

Suivi Thérapeutique Pharmacologique du 5-fluorouracile : mise au point et recommandations du groupe STP-PT de la SFPT et du GPCO-Uncancer

5-fluorouracil Therapeutic Drug Monitoring : update and recommandations of the STP-PT group of the SFPT and the GPCO-Uncancer

Auteurs : Florian Lemaitre¹, Françoise Goirand², Manon Launay³, Etienne Chatelut⁴, Jean-Christophe Boyer⁵, Alexandre Evrard⁵, Marie-Noelle Paludetto⁴, Romain Guilhaumou⁶, Joseph Ciccolini⁷, Antonin Schmitt⁸

Affiliations :

1. Service de Pharmacologie Clinique, Laboratoire de Pharmacologie Expérimentale et Clinique, Centre d'Investigation Clinique INSERM 1414, CHU de Rennes, Université Rennes 1, 2, rue Henri Le Guilloux, 35000 Rennes

2. Centre Hospitalo-Universitaire de Dijon-Bourgogne, 5 Bd Jeanne d'Arc, 21000 Dijon, France

3. Laboratoire de Pharmacologie et de Toxicologie, Service de Pharmacologie, Hôpital Européen Georges Pompidou, 20 rue Leblanc, 75 908 Paris Cedex 15

4. Institut Claudius-Regaud et Centre de Recherches en Cancérologie de Toulouse, IUCT - Oncopole, 1 avenue Irène Joliot-Curie, 31059 Toulouse

5. Laboratoire de Biochimie et Biologie Moléculaire, CHU de Nîmes Carêmeau, Place du Professeur Robert Debré, 30029 Nîmes Cedex 9

6. Service de Pharmacologie Clinique et Pharmacovigilance, APHM CHU Timone, 264 rue Saint Pierre 13005 Marseille.

7. SMARTc CRCM UMR Inserm U1068, Laboratoire de Pharmacocinétique Clinique APHM, CHU Timone 265 rue St Pierre 13385 Marseille

8. Service Pharmacie, Centre Georges-François Leclerc, 1 rue Pr. Marion, 21000 Dijon

Correspondance : Antonin Schmitt, Service Pharmacie, Centre Georges-François Leclerc, 1 rue Pr. Marion, 21000 Dijon, aschmitt@cgfl.fr

Mots clefs : Fluoropyrimidine, 5-Fluorouracile, Suivi Thérapeutique Pharmacologique, Toxicité, Recommandation, Pharmacocinétique

Keywords : Fluoropyrimidine, 5-Fluorouracile, Therapeutic Drug Monitoring, Toxicity, Recommandation, Pharmacokinetics

Résumé

Le 5-fluorouracile (5-FU), développé il y a plus de 60 ans, demeure la molécule de chimiothérapie de référence dans le traitement des tumeurs solides telles que les cancers du sein, les cancers gastro-intestinaux ou les cancers de la sphère ORL et ce, en situation néo-adjuvante, adjuvante ou métastatique. Il est à l'origine de nombreux effets indésirables potentiellement sévères et dont la fréquence de survenue chez les patients traités peut atteindre 15 à 40% des patients. Ces effets indésirables peuvent être létaux dans environ 1% des cas. De nombreuses études montrent un lien étroit entre exposition en 5-FU et toxicité ou efficacité. Or, il existe une très forte variabilité interindividuelle de la pharmacocinétique du 5-FU. Cette variabilité s'explique en partie seulement par les polymorphismes génétiques affectant le gène DPYD codant pour la DPD, l'enzyme qui catabolise 80% des doses de 5-FU administrées et qui peuvent occasionner des sur-toxicités sévères. Ainsi, des patients peuvent, malgré l'adaptation à leur statut DPD, présenter un sous- ou surdosage responsable d'une inefficacité ou d'une toxicité majorée du traitement. En présentant les données de la littérature sur le lien entre concentration en 5-FU et efficacité ou toxicité, le groupe de Suivi Thérapeutique Pharmacologique et Personnalisation des Traitements (STP-PT) de la Société Française de Pharmacologie et de Thérapeutique (SFPT) et le Groupe de Pharmacologie Clinique Oncologique (GPCO)-UNICANCER recommandent la mise en place d'un suivi thérapeutique pharmacologique (STP) pour s'assurer d'une exposition optimale en 5-FU.

Summary

Despite being 60-years old now, 5-FU remains the backbone of numerous regimen to treat a variety of solid tumors such as breast, head-and-neck and digestive cancers either in neo-adjuvant, adjuvant or metastatic settings. Standard 5-FU usually claims 15-40% of severe toxicities and up to 1% of toxic-death. Numerous studies show a stiff relationship between 5-FU exposure and toxicity or efficacy. In addition, 5-FU pharmacokinetics is highly variable between patients. Indeed, 80% of the 5-FU dose is catabolized in the liver by dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD) into inactive compounds. It is now well established that DPD deficiency could lead to severe toxicities and, thus, require dose reduction in deficient patients. However, despite dosage adaptation based on DPD status, some patients may still experience under- or over-exposure, leading to inefficacy or major toxicity. The "Suivi Thérapeutique Pharmacologique et Personnalisation des Traitements" (STP-PT) group of the "Société Française de Pharmacologie et de Thérapeutique" (SFPT) and the "Groupe de Pharmacologie Clinique Oncologique" (GPCO)-UNICANCER, based on the latest and most up-to-date literature data,

recommend the implementation of 5-FU Therapeutic Drug Monitoring in order to ensure an adequate 5-FU exposure.

1. Introduction

Le 5-fluorouracile (5-FU) est un anticancéreux antimétabolite appartenant à la classe des fluoropyrimidines, développé il y a plus de 60 ans. Il est encore très largement utilisé dans le traitement des tumeurs solides telles que les cancers du sein, les cancers gastro-intestinaux ou les cancers de la sphère ORL et ce, en situation néo-adjuvante, adjuvante ou métastatique, le plus souvent en association avec d'autres cytotoxiques, mais également des biothérapies ciblant la voie de l'EGFR ou le VEGF. En fonction des protocoles, il peut être administré en bolus intraveineux ou en perfusion prolongée (entre 8 et 120 heures). C'est un analogue fluoré de l'uracile en position C5. Le 5-FU possède une voie anabolique complexe conduisant à la formation de ribo- et désoxyribo-nucléosides, puis de nucléotides triphosphates pouvant s'incorporer dans l'ADN et l'ARN. Cependant le mécanisme majeur conduisant à l'inhibition de la prolifération cellulaire est l'inhibition de la thymidylate synthétase, enzyme clé de la synthèse de novo de la thymidine, par le 5-fluorodéoxyuridine monophosphate (FdUMP) entraînant un déséquilibre dans le pool des nucléotides et in fine l'inhibition de la synthèse d'ADN et le déclenchement de l'apoptose. La voie catabolique du 5-FU consiste en une métabolisation massive (> 80%) par la dihydropyrimidine déhydrogénase (DPD) hépatique en composés inactifs. Le 5-FU est à l'origine de nombreuses toxicités de sévérités variables : neutropénies, diarrhées, mucites, syndromes mains-pieds... Ces toxicités touchent 15 à 40% des patients notamment lorsqu'il est administré en association à d'autres cytotoxiques (1–4). Elles peuvent être létales dans environ 1% des cas. En France, le nombre annuel de patients traités par 5-FU ou par ses dérivés n'est pas documenté, mais on l'estime, selon les statistiques de l'INCa, à environ 100 000 patients/an. Sur cette base, on estime donc à 1000 le nombre de décès par an attribué au 5-FU et ses dérivés. Il faut toutefois noter qu'en cas d'intoxication, un antidote, le Vistogard® (uridine triacétate), est disponible en France par le biais d'une ATU nominative octroyée par l'ANSM.

Il a été établi qu'un déficit en DPD pouvait être à l'origine de ces toxicités sévères et un article, publié récemment dans cette revue, propose des stratégies d'adaptation de posologie en fonction du génotype et/ou du phénotype DPD des patients (5). Cette adaptation est essentielle pour éviter les surdosages en 5-FU massifs et souvent fatals. Cependant, l'existence d'un déficit en DPD n'est pas la seule explication à la forte variabilité pharmacocinétique du 5-FU. Des patients peuvent, malgré l'adaptation à leur statut DPD de la posologie initiale, présenter un sous- ou surdosage responsable d'une inefficacité ou d'une toxicité majorée. Par exemple, la sensibilité des approches génotypiques pour prédire un risque toxique n'excède usuellement pas 12%, suggérant ainsi que cette stratégie seule ne permet pas de sécuriser les chimiothérapies à base de 5-FU (2). Par conséquent, suite à l'adaptation de la posologie au statut DPD, tel que recommandé dans l'article précédent, un suivi

thérapeutique pharmacologique (STP) devrait également être mis en place pour s'assurer d'une exposition optimale en 5-FU.

Cet article collégial présente les recommandations du Groupe de Pharmacologie Clinique Oncologique (GPCO)-UNICANCER et du Groupe Suivi Thérapeutique Pharmacologique et Personnalisation des Traitements (STP-PT) de la Société Française de Pharmacologie et de Thérapeutique (SFPT) en matière de STP du 5-FU, sur la base des dernières données de la littérature.

2. Pharmacocinétique du 5-fluorouracile

La pharmacocinétique (comme la pharmacodynamie) du 5-FU est liée à son analogie structurale avec la base pyrimidique physiologique, l'uracile. Le 5-FU est un substrat à la fois d'enzymes et de transporteurs dévolus aux bases pyrimidiques. En particulier, les caractéristiques pharmacocinétiques du 5-FU découlent du fait que le 5-FU est un substrat de la DPD, enzyme exprimée surtout au niveau hépatique, mais aussi au niveau des entérocytes. Pour cette raison, les effets de premier passage entérique et hépatique sont si importants que le 5-FU n'est jamais administré par voie orale ; sa biodisponibilité par cette voie est trop faible, et associée à une importante variabilité. Plusieurs prodrogues orales de 5-FU ont été développées dont la plus utilisée est la capécitabine.

a. Distribution du 5-FU

Le 5-FU, à l'instar des bases pyrimidiques, est très peu fixé aux protéines plasmatiques (< 10%) (6). Il n'existe donc aucune restriction à sa diffusion hors du compartiment vasculaire vers les tissus. Le 5-FU pénètre au niveau intracellulaire, comme l'uracile, par un mécanisme de transport facilité assuré par les transporteurs de type SLC (solute carrier) SLC29A2 et SLC22A7. Sa diffusion au niveau du système nerveux central est limitée (6). Le 5-FU et ses métabolites nucléosidiques et nucléotidiques sont par ailleurs substrats des transporteurs de type ABC (ATP Binding cassette) ABCG2, ABCC3, ABCC4 et ABCC5 et la surexpression de ces protéines d'efflux a été proposée comme mécanisme de résistance de certaines cellules tumorales au 5-FU (7–10). Le volume de distribution moyen du 5-FU est de 15 L (11).

b. Élimination du 5-FU

La fraction de 5-FU éliminée sous forme inchangée dans les urines est négligeable (< 10%). Le 5-FU va subir deux grands types de transformations métaboliques (cf. figure 1). Le premier type correspond aux voies anaboliques qui se déroulent dans toutes les cellules (cellules normales et tumorales). Elles mettent en jeu des enzymes dont les substrats physiologiques sont les bases ou nucléosides pyrimidiques, notamment la thymidine phosphorylase (TYMP), l'uridine phosphorylase (UP) et orotate phosphoribosyl transferase (OPRT). Ces biotransformations sont essentielles à l'activité anticancéreuse du 5-FU, car ce sont elles qui permettent la formation (par d'autres réactions

successives sous l'action de kinases) des métabolites nucléotidiques responsables de l'activité cytotoxique du 5-FU par inhibition de la TS ou incorporation frauduleuse dans l'ADN ou dans l'ARN. Le second type de transformation correspond à la voie catabolique médiée par la DPD et représente l'étape limitante de ce catabolisme. L'ensemble des métabolites de la voie catabolique (FUH2, FUPA, FBAL) n'ont aucune activité pharmacodynamique, le 5-FUH2 ne pouvant pas être reconverti en 5-FU et n'étant pas substrat des enzymes permettant la formation des analogues nucléosidiques et nucléotidiques fluorés actifs. Ce catabolisme se déroule essentiellement au niveau hépatique, de façon intense comme en témoigne la valeur de la demi-vie plasmatique ($T_{1/2}$) du 5-FU qui est de l'ordre de 10 min.

Les capacités d'élimination sont extrêmement variables d'un patient à un autre. Il existe plusieurs facteurs de variabilité interindividuelle de l'élimination du 5-FU. Ceux correspondant au polymorphisme du gène de la DPD (DYPD) font l'objet d'un autre article publié dans ce journal (5). La clairance d'élimination est diminuée chez la femme en moyenne de 15% par rapport à l'homme, sans qu'un lien univoque avec l'activité DPD ait pu être établi (12,13). La clairance du 5-FU n'est pas corrélée à la surface corporelle (14). Certaines études ont témoigné d'une clairance d'élimination diminuée chez les personnes âgées, mais rien de plus qu'une tendance par rapport à la variabilité interindividuelle (12,15). L'insuffisance hépatocellulaire s'accompagne d'une diminution de la clairance d'élimination (16,17). L'impact des autres comorbidités (cachexie, obésité, insuffisance rénale) ou de l'ethnicité est peu connu.

c. Non linéarité de la pharmacocinétique du 5-FU

La biotransformation par la DPD du 5-FU en 5-FUH2 est saturable. Les schémas d'administration correspondant à des perfusions IV courtes de 5-FU (par exemple le « bolus » de 400 mg/m² qui compose le protocole FOLFOX ou FOLFIRI) s'accompagne de concentrations plasmatiques de l'ordre de 30 mg/L. Ces concentrations sont très supérieures au K_m (constante de Michaelis-Menten) dont la valeur moyenne est de 5,57 mg/L (18), paramètre qui correspond à l'affinité du 5-FU pour la DPD. Le paramètre V_{max} (vitesse maximale de métabolisation du 5-FU) moyen est de 1390 mg/h. Au cours des perfusions prolongées, dont la vitesse de perfusion (par ex. 600 mg/m² sur 22h dans le cadre du protocole FOLFOX4) est beaucoup plus faible que celle de perfusions courtes, les concentrations plasmatiques de 5-FU sont beaucoup plus faibles (de l'ordre de 0,2 mg/L) et donc très inférieures au K_m ; la PK du 5-FU peut donc être considérée comme linéaire (chez un patient, les concentrations à l'état d'équilibre varieront proportionnellement à la vitesse de cette perfusion prolongée). La clairance moyenne (qui ne décrit la pharmacocinétique du 5-FU que lors des perfusions prolongées) est de l'ordre de 200 L/h. La non-linéarité de la PK du 5-FU s'accompagne également d'une $T_{1/2}$ apparente, après perfusion courte, plus longue que celle observée à l'arrêt d'une perfusion prolongée.

d. Variabilité pharmacocinétique du 5-FU

L'ensemble des éléments précités confère donc au 5-FU des caractéristiques à l'origine d'une importante variabilité pharmacocinétique aussi bien interindividuelle qu'intra-individuelle. Ainsi Gamelin et al. ont décrit que la clairance du 5-FU pouvait varier d'un facteur 10 chez des patients traités par perfusion de 1300 mg/m² sur 8h (19). L'allongement de la durée de perfusion ne permettait pas de réduire cette variabilité puisque des variations de clairance pouvant aller jusqu'à un facteur 25 ont été rapportées lors de perfusions continues sur 24h chez des patients traités pour un cancer ORL (12). Cette variabilité était également retrouvée dans des travaux plus récents puisque Braiteh et al. ont montré que les aires sous la courbe (AUC) des patients traités pour un cancer colorectal variaient d'un facteur 12 (20). Si un certain nombre de facteurs démographiques ont été rapportés comme influençant la pharmacocinétique du 5-FU (poids, sexe...), ceux-ci n'expliquent qu'une faible partie de la variabilité. Saam et al. ont évalué l'exposition au 5-FU dans le cadre des protocoles FOLFOX6 et FOLFIRI avec une dose adaptée à la surface corporelle. Considérant une cible optimale d'exposition de 20 à 24 mg.h/L, seuls 21% des patients traités atteignaient l'objectif lors du 1^{er} cycle (n=357 patients). Plus de la moitié des patients étaient sous-exposés tandis que 27% étaient surexposés (20). Cette grande variabilité a également été confirmée dans une autre étude menée chez les patients atteints de cancer colorectaux. Les AUC mesurées lors du premier cycle étaient majoritairement hors de la cible élargie définie (20-30 mg.h/L). Ainsi, 38% des patients présentaient une AUC dans la zone thérapeutique avec à nouveau près de la moitié des patients sous-exposés (48%) (20).

La très grande variabilité pharmacocinétique décrite pour le 5-FU ainsi que le peu de patients atteignant la zone d'exposition recommandée à dose standard sont des arguments forts en faveur du STP du 5-FU.

3. Relations concentrations-effets

a. Relation concentrations-toxicité

Historiquement, le 5-FU était administré sous forme de bolus de quelques minutes à 1 h. Pour ce schéma d'administration, les études retrouvées concernent toutes des cancers colorectaux, à des posologies comprises entre 370 et 600 mg/m² (voir *Tableau 1*). Les principaux effets indésirables sévères notés sont des diarrhées (7,1 à 13,6%), des nausées/vomissements (23,0%), des troubles hématologiques de type leucopénie (2,9 à 12,5%) ou anémie (6,2%), et des mucites (14,3%) (21,22). Grem et al. ont montré que les effets indésirables hématologiques de type granulocytopénie et leucopénie étaient plus fréquents quand l'administration s'effectuait sur 5 min par rapport à des administrations sur 1 h (22) avec des AUC 2,4 fois plus basses que lors d'une perfusion de 5 min. Jakobsen et al. ont défini, chez 312 patients atteints d'un cancer colorectal et traités par des bolus de 400 à 600 mg/m² de 5-FU, une AUC limite à 13 mg.h/L au-dessus de laquelle les effets indésirables de

tous grades sont notés comme significativement plus fréquents (20 vs 37%) (23). Bocci et al. rapportaient le cas d'un patient traité par 5-FU à 370 mg/m², qui avait présenté une diarrhée, une stomatite, une neutropénie, une dermatite et des vomissements avec une AUC à 24,75 mg.h/L (24). Son activité DPD était réduite de 43,8% par rapport au groupe témoin, pour lequel l'AUC moyenne était de 9,25 ± 0,63 mg.h/L (24). Un autre cas clinique, présenté par l'équipe de Rengelshausen, montrait une AUC à 15,2 mg.h/L chez un patient insuffisant rénal sévère et dialysé qui présentait des mucites, diarrhées et une leucopénie (25). Enfin, Gusella et al. ont montré que la survenue de toxicités sévères imposait des réductions de posologie chez 44% des patients atteints de cancer colorectal et près de 4% des patients connaissaient un arrêt de traitement dû à la toxicité lors de bolus de 5-FU administrés 5 jours de suite (26).

Les administrations sous forme de bolus sont de plus en plus marginales, et le 5-FU est maintenant largement administré par perfusion continue. Les études retrouvées concernent surtout des cancers colorectaux et ORL (*voir Tableau 2*). Les doses administrées vont jusqu'à 6000 mg/m², pour des durées de perfusion allant jusqu'à 120h. La variabilité interindividuelle en termes d'exposition est alors très élevée (26,27). Les principaux effets indésirables sévères retrouvés en cas de perfusion continue sont des diarrhées (1,7% à 13,0%), des mucites (0,8 à 26,0%), des nausées et vomissements (de 3,7 à 9,4%), et des neutropénies (7,2 à 53,0%) (26–30).

Gamelin et al. n'ont pas montré de relation entre le palier d'augmentation de dose et l'incidence de toxicité (31). Pourtant, l'AUC a été corrélée à la dose administrée (26), avec une augmentation linéaire de 4 mg.h/L par augmentation de dose de 500 mg/m² (32). La survenue de toxicité est significativement corrélée à l'AUC (26–28,33) ou aux concentrations de 5-FU (31). Par conséquent, de nombreux auteurs ont cherché à proposer une AUC cible à ne pas dépasser pour limiter le risque de toxicité. Les AUC_{0-8h} cibles les plus fréquemment proposées sont comprises entre 20 et 25 mg.h/L.

La toxicité du 5-FU administré à dose standard (c'est-à-dire, en fonction de la surface corporelle) a été comparée avec celle du 5-FU administré à dose adaptée en fonction de l'AUC avec des cibles de 20-25 mg.h/L. L'incidence des nausées et vomissements, des diarrhées ou des mucites est significativement inférieure dans le bras adapté, ce qui n'est pas le cas de l'incidence de neutropénies, qui reste comparable entre bras adapté et bras standard (27,34). A noter que, lors d'adaptation de posologie en fonction de l'exposition, la posologie est plus souvent augmentée que diminuée, devant un profil de toxicité souvent favorable (14,29).

Le sexe féminin est mentionné comme étant plus fréquemment associé aux toxicités sévères (26,35), avec des expositions qui ont par ailleurs été notées comme plus élevées (27). Il ne semble pas

clairement défini si l'incidence plus fréquente des toxicités chez les femmes est due uniquement à une majoration de l'AUC ou également à une hypersensibilité aux effets du 5-FU.

b. Relations concentrations-efficacité

Les données en matière de relation concentrations-efficacité sont plus modestes. En effet, la diversité des protocoles et le recours quasi-systématique à des associations avec un ou plusieurs cytotoxiques ne permet pas d'obtenir des données solides. Cependant, certains auteurs ont tenté de mettre en évidence ce type de relations. Les premiers ont été Hillcoat et al., en 1978, qui ont démontré, chez 27 patients atteints d'adénocarcinome colorectal traités par 1000-2000 mg/m²/jour de 5-FU durant 5 jours (en association pour certains patients à du méthyl-CCNU), que les patients répondeurs avaient une AUC moyenne de 36 mg.h/L, alors que les non répondeurs avaient une AUC moyenne de 19,2 mg.h/L (36). En 1996, Gamelin et al. ont démontré l'intérêt d'un suivi de l'exposition en 5-FU en termes d'efficacité, chez des patients atteints de cancer colorectal avancé recevant du 5-FU sur 8h toutes les semaines (31). Dans cette étude, parmi les 40 patients, ceux classés comme répondeurs présentaient une concentration en 5-FU supérieure à celle des non répondeurs. De plus, la survie globale à un an était meilleure chez les patients ayant une concentration en 5-FU supérieure à la concentration moyenne (70,6 %) par rapport aux patients ayant une concentration inférieure à la concentration moyenne (46 %), sans toutefois que ce résultat soit significatif.

Les résultats sont tout aussi intéressants avec des administrations de 5-FU en perfusion continue sur 2 jours, telles que couramment pratiquées actuellement. En 2003, l'équipe d'Ychou a démontré l'intérêt d'une adaptation de dose en fonction de l'exposition, chez 53 patients atteints d'un adénocarcinome du colon ou du rectum localement avancé, inopérable, et n'ayant pas reçu plus d'une ligne de chimiothérapie (30). Ces patients se voyaient prescrire du 5-FU dans le cadre du protocole LV5FU2 modifié par de Gramont (37) et bénéficiaient, lors des 2 premiers cycles, d'un suivi pharmacocinétique à l'aide de 4 prélèvements durant les 2 jours de perfusion permettant d'adapter la dose aux cycles suivants. Le taux de réponse dans cette étude était de 37%, taux supérieur aux 33% retrouvé dans l'étude princeps de Gramont (38). Chez les patients traités par du 5-FU en première ligne, la survie sans progression et la survie globale étaient respectivement de 7,6 et 19,2 mois, des valeurs similaires à celles retrouvées lors de protocoles où le 5-FU était associé à l'oxaliplatine ou à l'irinotécan. Ces auteurs concluent également, chez les patients ayant une surface corporelle < 1.7 m², à une tendance à une plus faible survie globale sans progression pour les AUC < 15 mg.h/L.

A l'heure actuelle et selon nous, aucune étude ne démontre le lien entre exposition et efficacité lors des polychimiothérapies où le 5-FU est associé à de l'oxaliplatine et/ou de l'irinotécan. Toutefois, des résultats comparables peuvent être déduits de l'étude de phase II publiée en 2012 par Capitain (29). Dans cette étude, des patients traités par FOLFOX étaient randomisés soit dans un groupe où la dose

de 5-FU était dépendante de la surface corporelle (*BSA dose*), soit dans un groupe où elle dépendait de l'exposition (*PK dose*). Même si Capitain et al. n'établissent pas clairement de lien entre exposition et efficacité, ils montrent que les patients du groupe *PK dose* ont des doses plus fortes que les patients du groupe *BSA dose* (du fait d'une exposition plus faible que celle ciblée dans ce groupe) et que le taux de réponse à 3 mois, la survie sans progression et la survie globale sont plus importants dans le groupe *PK dose*.

Une étude récente démontre également le lien entre exposition et efficacité chez des patients asiatiques atteints de carcinome du nasopharynx et traités par 5-FU associé au cisplatine (28). Ma et al. démontrent que les patients avec une AUC < 25 mg·h/L présentent un taux de réponse 17,5 % plus bas que les patients ayant une AUC comprise entre 25-35 mg·h/L et 26,1 % plus bas que les patients ayant une AUC > 35 mg·h/L. Il s'agit à ce jour de la seule étude prouvant ce lien dans le cadre des cancers ORL.

4. Apport du STP en pratique clinique

a. Rationnel

Une fois la démonstration faite de la grande variabilité des concentrations plasmatiques du 5-FU et de l'existence d'une relation entre ses concentrations et ses effets (thérapeutiques et/ou toxiques), il convient d'évaluer l'impact que peut avoir le STP du 5-FU sur les pratiques d'utilisation clinique de cet anticancéreux. L'objet de ce présent paragraphe est d'évaluer à partir des études concentrations-contrôlées menées sur le sujet, l'impact du STP en termes de réduction du risque de survenue d'effets indésirables ainsi que comme outil d'optimisation de l'efficacité anticancéreuse du traitement.

b. Études concentrations-contrôlées rétrospectives

Un certain nombre de travaux rétrospectifs ont cherché à comparer les effets thérapeutiques ou indésirables obtenus entre des groupes de patients bénéficiant ou non d'une adaptation de posologie guidée par STP. Dans le cancer de la tête et du cou traité par perfusion continue de 5-FU à la dose de 1000 mg/m²/j pendant 5 jours, l'adaptation de posologie basée sur une AUC cible sur les 3 premiers jours a permis de réduire les effets indésirables hématologiques et gastro-intestinaux sans diminution de la réponse au traitement (39).

Plusieurs autres études rétrospectives conduites dans le cancer colorectal (CCR) démontrent que les patients traités par 5-FU sont fréquemment en dehors des cibles d'exposition établies par les études PK-PD. Sans adaptation de posologie par STP, un faible pourcentage de patients (jusqu'à moins d'un patient sur quatre) atteint l'objectif d'AUC_{0-8h} de 20 à 24 mg·h/L (20). Le STP peut permettre d'atteindre la cible chez la moitié à 2/3 des patients après 1 à 2 adaptations alors que 3 à 4 adaptations de posologie peuvent être nécessaires pour le dernier 1/3 de patients (40,41). L'adaptation de posologie

basée sur le STP du 5-FU a, par ailleurs, permis de retarder l'apparition de toxicité sévère (au cycle 6 à 7 versus au cycle 2) chez 38 patients traités pour un CCR (mFOLFOX ou mFOLFIRI) comparativement à 46 patients dont la posologie était adaptée à la surface corporelle (42).

c. Études concentrations-contrôlées prospectives

La première étude concentration-contrôlée a été conduite en 1989 par Santini et al. (43). Les auteurs rapportent que chez les patients traités par 1000 mg/m²/j pendant 5 jours pour un cancer de la tête et du cou (n=81), une cible d'AUC_{0-105h} de 15 mg.h/L permettait de réduire les toxicités modérées et sévères au 5-FU de 20% à 12,4% tout en augmentant la réponse complète au traitement de 31% à 47%. Une étude randomisée multicentrique conduite dans ce type de cancer (n=106) est par la suite venue confirmer l'intérêt du STP (33). Dans ce travail, les patients étaient randomisés pour recevoir du 5-FU (associé au cisplatine), dont la posologie était adaptée à la surface corporelle ou par STP (cible d'AUC_{0-48h}). Si la réponse au traitement était équivalente dans les deux bras de traitement, les neutropénies, thrombopénies et mucites sévères étaient significativement moins fréquentes dans le bras adapté par STP.

Dans le cancer colorectal métastatique traité par des perfusions de 8h initialement de 1300 mg/m², l'adaptation de posologie à l'AUC_{0-8h} des patients, avec pour intervalle cible [16 à 24 mg.h/L] a permis d'obtenir des taux de survie à 1 an et 2 ans de 71% et 35% (44). Ces résultats ont été confirmés par Ychou et al. lors de traitements de 2 jours par perfusion de 400 mg/m² de 5-FU suivi d'une perfusion continue de 600 mg/m² sur les 22h suivantes. Une adaptation de posologie avec pour objectif une AUC > 20 mg.h/L.m² a permis d'atteindre une réponse objective chez 37% des 52 patients inclus avec une survie à 2 ans de 32% ainsi qu'un profil de sécurité favorable (30). Plus récemment, Capitain et al. ont évalué prospectivement l'efficacité et le profil de sécurité d'un traitement par 5-FU (FOLFOX6, initialement 2500 mg/m² pendant 46h) adapté par STP (cible AUC_{0-8h} = 20-24 mg.h/L) (29). Cent-dix-huit patients dans le bras STP ont ainsi été comparés à 39 patients dont le traitement était adapté à la surface corporelle. Le recours au STP permettait une amélioration de la survie globale (38,2 vs 16,6 mois) et une diminution majeure des toxicités de grade 3/4 (- 25% pour les neutropénies, - 86% pour les diarrhées et - 95% pour les mucites). Ces bénéfices du STP en termes de réduction de toxicité ont encore été confirmés s'il en était besoin en 2014 par Patel et al. et en 2016 par Wilhem et al. Ces derniers ont rapporté une diminution de 44% des nausées, de 69% des diarrhées, de 85% des neutropénies, de 96% des mucites et de 100% des épisodes de fatigue et de faiblesse chez 75 patients (traités par FOLFOX, FUFOX ou AIO) bénéficiant d'une adaptation de posologie (AUC_{0-8h} de 20 à 30 mg.h/L) comparativement à des données historiques (27,45).

La confirmation définitive de l'intérêt de l'adaptation de posologie guidée par STP est venue de l'étude multicentrique randomisée comparant dans le traitement du CCR l'adaptation par STP (AUC_{0-8h} cible =

20-25 mg.h/L) à l'adaptation à la surface corporelle d'un traitement par 5-FU à la dose de 1500 mg/m²/8h/1 fois par semaine (n=186) (46). Le taux de réponse objective était significativement supérieur dans le bras STP (34% vs 18%), tandis que les effets indésirables étaient plus fréquents dans le bras adapté à la surface corporelle.

d. Coût du STP du 5-FU

Il n'existe aucune étude française évaluant la pertinence en termes d'impact budgétaire du STP du 5-FU par rapport à une prise en charge uniquement basée sur une adaptation de dose à la surface corporelle. Cependant, il est tout à fait possible de penser que la diminution des toxicités entraîne mécaniquement une diminution du coût de leur prise en charge. Cette hypothèse a été confirmée au États-Unis d'Amérique et en Angleterre, dans deux publications qui ont montré que l'adaptation de dose du 5-FU était coût-efficace dans le cadre de la prise en charge du cancer colorectal métastatique (47,48). Cependant, ces résultats sont issus de simulations et aucune étude médico-économique évaluant de manière prospective l'impact du STP du 5-FU par rapport à l'approche basée sur la surface corporelle n'a, à notre connaissance, été conduite.

5. Dosage plasmatique du 5-FU en pratique

a. Quand doser ?

La demi-vie extrêmement courte du 5-FU, ainsi que le recours quasi-systématique à une injection en bolus, font que le 5-FU atteint très rapidement sa concentration à l'équilibre et qu'en théorie un prélèvement précoce suffit à évaluer son AUC par une simple approche graphique. Dans les années 90, de nombreuses études testant la relation concentrations-efficacité ou concentrations-toxicité du 5-FU administré sur 96 à 120 h dans le traitement des cancers ORL ont évalué son AUC à partir de 2 prélèvements par 24 h. Selon ce protocole de prélèvements, l'AUC calculée limite au-dessus de laquelle apparaît la toxicité du traitement était de 30 mg.h/L (33,43,49,50). Une étude plus récente a évalué l'AUC du 5-FU, administré sur 96 h, à partir d'un seul prélèvement par jour, réalisé le matin. Les auteurs montrent que l'augmentation de la toxicité était observée pour une AUC calculée > 50 mg.h/L (51). Ces différences sont inhérentes à la variation nyctémérale des concentrations en 5-FU administré en continu ; les concentrations mesurées le matin étant plus importantes que celles mesurées l'après-midi.

Dans les chimiothérapies adjuvantes des cancers colorectaux, le 5-FU est administré en perfusion allant de 4 à 46h avec ou sans bolus préalable. La perfusion de 46h est celle qui est utilisée dans les chimiothérapies combinées comprenant de l'oxaliplatine (FOLFOX) ou de l'irinotecan (FOLFIRI). Dans les études de relation exposition-efficacité, exposition-toxicité de Gamelin et al. (31,44), au cours desquelles le 5-FU était administré par perfusion continue de 8h, l'AUC du 5-FU était évaluée à partir

de 2 prélèvements réalisés à la 4^e et 8^eh de perfusion. Ce protocole de prélèvements était justifié par le fait que la concentration de 5-FU en fin de perfusion est plus importante que celle mesurée à la 4^e heure. Le mécanisme de cette accumulation est connu. Le 5-FU ralentirait son propre métabolisme par inhibition de l'activité de la DPD. On trouve aussi dans la littérature chez des patients traités 48h selon un protocole FOLFOX, un schéma comprenant 2 prélèvements réalisés 2 heures après le début de la perfusion puis juste avant la fin de la perfusion à 44h (20,27).

Mais dans le cadre du traitement du CCR par perfusion de 46h de 5-FU, de nombreuses équipes ont évalué l'AUC du 5-FU à partir d'un seul prélèvement réalisé entre 18h et 26h après le début de la perfusion (40–42,52). Pour optimiser le moment de ce prélèvement unique, Kaldate et al. ont testé, chez des patients traités pour CCR par FOLFOX6, l'influence du temps de prélèvement sur les valeurs calculées de l'AUC. Les auteurs montrent une augmentation significative des AUC calculées à partir des concentrations mesurées à 22h et 44h de perfusion comparativement à celles mesurées 2h après le début de la perfusion. En revanche, l'évaluation de l'AUC n'était pas différente que le prélèvement soit réalisé à 22h ou 44h. La démarche la plus juste semble être de prélever suffisamment longtemps après le début de la perfusion pour permettre la stabilisation des concentrations de 5-FU, et toujours à la même heure dans la journée pour éviter d'augmenter la variabilité des concentrations du fait de leur variabilité nyctémérale. C'est la stratégie adoptée par Morawska et al. (14), qui chez des patients traités par une perfusion de 46h de 5-FU, ont systématiquement réalisé le prélèvement pour dosage du 5-FU le matin entre 8 et 10 heures, alors que les perfusions débutaient la veille.

Enfin, il est à noter que les diffuseurs portables utilisés ont une tolérance de variation de débit de +/- 15% par rapport au débit nominal (53). Si cette variation de débit n'a aucun impact chez le patient qui reçoit *in fine* la totalité de la dose, elle entraîne en revanche une imprécision supplémentaire dans la mesure des concentrations en fonction du moment de prélèvement. L'utilisation de pompes à perfusion dont le débit est contrôlé permet de limiter ce biais mais impose souvent l'hospitalisation du patient.

b. Cycle nyctéméral

La variabilité des concentrations de 5-FU administré en perfusion continue, en fonction du moment de la journée, est associée au rythme circadien de l'activité de la DPD (54). La DPD présente un pic d'activité dans la nuit vers 1h et son minimum d'activité s'observe vers 13h (55). Dans une étude de phase II menée chez des patients traités pour leur CCR par FOLFOX, les auteurs ont comparé l'efficacité de différents schémas de perfusion. Dans un bras « chronomodulé », le débit de perfusion du 5-FU était maximal à 4h du matin, et celui d'oxaliplatine l'était à 16h. Ces auteurs montrent une réduction des toxicités et une amélioration de l'efficacité dans le groupe de patients dont l'administration était chronomodulée (56). Cependant, l'intérêt et la faisabilité de cette administration chronomodulée ont

été de nombreuses fois remis en cause. En effet, si l'existence d'une variation nyctémérale des concentrations de 5-FU n'est pas contestée, il n'en demeure pas moins que le positionnement des pics et vallées, ainsi que l'amplitude de variation entre les concentrations maximales et minimales sont extrêmement variables, en fonction de la dose de 5-FU administrée, du protocole de chimiothérapie, mais aussi entre les patients exposés à un même protocole de chimiothérapie (57). On retrouve des données contradictoires entre les rythmes d'activité de la DPD et les taux circulants d'uracile et de dihydrouracile (58). De nombreux autres facteurs endogènes ou exogènes tels que la prise de nourriture, l'exposition à la lumière, la température corporelle, l'activité physique ou encore l'interaction avec d'autres enzymes ou médiateurs ont été évoqués comme autant de modulateurs potentiels de l'activité de la DPD (58). C'est pourquoi l'administration chronomodulée de 5-FU ne semble pas être applicable en pratique courante.

c. Contraintes pré-analytiques liées à l'instabilité du 5-FU

Le dosage de 5-FU est réalisé sur plasma, quelle que soit la technique analytique utilisée. Le 5-FU est extrêmement instable dans le sang total, du fait de la présence de la DPD dans les cellules sanguines, la dégradation du 5-FU pouvant atteindre 94% de la concentration initiale en 24 heures (59). Pour limiter cette dégradation enzymatique, il est recommandé de centrifuger le prélèvement le plus tôt possible. Les délais proposés varient d'un centre de dosage à l'autre. Boisdrion-Celle et al. (54) préconisent un délai maximal de 2h entre le prélèvement et la centrifugation et dans l'intervalle, une conservation dans la glace. Plus récemment, Morawska et al. (14) proposent de centrifuger l'échantillon sanguin dans les 30 min après le prélèvement. En effet, ces auteurs ont constaté une diminution des concentrations de l'ordre de 15% entre les prélèvements centrifugés dans l'heure *versus* ceux centrifugés dans les 30 min après le prélèvement. Après centrifugation, la concentration de 5-FU varie peu dans le plasma. Un échantillon plasmatique congelé à -20°C est stable pendant plusieurs semaines, avec une perte de moins de 10% de la concentration initiale (59).

Les concentrations de 5-FU peuvent être stabilisées par ajout dans l'échantillon juste après le prélèvement d'un réactif stabilisant. C'est un dérivé de l'uracile, le gemiracil, qui inhibe la DPD. Après utilisation de ce stabilisant, l'échantillon ne doit pas être réfrigéré et peut être centrifugé dans les 24h suivant l'ajout de l'inhibiteur.

d. Les techniques analytiques

Il existe différentes techniques de dosage du 5-FU, mais la technique la plus largement utilisée reste la technique HPLC-UV bénéficiant d'une détection dans la haut du spectre UV (265 nm) limitant les interférences analytiques avec les composés endogènes (60). La limite de détection de ces diverses méthodes se situe entre 6 et 150 ng/mL. Ces 10 dernières années, plusieurs méthodes de dosage basées sur la technique LC/MS-MS se sont développées. Dans le cadre de traitements par une

prodrogue du 5-FU, la capécitabine ou le 5-fluoro-2'-deoxycytidine (FdCyd), certaines de ces techniques LC/MS-MS ont été développées pour doser simultanément la prodrogue et ses métabolites, dont le 5-FU (61–63), mais également l'uracile et le dihydrouracile (64) ; pour rappel, la concentration en uracile et/ou l'utilisation du rapport uracile/dihydrouracile est/sont utile(s) dans la proposition de posologie initiale lors de la première cure de 5-FU (5). Les limites de quantification et volumes d'échantillon nécessaires à l'analyse varient d'une technique à l'autre, sans qu'il soit réellement possible d'affirmer sur ces critères la supériorité de la technologie de spectrométrie de masse par rapport à la détection UV.

Une technique d'immuno-analyse basée sur l'utilisation de nanoparticules et quantifiant le 5-FU par technique turbidimétrique a été développée. En France, elle est proposée par Saladax (My 5-FU®). L'intervalle de mesure de cette technique est comparable à celui des techniques chromatographiques. Beumer et al. (65) ont comparé sur 156 plasmas de patients traités par 5-FU dans le cadre d'un protocole LV5FU2, FOLFOX ou FOLFIRI, les performances des techniques par immuno-analyse et par LC/MS-MS et montrent une corrélation entre les résultats obtenus avec les deux techniques sur l'intervalle de mesure (79–1791 ng/mL par LC/MS-MS vs 93–1774 ng/mL par immuno-analyse, $r^2 = 0,986$).

Peu de laboratoires de pharmacologie français proposent actuellement le dosage du 5-FU, la technique la plus utilisée et la moins coûteuse restant l'HPLC-UV. Dans le cadre de laboratoires hospitalo-universitaires équipés d'appareils chromatographiques, dont le personnel technique maîtrise l'utilisation de ces appareils, ainsi que les protocoles d'extraction, le choix de la technique chromatographique est avantageux économiquement. La technique immunologique présente d'autres avantages. Elle permet de doser le 5-FU rapidement et en temps-réel, sur une large gamme d'automates d'immuno-analyse, par un personnel technique non spécialisé. Le volume de plasma nécessaire est comparable au volume requis pour l'analyse par technique chromatographique. Le fournisseur du kit d'immuno-dosage préconise l'utilisation du réactif stabilisant ci-dessus présenté. Les faibles performances en termes de limite de quantification (50 ng/mL) ne sont pas un réel écueil dans une perspective de STP, où les concentrations attendues sont supérieures à 100 ng/mL. Le point faible majeur de cet immuno-dosage reste son coût, qui est beaucoup plus élevé que celui d'un dosage HPLC. Néanmoins quel que soit le coût effectif de l'analyse, il est pris en considération dans la cotation NABM de l'acte, de sorte qu'il ne devrait pas constituer un frein à la prescription du dosage de 5-FU.

6. Synthèse / recommandations

L'apport du suivi thérapeutique pharmacologique du 5-fluorouracile apparaît incontestable à la lumière des données de la littérature. Ainsi plusieurs études prospectives comparatives suggèrent

l'intérêt de cette approche en termes d'amélioration de l'efficacité du traitement et de diminution du risque de survenue d'effets indésirables graves. Fait exceptionnel, deux études randomisées contrôlées démontrent la supériorité d'une approche posologique guidée par STP du 5-FU sur une posologie adaptée à la surface corporelle : une dans le cancer de la tête et du cou et l'autre dans le cancer colorectal métastatique (43,46). Le groupe Suivi Thérapeutique Pharmacologique (STP) de la société française de pharmacologie et thérapeutique (SFPT) avait par ailleurs déjà conclu en 2010, aux vues du niveau de preuve disponible à l'époque, que le STP du 5-FU apparaissait comme « recommandé » (54).

En conséquence, le groupe STP-PT de la SFPT et le GPCO recommandent l'utilisation du STP lors des perfusions continues de 5-FU, dans le cadre des cancers colorectaux adjuvants ou métastatiques avec une AUC cible comprise entre 20 et 30 mg.h/L. Les données de la littérature sont plus complexes pour les cancers ORL et ne permettent pas de proposer des cibles thérapeutiques aussi précises. Il semble, dans tous les cas, important de s'entourer de certaines précautions rappelées dans le tableau 3. Nous tenons également à rappeler, lors de la première administration de 5-FU, l'importance de l'adaptation de dose en fonction du génotypage/phénotypage de la DPD selon les recommandations publiées par Loriot et al. dans cette même revue (5), le STP trouvant sa place lors des administrations ultérieures.

Déclaration de liens d'intérêts : les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

Bibliographie

1. Tsalic M, Bar-Sela G, Beny A, Visel B, Haim N. Severe toxicity related to the 5-fluorouracil/leucovorin combination (the Mayo Clinic regimen): a prospective study in colorectal cancer patients. *Am J Clin Oncol*. 2003 Feb;26(1):103–6.
2. 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 Dec;16(16):1639–50.
3. Meulendijks D, Henricks LM, Jacobs BAW, 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*. 2017 May 23;116(11):1415–24.

4. Marques RP, Duarte GS, Sterrantino C, Pais HL, Quintela A, Martins AP, et al. Triplet (FOLFOXIRI) versus doublet (FOLFOX or FOLFIRI) backbone chemotherapy as first-line treatment of metastatic colorectal cancer: A systematic review and meta-analysis. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2017 Oct 1;118:54–62.
5. Lorient M-A, Ciccolini J, Thomas F, Barin-Le-Guellec C, Royer B, Milano G, et al. [Dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD) deficiency screening and securing of fluoropyrimidine-based chemotherapies: Update and recommendations of the French GPCO-Unicancer and RNPgX networks]. *Bull Cancer (Paris)*. 2018 Feb 24;
6. Zhang J, Zhang L, Yan Y, Li S, Xie L, Zhong W, et al. Are capecitabine and the active metabolite 5-Fu CNS penetrable to treat breast cancer brain metastasis? *Drug Metab Dispos Biol Fate Chem*. 2015 Mar;43(3):411–7.
7. Yuan J, Lv H, Peng B, Wang C, Yu Y, He Z. Role of BCRP as a biomarker for predicting resistance to 5-fluorouracil in breast cancer. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2009 May;63(6):1103–10.
8. Yuan J-H, Cheng J-Q, Jiang L-Y, Ji W-D, Guo L-F, Liu J-J, et al. Breast cancer resistance protein expression and 5-fluorouracil resistance. *Biomed Environ Sci BES*. 2008 Aug;21(4):290–5.
9. Kool M, de Haas M, Scheffer GL, Scheper RJ, van Eijk MJ, Juijn JA, et al. Analysis of expression of cMOAT (MRP2), MRP3, MRP4, and MRP5, homologues of the multidrug resistance-associated protein gene (MRP1), in human cancer cell lines. *Cancer Res*. 1997 Aug 15;57(16):3537–47.
10. Hagmann W, Faissner R, Schnölzer M, Löhr M, Jesnowski R. Membrane drug transporters and chemoresistance in human pancreatic carcinoma. *Cancers*. 2010 Dec 30;3(1):106–25.
11. Schaaf LJ, Dobbs BR, Edwards IR, Perrier DG. Nonlinear pharmacokinetic characteristics of 5-fluorouracil (5-FU) in colorectal cancer patients. *Eur J Clin Pharmacol*. 1987 Jul 1;32(4):411–8.
12. Milano G, Etienne MC, Cassuto-Viguier E, Thyss A, Santini J, Frenay M, et al. Influence of sex and age on fluorouracil clearance. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1992 Jul;10(7):1171–5.
13. 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 Off J Am Soc Clin Oncol*. 1994 Nov;12(11):2248–53.

14. Morawska K, Goirand F, Marceau L, Devaux M, Cueff A, Bertaut A, et al. 5-FU therapeutic drug monitoring as a valuable option to reduce toxicity in patients with gastrointestinal cancer. *Oncotarget*. 2018 Feb 20;9(14):11559–71.
15. Etienne MC, Chatelut E, Pivot X, Lavit M, Pujol A, Canal P, et al. Co-variables influencing 5-fluorouracil clearance during continuous venous infusion. A NONMEM analysis. *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990. 1998 Jan;34(1):92–7.
16. Ansfield FJ, Schroeder JM, Curreri AR. Five Years Clinical Experience with 5-Fluorouracil. *JAMA*. 1962 Jul 28;181(4):295–9.
17. Fleming RA, Milano GA, Etienne MC, Renée N, Thyss A, Schneider M, et al. No effect of dose, hepatic function, or nutritional status on 5-FU clearance following continuous (5-day), 5-FU infusion. *Br J Cancer*. 1992 Oct;66(4):668–72.
18. Terret C, Erdociain E, Guimbaud R, Boisdron-Celle M, McLeod HL, Féty-Deporte R, et al. Dose and time dependencies of 5-fluorouracil pharmacokinetics. *Clin Pharmacol Ther*. 2000 Sep;68(3):270–9.
19. Gamelin E, Boisdron-Celle M, Guérin-Meyer V, Delva R, Lortholary A, Genevieve F, et al. Correlation between uracil and dihydrouracil plasma ratio, fluorouracil (5-FU) pharmacokinetic parameters, and tolerance in patients with advanced colorectal cancer: A potential interest for predicting 5-FU toxicity and determining optimal 5-FU dosage. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1999 Apr;17(4):1105.
20. Saam J, Critchfield GC, Hamilton SA, Roa BB, Wenstrup RJ, Kaldate RR. Body surface area-based dosing of 5-fluorouracil results in extensive interindividual variability in 5-fluorouracil exposure in colorectal cancer patients on FOLFOX regimens. *Clin Colorectal Cancer*. 2011 Sep;10(3):203–6.
21. Ismail ASA, Quinn MG, Wright MA, Ernst A, Kao V, Grogan L, et al. A phase II and pharmacologic study of fluorouracil given by a 1-hour infusion daily for 5 days with leucovorin and interferon alpha-2a in adenocarcinoma of the large bowel. *Oncol Rep*. 2005 Jun;13(6):1145–52.
22. Grem JL, Quinn M, Ismail AS, Takimoto CH, Lush R, Liewehr DJ, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamic effects of 5-fluorouracil given as a one-hour intravenous infusion. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2001;47(2):117–25.

23. Jakobsen A, Berglund A, Glimelius B, Frödin J-E, Hansen F, Kjaer M, et al. Dose-effect relationship of bolus 5-fluorouracil in the treatment of advanced colorectal cancer. *Acta Oncol Stockh Swed*. 2002;41(6):525–31.
24. Bocci G, Danesi R, Allegrini G, Innocenti F, Di Paolo A, Falcone A, et al. Severe 5-fluorouracil toxicity associated with a marked alteration of pharmacokinetics of 5-fluorouracil and its catabolite 5-fluoro-5,6-dihydrouracil: a case report. *Eur J Clin Pharmacol*. 2002 Dec;58(9):593–5.
25. Rengelshausen J, Hull WE, Schwenger V, Göggelmann C, Walter-Sack I, Bommer J. Pharmacokinetics of 5-fluorouracil and its catabolites determined by ¹⁹F nuclear magnetic resonance spectroscopy for a patient on chronic hemodialysis. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found*. 2002 Feb;39(2):E10.
26. Gusella M, Crepaldi G, Barile C, Bononi A, Menon D, Toso S, et al. Pharmacokinetic and demographic markers of 5-fluorouracil toxicity in 181 patients on adjuvant therapy for colorectal cancer. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 2006 Nov;17(11):1656–60.
27. Patel JN, O'Neil BH, Deal AM, Ibrahim JG, Sherrill GB, Olajide OA, et al. A Community-Based Multicenter Trial of Pharmacokinetically Guided 5-Fluorouracil Dosing for Personalized Colorectal Cancer Therapy. *The Oncologist*. 2014 Sep 1;19(9):959–65.
28. Ma Y, Lin Y, Zou B, Liu W, Zhang Y, Zhao L, et al. Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Analyses of 5-Fluorouracil in East-Asian Patients with Nasopharyngeal Carcinoma. *Clin Pharmacokinet*. 2016 Oct;55(10):1205–16.
29. Capitain O, Asevoaia A, Boisdron-Celle M, Poirier A-L, Morel A, Gamelin E. Individual Fluorouracil Dose Adjustment in FOLFOX Based on Pharmacokinetic Follow-Up Compared With Conventional Body-Area-Surface Dosing: A Phase II, Proof-of-Concept Study. *Clin Colorectal Cancer*. 2012 Dec;11(4):263–7.
30. Ychou M, Duffour J, Kramar A, Debrigode C, Gourgou S, Bressolle F, et al. Individual 5-FU dose adaptation in metastatic colorectal cancer: results of a phase II study using a bimonthly pharmacokinetically intensified LV5FU2 regimen. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2003 Oct;52(4):282–90.
31. Gamelin EC, Danquechin-Dorval EM, Dumesnil YF, Maillart PJ, Goudier MJ, Burtin PC, et al. Relationship between 5-fluorouracil (5-FU) dose intensity and therapeutic response in patients

- with advanced colorectal cancer receiving infusional therapy containing 5-FU. *Cancer*. 1996 Feb 1;77(3):441–51.
32. Blaschke M, Cameron S, Goeschen C, Ramadori G. 5-FU schedules, serum 5-FU levels and their relationship to therapy response and toxicity in patients with gastrointestinal cancer. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2013 Jan;51(1):56–8.
 33. Fety R, Rolland F, Barberi-Heyob M, Hardouin A, Campion L, Conroy T, et al. Clinical impact of pharmacokinetically-guided dose adaptation of 5-fluorouracil: results from a multicentric randomized trial in patients with locally advanced head and neck carcinomas. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res*. 1998 Sep;4(9):2039–45.
 34. Special report: laboratory testing to allow area under the curve (AUC)-targeted 5-fluorouracil dosing for patients administered chemotherapy for cancer. *Technol Eval Cent Assess Program Exec Summ*. 2010 Jun;24(10):1–3.
 35. Woloch C, Di Paolo A, Marouani H, Bocci G, Ciccolini J, Lacarelle B, et al. Population pharmacokinetic analysis of 5-FU and 5-FDHU in colorectal cancer patients: search for biomarkers associated with gastro-intestinal toxicity. *Curr Top Med Chem*. 2012;12(15):1713–9.
 36. Hillcoat BL, McCulloch PB, Figueredo AT, Ehsan MH, Rosenfeld JM. Clinical response and plasma levels of 5-fluorouracil in patients with colonic cancer treated by drug infusion. *Br J Cancer*. 1978 Dec;38(6):719–24.
 37. de Gramont A, Bosset JF, Milan C, Rougier P, Bouché O, Etienne PL, et al. Randomized trial comparing monthly low-dose leucovorin and fluorouracil bolus with bimonthly high-dose leucovorin and fluorouracil bolus plus continuous infusion for advanced colorectal cancer: a French intergroup study. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1997 Feb;15(2):808–15.
 38. de Gramont A, Figer A, Seymour M, Homerin M, Hmissi A, Cassidy J, et al. Leucovorin and fluorouracil with or without oxaliplatin as first-line treatment in advanced colorectal cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2000 Aug;18(16):2938–47.
 39. Wihlm J, Levêque D, Velten M, Klein T. [Pharmacokinetic monitoring with dosage adjustment of 5 fluorouracil administered by continuous infusion]. *Bull Cancer (Paris)*. 1993 May;80(5):439–45.
 40. Kline CL, Sheikh HS, Scicchitano A, Gingrich R, Beachler C, Finnberg NK, et al. Preliminary observations indicate variable patterns of plasma 5-fluorouracil (5-FU) levels during dose

- optimization of infusional 5-FU in colorectal cancer patients. *Cancer Biol Ther*. 2011 Oct;12(7):557–68.
41. Braiteh FS, Salamone SJ, Li Y, Courtney JB, Duda M, Diamond S, et al. Pharmacokinetic (PK)-guided optimization of 5-fluorouracil (5FU) exposure in colorectal cancer (CRC) patients: U.S.-based clinical practices experience. *J Clin Oncol*. 2014 May 20;32(15_suppl):3574–3574.
 42. Kline CLB, Schiccitano A, Zhu J, Beachler C, Sheikh H, Harvey HA, et al. Personalized Dosing via Pharmacokinetic Monitoring of 5-Fluorouracil Might Reduce Toxicity in Early- or Late-Stage Colorectal Cancer Patients Treated With Infusional 5-Fluorouracil-Based Chemotherapy Regimens. *Clin Colorectal Cancer*. 2014 Jun;13(2):119–26.
 43. Santini J, Milano G, Thyss A, Renee N, Viens P, Ayela P, et al. 5-FU therapeutic monitoring with dose adjustment leads to an improved therapeutic index in head and neck cancer. *Br J Cancer*. 1989 Feb;59(2):287–90.
 44. Gamelin E, Boisdron-Celle M, Delva R, Regimbeau C, Cailleux PE, Alleaume C, et al. Long-term weekly treatment of colorectal metastatic cancer with fluorouracil and leucovorin: results of a multicentric prospective trial of fluorouracil dosage optimization by pharmacokinetic monitoring in 152 patients. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1998 Apr;16(4):1470–8.
 45. Wilhelm M, Mueller L, Miller MC, Link K, Holdenrieder S, Bertsch T, et al. Prospective, Multicenter Study of 5-Fluorouracil Therapeutic Drug Monitoring in Metastatic Colorectal Cancer Treated in Routine Clinical Practice. *Clin Colorectal Cancer [Internet]*. 2016 May 6 [cited 2016 Nov 16];0(0). Available from: /article/S1533-0028(16)30049-4/abstract
 46. Gamelin E, Delva R, Jacob J, Merrouche Y, Raoul JL, Pezet D, et al. Individual Fluorouracil Dose Adjustment Based on Pharmacokinetic Follow-Up Compared With Conventional Dosage: Results of a Multicenter Randomized Trial of Patients With Metastatic Colorectal Cancer. *J Clin Oncol*. 2008 May 1;26(13):2099–105.
 47. Becker R, Hollenbeak CS, Choma A, Kenny P, Salamone SJ. Cost-Effectiveness Of Pharmacokinetic Dosing Of 5-Fluorouracil In Metastatic Colorectal Cancer In The United Kingdom. *Value Health*. 2013 May 1;16(3):A139.
 48. Goldstein DA, Chen Q, Ayer T, Howard DH, Lipscomb J, Harvey RD, et al. Cost effectiveness analysis of pharmacokinetically-guided 5-fluorouracil in FOLFOX chemotherapy for metastatic colorectal cancer. *Clin Colorectal Cancer*. 2014 Dec;13(4):219–25.

49. Thyss A, Milano G, Renée N, Vallicioni J, Schneider M, Demard F. Clinical pharmacokinetic study of 5-FU in continuous 5-day infusions for head and neck cancer. *Cancer Chemother Pharmacol*. 1986;16(1):64–6.
50. Milano G, Etienne MC, Renée N, Thyss A, Schneider M, Ramaioli A, et al. Relationship between fluorouracil systemic exposure and tumor response and patient survival. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1994 Jun;12(6):1291–5.
51. Beneton M, Chapet S, Blasco H, Giraudeau B, Boisdrón-Celle M, Deporte-Fety R, et al. Relationship between 5-fluorouracil exposure and outcome in patients receiving continuous venous infusion with or without concomitant radiotherapy. *Br J Clin Pharmacol*. 2007 Nov;64(5):613–21.
52. Kaldate RR, Haregewoin A, Grier CE, Hamilton SA, McLeod HL. Modeling the 5-Fluorouracil Area Under the Curve Versus Dose Relationship to Develop a Pharmacokinetic Dosing Algorithm for Colorectal Cancer Patients Receiving FOLFOX6. *The Oncologist*. 2012 Mar 1;17(3):296–302.
53. Haute Autorité de Santé - DIFFUSEURS PORTABLES [Internet]. [cited 2018 Apr 18]. Available from: https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_398549/fr/diffuseurs-portables
54. Boisdrón-Celle M, Le Guellec C. Niveau de preuve du suivi thérapeutique pharmacologique du 5-fluorouracile au décours de son administration dans le traitement des cancers des voies aérodigestives supérieures et du cancer colorectal. *Thérapie*. 2010 May;65(3):171–6.
55. Petit E, Milano G, Lévi F, Thyss A, Bailleul F, Schneider M. Circadian rhythm-varying plasma concentration of 5-fluorouracil during a five-day continuous venous infusion at a constant rate in cancer patients. *Cancer Res*. 1988 Mar 15;48(6):1676–9.
56. Lévi FA, Zidani R, Vannetzel JM, Perpoint B, Focan C, Faggiuolo R, et al. Chronomodulated versus fixed-infusion-rate delivery of ambulatory chemotherapy with oxaliplatin, fluorouracil, and folinic acid (leucovorin) in patients with colorectal cancer metastases: a randomized multi-institutional trial. *J Natl Cancer Inst*. 1994 Nov 2;86(21):1608–17.
57. Fleming GF, Schumm P, Friberg G, Ratain MJ, Njiaju UO, Schilsky RL. Circadian variation in plasma 5-fluorouracil concentrations during a 24 hour constant-rate infusion. *BMC Cancer* [Internet]. 2015 Feb 18 [cited 2017 Dec 4];15. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4336691/>

58. Jacobs BAW, Deenen MJ, Pluim D, van Hasselt JGC, Krähenbühl MD, van Geel RMJM, et al. Pronounced between-subject and circadian variability in thymidylate synthase and dihydropyrimidine dehydrogenase enzyme activity in human volunteers. *Br J Clin Pharmacol*. 2016 Jan 1;n/a-n/a.
59. Murphy RF, Balis FM, Poplack DG. Stability of 5-fluorouracil in whole blood and plasma. *Clin Chem*. 1987 Dec;33(12):2299–300.
60. Gamelin E, Boisdrón-Celle M, Turcant A, Larra F, Allain P, Robert J. Rapid and sensitive high-performance liquid chromatographic analysis of halogenopyrimidines in plasma. *J Chromatogr B Biomed Sci App*. 1997 Aug 1;695(2):409–16.
61. Montange D, Bérard M, Demarchi M, Muret P, Piédoux S, Kantelip JP, et al. An APCI LC-MS/MS method for routine determination of capecitabine and its metabolites in human plasma. *J Mass Spectrom JMS*. 2010 Jun;45(6):670–7.
62. Deng P, Ji C, Dai X, Zhong D, Ding L, Chen X. Simultaneous determination of capecitabine and its three nucleoside metabolites in human plasma by high performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*. 2015 May 1;989:71–9.
63. Holleran JL, Eiseman JL, Parise RA, Kummar S, Beumer JH. LC-MS/MS assay for the quantitation of FdCyd and its metabolites FdUrd and FU in human plasma. *J Pharm Biomed Anal*. 2016 Sep 10;129:359–66.
64. Chavani O, Jensen BP, Strother RM, Florkowski CM, George PM. Development, validation and application of a novel liquid chromatography tandem mass spectrometry assay measuring uracil, 5,6-dihydrouracil, 5-fluorouracil, 5,6-dihydro-5-fluorouracil, α -fluoro- β -ureidopropionic acid and α -fluoro- β -alanine in human plasma. *J Pharm Biomed Anal*. 2017 Aug 5;142:125–35.
65. Beumer JH, Boisdrón-Celle M, Clarke W, Courtney JB, Egorin MJ, Gamelin E, et al. Multicenter evaluation of a novel nanoparticle immunoassay for 5-fluorouracil on the Olympus AU400 analyzer. *Ther Drug Monit*. 2009 Dec;31(6):688–94.

Tableau 1 : Résumé des principales études montrant une relation entre toxicité et exposition au 5-FU administré par bolus

Tableau 2 : Résumé des principales études montrant une relation entre toxicité et exposition au 5-FU administré par perfusion continue

Tableau 3 : modalités pratiques du STP du 5-FU

Figure 1 : Principales étapes du métabolisme du 5-FU

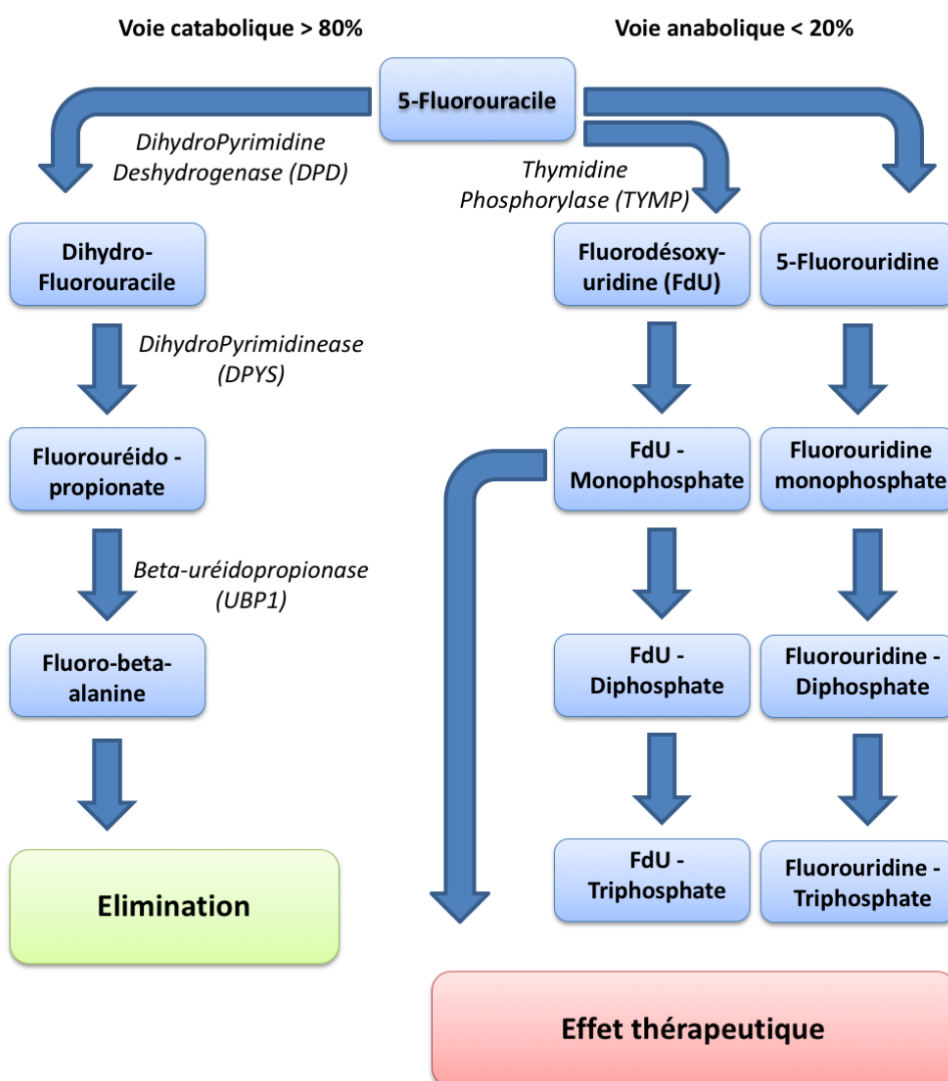


Tableau 1 : Résumé des principales études montrant une relation entre toxicité et exposition au 5-FU administré par bolus

Référence	Type de cancer/ nombre de patients	Protocole d'administration du 5-FU	AUC calculée du 5-FU ou de ses métabolites si précisé	Principaux résultats en termes de toxicité du 5-FU
Woloch et al. (35)	Colorectal n=127	370 mg/m ² /jour sur 5 jours	8,5 [2,9- 24,2] mg.h/L	Femmes plus à risque de développer un effet indésirable gastro-intestinal
Ismail et al. (21)	Colorectal n=38	Dose initiale : 370-425 mg/m ² /h, sur 5 jours	À la dose de 425 mg/m ² , l'AUC _{0-1h} moyenne de 5-FU était de 1161 µmol.h/L	Les patients tolèrent le 5-FU jusqu'à la dose de 644 mg/m ²
Bocci et al. (24)	Cas clinique, cancer colorectal n=1	370 mg/m ² /jour, par bolus, sur 5 jours	24,75 mg/h/L vs groupe comparatif 9,25 ± 0,63 mg.h/L	Toxicité sévère après une première cure de 5 jours de 5-FU chez une femme présentant une activité DPD hépatique réduite de 43,8% (vs groupe comparatif de 110 patients traités par 5-FU pour cancer colorectal)
Jakobsen et al. (23)	Colorectal n=312	400, 500 ou 600 mg/m ² /jour, sur 2 jours	De 10 à 18,2 mg.h/L selon les doses	La fréquence des effets indésirables augmente avec la dose (groupe 600 > 500 > 400 mg/m ² /jour) Cut-off d'AUC à 13 mg.h/L, au-dessus duquel les effets indésirables étaient significativement plus fréquents
Grem et al. (22)	Colorectal Perfusion d'1h n=22/ perfusion de 5 min (cohorte historique, n=31)	370 mg/m ² sur 5 min ou sur 1h, sur 5 jours	Les perfusions sur 1h sont associées à des AUC 2,4 fois plus faibles que les AUC obtenues après des perfusions de 5 min	Diminution des effets indésirables lors de perfusion d'une heure (vs perfusion de 5 min), associée à une diminution des concentrations au pic et des AUC du 5-FU.
Gusella et al. (26)	Colorectal n=181	Bolus 425 mg/m ² sur 2 min puis perfusion à 20	AUC mesurées au premier cycle : 2,4 à 20,6 mg.h/L	Corrélation positive entre l'AUC et la dose de 5-FU, le poids des patients et le sexe féminin Corrélation significative entre AUC et toxicité

		mg/m ² par jour sur 5 jours	Détermination d'un cut-off d'AUC pour la toxicité de grade > 2 à 9,9 mg.h/L et de grade ≥ 3 à 10,3 mg.h/L	
--	--	--	---	--

Tableau 2 : Résumé des principales études montrant une relation entre toxicité et exposition au 5-FU administré par perfusion continue

Référence	Type de cancer/nombre de patients	Protocole d'administration du 5-FU	AUC (mg.h/L) cibles et modifications de doses	Principaux résultats (Effets indésirables grade 3-4 sauf mention contraire)
Ma et al. (28)	Carcinome naso-pharyngé n=122	5-FU-Cisplatine : 4000 mg/m ² sur 120h	AUC cible [25-35 mg.h/L]	AUC médiane significativement plus élevée chez les patients avec effets indésirables graves 64,2% d'effets indésirables graves avec AUC > 35 mg.h/L 7,1% d'effets indésirables graves avec AUC entre 25 et 35 mg.h/L 4,2% d'effets indésirables graves avec AUC < 25 mg.h/L
Patel et al. (27)	Colorectal n=70	mFOLFOX6 : bolus 400 mg/m ² + 2400 mg/m ² sur 46h	AUC cible [20-25 mg.h/L]	Variabilité intra-individuelle élevée Incidence des effets indésirables plus importante si AUC > 25 mg.h/L vs AUC < 20 mg.h/L (32,4% vs 12,8%) Incidence des nausées/vomissements inférieure si ajustement de posologie (vs cohorte historique)
Blaschke et al. (32)	Gastro-intestinal n=31	Monothérapie ou FUFOX ou FLP ou FLOFIRI ou FLOT :	AUC cible [18-25 mg.h/L]	Augmentation linéaire de l'AUC de 4 mg.h/L par dose de 500 mg/m ²

		1950 à 2000 mg/m ² sur 24h		
Capitain et al. (29)	Colorectal n=118	FOLFOX : bolus 400mg/m ² puis 2500mg/m ² sur 46h avec adaptation en cours de cure	AUC cible [20-25 mg.h/L]	A 3 mois : - Augmentation moyenne de posologie de 20% chez 63.55% des patients - Diminution moyenne de posologie de 20% chez 18,6% des patients
Kline et al. (42)	Colorectal n=21	FOLFOX6 FOLFOX6 + Avastin FOLFOX4 FOLFIRI	AUC cible [20-24 mg.h/L]	Très grande variabilité des AUC de 5-FU au cycle 1 puis aux cycles suivants après ajustement de dose
Ychou et al. (30)	Colorectal métastatique n=53	LV5-FU2 Bolus 400 mg/m ² /jour Puis 600 mg/m ² /22h, 2 jours de suite, soit 2000 mg/m ²	En absence d'effets indésirables de grade 3 ou plus, la dose de 5-FU est augmentée à la 2 ^{ème} cure de 150% si l'AUC < 5, de 100% si l'AUC > 5–10, de 50% si l'AUC > 10–15, et de 25% si l'AUC > 15–20	46 patients (87%) bénéficient d'une augmentation de dose au cycle 2. Le facteur médian d'augmentation de dose entre les 2 premiers cycles était de 1,28 Chez les patients ayant une BSA < 1,7 m ² , une AUC < 15 mg.h/L.m ² est un facteur péjoratif de survie globale sans progression
Fety et al. (33)	Tête-cou n=122	Bras standard : 4000 mg/m ² /96h Bras adapté : adaptation à partir du cycle 2 en fonction de l'AUC _{0-48h} du cycle 1	Limites d'AUC définissant une modification de dose : AUC ₀₋₄₈ > 13 mg.h/L ; ou < 7,2 mg.h/L	Bras adapté (n = 49) : réduction de dose de 5-FU et d'AUC aux cycles 2 et 3 (p < 0.001) comparativement au bras standard (n = 57). Neutropénie et thrombopénies grade 3-4 significativement plus fréquentes dans le bras standard vs bras adapté (17.5% vs 7.6%, p = 0.013).
Gamelin et al. (31)	Colorectal métastatique n=40	Dose initiale 1000 mg/m ² /8h, une fois par semaine	Augmentation par paliers de 250 mg/m ² jusqu'à 2000 mg/m ² Diminuée de 250 mg/m ² si toxicité de grade 3	Corrélation entre sévérité de la toxicité et concentration plasmatique de 5-FU > 3000 µg/L

Tableau 3 : modalités pratiques du STP du 5-FU

Modalités d'administration	
Perfusion à débit constant (éviter les diffuseurs par gravité) Adapter la dose de la 1 ^{ère} cure au résultat du génotypage et/ou du phénotypage de la DPD	
Modalités de prélèvement	
3 mL de sang sur tube héparinate de lithium ou EDTA, sans gel séparateur Prélever au moins 4h après le début de la perfusion Prélever le matin entre 8h et 10h	
Modalités pré-analytiques	
Centrifugation de l'échantillon dans les 30 min suivant le prélèvement Conservation avant dosage à 4°C (maximum 48h) ou à -20°C (pour un délai plus long ou un envoi dans un laboratoire référent) Utilisation possible d'un inhibiteur de DPD, puis conservation à température ambiante avant envoi ou dosage Renseignements devant être fournis avec l'échantillon : dose de 5-FU, date et heure de début de perfusion, durée théorique de la perfusion, protocole, date et heure du prélèvement, renseignements cliniques ou a minima motivation du STP (adaptation de posologie, traitement sub-efficace, effets indésirables...)	
Modalités de calcul de dose pour les protocoles digestifs	
Calculer l'exposition (ASC) lors de la cure N, à l'aide de la formule : Concentration (mg/L) x durée de perfusion (h) Adapter la dose à la cure N+1 en fonction de l'exposition à la cure N à l'aide de l'algorithme ci-dessous (modifié à partir de Gamelin et al (46) et Kaldate et al.(52))	
AUC déterminée (mg .h/L)	Proposition d'ajustement de posologie pour la cure N+1
> 40	30% de réduction par rapport à la dose de la cure N
37-39	25% de réduction par rapport à la dose de la cure N
34-36	20% de réduction par rapport à la dose de la cure N
30-33	10% de réduction par rapport à la dose de la cure N
20-29	Pas de changement de dose
17-19	10% d'augmentation par rapport à la dose de la cure N
14-16	20% d'augmentation par rapport à la dose de la cure N
8-13	25% d'augmentation par rapport à la dose de la cure N
< 8	30% d'augmentation par rapport à la dose de la cure N
Modalités de facturation	
Les dosages plasmatiques d'anticancéreux sont inscrits à la nomenclature des actes de biologie médicale (code 1657) avec une cotation de B140, soit environ 38€ L'adaptation de posologie d'après les AUC estimées fait partie intégrante du prix de l'acte En pratique, le coût de ces analyses est pris en charge par les établissements de santé et non par les patients	