospective avec génotypage rétrospectif d'allèles <i>DPYD</i> • Absence de comparaison avec un groupe non génotypé • Un seul type de cancer (colorectal) a été considéré. • Seuls les coûts directs sont inclus.

RÉFÉRENCE	FORCES	LIMITES
Henricks <i>et al.</i> , 2019, Pays-Bas	• Les stratégies comparées (ajustements thérapeutiques basés sur le génotypage prospectif de 4 allèles <i>DPYD</i> vs dose standard) ont été bien définies. • Les paramètres du modèle de coûts ont été obtenus directement de l'étude de Deenen [2016] et de la littérature. • Les données sur les coûts proviennent des bases de données administratives des Pays-Bas. • Les analyses de sensibilité (univariées et probabilistiques) ont été effectuées. •	• Le groupe de comparaison (c.1905+1G>A, c. 2846A>T, c.1679T>G et c.1236G>A /dose standard) provient d'une cohorte historique issue de plusieurs études qui n'ont pas été conduites aux Pays-Bas (contextes probablement différents). • Seuls les coûts directs ont été considérés. • L'horizon temporel, l'année de référence et la perspective d'analyse de coûts n'ont pas été bien précisés.

DPYD : dihydropyrimidine déshydrogénase.

ANNEXE D

Tableau D1 Évaluation globale du niveau de preuve scientifique

PARAMÈTRES	CRITÈRES D'APPRÉCIATION DE LA PREUVE (NIVEAU)			NIVEAU DE PREUVE
	QUALITÉ	COHÉRENCE	TRANSFÉRABILITÉ	
Validité clinique - variantes <i>DPYD</i>	c.2846A>T (2 MA / 2 ER) : modérée c.1679T>G (1 MA) : modérée c.1129-5923C>G (1 MA / 2 ER) : modérée Qualité méthodologique généralement bonne mais, comme la fréquence des variantes est peu élevée, le nombre de porteurs hétérozygotes inclus dans l'évaluation est faible.	c.2846A>T : élevée c.1679T>G : élevée La plupart des études sont cohérentes et l'incohérence peut être expliquée. c.1129-5923C>G : modérée L'incohérence reflète une véritable incertitude autour de la question clinique.	c.2846A>T : élevée c.1679T>G : élevée c.1129-5923C>G : élevée Population/approche étudiée similaire à celle ciblée	Élevé (c.2846A>T / c.1679T>G) Les critères ont obtenu une appréciation positive. Les évaluateurs ont un haut niveau de confiance que l'effet estimé soit comparable aux objectifs de l'intervention. Il est peu probable que la conclusion tirée des données scientifiques soit fortement affectée par les résultats d'études futures. Modéré (c.1129-5923C>G) La plupart des critères ont obtenu une appréciation positive. Les évaluateurs ont un niveau de confiance modéré que l'effet estimé soit comparable aux objectifs d'intervention. Il est possible que la conclusion tirée des données soit affectée par les résultats d'études futures.

PARAMÈTRES	CRITÈRES D'APPRÉCIATION DE LA PREUVE (NIVEAU)			NIVEAU DE PREUVE
	QUALITÉ	COHÉRENCE	TRANSFÉRABILITÉ	
Utilité clinique - ajustements thérapeutiques basés sur le génotype <i>DPYD</i>	c.1905+1G>A (2 EP / 1 ER) : faible c.2846A>T (1 EP / 1 ER) : faible c.1679T>G (1 EP) : très faible c.1129-5923C>G (1 EP) : faible Études de qualité méthodologique modérée dont les plans sont suffisamment appropriés pour répondre à la question. Le nombre de porteurs hétérozygotes est faible.	Très élevée Les résultats des 3 études sont cohérents (même groupe d'auteurs).	Élevée Population/approche étudiée similaire à celle ciblée	Modéré La plupart des critères ont obtenu une appréciation positive. Les évaluateurs ont un niveau de confiance modéré que l'effet estimé soit comparable aux objectifs d'intervention. Il est possible que la conclusion tirée des données soit affectée par les résultats d'études futures.
Efficacité thérapeutique - doses ajustées selon le génotype <i>DPYD</i>	Ajustements thérapeutiques selon le génotype <i>DPYD</i> (1 ER) / selon le phénotype DPD (2 EP) Très faible Études de faible qualité méthodologique dont les plans sont appropriés pour répondre à la question. Le nombre de patients est faible.	Très élevée Les résultats des 3 études sont cohérents (même groupe d'auteurs pour 2 des 3 études).	Génotype <i>DPYD</i> (population/approche étudiée similaire à celle ciblée) : élevée Phénotype DPD (approche étudiée différente de celle ciblée) : faible	Insatisfaisant Les données disponibles sont insuffisantes.
Utilité clinique - génotypage prospectif	Aucune donnée disponible pour le génotypage prospectif employé seul Dépistage prospectif de la déficience en DPD selon l'approche multiparamétrique (1 EP) : très faible Étude de faible qualité méthodologique dont le plan est suffisamment approprié pour répondre à la question. Le nombre de porteurs hétérozygotes est faible.	Non applicable 1 seule étude	Faible Approche étudiée différente de celle ciblée	Insatisfaisant Les données disponibles sont insuffisantes.

DPD/*DPYD* : dihydropyrimidine déshydrogénase protéine/gène; EP : étude prospective; ER : étude rétrospective; MA : méta-analyse.

ANNEXE E

Tableau E1 Caractéristiques des études ayant évalué l'association entre certaines variantes *DPYD* sélectionnées et la toxicité sévère

ÉTUDES	CANCER	ALLÈLE DPYD (n)	TRAITEMENTS	TOXICITÉ GRADE ≥ 3		
				TOXICITÉS ÉVALUÉES	PÉRIODE CONSIDÉRÉE	FRÉQUENCE
Études incluses dans l'analyse principale de la méta-analyse de Meulendijks et ses collaborateurs [2015]						
Morel <i>et al.</i> , 2006 Étude prospective n = 487	Colorectal Tête et cou Sein	c.2846A>T (10) c.1679T>G (1)	35 % de Gramont 20 % FOLFIRI 19 % FOLFOX 20 % 5-FU + platine 6 % FEC	Diarrhée, mucosite, neutropénie, thrombocytopénie, neurotoxicité centrale, cardiotoxicité, EPP	Cycles 1-2	9 %
Deenen <i>et al.</i> , 2011 Étude rétrospective (CAIRO2) n = 568	Colorectal métastatique	c.2846A>T (8) c.1236G>A (28)	CAPOX-bévacizumab (± cétuximab)	Toutes formes*	Durée complète du traitement	85 %
Jennings <i>et al.</i> , 2013 Étude rétrospective n = 253	Colorectal	c.2846A>T (2) c.1236G>A (10)	25 % 5-FU 12 % 5-FU + autre 23 % CAPÉ 40 % CAPÉ + autre	Symptômes GI, mucosite/stomatite, EPP, cardiotoxicité, neutropénie, anémie, thrombocytopénie, fonction hépatique anormale	12 premières semaines	17 %
Loganayagam <i>et al.</i> , 2013 Étude rétrospective n = 430	85 % colorectal 14 % autres GI 1 % inconnu	c.2846A>T (5) c.1679T>G (1) c.1236G>A (15)	36 % CAPOX 22 % FOLFOX 18 % CAPÉ 24 % CAPÉ ou 5-FU + autre	Neutropénie, mucosite, diarrhée	Cycles 1-4	24 %
Rosmarin <i>et al.</i> , 2014 Étude rétrospective (QUASAR2) n = 927	Colorectal stades II/III	c.2846A>T (11) c.1236G>A (43)	Adjuvant CAPÉ (± bévacizumab)	Diarrhée, nausée/vomissement, mucosite/stomatite, neutropénie, thrombocytopénie, EPP	Durée complète du traitement	32 %
Lee <i>et al.</i> , 2014 Étude rétrospective (NCCTG N0147)	Colorectal stade III	c.2846A>T (27) c.1679T>G (4)	Adjuvant 92 % FOLFOX 8 % FOLFIRI	Fatigue, anorexie, déshydratation, diarrhée, mucosite/stomatite,	Durée complète du traitement	33 %

n = 2 594			(± cétuximab)	nausée/vomissement, leucopénie, neutropénie, neutropénie fébrile, thrombocytopénie, douleur		
Froehlich <i>et al.</i> , 2015 Étude prospective n = 500	55 % colorectal 19 % gastro- œsophagien 26 % autre	c.2846A>T (3) c.1679T>G (2) c.1236G>A (23)	35 % FOLFOX, FOLFIRI ou FOLFOXIRI 20 % 5-FU 19 % 5-FU + platine 8 % CAPÉ 18 % CAPÉ ou 5-FU + autre	Leucopénie, thrombocytopénie, anémie, diarrhée, mucosite, nausée/vomissement, déshydratation, neutropénie fébrile, infection localisée, EPP, peau sèche, alopecie	Cycles 1-2	14 %
Meulendijks <i>et al.</i> , 2017a [†] Étude prospective n = 1 606	53 % colorectal 23 % sein 14 % gastrique ou gastro- œsophagien 10 % autre	c.2846A>T (19) c.1679T>G (3) c.1236G>A (58)	27 % CAPÉ + RT 26 % CAPÉ 24 % CAPÉ + platine 13 % CAPÉ + autre 10 % 5-FU	Neutropénie, leucopénie, thrombocytopénie, diarrhée, mucosite, EPP, cardiotoxicité	Cycle 1	n.d.
Études incluses dans l'analyse secondaire de la méta-analyse de Meulendijks et ses collaborateurs [2015]						
Van Kuilenburg <i>et al.</i> , 2010 Étude rétrospective n = 203	45 % gastro- œsophagien 35 % sein 19 % colorectal 1 % inconnu	c.1236G>A (9)	30 % PLF ± paclitaxel 21 % 5-FU 12 % OLF/FOLFOX 14 % CMF 19 % FEC 4 % autre	Neutropénie, thrombocytopénie, mucosite, diarrhée, nausée/vomissement, neurotoxicité, cardiotoxicité, alopecie, EPP	Cycles 1-3	s.o.
Schwab <i>et al.</i> , 2008 Étude prospective [‡] n = 683	Côlon Gastro-intestinal Sein Inconnu	c.1236G>A (27)	5-FU	Leucopénie, diarrhée, mucosite	Durée complète du traitement	16 %
Kleibl <i>et al.</i> , 2009 Étude rétrospective n = 124	73 % colorectal 12 % sein 4 % gastrique 10 % autre	c.1236G>A (4)	42 % 5-FU IVcont. ou CAPÉ 29 % 5-FU bolus 19 % FOLFOX 6 % FOLFIRI 5 % autre	Diarrhée, mucosite, vomissement, leucopénie, neutropénie, thrombocytopénie	Cycles 1-2	s.o.

Études incluses dans la méta-analyse de Terrazzino et ses collaborateurs [2013]						
Morel <i>et al.</i> , 2006 Étude prospective n = 487	Colorectal Tête et cou Sein	c.2846A>T (10)	35 % de Gramont 20 % FOLFIRI 19 % FOLFOX 20 % 5-FU + platine 6 % FEC	Diarrhée, mucosite, neutropénie, thrombocytopénie, neurotoxicité, cardiotoxicité, EPP	Cycles 1-2	9 %
Boisdron-Celle <i>et al.</i> , 2007 Étude prospective n = 236	Colorectal	c.2846A>T (8)	67 % LV5FU2 33 % FUFOL	Diarrhée, mucosite, neutropénie, thrombocytopénie, neurotoxicité centrale, cardiotoxicité, EPP	Cycles 1-2	6 %
Schwab <i>et al.</i> , 2008 Étude prospective n = 683	Côlon Gastro-intestinal Sein Inconnu	c.2846A>T (5)	5-FU	Leucopénie, diarrhée, mucosite	Durée complète du traitement	16 %
Kristensen <i>et al.</i> , 2010 Étude rétrospective n = 68	Colorectal Stades II-IV	c.2846A>T (1)	35 % 5-FU 40 % FOLFOX 25 % CAPÉ	Neutropénie, thrombocytopénie, diarrhée, nausée et vomissement, neurotoxicité, cardiotoxicité, alopecie, EPP	Cycles 1-2	13 %
Gross <i>et al.</i> , 2008 Étude rétrospective n = 181	35 % colorectal 45 % gastro- œsophagien 16 % sein 3 % non spécifié	c.2846A>T (1)	27 % PLF ± paclitaxel 18 % OLF/FOLFOX 17 % 5-FU + RT 10 % FEC 8 % CAPÉ ± oxaliplatine 4 % CMF 4 % FOLFIRI 4 % Mayo 9 % autre	Neutropénie, thrombocytopénie, mucosite, diarrhée, nausée et vomissement, neurotoxicité, cardiotoxicité, alopecie, EPP	Cycles 1-3	s.o.
Cellier <i>et al.</i> , 2011 Étude prospective n = 85	Rectal T3N0-2M0	c.2846A>T (1)	Tégafur-uracile + RT	Toutes formes	Durée complète du traitement	45 %
Deenen <i>et al.</i> , 2011 Étude rétrospective (CAIRO2) n = 568	Colorectal métastatique	c.2846A>T (8)	CAPOX-bévacizumab (± cétuximab)	Toutes formes	Durée complète du traitement	85 %

Autres études						
Lee <i>et al.</i> , 2016 Étude rétrospective (NCCTG N0147) n = 1 953	Côlon stade III	c.1236G>A (78)	Adjuvant FOLFOX (± cétuximab)	Fatigue, anorexie, déshydratation, diarrhée, mucosite/stomatite, nausée/vomissement, leucopénie, neutropénie, neutropénie fébrile, thrombocytopénie, douleur	Durée complète du traitement	33 %
Boige <i>et al.</i> , 2016 Étude rétrospective (PETACC-8) n = 1 545	Côlon stade III	c.2846A>T (21) c.1679T>G (4) [§] c.1236G>A (53)	Adjuvant FOLFOX4 (± cétuximab)	Toxicité globale GI et hématologique	Durée complète du traitement	50 %
Toffoli <i>et al.</i> , 2015 Étude rétrospective n = 603	Cancers solides	c.2846A>T (5) c.1679T>G (2) [§]	88 % thérapie combinée 40 % FOLFIRI 27 % CMF 25 % FOLFOX 6 % CAPOX 1 % FOLFOXIRI 1 % autre	Toutes formes	Cycles 1-3	16 %

CAPÉ : capécitabine; CAPOX : capécitabine et oxaliplatine; CMF : cyclophosphamide, méthotrexate et 5-fluorouracile; *DPYD* : dihydropyrimidine déshydrogénase; EPP : érythème palmo-plantaire; FEC : 5-fluorouracile, épirubicine et cyclophosphamide; FOLFIRI : acide folinique, 5-fluorouracile et irinotécan; FOLFOX : acide folinique, 5-fluorouracile et oxaliplatine; FOLFOXIRI : acide folinique, 5-fluorouracile, oxaliplatine et irinotécan; FUFOL : 5-fluorouracile et acide folinique; GI : gastro-intestinal; LV5FU2 : leucovorine (acide folinique) et 5-fluorouracile; n.d. : non déterminé; OLF : oxaliplatine, acide folinique et 5-fluorouracile; PLF : cisplatine, 5-fluorouracile et acide folinique; RT : radiothérapie; s.o. : sans objet; 5-FU : 5-fluorouracile.

* Pour la méta-analyse de Meulendijks, seules les toxicités suivantes ont été considérées : diarrhée, neutropénie, mucosite, EPP, nausée/vomissement.

† Les résultats de l'étude n'étaient pas publiés au moment de la méta-analyse en 2015.

‡ Étude considérée comme étant de type cas-témoins par les auteurs étant donné qu'une partie des patients ont été sélectionnés sur la base de la toxicité pour l'analyse de c.1236G>A; n = 472.

§ Nombre de patients jugé insuffisant pour la présente évaluation.

ANNEXE F

Tableau F1 Caractéristiques démographiques et cliniques des patients de l'étude de Deenen et ses collaborateurs [2016]

Caractéristiques	NON PORTEURS*	PORTEURS c.1905+1G>A	
	Génotypage prospectif n = 1 613	Génotypage prospectif n = 18	Génotypage rétrospectif n = 48
Homme; Femme	45 %; 55 %	39 %; 61 %	Cohorte historique 14 études (2004-2013)
Caucasien; Asiatique; Autre	96 %; 1 %; 3 %	94 %; 6 %; 0 %	
Âge médian, années (intervalle)	61 (21-93)	62 (44-76)	
Surface corporelle médiane, m ² (intervalle)	1,9 (1,1-2,7)	1,9 (1,7-2,2)	
Cancer (avancé; métastatique)	53 % colorectal (33 %; 20 %) 23 % sein (7 %; 16 %) 24 % autre	45 % colorectal (39 %; 6 %) 39 % sein (6 %; 33 %) 17 % autre	60 % colorectal 6 % sein 2 % tête et cou 31 % inconnu
Traitement	Dose standard 90 % capécitabine 10 % 5-FU	Dose ajustée 100 % capécitabine 0 % 5-FU	Dose standard 19 % capécitabine 79 % 5-FU 2 % tégafur

5-FU : 5-fluorouracile.

* Génotype de référence pour l'allèle testé. Cette cohorte inclut un certain nombre de patients porteurs d'autres variantes *DPYD* : c.2846A>T (n = 19), c.1679T>G (n = 3) et c.1129-5923C>G (n = 58) [Meulendijks *et al.*, 2017a].

Tableau F2 Caractéristiques démographiques et cliniques des patients de l'étude de Henricks et ses collaborateurs [2018a]

Caractéristiques	NON PORTEURS*	PORTEURS D'UNE VARIANTE <i>DPYD</i>			
	n = 1 018	1236G>A n = 51	2846A>T n = 17	1905+1G>A n = 16	1679T>G n = 1
Homme; Femme	54 %; 46 %	51 %; 49 %	65 %; 35 %	63 %; 38 %	100 %; 0 %
Origine ethnique caucasienne africaine asiatique autre	95 % 2 % 2 % 1 %	100 % 0 % 0 % 0 %	100 % 0 % 0 % 0 %	94 % 0 % 6 % 0 %	100 % 0 % 0 % 0 %
Âge médian, années (EIQ)	64 (56-71)	62 (52-71)	62 (53-72)	64 (58-70)	70
Surface corporelle médiane, m² (EIQ)	1,9 (1,8-2,1)	1,9 (1,7-2,1)	2,0 (1,7-2,1)	2,0 (1,5-2,5)	2,1
ECOG 0; 1; 2; n.s.	51 %; 40 %; 4 %; 5 %	51 %; 35 %; 6 %; 8 %	47 %; 53 %; 0 %; 0 %	25 %; 56 %; 6 %; 13 %	100 %; 0 %; 0 %; 0 %
Cancer colorectal sein gastrique autre	64 % 13 % 6 % 18 %	63 % 10 % 8 % 20 %	65 % 18 % 6 % 12 %	75 % 13 % 6 % 6 %	100 % 0 % 0 % 0 %
Traitement Capécitabine 5-FU	83 % 17 %	75 % 25 %	88 % 12 %	88 % 12 %	100 % 0 %

DPYD : dihydropyrimidine déshydrogénase, protéine/gène; ECOG : Eastern Cooperative Oncology Group; EIQ : écart interquartile; n.s. : non spécifié; 5-FU : 5-fluorouracile.

* Génotype de référence pour les allèles testés.

Tableau F3 Caractéristiques des consortiums selon Bank et ses collaborateurs [2018]

	<u>CPIC</u>	DPWG
Année de fondation	En 2009 par le Pharmacogenomics Research Network et la Pharmacogenomics Knowledgebase	En 2005 par le KNMP
Type d'adhésion	Par demande d'adhésion; pour les nouveaux membres avec un intérêt clinique en pharmacogénétique (n = 206 en mars 2017)	Par invitation (n = 14)
Composition	Multidisciplinaire	Multidisciplinaire
Objectifs	1) Aborder les obstacles à l'implantation des tests pharmacogénétiques dans la pratique clinique 2) Fournir des recommandations qui facilitent la conversion des résultats de tests génétiques en décisions thérapeutiques	1) Formuler des recommandations thérapeutiques basées sur la pharmacogénétique 2) Assister les prescripteurs et les pharmaciens en intégrant les recommandations dans les systèmes informatisés pour la prescription et la surveillance automatisée des traitements
Nombre de combinaisons gène/agent (avec recommandations thérapeutiques)	40 (40)	86 (47)
Fréquence des mises à jour	Au besoin; minimalement reconsidérée aux 2 ans	Au besoin; maximum 4 ans
Financement	National Institutes of Health	KNMP et Horizon 2020 (Projet 668353)

CPIC : Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium; DPWG : Dutch Pharmacogenetics Working Group;
 KNMP : Royal Dutch Pharmacists Association (Koninklijke Nederlandse Maatschappij ter bevordering der Pharmacie).

ANNEXE G

Tableau G1 Caractéristiques démographiques et cliniques des patients de l'étude de Henricks et ses collaborateurs [2018b]

Caractéristiques	NON PORTEURS n = 1 606	PORTEURS c.1905+1G>A n = 40
Homme; Femme	45 %; 55 %	35 %; 65 %
Origine ethnique caucasienne africaine asiatique autre	96 % 1 % 1 % 2 %	98 % 0 % 2 % 0 %
Âge médian, années (intervalle)	61,2 (20,8–88,8)	61,7 (33,8–90,8)
Surface corporelle médiane, m² (intervalle)	1,9 (1,1–2,7)	1,8 (1,5–2,2)
Cancer colorectal sein gastrique autre	53 % 23 % 14 % 10 %	32 % 38 % 5 % 25 %
Traitement Capécitabine 5-FU	90 % 10 %	95 % 5 %

5-FU : 5-fluorouracile.

ANNEXE H

Tableau H1 Caractéristiques des patients de l'étude de Boisdron-Celle et ses collaborateurs [2017]

Caractéristiques	A- Dépistage prospectif n = 718	B- Dépistage rétrospectif n = 398
Âge, années (intervalle)	64,9 (24-88)	63,7 (24-88)
Statut de performance 0/1/2/3/Inconnu	55,3 / 24,9 / 3,9 / 0,1 / 15,7 %	55,5 / 34,8 / 6,0 / 0,2 / 3,5 %
Tumeur primaire Côlon Jct rectosigmoïde Rectum Autre ou inconnu	66,3 % 11,1 % 20,6 % 2,0 %	63,1 % 19,6 % 16,8 % 1,5 %
Type de traitement Adjuvant Néoadjuvant Métastatique Régime LV5FU2 FUFOL FOLFIRI* FOLFOX† RT + 5-FU Autre	Dose selon le statut DPD 51,0 % 7,7 % 41,3 % 7,2 % 1,5 % 18,9 % 63,2 % 6,1 % 3,2 %	Dose standard 51,0 % 0,8 % 48,2 % 4,8 % 0 % 13,6 % 76,1 % 0 % 5,5 %

FOLFIRI : acide folinique, 5-fluorouracile et irinotécan; FOLFOX : acide folinique, 5-fluorouracile et oxaliplatine; FUFOL : 5-fluorouracile (bolus) et acide folinique, schéma mensuel sur 5 jours; LV5FU2 : leucovorine (acide folinique) et 5-fluorouracile (bolus suivi de IV continue), schéma bimensuel sur 2 jours; RT : radiothérapie; 5-FU : 5-fluorouracile.

* 15,7 % des patients du groupe prospectif et 10,3 % du groupe rétrospectif ont aussi reçu une thérapie ciblée.

† 7,0 % des patients du groupe prospectif et 14,1 % du groupe rétrospectif ont aussi reçu une thérapie ciblée.

*Institut national
d'excellence en santé
et en services sociaux*

Québec 

Siège social

2535, boulevard Laurier, 5^e étage
Québec (Québec) G1V 4M3
418 643-1339

Bureau de Montréal

2021, avenue Union, 12^e étage, bureau 1200
Montréal (Québec) H3A 2S9
514 873-2563

inesss.qc.ca

