

## La toxicité cardiaque des fluoropyrimidines : 5-fluorouracile, capécitabine, le composé S-1 et le trifluridine/tipiracil

Pauline Vaflard<sup>1</sup>, Stéphane Ederhy<sup>2</sup>, Cécile Torregrosa<sup>3</sup>, Thierry André<sup>1,2,3</sup>, Romain Cohen<sup>1,2,3</sup>, Daniel Lopez-Trabada<sup>1</sup>

Reçu le 12 février 2018  
Accepté le 6 mai 2018  
Disponible sur internet le :

1. AP-HP, hôpital Saint-Antoine, département d'oncologie médicale, 184, rue du Faubourg-Saint-Antoine, 75012 Paris, France
2. AP-HP, hôpital Saint-Antoine, service de cardiologie, 184, rue du Faubourg-Saint-Antoine, 75012 Paris, France
3. UPMC Paris 06, Sorbonne université, 4, place Jussieu, 75005 Paris, France

### Correspondance :

Daniel Lopez-Trabada, AP-HP, hôpital Saint-Antoine, département d'oncologie médicale, 184, rue du Faubourg-Saint-Antoine, 75012 Paris, France.  
[daniel.lopez-trabada-ataz@aphp.fr](mailto:daniel.lopez-trabada-ataz@aphp.fr)

### Mots clés

Fluoropyrimidine  
Trifluridine/tipiracil  
Composé S-1  
Cardiotoxicité  
Angor

### Résumé

L'incidence de la cardiotoxicité du 5-fluorouracile (5-FU) intraveineux et de la capécitabine varie dans la littérature de 1,2 à 18 %. La physiopathologie de cette toxicité reste discutée, différentes hypothèses étant évoquées. Il n'existe pas de traitement prophylactique ayant démontré son efficacité sur la prévention de la récurrence. La réintroduction de ce cytotoxique est à risque. Une discussion entre oncologues et cardiologues est indispensable pour estimer le bénéfice/risque de la reprise du traitement avec certaines précautions. L'alternative thérapeutique en cas d'intolérance cardiaque aux fluoropyrimidines préconisés est le raltitrexed. Le composé S-1 n'a, a priori, pas de toxicité cardiaque. Sur un total de 2910 patients dans des études de phase II ou III, aucun événement cardiovasculaire de grade III ou IV n'a été rapporté. Cependant, le traitement n'est pas remboursé en France et donc non commercialisé. Le trifluridine/tipiracil, qui a l'autorisation de mise sur le marché (AMM) depuis novembre 2016 pour les patients atteints de cancer colorectal métastatique précédemment traités par les traitements disponibles, ne semble pas avoir une toxicité cardiaque d'après les études publiées. L'étude pivot de phase III (RECOURSE) qui a permis l'obtention de cet AMM, réalisé chez 800 patients atteints de cancer colorectal métastatique réfractaire, un seul patient (moins de 1 % des patients) traité par le trifluridine/tipiracil a présenté une « ischémie cardiaque ». Ainsi, le trifluridine/tipiracil, qui est bien toléré, pourrait être une alternative au raltitrexed chez les patients avec des antécédents cardiovasculaires contre-indiquant ou déconseillant l'utilisation des fluoropyrimidines.

### Keywords

Fluoropyrimidine  
Trifluridine/tipiracil  
S-1  
Cardiotoxicity  
Angina

### Summary

#### Fluoropyrimidines cardiac toxicity: 5-fluorouracil, capecitabine, compound S-1 and trifluridine/tipiracil

*The incidence of cardiac toxicity of 5-fluorouracil (5-FU) IV and capecitabine varies from 1.2 to 18%. The physiopathology of this toxicity is still under study, various hypotheses are mentioned. In the absence of identified prophylactic treatment, reintroduction of this cytotoxic is at risk. A discussion between oncologists and cardiologists is essential to estimate the balance between benefit and risk and the careful reintroduction of treatment. An alternative compound might be raltitrexed which is currently the treatment recommended in case of intolerance to fluoropyrimidines. The compound S-1 does not have any cardiac toxicity. Of a total of 2910 patients in phase II or III studies, no grade III or IV cardiovascular events were reported. However, the treatment is not reimbursed in France and therefore not available. The trifluridine/tipiracil, for which approval from French authorities was obtained in November 2016 for patients with metastatic colorectal cancer in progress despite standard treatment lines, does not appear to have cardiac toxicity according to studies published to date. The pivotal phase III study (RECOURSE), that led to this marketing authorization, was performed in 800 patients with metastatic colorectal cancer refractory and only one patient (less than 1% of patients) treated with trifluridine/tipiracil presented an episode of cardiac ischemia. Thus, trifluridine/tipiracil, which is well tolerated, could be an alternative to raltitrexed for patients with cardiovascular history contraindicating or discouraging the use of fluoropyrimidines.*

### Introduction

Le 5-fluorouracile (5-FU), synthétisé en 1957 par Heidelberger et Duschinsky, est un antinéoplasique cytotoxique, mais aussi cytostatique de la classe des antimétabolites, de type antipyrimidique, avec un mode d'action phase dépendant (phase S). Il est utilisé par voie systémique pour le traitement de nombreuses néoplasies.

Au cours des années, le mode d'administration du 5-FU a évolué pour correspondre davantage à la pharmacocinétique de la molécule. Des fluoropyrimidines orales sont également apparues : la capécitabine (Xeloda<sup>®</sup>), le composé S-1 (Teysono<sup>®</sup>) contenant du tégafur et le trifluridine/tipiracil (TAS 102, Lonsurf<sup>®</sup>).

Les fluoropyrimidines présentent des toxicités influencées par le mode d'administration. Celles-ci sont essentiellement dose-dépendantes et concernent surtout les épithéliums de renouvellement rapide : le tube digestif avec mucite et diarrhées, et la moelle osseuse avec une myélosuppression (surtout si le 5-FU est administré en bolus). Le syndrome main-pied est fréquent lorsque l'administration est continue (34 versus 13 % pour le 5-FU utilisé en mode bolus) [1]. La dihydropyrimidine déshydrogénase (DPD) est une enzyme limitante de l'activité anti-tumorale du 5-FU. Les patients présentant un déficit en DPD présentent des toxicités majeures.

La toxicité cardiaque, facteur limitant de l'administration de cette molécule, est étudiée depuis les années 1970 pour le 5-FU administré en intraveineux (IV) ainsi que pour la

capécitabine. Bien que l'incidence ne soit pas élevée, le retentissement peut être grave et conduire au décès par infarctus du myocarde et défaillance cardiaque [2]. La physiopathologie, qui reste encore mal définie, est multifactorielle [3]. Cette toxicité a été peu analysée dans la littérature pour les nouvelles formes orales notamment le trifluridine/tipiracil et le composé S-1. Notre travail a pour objectif d'évaluer l'état actuel des connaissances concernant la toxicité cardiaque des fluoropyrimidines classiques (5-FU, capécitabine) et plus récentes, qui pourraient être des alternatives de choix chez les patients avec des antécédents cardiovasculaires ou ayant fait un épisode de douleur angineuse sous traitement.

Pour cela, nous avons réalisé une analyse systématique de la littérature de 1988 à 2018. Les études publiées portant sur les toxicités du 5-FU ainsi que sur les molécules orales étaient toutes éligibles pour cette revue. Les études publiées ont été recherchées dans les bases de données (Medline, Embase, Cancerlit) sans restriction de langage. Cette analyse a été complétée par des recherches manuelles en se basant sur les listes de références des essais cliniques ainsi que des abstracts présentés lors des congrès de l'American Society of Clinical Oncology (ASCO) et de l'European Society for Medical Oncology (ESMO).

### Mécanismes d'action des fluoropyrimidines : 5-FU et capécitabine

Les fluoropyrimidines exercent plusieurs effets antimétaboliques. Le 5-FU est métabolisé par l'organisme en 5-

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/8785490>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/8785490>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)