

GÉNOTYPAGE DE LA MUTATION DPYD*2A DU GÈNE DE LA DIHYDROPYRIMIDINE DÉSHYDROGÉNASE (DPYD) PAR PCR EN TEMPS RÉEL (RÉFÉRENCE – 2016.02.001)

Avis d'évaluation

1 INFORMATION GÉNÉRALE

1.1 Demandeur : CHUM, Hôpital Notre-Dame

1.2 Date de transmission de l'avis au ministre : 20 décembre 2016

1.3 Date de publication de l'avis : 17 février 2017

Mise en garde

Le présent avis est fondé sur l'information déposée par le demandeur ainsi que sur une recherche documentaire complémentaire selon les données disponibles au moment de l'évaluation de l'analyse par l'INESSS.

Conflit d'intérêts

Le D^r Louis Gaboury n'a pas participé aux délibérations et s'est retiré au moment de formuler la recommandation.

Lecture externe et accompagnement scientifique

La lecture externe et l'accompagnement scientifique sont des mécanismes utilisés par l'INESSS pour assurer la qualité de ses travaux. Les lecteurs externes et les experts accompagnateurs valident les aspects méthodologiques de l'évaluation, de même que l'exactitude du contenu, en fonction de leur domaine d'expertise respectif.

Aux fins de validation du présent avis, les experts consultés sont :

- D^{re} Julie Lemieux, interniste et hémato-oncologue, CHU de Québec-Université Laval
- D^r Jamil Asselah, oncologue médical, CUSM, Hôpital Royal-Victoria
- D^r Félix Couture, interniste, hématologue et oncologue médical au CHU de Québec-Université Laval a été consulté afin d'obtenir des précisions sur les standards d'utilisation des fluoropyrimidines en oncologie.

2 ANALYSE ET TECHNIQUE ÉVALUÉE

2.1 Nom de l'analyse

Génotypage de la mutation *DPYD**2A du gène de la dihydropyrimidine déshydrogénase (*DPYD*) par PCR en temps réel

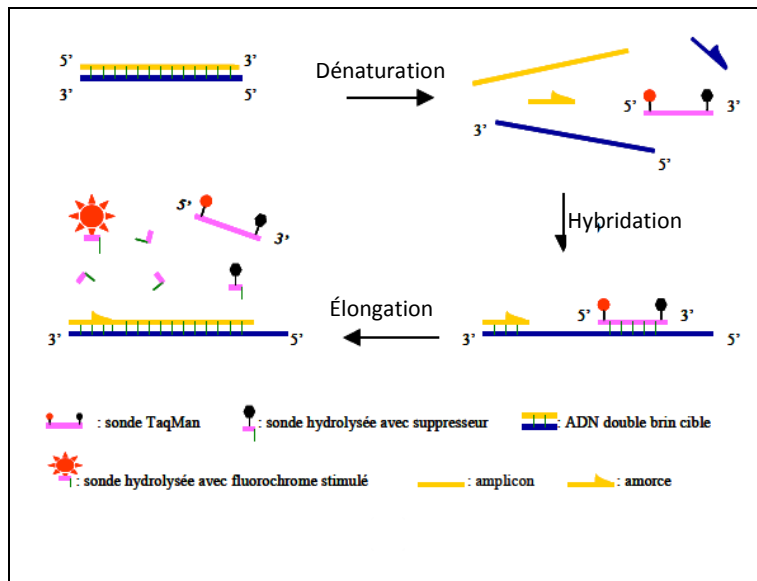
2.2 Description brève de l'analyse et précisions techniques et cliniques

L'analyse vise à déterminer la présence de la mutation *DPYD**2A, à transmission autosomique dominante, dans l'ADN génomique extrait d'un échantillon de sang du patient atteint de cancer.

Cette mutation consiste en la substitution d'un nucléotide, causant la délétion complète de l'exon 14, lors de l'épissage de l'ARN pré-messager du gène *DPYD*. La détection qualitative de cette mutation s'effectue par une réaction en chaîne par polymérase en temps réel, à l'aide d'une sonde TaqMan^{MC}, qui est spécifique à la mutation ponctuelle *DPYD**2A.

La PCR en temps réel repose sur la détection et la quantification d'un émetteur fluorescent pendant le processus d'amplification. Le demandeur utilise pour ce faire une sonde TaqMan^{MC} spécifique à la mutation analysée. La technologie TaqMan^{MC} est basée sur l'activité 5'-exonucléase de la Taq polymérase (Figure 1). La sonde contient deux fluorochromes, dont un émetteur et un suppresseur. Lorsqu'ils sont à proximité l'un de l'autre, le fluorochrome émetteur transfère son énergie au fluorochrome suppresseur, qui dissipe cette énergie sous forme de chaleur plutôt que d'émettre la fluorescence. Étant donné que l'activité 5'-exonucléase de la Taq polymérase est spécifique à l'ADN double-brin, les sondes libres en solution demeurent intactes et n'émettent aucune fluorescence. Lors de l'étape d'hybridation de la PCR, la sonde et les amorces se fixent à leurs séquences complémentaires respectives. Lors de l'étape d'élongation subséquente, la Taq polymérase synthétise le nouveau brin d'ADN à partir de l'amorce jusqu'à ce qu'elle rencontre la sonde hybridée qu'elle hydrolyse sur son passage. Le fluorochrome est ainsi libéré de l'environnement du suppresseur, ce qui permet l'émission de la fluorescence. L'augmentation de la fluorescence est directement proportionnelle à la quantité d'amplicons produits pendant la réaction [Poitras et Houde, 2002].

Figure 1 Principe de la technologie TaqMan^{MC} lors d'une PCR en temps réel



Source : adaptée de Poitras et Houde, 2002.

2.3 Modalités d'administration du test

Le sang est prélevé dans des tubes EDTA et acheminé au laboratoire de biologie moléculaire d'hémato-oncologie à l'hôpital Notre-Dame du CHUM, afin d'en effectuer l'analyse.

2.4 Société ou concepteur

Trousse commerciale TaqMan^{MC} SNP Genotyping Assays de ThermoFisher Scientific

2.5 Statut d'homologation (Santé Canada, FDA)

Cette trousse n'est pas homologuée, ni par Santé Canada ni par la FDA

2.6 Valeur pondérée : 18,30

3 CONTEXTE

3.1 Patients ciblés

Les patients ciblés par cette analyse sont ceux atteints des cancers digestifs, du sein, de la tête et du cou, et qui sont susceptibles de recevoir un traitement à base de fluoropyrimidines.

3.2 Description de la maladie visée

Les fluoropyrimidines sont utilisées dans le traitement de tumeurs cancéreuses solides, pouvant affecter le sein, le système digestif ou la sphère ORL [Boisdron-Celle *et al.*, 2010]. Il est estimé que 10 % à 40 % des patients qui reçoivent une chimiothérapie incluant le 5-fluoro-uracile (5-FU) présentent des toxicités aiguës (grades 3-4) [BCBS, 2009; Lévy *et al.*, 1998]. Toutefois, certaines de ces toxicités aiguës sont associées à un déficit constitutionnel de la dihydropyrimidine déshydrogénase (DPD). La DPD est responsable du catabolisme de plus de 80 % des fluoropyrimidines administrées sous forme de 5-FU lors d'un traitement

[Heggie *et al.*, 1987]. De ce fait, un déficit en DPD induit chez le patient une incapacité à totalement métaboliser les fluoropyrimidines, dont l'accumulation dans l'organisme peut mener à des intoxications graves et même au décès du patient. À ce jour, près de 40 mutations ponctuelles dans le gène de la DPD (*DPYD*) ont été repérées. Certaines de ces mutations sont silencieuses, et une quinzaine d'entre elles affectent l'activité enzymatique de la DPD ou la rendent non fonctionnelle [Boisdron-Celle *et al.*, 2010]. Trois de ces mutations sont consensuelles à cause de leur capacité démontrée à altérer la fonction de l'enzyme : *DPYD*2A* (*DPYD* IVS14+1G; c.1905+1G>A), p.D949V (c.2846A >T), *DPYD*13* (p.I560S) [Caudle *et al.*, 2013]. Les caractères phénotypiques de ces mutations sont l'altération partielle de la DPD chez les porteurs hétérozygotes, ou son altération complète chez les porteurs homozygotes, à l'origine des toxicités aiguës consécutives aux traitements à base de fluoropyrimidines.

En outre, la mutation *DPYD*2A* demeure la mieux caractérisée [Wei *et al.*, 1998]. La fréquence des porteurs hétérozygotes de l'allèle *DPYD*2A* varie de 3 % à 5 %, tandis qu'elle est de 0,2 % pour les porteurs homozygotes. L'allèle *DPYD*2A* est principalement détecté chez la population caucasienne, tandis qu'une nouvelle variante Y186C est détectée chez 26 % de la population afro-américaine [Caudle *et al.*, 2013]. De plus, les variantes *DPYD*9A*, *DPYD*5* et *DPYD*6* ont été rapportées au sein des populations chinoises et coréennes [Leung et Chan, 2015]. Toutefois, plusieurs études ont démontré que près de 50 % des porteurs hétérozygotes d'un allèle affectant le fonctionnement de la DPD ne développaient pas nécessairement des toxicités aiguës aux fluoropyrimidines [Caudle *et al.*, 2013]. La variante *DPYD*2A* est retrouvée dans 40 % à 50 % des patients qui développent des toxicités lors d'un traitement à base de fluoropyrimidines [Khushman *et al.*, 2016].

3.3 Nombre prévu d'analyses et de patients visés

Le demandeur estime le nombre de tests à 20 par semaine et à 1 000 par année pour le Québec.

3.4 Spécialités médicales concernées

Oncologie

3.5 Brève description de la situation actuelle

Selon les experts consultés, les fluoropyrimidines, sous la forme 5-FU, sont administrées par voie intraveineuse chez près de 80 % des patients atteints d'une tumeur gastro-intestinale qui nécessitent une chimiothérapie. La capécitabine¹, administrée par voie orale, est utilisée dans les cas de cancer du sein; 15 à 20 % des patientes recevront cette chimiothérapie au cours de leur traitement, et dans les tumeurs gastro-intestinales. La capécitabine est aussi utilisée per radiothérapie en cancer du rectum. Les médicaments anticancéreux sont en grande majorité administrés sur la base de la surface corporelle ou de quelques examens biologiques tels que la formule sanguine complète (FSC) et le bilan rénal [Boisdron-Celle *et al.*, 2010].

En 2011, l'Institut national de santé publique du Québec (INSPQ) a publié un bulletin d'information toxicologique dans lequel la toxicité au 5-FU est attribuée aux causes accidentelles : le dosage excessif du produit ou son administration à un débit plus élevé que requis. Ce document recommande l'utilisation du triacétate d'uridine comme antidote pour

¹ Xeloda^{MC} de la compagnie Hoffmann-La Roche Limitée.

le traitement des cas d'intoxication au 5-FU [Laliberté, 2011]. Les monographies des produits 5-FU et capécitabine publiées par Santé Canada font mention du risque de toxicités aiguës pour les cas de déficit en DPD sans toutefois en recommander le dépistage systématique.

À l'échelle internationale, plusieurs compagnies et laboratoires d'analyses médicales offrent respectivement une trousse commerciale de détection de la mutation *DPYD*2A* ou le test de génotypage du *DPYD*2A*. Les informations recueillies sur leurs produits sont rapportées dans le tableau en annexe A.

3.6 Données médico-administratives

À ce jour, l'analyse proposée n'est pas inscrite au *Répertoire québécois et système de mesure des procédures de biologie médicale*. Les analyses concernant le génotypage de *DPYD* réalisées hors Québec sont présentées au tableau 1. Le faible nombre d'analyses effectuées hors Québec serait, selon le demandeur, dû au fait qu'elles soient réalisées post-hoc et non pas avant l'administration des fluoropyrimidines.

Tableau 1 Analyses effectuées hors Québec

ANNÉES	NOMBRE D'ANALYSES	COÛT TOTAL (\$)	LABORATOIRES
2013 – 2014	3	2 059	2 analyses : Mayo Medical Laboratories 1 analyse : Prevention Genetics LLC
2014 - 2015	2	634	2 analyses : Mayo Medical Laboratories

3.7 Brève description des avantages allégués de l'analyse proposée

Le demandeur soutient l'introduction de ce test en amont du traitement à base de fluoropyrimidines pour être en mesure de discriminer les patients susceptibles de développer des toxicités aiguës. Introduire cette analyse chez les patients impliquerait :

- une réduction de la dose de fluoropyrimidines administrée aux porteurs du *DPYD*2A*;
- une baisse des coûts engendrés par la prise en charge des patients aux prises avec des toxicités aiguës suivant l'administration de fluoropyrimidines sans avoir été testés au préalable.

3.8 Assurance qualité

Le demandeur prévoit participer à des contrôles de qualité externes auprès du College of American Pathologists (CAP) qui a ajouté le test de génotypage de plusieurs variantes du gène *DPYD*, à sa liste d'analyses disponibles [CAP, 2016]. Le demandeur prévoit également d'effectuer un contrôle de la qualité auprès de la North American Specialized Coagulation Laboratory Association (NASCOLA).

3.9 Remplacement d'un autre test

Cette analyse ne remplace aucun test déjà inscrit au *Répertoire québécois et système de mesure des procédures de biologie médicale*.

4 DONNÉES PROBANTES

Au total, cinq articles ont été retenus pour la présentation des données probantes :

- Une méta-analyse réalisée à partir de 13 études visant à démontrer l'association entre la présence de l'allèle *DPYD*2A* et le risque accru de toxicités aiguës aux fluoropyrimidines [Terrazzino *et al.*, 2013];
- Deux études primaires visant à étayer la valeur thérapeutique du génotypage de *DPYD*2A* [Deenen *et al.*, 2016; Lee et Diasio, 2014];
- Deux études primaires visant à démontrer la validité analytique du génotypage de *DPYD*2A* par PCR en temps réel [Deenen *et al.*, 2011; Bosch *et al.*, 2007].

4.1 Valeur diagnostique

Aucune étude n'a été retenue puisque la présence de l'allèle *DPYD*2A* n'a pas pour objectif d'établir ou préciser un diagnostic.

4.2 Valeur pronostique

4.2.1 Évaluation du risque de toxicité associé à la présence de la mutation *DPYD*2A*

La méta-analyse effectuée par Terrazzino et ses collaborateurs [2013] repose sur 15 études primaires publiées entre 2004 et 2011 et réalisées chez des patients atteints de cancer et traités avec des fluoropyrimidines. Les patients admis à l'étude étaient atteints des cancers du système gastro-intestinal, de la tête, du cou, du sein et pour la plupart du cancer colorectal. Les études devaient rapporter l'incidence de toxicités générales de grades ≥ 3 en fonction de la présence ou de l'absence des allèles *DPYD*2A* et 2846A>T. Dix des 15 études ont été réalisées prospectivement. Le nombre de patients par étude variait entre 50 et 750 et la moitié de celles-ci (8) comportait moins de 200 patients.

Sur un total de 4 094 patients analysés, 60 patients (1,46 %) étaient porteurs de l'allèle *DPYD*2A*. Treize études ont présenté des données de toxicité en lien avec la présence de l'allèle *DPYD*2A* pour un total de 3 499 patients majoritairement d'origine caucasienne (tableau 2). Parmi les 57 porteurs de l'allèle *DPYD*2A*, 39 (68,4 %) ont expérimenté une toxicité générale grades ≥ 3 comparativement à 38,7 % (1 331/3 442) pour les non porteurs (Rapport de cote – RC : 5,4 (IC 95 % : 2,8 – 10,5); $p < 0,001$).

Les auteurs ont réalisé des analyses de sous-groupes en fonction des types de toxicité grades ≥ 3 , ce qui a permis une meilleure distinction de leur association à *DPYD*2A*. Les résultats obtenus au bout de la méta-analyse mettent en évidence l'existence chez les porteurs d'un risque élevé de toxicité hématologique grades ≥ 3 (RC : 15,77 ; IC95 % : 6,36 à 39,06), de diarrhée grades ≥ 3 (RC : 5,54 ; IC95 % : 2,31 à 13,29 ; $p < 0,001$) et de mucite grades ≥ 3 (RC : 7,48 ; IC95 % : 3,03 à 18,47 ; $p < 0,001$).

En vue de confirmer la robustesse des résultats obtenus, quatre analyses de sensibilité ont été menées. La sensibilité était testée sur les critères d'inclusion tels que : études prospectives, la bonne qualité des études, études portant au moins sur 200 sujets ou études utilisant des régimes de traitement à base de 5-FU. Toutes les analyses de sensibilité n'ont pas apporté de changement majeur dans les rapports des cotes calculés. La sensibilité du génotypage de *DPYD*2A* en vue de prédire la toxicité générale grades ≥ 3 s'élevait à 5,2 % (IC95 % : 3,0 à 8,9), avec une spécificité de 99,2 % (IC95 % : 98,8 à 99,4) pour la mutation *DPYD*2A* et dans chaque catégorie de toxicité de grades ≥ 3 . Les auteurs concluent que :

- La validité clinique de la mutation *DPYD*2A* comme facteur de risque pour le développement des toxicités aiguës consécutives à un traitement à base de fluoropyrimidines.
- Que les porteurs du *DPYD*2A* présentent un risque plus élevé de développer une toxicité hématologique grades ≥ 3 . Ce risque est toutefois réduit pour une mucite grades ≥ 3 ou une diarrhée grades ≥ 3 .
- La prévalence de la mutation *DPYD*2A* est plus grande dans les cohortes pour lesquelles une faible incidence d'effets indésirables est observée. Selon les auteurs, cette observation nécessiterait que d'autres études prospectives sur la détection du *DPYD*2A* soient menées [Terrazzino *et al.*, 2013].

Tableau 2 Synthèse de la méta-analyse pour évaluer la corrélation entre la mutation *DPYD2A et les toxicités graves aux fluoropyrimidines.**

PARAMÈTRE D'EFFICACITÉ « OUTCOME »	ÉTUDE (N)	PATIENTS (N)	RC (IC 95 %)	P	HÉTÉROGÉNÉITÉ			SENSIBILITÉ % (IC 95 %)	P (Q-TEST)	SPÉCIFICITÉ % (IC 95 %)	P (Q-TEST)
					Q	P (Q TEST)	I ² %				
DPYD*2A et toxicité générale de grades 3 à 4											
Total d'études	13	3499	5,42 (2,79-10,52)	<0,001	13,81	0,31	13	5,2 (3,0-8,9)	<0,001	99,2 (98,8-99,4)	0,908
Études prospectives	9	2559	5,87 (2,42-14,22)	<0,001	12,36	0,14	35	5,9 (2,9-11,9)	0,003	99,0 (98,5-99,4)	0,966
Étude de haute qualité	7	2932	5,57 (2,14-14,48)	<0,001	10,48	0,11	43	4,5 (2,0-9,8)	<0,001	99,1 (98,8-99,4)	0,846
Échantillonnage ≥ 200 patients	5	2723	5,62 (1,69-18,73)	0,005	10,40	0,03	62	4,0 (1,4-11,7)	<0,001	99,2 (98,8-99,5)	0,657
Chimiothérapie basée sur 5-FU	5	2229	7,24 (2,06-25,40)	0,002	10,92	0,03	63	6,6 (2,2-18,2)	<0,001	99,1 (98,5-99,4)	0,844
5-FU seul	3	1324	4,81 (1,01-22,93)	0,049	4,57	0,10	56	4,3 (1,2-14,7)	0,028	99,0 (98,2-99,5)	0,514
Pourcentage des cas de toxicité											
≥40 %	6	1757	2,42 (0,88-6,61)	0,085	3,13	0,68	0	3,2 (1,5-6,7)	0,005	99,2 (98,8-99,5)	0,707
≤40 %	7	1742	8,31 (3,63-19,06)	<0,001	6,95	0,32	14	9,0 (5,7-13,9)	0,524	99,0 (98,4-99,4)	0,836
DPYD*2A et toxicité hématologique de grades 3 à 4											
Toutes les études	7	1554	15,77 (6,36-39,06)	<0,001	5,04	0,54	0	13,0 (6,6-24,1)	0,197	99,3 (98,6-99,7)	0,150
DPYD*2A et diarrhée de grades 3 à 4											
Toutes les études	6	1526	5,54 (2,31-13,29)	0,001	1,51	0,91	0	5,6 (3,2-9,7)	0,619	99,1 (98,4-99,5)	0,481
DPYD*2A et mucosite de grades 3 à 4											
Toutes les études	5	1015	7,48 (3,03-18,47)	<0,001	0,92	0,93	0	11,5 (6,2-20,5)	0,771	99,4 (96,9-99,2)	0,984

Abréviations : IC : intervalle de confiance; N : nombre; p : Valeur p; Q : test Q où Q = Écart/Étendue; RC : rapport des cotes

4.3 Valeur thérapeutique

4.3.1 Les résultats du génotypage de *DPYD*2A* et leur portée sur le dosage du traitement à base de fluoropyrimidines

▪ Étude de Deenen et ses collaborateurs [2016]

Deenen et ses collaborateurs ont mené une étude sur la période de mai 2007 à octobre 2011 auprès de 2 038 patients atteints de cancer et traités à base de fluoropyrimidines. Ces derniers furent traités à 90 % à la capécitabine et 10 % au 5-FU. L'objectif de l'étude était l'évaluation de la faisabilité, et celle de l'innocuité d'un traitement orienté par un test de génotypage de *DPYD*2A*. Au total, 22 patients (1,1 %) étaient des porteurs hétérozygotes de la mutation *DPYD*2A*, aucun porteur homozygote n'a été détecté. Des 22 porteurs hétérozygotes, 18 (82 %) avaient été initialement traités avec des doses ajustées de capécitabine. Quatre de ces patients n'avaient pas reçu de traitement à base de fluoropyrimidines; chez une patiente, âgée de 79 ans, le chercheur a opté pour une réduction de 100 % de la dose de traitement. Un patient a reçu un traitement autre que les fluoropyrimidines, et les deux derniers patients sont décédés avant le début du traitement. Le traitement établi sur la base d'un dosage guidé par la présence démontrée de l'allèle *DPYD*2A*, a résulté en 2 patients (11 %) sans toxicité, 11 patients (61 %) avec des toxicités de grades 1-2 et 5 patients (28 %) avec des toxicités maximales de grade 3. Les effets toxiques étaient de courte durée et bien contrôlés à l'aide des procédures de soins standards. L'incidence de toxicité grades ≥ 3 était de 28 % (IC 95 % : 10 % à 53 %) dans la cohorte prospective avec génotypage.

Cette cohorte prospective a été opposée à une cohorte de 3 974 patients n'ayant pas été soumis au génotypage avant l'administration de fluoropyrimidines (cohorte historique). Cette cohorte comptait 51 porteurs (1,3 %) de l'allèle *DPYD*2A* identifiés rétrospectivement, desquels 48 ont reçu des fluoropyrimidines à la dose conventionnelle de 100 %. Au sein de cette cohorte, on trouvait un plus grand nombre de patients ayant reçu du 5-FU comparativement à ceux qui avaient un régime de traitement incluant la capécitabine.

- Au sein de la cohorte historique sans génotypage, 5 décès avaient été rapportés (10 %), tandis que la cohorte prospective et soumise à un test de génotypage n'avait aucun cas de décès rapporté (0 %). Tous les décès ont été associés au traitement (tableau 3).
- L'incidence de toxicité grades ≥ 3 est passée de 28 % (IC 95 % : 10 % à 53 %) dans la cohorte prospective avec génotypage, à 73 % (IC 95 % : 58 % à 85 %) dans la cohorte historique sans génotypage (tableau 3).

Tableau 3 Corrélation entre la toxicité et l'ajustement de la posologie des patients porteurs de l'allèle *DPYD2A**

PARAMÈTRES D'ÉVALUATION	TRAITEMENT AJUSTÉ AU GÉNOTYPE <i>DPYD</i> *2A (N = 22)			DOSE STANDARD DE TRAITEMENT SANS GÉNOTYPAGE (N = 51)			VALEUR p
	(N)	(%)	IC 95 %	(N)	(%)	IC 95 %	
Toxicité hématologique grades ≥ 3	3	17	4 à 41	27	66	49 à 80	< 0,001
Toxicité gastro-intestinale grades ≥ 3	2	11	1 à 35	23	56	40 à 72	0,001
Toxicité générale grades ≥ 3	5	28	10 à 53	35	73	58 à 85	< 0,001
Décès	0	0	0 à 19	5	10	3 à 23	0,19

Toutefois, une analyse comparant les porteurs hétérozygotes de l'allèle *DPYD**2A et les non porteurs suggère qu'une réduction de dose de 50 % de 5-FU chez le patient demeure suffisante pour cibler une réponse au traitement. Les auteurs appuient cette conclusion par le fait que des toxicités surviennent même à doses réduites et que leur incidence est comparable à celle des patients non porteurs traités avec une dose conventionnelle (tableau 4).

Tableau 4 Effets indésirables chez les porteurs de *DPYD2A soumis au génotypage avec un traitement ajusté et chez les patients porteurs du génotype sauvage et traités avec la dose conventionnelle de fluoropyrimidines**

	PATIENTS AU GÉNOTYPE SAUVAGE DU <i>DPYD</i> (N = 1 613)		PATIENTS PORTEURS DE <i>DPYD</i> *2A [†] (N = 18)		VALEUR p
	(N)	(%)	(N)	(%)	
Effets indésirables					
Toxicité hématologique grades 1-2	562	35	3	17	0,11
grades ≥ 3	159	10	3	17	0,34
Diarrhées grades 1-2	474	29	8	44	0,16
grades ≥ 3	133	8	1	6	0,68
Syndrome mains et pieds grades 1-2	445	28	8	44	0,11
grades ≥ 3	86	5	2	11	0,28
Toutes toxicités grades 1-2	871	54	11	61	0,55
grades ≥ 3	373	23	5	28	0,64

[†] : Chez ces patients, la dose de traitement aux fluoropyrimidines a été ajustée en fonction des résultats du test de génotypage.

- Sur la base des données pharmacocinétiques de cette étude, les auteurs concluent que les patients avec une déficience en DPD causée par la présence de la mutation *DPYD*2A* sont exposés à l'équivalent du double de la dose conventionnelle de 5-FU généralement utilisée pour les patients de génotype sauvage. Cette observation met en évidence la nécessité d'une réduction de 50 % de la dose de traitement chez les patients porteurs de tout allèle qui affecte l'activité de la DPD.
- Deenen et ses collaborateurs ont relevé la limite de la sensibilité du test de génotypage du *DPYD*2A*. Cet allèle a été rapporté chez 25 % des patients présentant des déficits en DPD. Étant donné que 3 % à 5 % de la population a une déficience en DPD, les auteurs recommandent d'accroître la sensibilité de l'analyse proposée en testant simultanément d'autres mutations de *DPYD*, telles que *2846A>T*, *1679T>G* ou *1236 G>A*, ou d'opter pour une approche d'analyse de phénotype. À ce propos, une étude clinique menée sur 2 000 nouveaux patients, portant sur le génotypage du *DPYD*2A* et autres allèles, est actuellement en cours. [Deenen *et al.*, 2016]

▪ Étude de Lee et ses collaborateurs [2014]

L'étude randomisée de phase 3 de Lee et ses collaborateurs [2014] a été menée auprès de 2 886 patients atteints de cancer du côlon. Le but de cette étude était d'évaluer l'effet de chacune des trois variantes du gène *DPYD* (*DPYD*2A*, *D949V* ou *2846A>T*, *I560S* ou *DPYD*13*) sur le risque de toxicités aiguës consécutives aux régimes de traitement à base de fluoropyrimidines.

L'analyse du génotype par séquençage a montré que 27 (0,94 %), 4 (1,1 %) et 32 patients (1,1 %) portaient respectivement les mutations *DPYD*2A*, *DPYD*13* et *2846A>T*, tous à l'état d'hétérozygotes. Un patient a été rapporté porteur hétérozygote des deux allèles *DPYD*2A* et *2846A>T*. Six patients n'ont pas obtenu de génotype pour *DPYD*2A* et *2846A>T*, à cause d'une erreur d'amplification pendant la réaction de polymérase en chaîne.

Les données sur les effets indésirables de grade 3 et plus ont été recueillies auprès de 2 594 patients. Des 25 patients porteurs du *DPYD*2A*, 22 (88 %) présentaient des toxicités grades ≥ 3 , tandis que deux des quatre patients porteurs de la mutation *DPYD*13* (50 %) et 22 des 27 patients porteurs de la mutation *2846A>T* avaient développé des toxicités grades ≥ 3 [Lee et Diasio, 2014].

Une association significative entre la présence des mutations du *DPYD* et l'incidence de toxicités aiguës a été rapportée pour l'allèle *DPYD*2A* (RC = 15,21 (IC95 % : 4,54 - 50,96); $p < 0,001$) ainsi que pour l'allèle *2846A>T* (RC = 9,10 (IC95 % : (3,43 - 24,10); $p < 0,001$). L'incidence de nausées et de vomissements ($p = 0,007$) ou de neutropénie ($p < 0,001$) était particulièrement associée à la présence de *DPYD*2A*. Par contre, les cas aigus de déshydratation ($p = 0,02$), de diarrhée ($p = 0,003$), de leucopénie ($p = 0,002$), de neutropénie ($p < 0,001$) et de thrombocytopénie ($p < 0,001$) étaient davantage liés à la présence de la mutation *2846A>T*. Aucune association significative n'a été démontrée entre les effets indésirables aigus et la mutation *DPYD*13*.

Les patients porteurs de l'allèle *DPYD*2A* avaient une propension plus élevée à ne pas compléter les 12 cycles de traitement comparativement aux patients non porteurs (56 % contre 74 %; $p = 0,04$). Parmi les 25 patients porteurs de *DPYD*2A*, la médiane du nombre de

cycles de traitement administrés était de 8 (entre 1 et 11 cycles). La majorité des patients (80 %) ont obtenu au moins une modification de la dose de traitement. Par ailleurs, trois patients (11 %) étaient porteurs du *DPYD**2A sans manifestation de toxicité aiguë. La dose de traitement a été modifiée chez l'un de ces trois patients alors que les deux autres ont reçu 12 cycles du traitement.

De plus, une analyse restreinte aux patients d'origine caucasienne, au genre, ou au traitement rapporte une association considérable entre les allèles *DPYD**2A et 2846A>T et la toxicité de grades ≥ 3 au 5-FU. L'ampleur des effets indésirables étaient plus élevée chez les porteurs de *DPYD**2A de sexe masculin, comparativement à ceux de sexe féminin, se traduisant respectivement par un rapport des cotes de 20,96 et 9,74.

La prédiction d'une association entre la toxicité de grades ≥ 3 au 5-FU et la présence des allèles *DPYD**2A, 2846 A>T et *DPYD**13 présente les paramètres de performance suivants : sensibilité (5,3 %), spécificité (99,4 %), valeur prédictive positive (81,8 %) et valeur prédictive négative (68,0 %).

- Les auteurs concluent qu'il existe une association entre la présence des mutations *DPYD**2A et 2846 A>T et une augmentation de l'incidence des toxicités de grades ≥ 3 chez les patients qui reçoivent une chimiothérapie à base de 5-FU [Lee *et al.*, 2014].

4.4 Validité analytique

- **Étude de Bosch et ses collaborateurs [2007]**

Dans une étude réalisée auprès de 165 individus (65 patients et 100 personnes en bonne santé), Bosch et ses collaborateurs ont développé une analyse de PCR en temps réel à haut débit afin d'effectuer le génotypage de *DPYD**2A. Les résultats obtenus à partir de cette méthode étaient entièrement identiques à ceux générés au moyen du séquençage de l'ADN des individus. La fréquence de l'allèle de 1 % a été rapportée chez les individus en bonne santé, tandis qu'elle était de 4,6 % chez les patients. Les auteurs concluent que cette méthode est adéquate pour des analyses à haute échelle, et peut servir à détecter les patients porteurs de l'allèle *DPYD**2A sélectionnés pour un traitement à base de fluoropyrimidines.

- **Étude de Deenen et ses collaborateurs [2011]**

Une étude rétrospective effectuée par Deenen et ses collaborateurs [2011] a porté sur 568 patients en stade avancé d'un cancer colorectal et ayant reçu un traitement à base de capécitabine. Le but de cette étude était de démontrer la corrélation entre la présence de huit variantes du gène *DPYD* parmi lesquelles *DPYD**2A, et l'apparition d'effets indésirables graves liés à l'administration de la capécitabine chez les patients. Le génotypage des variantes du gène *DPYD* a été effectué sur les échantillons d'ADN prélevés du sang des patients et analysés par PCR en temps réel en utilisant des sondes TaqMan^{MC}.

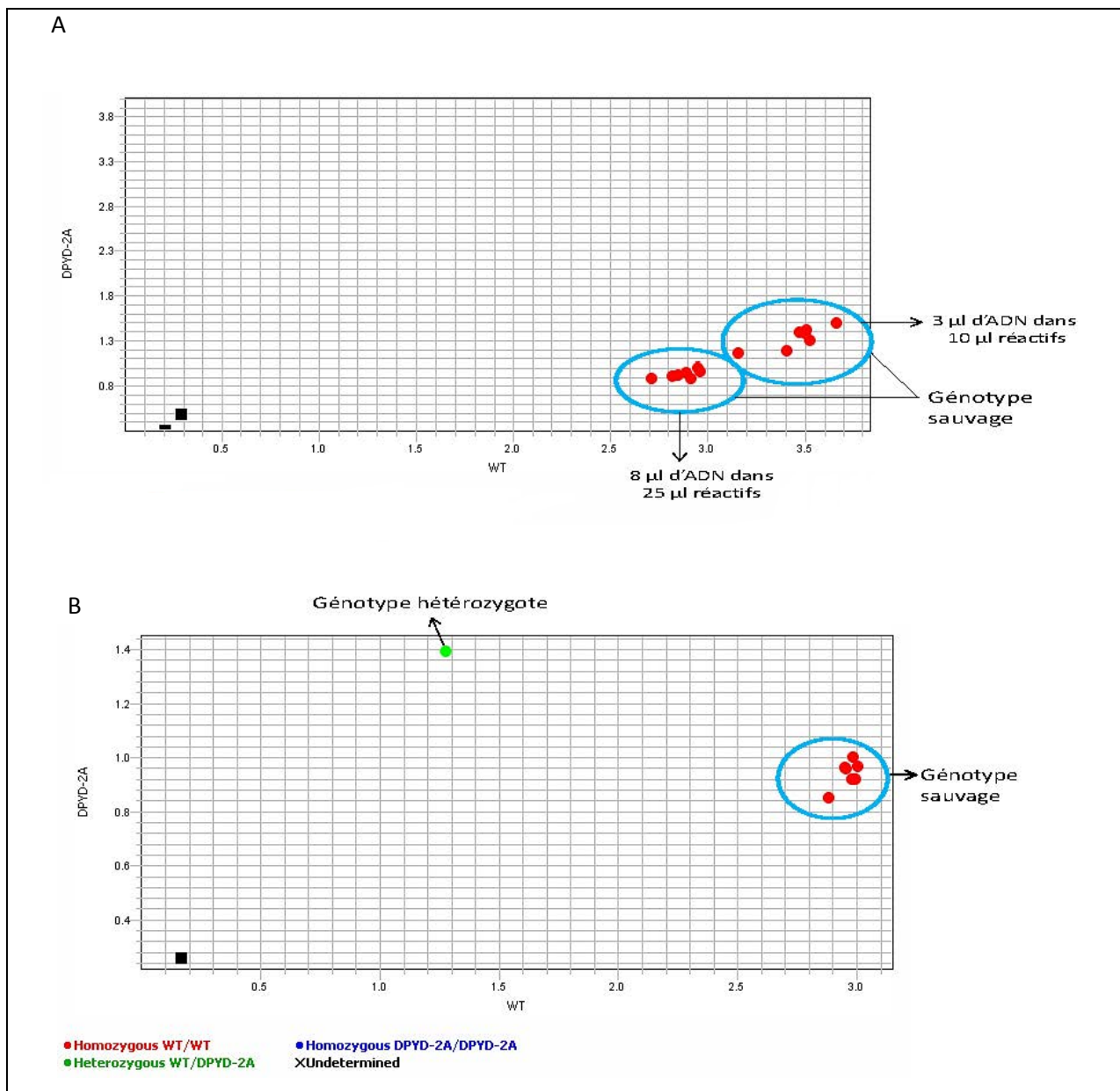
- Une validation par séquençage d'ADN a confirmé que les mutations recherchées sur le gène *DPYD* étaient effectivement amplifiées par la PCR en temps réel.
- Chacune des réactions était réalisée en double, avec une concordance de 100 % entre les réactions.

4.5 Données fournies par le demandeur

Le demandeur a fourni des données issues d'une mise au point du génotypage de *DPYD*2A* réalisé dans son laboratoire sur l'ADN génomique de 14 patients et d'un témoin positif. Ce dernier provient d'un patient porteur hétérozygote testé dans l'étude de Deenen et ses collaborateurs [2016].

La figure 1A montre le cloisonnement du signal obtenu pour l'allèle non muté (en rouge) lorsque la PCR est réalisée en utilisant des quantités variables d'ADN. La figure 1B montre la distinction entre les deux signaux de fluorescence obtenus lorsque l'allèle *DPYD*2A* est présent à l'état hétérozygote (en vert). De même les témoins négatifs sans ADN (en noir) ne produisent aucun signal. Aucun porteur homozygote n'a été testé.

Figure 1 Mise au point de la technique : Génotypage de *DPYD*2A* dans les échantillons de sang humain



Les résultats du test de génotypage ont été récoltés grâce à une réaction en chaîne par polymérase en temps réel, en utilisant des sondes TaqMan^{MC}. A : validation de la technique en utilisant différentes concentrations d'ADN. Les échantillons analysés ont été prélevés de patients dont le génotype est sauvage pour *DPYD*. B : Introduction d'un contrôle positif, provenant de la publication de Deenen *et al.*, 2016, pour la validation de l'analyse des échantillons par la méthode utilisée en A.

5 IMPACTS BUDGÉTAIRES

L'analyse d'impact budgétaire prend en considération les coûts directs liés à l'introduction au *Répertoire* de l'analyse permettant la détection de la mutation *DPYD*2A* du gène de la dihydropyrimidine déshydrogénase (*DPYD*) par PCR en temps réel. Deux scénarios ont été retenus. Le premier scénario considère l'usage d'emblée de cette analyse pour les patients atteints de cancer colorectal et de cancer du sein et qui sont susceptibles de recevoir un traitement à base de fluoropyrimidines. Le second scénario considère l'usage de l'analyse comme outil permettant la confirmation d'un déficit en DPD causé par la présence de la mutation *DPYD*2A* chez les patients avec des toxicités aiguës aux fluoropyrimidines. L'évaluation des coûts directs est présentée au tableau 5 et repose sur les hypothèses suivantes :

- Selon les statistiques canadiennes sur le cancer, 6 700 et 6 300 nouveaux cas de cancers colorectal et du sein respectivement sont prévus en 2016 [SCC, 2016].
- Selon les statistiques canadiennes sur le cancer de 2014, 2015 et 2016, l'augmentation annuelle des nouveaux cas de cancer colorectal est estimée à environ 1,5 % alors que celle des cas de cancer du sein est estimée à environ 2 %.
- Selon les experts consultés, les patients atteints de cancer colorectal et ceux atteints du cancer du sein constituent la grande majorité des patients ciblés par l'analyse à l'étude.
- Selon les experts consultés, 80 % des patients atteints de cancer colorectal et 20 % des patients atteints de cancer du sein en stades 3 et 4 sont susceptibles de recevoir un traitement à base de fluoropyrimidines.
- Aucun envoi d'analyses hors Québec n'a été considéré.
- La valeur pondérée (VP) proposée par le demandeur est de 18,30.

Scénario 1

*Usage d'emblée de l'analyse permettant la détection de la mutation *DPYD*2A* chez tous les patients atteints de cancers colorectal et du sein et qui reçoivent un traitement à base de fluoropyrimidines.*

	AN 1	AN 2	AN 3	TOTAL
Nombre de nouveaux cas de cancer colorectal	6 800	6 902	7 006	20 708
Nombre de nouveaux cas de cancer du sein	6 426	6 555	6 686	19 667
Nombre d'analyses anticipées	6 725	6 833	6 942	20 500
Coûts si introduction de l'analyse	123 071 \$	125 037 \$	127 039 \$	375 147 \$

En tenant compte de l'ensemble de ces considérations, les coûts directs liés à l'introduction au *Répertoire* de l'analyse permettant la détection d'emblée de la mutation *DPYD*2A* chez les patients atteints de cancers colorectal et du sein traités avec des fluoropyrimidines sont estimés à 375 147 \$ pour le total des trois premières années.

Toutefois, dans ce scénario, la détection d'emblée des porteurs de la mutation *DPYD*2A*

pourrait permettre de réduire les événements de toxicités aiguës et par conséquent de diminuer les coûts liés à la prise en charge de ces patients. Selon la documentation scientifique, 1,1 % des patients atteints de cancer sont des porteurs hétérozygotes de la mutation *DPYD*2A* [Deenen *et al.*, 2016]. Selon l'étude de Bosch, la durée d'hospitalisation moyenne pour des porteurs était de 18 jours pour cause de toxicité, alors qu'elle était de 2,5 jours chez les non porteurs de la mutation *DPYD*2A* [Bosch *et al.*, 2007]. Selon les considérations énumérées ci-haut, il est estimé que 60 patients atteints de cancer colorectal et 14 patientes atteintes de cancer du sein pourraient bénéficier d'une réduction de leur durée d'hospitalisation, et ce, pour chacune des trois prochaines années. Ceux-ci pourraient aussi bénéficier d'une réduction de 50 % de la dose de fluoropyrimidines reçue. Cela pourrait alors engendrer une réduction des coûts de traitement [Deenen *et al.*, 2016].

Scénario 2

*Usage de l'analyse comme outil permettant la confirmation d'un déficit en DPD causé par la présence de la mutation *DPYD*2A* chez les patients avec des toxicités aiguës aux fluoropyrimidines.*

Ce scénario considère que :

- Environ 5 % à 10 % des patients atteints de cancer et traités avec des fluoropyrimidines sont susceptibles d'avoir des toxicités aiguës [Deenen *et al.*, 2016]

	AN 1	AN 2	AN 3	TOTAL
Nombre de cas de cancer colorectal	6 800	6 902	7 006	20 708
Nombre de cas de cancer du sein	6 426	6 555	6 686	19 667
Nombre d'analyses anticipées	336 à 673	342 à 683	347 à 694	1 025 à 2 050
Coûts si introduction de l'analyse	6 154 \$ à 12 307 \$	6 252 \$ à 12 504 \$	6 352 \$ à 12 704 \$	18 758 \$ à 37 515 \$

En tenant compte de l'ensemble de ces considérations, les coûts directs liés à l'introduction au *Répertoire* de l'analyse permettant la détection d'un déficit en DPD causé par la présence de la mutation *DPYD*2A* chez les patients atteints de cancer colorectal et de cancer du sein et ayant des toxicités aiguës lors d'un traitement à base de fluoropyrimidines pourraient varier de 18 758 \$ à 37 515 \$ pour le total des trois premières années.

Les coûts présentés dans les deux scénarios sont jugés conservateurs puisque des patients atteints d'autres cancers sont traités avec des fluoropyrimidines et sont donc potentiellement admissibles au test de détection de la mutation *DPYD*2A*. Selon les experts consultés, le scénario 2 semble le plus réaliste et le plus probable. En effet, selon eux, l'analyse serait davantage utilisée comme outil pour expliquer les toxicités aiguës chez un patient sous traitement à base de fluoropyrimidines et permettrait par conséquent d'ajuster la thérapie de ce patient. Dans ce scénario, aucune économie liée à la prise en charge des patients avec toxicités aiguës n'est à considérer.

6 ENJEUX ORGANISATIONNELS, ÉTHIQUES, SOCIAUX ET JURIDIQUES

Au Québec, les experts appuient que près de 80 % des patients affectés par les cancers de stades 3 et 4 du système digestif, de la sphère ORL ou du sein sont susceptibles de recevoir un traitement à base de fluoropyrimidines. Toutefois, un faible pourcentage de ces patients pourrait développer des toxicités aiguës sous forme de diarrhée, de neutropénie ou de mucite de grades 3 à 4 ou de grade 5 dans les cas isolés. Selon une étude rétrospective, les patients porteurs de l'allèle *DPYD**2A ont été hospitalisés pour une période moyenne de 18 jours pour cause de toxicité, tandis que les non porteurs l'étaient en moyenne pendant 2,5 jours [Bosch *et al.*, 2007]. Les toxicités aiguës causées par les fluoropyrimidines étant rares, les experts soutiennent qu'il soit improbable d'utiliser l'analyse d'emblée chez tous les patients qui recevront des fluoropyrimidines, et ce, en raison du délai d'initiation des traitements inhérent à l'attente du résultat de génotypage. De plus, l'efficacité des fluoropyrimidines pourrait être affectée si les doses de traitement sont au préalable réduites. Dans le cas où un patient subirait des toxicités aiguës ou intermédiaires, le génotypage d'une ou de plusieurs mutations serait utilisé pour vérifier la présence d'un allèle causant la déficience en DPD avant d'éventuellement réintroduire le traitement. Pour les cas positifs, la nécessité de réduire les doses ou d'arrêter complètement le traitement serait alors évaluée par le médecin traitant.

7 POSITIONS OU ORIENTATIONS DES PRINCIPALES ORGANISATIONS CONCERNANT L'ANALYSE ÉVALUÉE

BlueCross BlueShield

Dans un rapport rédigé en 2009, les experts du BlueCross BlueShield reconnaissent que le risque de toxicité au 5-FU grave ou mortelle chez les porteurs homozygotes de l'allèle déficient du *DPYD* est latent. Selon eux, la valeur prédictive d'un test de génotypage d'un allèle du *DPYD* pour évaluer le risque de toxicité au 5-FU serait faible. Ces experts rapportent qu'aucune étude n'avait jusqu'alors démontré qu'en diminuant la dose de 5-FU afin d'en éviter la toxicité, son efficacité serait maintenue [BCBS, 2009].

Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium

Le Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) préconise la détection de trois variantes consensuelles : *DPYD**2A, *D949V* (2846 A<T), et *DPYD**13 (*I560S*), qui sont majoritairement rencontrées chez les patients sujets aux toxicités au 5-FU. D'une part, les porteurs hétérozygotes des variantes déficitaires du gène *DPYD* démontrent un déficit partiel de l'enzyme, dont l'activité varie de 30 % à 70 % de celle des non porteurs. Le Consortium relève toutefois que l'existence de ces allèles chez une personne n'implique pas toujours une manifestation de toxicité aiguë suite au traitement. Toutefois, une réduction de 50 % de la dose de traitement et le choix d'une option de traitement autre que les fluoropyrimidines sont recommandés respectivement pour les porteurs hétérozygotes et les porteurs homozygotes [Caudle *et al.*, 2013].

Fédération francophone de cancérologie digestive

La Fédération francophone de cancérologie digestive en France a élaboré un projet afin d'établir une future prescription sécurisée des fluoropyrimidines basée sur un dépistage systématique et préthérapeutique des déficits en DPD [FFCD, 2016].

Groupe de pharmacologie clinique oncologique

Le Groupe de pharmacologie clinique oncologique en France (GPCO) préconise :

- d'effectuer un dépistage du déficit en DPD avant la mise en route d'un traitement à base de 5-FU ou de capécitabine, tout particulièrement chez les patients à risque élevé de toxicité;
- la présence à proximité d'un laboratoire effectuant le test de dépistage du déficit en DPD, quelle que soit l'approche méthodologique utilisée;
- l'analyse du phénotype DPD par le dosage du dihydrouracile et de l'uracile plasmatique et/ou la recherche des trois variantes du gène *DPYD* : *DPYD*2A*, *D949V*, et *DPYD*13*;
- une contre-indication de l'utilisation des fluoropyrimidines en cas de déficit total;
- une réduction de posologie pour la première cure de 25 % à 50 % en cas de déficit partiel et en fonction des autres paramètres cliniques (âge, état général, comorbidités, protocoles suivis). Pour les cures suivantes, un ajustement progressif de la dose en fonction de la tolérance doit être envisagé [GPCO, 2016 #8547].

College of American Pathologists

Le College of American Pathologists a récemment ajouté à son catalogue de tests pharmacogénomiques une nouvelle analyse permettant d'identifier les variantes *DPYD*2A*, *DPYD*13* et *D949V* à des fins de validation [CAP, 2017].

8 SYNTHÈSE DE L'ÉVALUATION

Plus de 80 % du catabolisme et de la désactivation des fluoropyrimidines administrées aux patients atteints de cancer sont effectués par la dihydropyrimidine déshydrogénase (DPD) qui est l'enzyme clé de ce mécanisme. Les déficits en DPD sont causés par des mutations, à l'instar du *DPYD*2A*, qui altèrent son activité enzymatique. La prévalence d'un déficit en DPD est de 3 % à 5 % chez les patients atteints de cancer et de 1 % chez les individus en bonne santé. Toutefois, la prévalence de cette mutation est de 0,2 % pour les porteurs homozygotes et peut aller jusqu'à 5 % pour les porteurs hétérozygotes au sein des populations caucasiennes.

Parmi les porteurs de l'allèle *DPYD*2A* traités à base de fluoropyrimidines, le risque d'expérimenter une toxicité générale grades ≥ 3 a été estimé à au moins 5 fois plus élevé que celui des non porteurs. La stratification par type de toxicité grades ≥ 3 met en évidence, chez les porteurs de l'allèle *DPYD*2A*, un risque plus élevé : de toxicité hématologique, de mucites et de diarrhées, équivalent à respectivement 15,8 ; 7,5 ; et 5,5 fois plus que celui des non porteurs.

L'incidence d'une toxicité de grades ≥ 3 aux fluoropyrimidines a été réduite de 73 %, dans une cohorte non soumise au génotypage de l'allèle *DPYD*2A*, à 28 % dans la cohorte ayant été au préalable testée avant le traitement. Par ailleurs, une amélioration de la valeur prédictive positive a été démontrée lorsque les mutations *DPYD*2A* et 2846A>T sont simultanément recherchées.

Des laboratoires et compagnies localisés aux États-Unis, en France et en Allemagne ont mis le test de génotypage de plusieurs variantes du *DPYD* à la disposition du public afin de favoriser une utilisation sécuritaire des fluoropyrimidines. Malgré l'évidence des toxicités aiguës aux fluoropyrimidines chez les patients présentant des déficits en DPD, aucune analyse pharmacogénétique n'a encore été approuvée ni par Santé Canada, ni par la FDA. Toutefois, les monographies des fluoropyrimidines recommandent une réduction (50 %) de la dose administrée ou une autre option de traitement pour les patients dont le déficit en DPD est connu.

9 RECOMMANDATION DE L'INESSS

Génotypage de la mutation *DPYD*2A* du gène de la dihydropyrimidine déshydrogénase (*DPYD*) par PCR en temps réel

La recommandation de l'INESSS

- ☒ Introduction de l'analyse dans le *Répertoire*
- ☐ Refus d'introduction de l'analyse dans le *Répertoire*
- ☐ Maintien de l'analyse dans le *Répertoire*
- ☐ Retrait de l'analyse du *Répertoire*

Précisions accompagnant la recommandation

- ✓ Les membres du comité reconnaissent la valeur pronostique et thérapeutique du test au regard des données cliniques publiées et présentées en appui.
- ✓ Concernant la validation analytique, l'utilisation d'un plus grand nombre d'échantillons est nécessaire avant la mise en production du test.
- ✓ L'accès rapide aux résultats constitue un enjeu important pour cette analyse.
- ✓ L'analyse des autres variantes défectueuses de la dihydropyrimidine déshydrogénase devrait être considérée.

ANNEXE A

Liste de compagnies ou laboratoires hors Québec et produits de génotypage de *DPYD*

NOM DE LA COMPAGNIE OU DU LABORATOIRE	RÉFÉRENCE DU PRODUIT OU DE L'ANALYSE	ALLÈLE TESTÉ	NOM DU PRODUIT OU DE L'ANALYSE
Entrogen Inc.	DPYD-RT50	<i>DPYD</i> *2A	DPYD*2A genotyping kit [†]
<i>Molecular Diagnostics Laboratories</i>	CPT code : 81400	<i>DPYD</i> *2A	Dihydropyrimidine Dehydrogenase (DPYD)/5-FU Sensitivity Test [§]
Immundiagnostik AG	KF390006	<i>DPYD</i> *2A, *3, *4, *7, *8, *10, *12, *13, <i>DPYD</i> M166V, DPYD A551T, DPYD D949V	MutaCHIP 5-FU ^{MC} Kit [‡]
Fisher Thermoscientific	Cat# 4362691	DPYD*2A (rs3918290)	TaqMan ^{MC} SNP Genotyping Assays
Mayo Medical Laboratories	5FSGB	Toute variante du gène <i>DPYD</i>	Fluoropyrimidine Drug (5 - FU) Sensitivity Genotyping Blood
Prevention Genetics LLC	1238	DPYD	Dihydropyrimidine Dehydrogenase Deficiency

† : Cette trousse commerciale a été développée aux États-Unis uniquement à des fins de recherche et en Europe elle est admise pour les épreuves de diagnostic *In Vitro*. ‡ : Cette trousse commerciale a été développée en Allemagne et est utilisée pour des épreuves de diagnostic *In Vitro* § : Le laboratoire recommande d'accompagner cette analyse d'une mesure directe de l'activité de DPD avant le traitement des patients atteints de cancer. Cette analyse n'a pas été approuvée par la FDA.

RÉFÉRENCES

- BlueCross BlueShield Association (BCBS). Pharmacogenetic testing to predict serious toxicity from 5-Fluorouracil (5-FU) for patients administered 5-FU-based chemotherapy for cancer [site Web]. Technology Evaluation Center. Chicago, IL : BCBS; 2009. Disponible à : <https://web.archive.org/web/20100422235215/http://www.bcbs.com/blueresources/tec/press/pharmacogenetic-testing-to.html>.
- Boisdron-Celle M, Morel A, Gamelin E. Déficits en dihydropyrimidine déshydrogénase et toxicité aux fluoropyrimidines. *Ann Biol Clin (Paris)* 2010;68(1):27-32.
- Bosch TM, Bakker R, Schellens JH, Cats A, Smits PH, Beijnen JH. Rapid detection of the DPYD IVS14+1G>A mutation for screening patients to prevent fluorouracil-related toxicity. *Mol Diagn Ther* 2007;11(2):105-8.
- 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.
- College of American Pathologists (CAP). 2017 Surveys and anatomic pathology education programs. Northfield, IL : CAP; 2016. Disponible à : <http://www.cap.org/ShowProperty?nodePath=/UCMCon/Contribution%20Folders/WebContent/pdf/2017-surveys-catalog.pdf>.
- 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.
- Fédération francophone de cancérologie digestive (FFCD). Résumé du PHRC-K « FUSAFE » 2015-2017. Dépistage du déficit en dihydropyrimidine deshydrogénase (DPD) pour éviter les toxicités sévères aux fluoropyrimidines : méta-analyses et état des lieux des pratiques en France [site Web]. Dijon, France : FFCD; 2016. Disponible à : <http://www.ffcd.fr/index.php/essais-therapeutiques/33-essais-therapeutiques> (consulté le 6 octobre 2016).
- Groupe de pharmacologie clinique oncologique (GPCO). Dépistage du déficit en dihydropyrimidine déshydrogénase (DPD) et sécurisation des chimiothérapies à base de 5FU (fluorouracile) ou de capécitabine (Xéloa). Paris, France : Unicancer; 2016. Disponible à : http://www.unicancer.fr/sites/default/files/guidelines_gpc-unicancer_dpd_et_fluoropyrimidines.pdf.
- Heggie GD, Sommadossi JP, Cross DS, Huster WJ, Diasio RB. Clinical pharmacokinetics of 5-fluorouracil and its metabolites in plasma, urine, and bile. *Cancer Res* 1987;47(8):2203-6.
- Khushman MM, Hosein PJ, Cameron D, Clarkson DR, Butler TW, Vu MA, et al. Germline pharmacogenomics in patients with dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD) deficiency. *J Clin Oncol* 2016;34(Suppl 4):abstract 521.

- Laliberté M. Le triacétate d'uridine : un nouvel antidote pour le traitement de l'intoxication au 5-fluorouracil. Bulletin d'information toxicologique 2011-04-15. Québec, Qc : Institut national de santé publique du Québec (INSPQ); 2011. Disponible à : <https://www.inspq.qc.ca/toxicologie-clinique/le-triacetate-d-uridine-un-nouvel-antidote-pour-le-traitement-de-l-intoxication-au-5-fluorouracil> (consulté le 4 octobre 2016).
- Lee AM et Diasio RB. Genetic biomarkers for Fluorouracil toxicity prediction: The long road to clinical utility. *J Clin Oncol* 2014;32(10):989-90.
- 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.
- Lévy E, Piedbois P, Buyse M, Pignon JP, Rougier P, Ryan L, et al. Toxicity of fluorouracil in patients with advanced colorectal cancer: Effect of administration schedule and prognostic factors. *J Clin Oncol* 1998;16(11):3537-41.
- Poitras E et Houde A. La PCR en temps réel : principes et applications. *Rev Biol Biotechnol* 2002;2(2):2-11.
- Société canadienne du cancer (SCC). Statistiques canadiennes sur le cancer 2016. Toronto, ON : SCC; 2016. Disponible à : <http://www.cancer.ca/fr-ca/cancer-information/cancer-101/canadian-cancer-statistics-publication/?region=qc>.
- 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.
- Wei X, Elizondo G, Sapone A, McLeod HL, Raunio H, Fernandez-Salguero P, Gonzalez FJ. Characterization of the human dihydropyrimidine dehydrogenase gene. *Genomics* 1998;51(3):391-400.