

Statut *DPYD* et risque de toxicités sévères des chimiothérapies à base de 5-FU et capécitabine



Cet outil clinique est fourni à titre indicatif et ne remplace pas le jugement du clinicien. L'avis sur lequel il s'appuie est disponible dans la section [Publications](#) du site insss.qc.ca.

Voici l'information que votre patient doit connaître avant le début de son traitement :

Risque de toxicités sévères	Chez 10 à 40 % des patients, une chimiothérapie à base de 5-FU ou de capécitabine peut causer des toxicités sévères, parfois mortelles (0,5 à 1 %). Une des causes de cette toxicité peut être la déficience en dihydropyrimidine déshydrogénase (DPD).
Déficience en DPD	La déficience en DPD est caractérisée par une réduction (ou l'absence complète) de l'activité de l'enzyme DPD. Chez les patients dont le plan de traitement consiste en une chimiothérapie à base de 5-FU ou de capécitabine, une déficience en DPD peut provoquer l'accumulation de métabolites actifs et accroître le risque de toxicités sévères.
Génotypage <i>DPYD</i>	Le génotypage <i>DPYD</i> permet l'identification de 4 variantes génétiques qui rendent certains individus à risque de toxicités sévères avec une dose standard de 5-FU ou de capécitabine. Environ 7 % des individus sont porteurs d'une ou plusieurs de ces variantes génétiques.
Conséquences du résultat au génotypage <i>DPYD</i>	<p>- Résultat négatif</p> <ul style="list-style-type: none"> Lorsqu'aucune des variantes génétiques ciblées n'est détectée, la dose standard est prescrite. <ul style="list-style-type: none"> Un risque résiduel de développer une toxicité sévère demeure présent, mais celui-ci est similaire pour l'ensemble des patients qui ne sont pas porteurs des variantes testées. <p>+ Résultat positif</p> <ul style="list-style-type: none"> Lorsqu'une variation génétique est décelée, la dose initiale de 5-FU ou de capécitabine devrait être réduite afin d'adapter le traitement à la capacité métabolique du patient et réduire le risque de toxicités sévères (voir tableau au verso). Lors des cycles subséquents, la dose est réajustée selon la tolérance du patient dans le but d'atteindre l'exposition maximale sécuritaire et d'optimiser l'efficacité du traitement.

Ajustement posologique en fonction du génotype *DPYD*

RÉSULTATS POUR LES ALLÈLES TESTÉS	AJUSTEMENT POSOLOGIQUE
- Résultats négatifs	A
+ Résultats positifs	
1236G > A (1 allèle)	B
1236G > A (2 allèles)	D
1236G > A et 2846A > T	D
1679T > G (1 allèle)	C
1679T > G (2 allèles)	F
1679T > G et 1236G > A	E
1679T > G et 2846A > T	E
DPYD*2A (1 allèle)	C
DPYD*2A (2 allèles)	F
DPYD*2A et 1236G > A	E
DPYD*2A et 1679T > G	F
DPYD*2A et 2846A > T	E
2846A > T (1 allèle)	B
2846A > T (2 allèles)	D

A	<p>Aucune indication de changement de la dose ou de la thérapie</p> <p>Un résultat négatif au génotypage d'allèles <i>DPYD</i> 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.</p>
B	<p>Réduction[†] de la dose standard initiale de 25-50 %</p> <p>Les circonstances individuelles de chaque patient devraient être considérées pour déterminer si une approche prudente (réduction[†] de 50 %) ou une approche visant à optimiser l'efficacité malgré un risque de toxicité potentiellement plus élevé (réduction[†] de 25 %) est préférable.</p>
C	<p>Réduction[†] de la dose standard initiale de 50 %</p>
D	<p>Éviter l'utilisation de fluoropyrimidines</p> <p>En l'absence d'option thérapeutique valable, une réduction[†] de la dose initiale comprise entre 50 et 75 % peut être appliquée (opinion d'experts).</p> <p>Les circonstances individuelles de chaque patient devraient être considérées pour déterminer si une approche prudente (réduction[†] de 75 %) ou une approche visant à optimiser l'efficacité malgré un risque de toxicité potentiellement plus élevé (réduction[†] de 50 %) est préférable.</p>
E	<p>Éviter l'utilisation de fluoropyrimidines</p> <p>En l'absence d'option thérapeutique valable, une réduction[†] de la dose initiale d'au moins 75 % peut être appliquée (opinion d'experts).</p>
F	<p>Éviter l'utilisation de fluoropyrimidines</p>

[†] Lors des cycles subséquents, la dose initiale recommandée doit être réajustée en fonction de la tolérance de chaque patient dans le but d'atteindre l'exposition maximale sécuritaire et d'optimiser l'efficacité du traitement. L'ajustement posologique initial dépend aussi d'autres éléments, incluant le protocole de chimiothérapie et les caractéristiques du patient.

1236G>A est utilisé comme proxy pour l'allèle 1129-5923C>G

DPYD*2A réfère à l'allèle 1905+1G>A

Antidote disponible : Uridine triacétate (Vistogard)

Pour information : voir le Groupe d'Étude en Oncologie du Québec (GÉOC) au www.geog.info/fr/connexion - Connexion membre / Antidote / Fiches antidotes

Si urgence : communiquer avec le Centre antipoison du Québec au 1 800 463-5060

Institut national
d'excellence en santé
et en services sociaux

Québec

