



5-Fluorouracil (My5-FU™) Assay Dosage du 5-fluorouracile (My5-FU™)

Service à la clientèle :

Téléphone : +610-610-610

Télécopieur : +1 484 484-484

Courriel : Techsupport@saladax.com

MyCareTests.com

Légende des symboles utilisés

IVD	Dispositif de diagnostic <i>in vitro</i>		Consulter le mode d'emploi
RÉF	Référence catalogue		Utiliser avant le
LOT	Numéro de lot		Limite de température
	Fabricant	 (N) x	Mélanger les réactifs (R1 et R2) par inversion douce N nombre de fois avant utilisation
R1	Réactif 1	R2	Réactif 2
CH REP	Représentant autorisé en Suisse		
EC REP	Représentant autorisé dans l'Union européenne		



Saladax Biomedical, Inc.
 116 Research Drive
 Bethlehem, PA 18015
 États-Unis



EMERGO EUROPE
 Westervoortsedijk 60,
 6827 AT Arnhem
 The Netherlands



Casus Switzerland GmbH
 Hinterbergstrasse 49
 6312 Steinhausen
 Switzerland

Usage prévu

Le dosage du 5-fluorouracile (My5-FU) de Saladax est un dispositif de diagnostic *in vitro* destiné à la détermination quantitative du 5-FU dans le plasma humain à l'aide d'analyseurs biochimiques cliniques automatiques comme aide à la gestion d'une thérapie par 5-FU.

Résumé et explication du test

Le 5-FU (Aduvicol, entre autres) est un agent chimiothérapeutique utilisé dans le traitement de plusieurs tumeurs cancéreuses solides, en particulier les cancers colorectaux, de l'estomac, du sein, du pancréas et de la tête et du cou.¹⁻² Depuis son développement en 1957, il représente le principal traitement du cancer colorectal.³ Les voies métaboliques du 5-FU ont été étudiées en profondeur. Plusieurs études ont rapporté une haute variabilité inter-sujets du métabolisme du 5-FU. Les concentrations sanguines de 5-FU peuvent varier de plus de 10 fois malgré l'administration de doses corrigées par la surface corporelle.⁴⁻⁸

Le 5-FU est régulièrement administré par perfusion ou comme pro-drogue par voie orale. Dans le plasma, le 5-FU a une demi-vie de 10 à 15 minutes environ et atteint une concentration d'équilibre en deux heures sous perfusion continue. Des effets secondaires graves, notamment les mucosites et une toxicité gastro-intestinale, neurologique et hématologique, ont été signalés avec un traitement conventionnel au 5-FU.⁹ Les études ont montré que plus de 30 % des patients traités présentaient une toxicité dose-limitante. Des études récentes signalent également une toxicité grave (grade 3 ou 4) et un décès suite au traitement par le 5-FU. La recherche a suggéré que seuls 40 à 50 % des patients développant une toxicité grave présentaient un déficit enzymatique partiel ou profond en dihydropyrimidine déshydrogénase (DPD), démontrant qu'il existe d'autres facteurs pouvant affecter le niveau circulant de 5-FU, en plus d'un déficit génétique en DPD.¹⁰⁻¹⁵

Les études cliniques montrent régulièrement que la majorité des patients ne se situe pas dans la plage thérapeutique cible lors d'une administration de dose par surface corporelle, et même que la plupart d'entre eux ne reçoit pas de dose suffisante.¹⁶⁻²³ Des données cliniques démontrent aussi que l'ajustement des taux sanguins de 5-FU à l'aide de doses guidées par des données pharmacocinétiques peut donner lieu à une diminution de la toxicité, une réponse globale améliorée et une augmentation du taux de survie.^{4-8,16,17,19,20,22,24-38}

Combinée à d'autres informations cliniques, la surveillance des taux de 5-FU procure aux médecins un outil efficace facilitant la gestion des doses afin d'obtenir l'effet thérapeutique optimal tout en évitant des taux médicamenteux sous-thérapeutiques ou à l'opposé toxiques.^{4-8,16,17,19,20,22,24-39} Bénéficiant d'une toxicité réduite, les patients peuvent supporter le traitement pendant de plus longues périodes. Aujourd'hui, l'évaluation pharmacocinétique du 5-FU peut uniquement être effectuée par des méthodes analytiques physico-chimiques, telles que la chromatographie liquide à haute performance⁴⁰⁻⁴² ou la chromatographie liquide-spectrométrie de masse en tandem (CL-SM/SM).^{34,42} Ces techniques physiques sont laborieuses, chères, impliquent une préparation complexe des échantillons biologiques et nécessitent une présence à temps plein du personnel de laboratoire. Ces facteurs représentent autant d'entraves à l'adoption généralisée d'une approche de gestion des doses guidées par des outils pharmacocinétiques.

En revanche, un essai immunologique en phase homogène pour la détermination des concentrations plasmatiques de 5-FU procure des résultats de qualité, rapides et corrélés à des méthodes physico-chimiques. Cet essai a recours à des analyseurs biochimiques classiques, à la manière d'autres mesures pour la pharmacovigilance utilisées depuis plus de 30 ans. Le dosage My5-FU est un outil pratique, économique et rapide, qui est utile aux oncologues soucieux de gérer individuellement les traitements par 5-FU.

Principes de la procédure

Le dosage My5-FU (brevet USA 7,205,116) est un essai immunologique par agglutination de nanoparticules à deux réactifs en phase homogène utilisé pour la détection de 5-FU dans le plasma humain. Il est fondé sur le principe de la mesure des changements de la lumière diffusée ou de l'absorbance qui se produisent lors de l'agrégation de nanoparticules. Cette agglutination est mesurée à des longueurs d'onde comprises entre 400 et 650 nm à l'aide d'analyseurs de chimie clinique automatisés ou d'analyseurs d'immunoanalyse. Des conjugués de médicaments polyvalents servent de partenaires de liaison aux anticorps sélectifs du 5-FU qui sont liés par covalence à la surface des nanoparticules. En l'absence de 5-FU libre, cette réaction crée des agrégats volumineux, produisant ainsi une solution qui diffuse la lumière incidente et aboutit à une augmentation de l'absorption observée de solution. Quand un échantillon contenant du 5-FU est introduit, la réaction d'agglutination est partiellement inhibée. L'anticorps lié au médicament dans l'échantillon n'est plus disponible pour favoriser l'agrégation des nanoparticules, ce qui réduit la diffusion de la lumière incidente et l'absorption observée de la solution. Par conséquent, une courbe d'inhibition classique par rapport à la concentration de 5-FU s'obtient à partir d'une absorption maximale se produisant à de faibles taux de médicament et une absorption minimale se produisant à des taux élevés de médicament. L'enregistrement des changements de lumière diffusée ou d'absorbance en fonction des taux de médicament conduit à une courbe dépendant de la concentration⁴³⁻⁴⁴.

Réactifs

My5-FU Assay RÉF 5FU-RGT	Quantité x Volume
Réactif 1 R1 Tampon de réaction contenant conjugué de médicament, protéine et tampon	1 x 10 ml
Réactif 2 R2 Réactif de nanoparticules contenant un anticorps monoclonal lié à des nanoparticules dans une solution tampon	1 x 10 ml

Précautions et avertissements

Pour utilisation diagnostique in vitro uniquement.

Prendre les précautions normales requises lors de la manipulation de tous les réactifs de laboratoire.

Suivre les instructions de manipulation des réactifs. Un mauvais mélange des réactifs peut affecter les performances du dosage.

Les matériels d'origine humaine ont testé négatifs pour le VIH1 et le VIH2, l'hépatite B et l'hépatite C selon des méthodes approuvées par la FDA. Toutefois, comme aucune méthode de test ne peut exclure avec une certitude absolue le risque d'infection, le matériel devra être manipulé avec tout autant de précautions que s'il s'agissait d'un échantillon de patient. En cas d'exposition, les directives des autorités sanitaires responsables devront être suivies.

Tous les composants du dosage My5-FU contiennent moins de 0,1 % d'azide de sodium. Pour la liste spécifique de ces composants, se référer à la section « Réactifs » de ce feuillet d'information. Éviter le contact avec la peau et les muqueuses. Rincer les zones affectées avec de grandes quantités d'eau. Consulter immédiatement un médecin en cas d'ingestion d'un réactif ou de contact d'un réactif avec les yeux. Lors de la mise au rebut de ces réactifs, rincer toujours avec de grandes quantités d'eau pour éviter l'accumulation d'azide.

Instructions de manipulation et de conservation

Conserver les réactifs, les calibrateurs et les contrôles dans une enceinte réfrigérée (entre 2 et 8 °C). Ne pas congeler.

Mélanger les réactifs (R1 et R2) par inversion douce cinq fois, afin d'éviter la formation de bulles, puis les placer sur l'analyseur.

Mélangez les réactifs (R1 et R2) avant de les verser dans tout support de réactif spécifique à l'analyseur (secondaire). Avant de placer les supports de réactifs spécifiques à l'analyseur (secondaires) sur l'analyseur, mélangez les réactifs (R1 et R2) en les retournant délicatement cinq fois, en évitant la formation de bulles.

Indications de stabilité

Les réactifs sont stables jusqu'à la date de péremption à condition d'être conservés et manipulés comme indiqué.

Prélèvement et manipulation des échantillons

Des échantillons de plasma (sang prélevé sur EDTA ou héparine) pourront être utilisés pour le dosage My5-FU. Prélever l'échantillon vers la fin de la perfusion, de préférence deux à quatre heures avant, mais s'assurer que la pompe contient toujours de la solution durant le prélèvement. Pour une perfusion de 46 heures, prélever l'échantillon 18¹⁸ heures minimum après le début de la perfusion. L'heure de début de la perfusion continue et l'heure de prélèvement réelle doivent être relevées.

Prélever au minimum 2 ml de sang dans un tube à EDTA ou hépariné. Prélever le sang par ponction veineuse ou cathéter intraveineux périphérique. Ceci permet d'éviter la contamination par le médicament perfusé. NE PAS prélever l'échantillon sanguin via la ligne de perfusion intraveineuse.

Agent stabilisant d'échantillons

Injecter le stabilisant d'échantillons My5-FU dans le tube de prélèvement juste après le prélèvement et le retourner doucement 3 fois. Ne pas mettre l'échantillon sur de la glace, ni le réfrigérer lors de l'utilisation de l'agent stabilisant. Centrifuger l'échantillon dans les 24 heures qui suivent le prélèvement. Prélever le plasma en haut du tube, en évitant la couche de cellules et transférer dans un tube secondaire bouché. Le plasma doit être dépourvu de cellules. Conserver l'échantillon de plasma entre 2 et 8 °C ou à température ambiante pendant une semaine au maximum, ou congeler (à ≤ -20 °C) s'il doit être conservé plus longtemps. Les échantillons peuvent être expédiés à température ambiante. Fournir au laboratoire les heures de début et de fin de perfusion. Pour les instructions complètes d'utilisation de l'agent stabilisant d'échantillons, se reporter au feuillet d'information de l'agent stabilisant d'échantillons My5-FU.

Pas d'agent stabilisant d'échantillons

L'utilisation de l'agent stabilisant d'échantillons est vivement recommandée. Si l'agent stabilisant d'échantillons n'est pas utilisé, les échantillons doivent être centrifugés dans les vingt minutes qui suivent le prélèvement pour isoler le plasma. Ou bien, placer immédiatement l'échantillon sur de la glace dès la réalisation du prélèvement, puis centrifuger dans l'heure qui suit. Retirer le plasma du haut du tube, en évitant la couche de cellules (la contamination du plasma par des cellules sanguines peut causer la dégradation du 5-FU), puis transférer dans un tube secondaire fermé par un bouchon. Conserver l'échantillon entre 2 et 8 °C pendant une semaine au maximum ou congeler (à ≤ -20 °C) s'il doit être conservé plus longtemps. Si l'échantillon est expédié à un laboratoire d'analyse extérieur, congeler l'échantillon de plasma (≤ -20 °C) pendant un minimum de 16 heures avant expédition pour réduire la dégradation de l'échantillon. Les échantillons pourront ensuite être expédiés au laboratoire à température ambiante.

Procédure

Matériel fourni :

REF 5FU-RGT – My5-FU Assay

Matériel supplémentaire nécessaire mais non fourni :

REF 5FU-CAL – My5-FU Calibrator Kit

REF 5FU-CON – My5-FU Control Kit

REF 5FU-STB – My5-FU Sample Stabilizer Packs (20 trousses) OU **REF** 5FU-STB-V – My5-FU Sample Stabilizer Vial

Instruments

Il est possible que les réactifs doivent être transférés dans des contenants pour réactifs spécialement conçus pour l'analyseur en question.

La performance des applications non validées par Saladax Biomedical, Inc. n'est pas garantie et doit être définie par l'utilisateur.

Dosage

Pour effectuer le dosage, se reporter à la fiche d'application spécifique à l'instrument et au manuel d'utilisation de l'analyseur approprié.

Procédure de dilution des échantillons

Les échantillons contenant du 5-FU dans des concentrations supérieures à 1 800 ng/ml peuvent être dilués dans un rapport de 1 : 5 pour obtenir une plage supérieure de 9 000 ng/ml. Pour le protocole de dilution automatique (par cuvette seulement) des échantillons de 5-FU dans l'eau, se reporter au manuel d'utilisation de l'instrument. Ou bien, les échantillons hors plage peuvent être manuellement dilués dans un rapport de 1 : 10 ou 1 : 100 dans de l'eau déionisée ou dans un rapport de 1 : 5 avec le calibrateur 0 ng/ml et placés dans le portoir d'échantillons pour analyse.

Étalonnage

Le dosage My5-FU comporte une courbe d'étalonnage allant de 0 à 1 800 ng/ml à l'aide de la trousse d'étalonnage My5-FU. La concentration minimale détectable de 5-FU dans le plasma pour le dosage My5-FU est de 52 ng/ml.

Valider l'étalonnage du dosage en testant les contrôles My5-FU.

Fréquence d'étalonnage

Un étalonnage est recommandé :

- Après un changement de lot de trousse de réactifs,
- Après la maintenance mensuelle de l'instrument,
- Selon les besoins, suivant les procédures de contrôle de la qualité.

Contrôle de la qualité

La trousse de contrôles My5-FU contient trois niveaux de contrôles (concentration de 5-FU basse, moyenne et haute).

Chaque laboratoire doit définir ses propres plages et fréquence de contrôles. Les bonnes pratiques de laboratoire suggèrent qu'il faut tester au moins deux concentrations de contrôle de la qualité chaque jour où des échantillons de patients sont dosés et à chaque fois qu'un étalonnage a lieu. Réévaluer les cibles et les plages de contrôle après un changement de (trousse de) réactifs ou de lot de contrôles.

Résultats et valeurs attendues

Le logiciel de l'instrument calcule une équation de courbe non linéaire d'ajustement optimal qui permet de produire une courbe d'étalonnage correspondant à une concentration de 5-FU comprise entre 0 et 1 800 ng/ml. Cette courbe est enregistrée sur l'analyseur, et les concentrations de médicament dans les échantillons inconnus sont calculées à partir de cette courbe en utilisant les valeurs d'absorbance produites pour chaque échantillon.

Limites de la procédure

Comme pour toutes les mesures d'analyte, le dosage My5-FU doit être utilisé dans le contexte d'évaluations cliniques et d'autres procédures diagnostiques.

Les caractéristiques de performance du dosage My5-FU n'ont pas été établies pour des fluides corporels autres que le plasma humain contenant de l'EDTA ou de l'héparine.

Aucune interférence significative n'a été observée à partir d'échantillons présentant les conditions suivantes :

Interférent	Niveau	
Facteur rhumatoïde	500 UI/ml	
Effet de matrice de protéines totales	12 g/dl	120 g/l
Interférence ictérique	95 mg/dl	1 624 µmol/l
Interférence lipémique	1 700 mg/dl	19 mmol/l
Hémolysat	1 000 mg/dl	

Le 5-FU n'est pas stable dans le sang total. L'hémolyse est une contre-indication au dosage.

La théophylline, dosée à 10 000 ng/ml, présente une réactivité croisée de 4,6 % avec le dosage My5-FU. Des taux élevés de 5-FU pourront être observés dans les échantillons de patients prenant de la théophylline. La théobromine, dosée à 20 000 ng/ml, présente une réactivité croisée de 2,2 %. Les taux de 5-FU peuvent être élevés dans les échantillons de patients qui ont mangé du chocolat durant ou peu avant leur perfusion.

Comme avec tout dosage utilisant des anticorps de souris, il existe un risque d'interférence avec les anticorps humains anti-anticorps murins (AHAM) pouvant être présents dans l'échantillon. Les échantillons contenant ces anticorps peuvent produire des résultats de 5-FU erronés, non conformes au profil pharmacocinétique du patient. Si une telle occurrence est suspectée, contacter le service technique Saladax pour assistance.

Valeurs attendues

Aucun lien précis entre les niveaux plasmatiques absolus de 5-FU et l'efficacité antinéoplasique n'a été établie. Des études cliniques récentes portant sur le cancer colorectal ont utilisé des plages d'aire sous la courbe (ASC) pour le 5-FU comprises entre 20 et 24 ou 30 mg.h/l.^{18-21,23,38} Les valeurs d'ASC supérieures à 25 mg.h/l ont été associées à un risque accru de toxicité sous forme de diarrhée, syndrome d'enflure douloureuse des mains et des pieds, mucosite, stomatite et leucopénie^{4,17,24-37}.

L'utilisation des calculs d'ASC de 5-FU plasmatique où l'ASC est déterminée à partir de la concentration à l'état d'équilibre (C_{ss}) de 5-FU multipliée par la durée du cycle de perfusion de 5-FU s'est avérée utile pour la détermination de doses individuelles optimales de 5-FU. L'aire sous la courbe peut être calculée en multipliant la C_{ss} par le temps (heures) de perfusion :

$$C_{ss} \times \text{Temps de perfusion} = \text{Aire sous la courbe}$$

Les concentrations de 5-FU ne doivent pas être le seul mode de gestion du médicament. Le dosage doit être utilisé dans le contexte d'évaluations cliniques et d'autres procédures diagnostiques. L'état de santé du patient, la complexité de son état clinique, les différences de sensibilité individuelle au 5-FU avec des effets toxiques variant d'un patient à l'autre, la co-administration de médicaments et plusieurs autres facteurs peuvent produire des concentrations sanguines optimales différentes de 5-FU d'un patient à l'autre. Chaque patient doit subir un examen clinique complet avant toute modification du plan de traitement et les cliniciens devront surveiller particulièrement les patients en début de traitement et lors d'ajustements de dose. Étant donné l'hétérogénéité de l'état clinique des patients, les cliniciens doivent établir une plage de gestion thérapeutique souhaitée basée sur leur propre expérience, de même que sur les exigences cliniques de chaque patient. Les concentrations de 5-FU pour chaque patient doivent être déterminées par une méthode analytique unique afin de minimiser les facteurs de confusion liés à la réactivité croisée et à la reconnaissance des métabolites.

Caractéristiques des performance spécifiques

Les données de performance typique pour le dosage My5-FU obtenues sur un analyseur Beckman (ex-Olympus) AU400 sont présentées ci-dessous. Les résultats obtenus dans chaque laboratoire peuvent différer de ces données.

Précision

La précision a été déterminée comme indiqué dans la directive EP5-A2 du CLSI.

Des contrôles de 5-FU bas, moyen et haut et 4 groupes d'échantillons de patients contenant divers taux de 5-FU ont été dosés en double deux fois par jour pendant 20 jours, dans deux centres, en utilisant 2 lots de dosages. Les moyennes ont été déterminées et les écarts type et les coefficients de variation (%) totaux et intra-série ont été calculés.

Le tableau suivant présente des résultats représentatifs d'un lot de dosages dans un centre.

Type d'échantillon	Valeur assignée (ng/ml)	N	Valeur moyenne observée (ng/ml)	Intra-série		Total	
				Écart type	%CV	Écart type	%CV
Contrôles	225	80	223	5,5	2,5	11,5	5,2
	450	80	450	6,5	1,4	9,7	2,1
	900	80	910	10,4	1,1	14,7	1,6
Plasma humain	240	80	238	11,6	4,9	13,2	5,5
	470	80	475	8,5	1,8	12,1	2,6
	700	80	705	13,2	1,9	15,1	2,1
	1 300	80	1 341	18,6	1,4	27	2

Limite inférieure de quantification (LoQ)

Il s'agit de la plus faible concentration de médicament pouvant être mesurée avec une exactitude et une précision acceptables. On considère que c'est la concentration de médicament mesurée à laquelle le coefficient de variation du

dosage n'est pas supérieur à 15 % et la récupération est comprise entre 90 et 110 %. Pour déterminer la LoQ, 3 échantillons de plasma négatifs ont été enrichis avec une quantité connue de 5-FU et la quantité de médicament a été quantifiée par le dosage en utilisant 2 lots de réactifs sur 5 séries différentes (n = 5/série). La LoQ a été déterminée à 85 ng/ml.

Seuil de détection (LoD)

Défini comme la plus basse concentration de médicament pouvant être détectée à un indice de confiance de 95 %. Pour déterminer la LoD, 3 échantillons de plasma négatifs ont été enrichis avec une quantité connue de 5-FU et la quantité de médicament a été quantifiée par le dosage en utilisant 2 lots de réactifs sur 5 séries différentes (n = 5/série). La limite de détection a été établie à 52 ng/ml.

Spécificité

Métabolites du 5-FU et composés structurellement associés

Sauf indication contraire, 10 000 ng/ml de chacun des métabolites suivants du 5-FU ou des composés structurellement associés ont été ajoutés à du plasma sans 5-FU, puis dosés à l'aide du dosage My5-FU. Le pourcentage de réactivité croisée dans le dosage pour chaque composé est indiqué ci-dessous.

Composé	Réactivité croisée (%)
Dihydro-5-fluorouracile	<0,1
Dihydrouracile*	0,4
Eniluracile	0,9
Uracile	11,1
Thymidine	<0,1
5-fluorouridine	<0,1
Uridine	<0,1
Pseudouridine*	<0,01
Tégafur	<0,1
Capécitabine*	<0,01
5'-désoxy-5-fluorouridine	<0,1
5'-désoxy-5-fluorocytidine	<0,1

*Concentration de 100 000 ng/ml testée

Médicaments co-administrés courants

Sauf indication contraire, 100 000 ng/ml de chaque composé a été ajouté à du plasma sans 5-FU ou du plasma enrichi à 1 000 ng/ml de 5-FU. À l'exception de la théophylline, qui présente une réactivité croisée de 4,6 % dans le dosage et de la théobromine, qui présente une réactivité croisée de 2,2 %, tous les composés ont affiché une réaction croisée ≤1 % dans le dosage.

Acétaminophène	Irinotécan*	Prednisone
N-acétylprocaïnamide	Kanamycine A	Procaïnamide
Allopurinol	Kanamycine B	Prochlorpérazine
Amikacine	Leucovorine*	Sulfate de quinidine
Ampicilline	Lidocaïne	Rifampicine
Azathioprine	Méthotrexate	Acide salicylique
Caféine	Méthylprednisolone	Spectinomycine
Carbamazépine	Sulfate de morphine*	Sulfate de streptomycine
Ceftriaxone	Oxaliplatine*	Théobromine**

Céphalosporine	Paraxanthine**	Théophylline*
Érythromycine	Pénicilline G	Tobramycine
Gemcitabine	Phénobarbital	Acide valproïque
Gentamycine	Phénytoïne	Vancomycine
Hydrocortisol	Prednisolone	Xanthine

*Concentration de 10 000 ng/ml testée

**Concentration de 20 000 ng/ml testée

Récupération

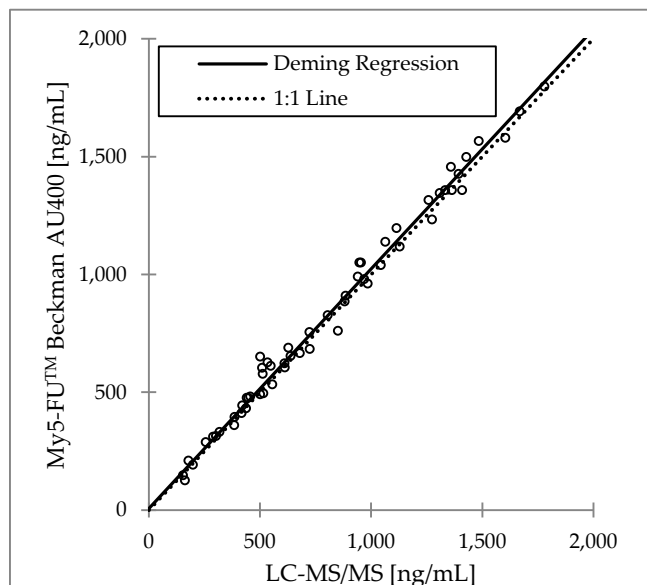
Pour évaluer le pourcentage de récupération, le 5-FU a été ajouté à des échantillons normaux de plasma sans 5-FU et à des échantillons de patient contenant une concentration connue de 5-FU. Le pourcentage de récupération a été déterminé en divisant la concentration observée de chaque échantillon par la concentration attendue de 5-FU ajouté, en plus du 5-FU présent au départ dans l'échantillon. Le pourcentage de récupération oscillait entre 96 et 108 %.

Linéarité par dilution de l'échantillon

Pour évaluer la linéarité du dosage, 11 échantillons à des concentrations de 5-FU couvrant la plage du dosage ont été préparés en utilisant le schéma de dilution indiqué dans la directive CLSI EP6-A vol. 23 No. 16 et ont été dosés (n = 10) avec 2 lots de dosage. La linéarité à des dilutions spécifiques a été jugée acceptable si le pourcentage d'écart se situait à $\pm 10\%$ de la valeur attendue pour des concentrations ≥ 150 ng/ml ou $\pm 15\%$ pour des concentrations < 150 ng/ml. Le dosage a été jugé linéaire sur la plage communicable du dosage.

Comparaison des méthodes

La comparaison du dosage My5-FU de Saladax et de la méthode CL-SM/SM a été effectuée avec 57 échantillons de plasma humain de patients sous traitement au 5-FU. La plage de concentration de 5-FU obtenue avec le dosage My5-FU oscillait entre 122 et 1 801 ng/ml, avec une moyenne à 816 ng/ml. La plage de concentration de 5-FU obtenue avec la méthode de référence CL-SM/SM oscillait entre 141 et 1 810 ng/ml, avec une moyenne à 796 ng/ml. Les résultats selon l'analyse de régression de Deming sont présentés ci-dessous.



Pente = 1,017
Point d'intersection avec l'axe y = 6,78
Coefficient de corrélation (R) = 0,9925

Références du feuillet d'information :

1. Teva Parenteral Medicines, Inc. Aduracil. Full Prescribing Information. 2015
2. Pfister DG, Spencer S, Brizel DM, et al. Head and neck cancers, version 1.2015. *J Natl Compr Canc Netw*. 2015;13:847-55.
3. Meyerhardt JA, Mayer RJ. Systemic therapy for colorectal cancer. *N Engl J Med*. 2005;352:476-487.
4. Gamelin E, Boisdron-Celle M. Dose monitoring of 5-fluorouracil in patients with colorectal or head and neck cancer – status of the art. *Crit Rev Oncol Hematol*. 1999;30:71-79.

5. Gamelin E, Boisdron-Celle M, Delva R, 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.* 1998;16(4):1470-8.
6. Santini J, Milano G, Thyss A, et al. 5-FU therapeutic monitoring with dose adjustment leads to an improved therapeutic index in head and neck cancer. *Br J Cancer.* 1989;59(2):287-90.
7. Milano G, Etienne MC, Renee N, Thyss A, Schneider M, Ramaioli A, Demard F. et al. Relationship between fluorouracil systemic exposure and tumor response and patient survival. *J Clin Oncol.* 1994;12(6):1291-5.
8. Fety R, Etienne MC, Renee N, 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.* 1998;4:2039-2045.
9. Levy E, Piedbois P, Buyse M, et al. Toxicity of fluorouracil in patients with advance colorectal cancer: Effect of administration schedule and prognostic factors. *J Clin Oncol.* 1998;16:3537-3541.
10. Milano G, McLeod HL. Can dihydropyrimidine dehydrogenase impact 5-fluorouracil-based treatment? *Eur J Cancer.* 2000;36:37-42.
11. Jansman FG, Sleijfer DT, Coenen JL, De Graaf JC, Brouwers JR. Risk factors determining chemotherapeutic toxicity in patients with advanced colorectal cancer. *Drug Saf.* 2000;23:255-78.
12. Diasio RB. Sorivudine and 5-fluorouracil; a clinically significant drug-drug interaction due to inhibition of dihydropyrimidine dehydrogenase. *Br J Clin Pharmacol.* 1998;46:1-4.
13. Johnson MR, Diasio RB. Importance of dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD) deficiency in patients exhibiting toxicity following treatment with 5-fluorouracil. *Adv Enzyme Regul.* 2001;41:151-7.
14. Ezzeldin H, Diasio R. Dihydropyrimidine Dehydrogenase Deficiency, a Pharmacogenetic Syndrome Associated with Potentially Life-Threatening Toxicity Following 5-Fluorouracil Administration. *Clin Colorectal Cancer.* 2004;4:181-189.
15. Milano G, Etienne M-C. Individualizing Therapy with 5-Fluorouracil Related to Dihydropyrimidine Dehydrogenase: Theory and Limits. *Ther Drug Monit.* 1996;18:335-340.
16. Capitain O, Asevoaia A, Boisdron-Celle M, Poirier AL, 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;11:263-267.
17. Gamelin E, Jacob J, Merrouche Y, et al. Individual 5-fluorouracil dose adjustment based on pharmacokinetic follow-up compared with conventional dosage: results of a multicenter phase III randomized trial in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol.* 2008;26:2099-2105.
18. 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. *Oncologist.* 2012;17:296-302.
19. Kline CL, Schiccitano A, Zhu J, 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;13:119-126.
20. Patel JN, O'Neil BH, Deal AM, et al. A community-based multicenter trial of pharmacokinetically guided 5-fluorouracil dosing for personalized colorectal cancer therapy. *Oncologist.* 2014;19:959-965.
21. Braith FS, Salamone SJ, Li Y, 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;32:(suppl: abstr 3574).
22. Wilhelm M, Mueller L, Miller MC, et al. Prospective, multi-center study of 5-fluorouracil therapeutic drug management in metastatic colorectal cancer treated in routine clinical practice. *Clinical Colorectal Cancer.* 2016;15:381-388.
23. 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;10:203-206.
24. Hillcoat BL, McCulloch PB, Figueredo AT, et al. Clinical response and plasma levels of 5-fluorouracil in patients with colonic cancer treated by drug infusion. *Br J Cancer.* 1978;38:719-724.
25. Seitz JF, Cano JP, Rigault JP, et al. Chimiothérapie des cancers digestifs étendus par le 5-Fluorouracile: relations entre la réponse clinique et la clairance plasmatique du médicament. *Gastroentérol Clin Biol.* 1983;7:374-380.
26. Thyss A, Milano G, Renée N, et al. Clinical pharmacokinetic study of 5-FU in continuous 5-day infusions for head and neck cancer. *Cancer Chemother Pharmacol.* 1986;16:64-66.
27. Milano G, Roman P, Khater P, et al. Dose versus pharmacokinetics for predicting tolerance to 5-day continuous infusion of 5-FU. *Int J Cancer.* 1988; 41:537-541.
28. Yoshida T, Araki E, Ligo M, et al. Clinical significance of monitoring serum levels of 5-fluorouracil by continuous infusion in patients with advanced colonic cancer. *Cancer Chemother Pharmacol.* 1990;26:352-354.
29. Trump DL, Egorin MJ, Forrest A, et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic analysis of fluorouracil during 72 hour continuous infusion with and without dipyrindamole. *J Clin Oncol.* 1991;9:2027-2035.
30. Fety R, Rolland F, Barberi-Heyob M, et al. Clinical randomized study of 5-FU monitoring versus standard dose in patients with head and neck cancer: preliminary results. *Anticancer Res.* 1994;14:2347-2352.
31. Gamelin EC, Danquechin-Dorval EM, Dumesnil YF, et al. Relationship between 5-fluorouracil dose intensity and therapeutic response in patients with advanced colorectal cancer receiving infusional therapy containing 5-FU. *Cancer.* 1996;77:441-451.
32. Vokes EE, Mick R, Kies MS, et al. Pharmacodynamics of fluorouracil-based induction chemotherapy in advanced head and neck cancer. *J Clin Oncol.* 1996;14:1663-1671.
33. Ychou M, Duffour J, Kramar A, 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;52(4):282-290.
34. Bertino J, Fleisher M, Beumer JH, et al. Highlights from: 5-fluorouracil drug management pharmacokinetics and pharmacogenomics workshop; Orlando, Florida; January 2007. *Clin Colorectal Cancer.* 2007;6:407-422.
35. Capitain O, Asevoaia A, Boisdron-Celle M, Soulié P, Morel A, Gamelin E. Influence of pharmacogenetic polymorphisms on 5-fluorouracil and irinotecan efficacy and tolerance in patients treated for advanced colorectal cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol Gastrointest Cancers Symp.* [Abstract 429] 2008.

36. Gamelin E, Boisdron-Celle M, Guerin-Meyer V, Poirier A, Berger V, Morel A. 5-FU dose monitoring and prevention of oxaliplatin-induced neurotoxicity in FOLFOX 4 regimen. Results of a phase II study. *Proc Am Soc Clin Oncol Gastrointest Cancers Symp.* [Abstract 431] 2008.
37. Capitain O, Boisdron-Celle M, Poirier A-L, Abadie-Lacourtoisie S, Morel A, Gamelin E. The influence of fluorouracil outcome parameters on tolerance and efficacy in patients with advanced colorectal cancer. *Pharmacogenomics J.* 2008;8:256-267. Lee JJ, Beumer JH, Chu E. Therapeutic drug monitoring of 5-fluorouracil. *Cancer chemother and pharmacol.* 2016;78:447-64.
38. Escoriaza J, Aldaz A, Calvo E, Giraldez J. Simple and sensitive determination of 5-fluorouracil in plasma by high-performance liquid chromatography. Application to clinical pharmacokinetic studies. *J Chromatogr B Biomed Sci Appl.* 1999;736:97-102.
39. Beumer JH, Chu E, Allegra C, et al. Therapeutic Drug Monitoring in Oncology: International Association of Therapeutic Drug Monitoring and Clinical Toxicology Recommendations for 5-Fluorouracil Therapy. *Clin Pharmacol Ther.* 2019;105(3):598-613.
40. Di Paolo A, Danesi R, Ciofi L, et al. Improved analysis of 5-Fluorouracil and 5,6-dihydro-5-Fluorouracil by HPLC with diode array detection for determination of cellular dihydropyrimidine dehydrogenase activity and pharmacokinetic profiling. *Ther Drug Monit.* 2005;27:362-8.
41. Remaud G, Boisdron-Celle M, Hameline C, Morel A, Gamelin E. An accurate dihydrouracil/uracil determination using improved high performance liquid chromatography method for preventing fluoropyrimidines-related toxicity in clinical practice. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci.* 2005;823:98-107.
42. Kosovec JE, Egorin MJ, Gjurich S, Beumer JH. Quantitation of 5-fluorouracil (5-FU) in human plasma by liquid chromatography/electrospray ionization tandem mass spectrometry. *Rapid Commun Mass Spectrom.* 2008;22:224-230.
43. McNally AJ, Goc-Szcutnicka K, Li Z, Pilcher I, Polakowski S, Salamone SJ. An OnLine Immunoassay for LSD: Comparison with GC-MS and the Abuscreen RIA. *J Anal Toxicol.* 1996;20:404-408.
44. Li Z, Goc-Szcutnicka K, McNally AJ, et al. Synthesis of New d-Propoxyphene Derivatives and the Development of a Microparticle-Based Immunoassay for the Detection of Propoxyphene and Norpropoxyphene. *Bioconj Chem.* 1997; 8:896-905.