

LE CAS CLINIQUE DU MOIS

Péricardite après administration de 5-fluorouracil

S. MARÉCHAL (1), V. RACARU (1), G. HOUBIERS (2), M-P. GRAAS (3)

RÉSUMÉ : Nous rapportons un cas de péricardite post-administration de 5-fluorouracil (5-FU) survenue chez un patient de 52 ans porteur d'un cancer rectal métastatique. Outre ses effets secondaires bien connus (mucite, diarrhée, nausées, hématotoxicité), cette molécule peut induire une cardiotoxicité sous diverses formes cliniques, la péricardite restant un événement exceptionnel. Plusieurs facteurs de risque ont été décrits et sont à prendre en considération lorsque l'on instaure ce type de traitement. La prévention peut se faire via une surveillance rapprochée des patients jugés à risque. Le traitement, quant à lui, se résume souvent à l'interruption de la chimiothérapie par 5-FU, avec remplacement par un autre agent.

MOTS-CLÉS : 5-fluorouracil - Toxicité - Homme - Péricardite

PERICARDITIS FOLLOWING 5-FLUOROURACIL ADMINISTRATION
SUMMARY : We report a case of pericarditis supervening after 5-fluorouracil infusion in a 52-year-old patient suffering from metastatic rectal cancer. Besides its well-known side-effects (mucitis, diarrhea, nausea, hematotoxicity), this molecule sometimes induces cardio-toxicity, which can take different clinical forms, pericarditis being one of the most uncommon. Several risk factors have been described and have to be kept in mind when initiating this therapy. Prevention may consist of close monitoring of patients considered at risk. Treatment of 5-FU induced cardiotoxicity basically consists in stopping the use of this drug and replacing it with another chemotherapy agent.

KEYWORDS : 5-fluorouracil - Toxicity - Human - Pericarditis

INTRODUCTION

La survenue d'une péricardite dans le décours d'un traitement chimiothérapique à base de 5-fluorouracil est une complication connue mais très rare (1-3). Nous rapportons ici une observation clinique récemment vécue dans notre hôpital. Nous en profiterons pour procéder à une revue de la littérature en la matière.

CAS CLINIQUE

Au mois d'avril 2013, on pose le diagnostic d'adénocarcinome rectal de stade IV chez un patient de 52 ans. En effet, le bilan d'extension montre d'emblée des métastases ganglionnaires ainsi qu'une carcinomatose hépatique.

Comme facteurs de risque cardiovasculaire, on note une hypertension artérielle traitée par inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine ainsi qu'un tabagisme ancien, le patient ne fumant plus depuis 10 ans. On ne retrouve pas d'antécédent familial de néoplasie digestive. Le traitement actuel du patient repose sur la prise d'antalgiques (paracétamol et métamizole) et de laxatifs (macrogol).

En raison du stade avancé de la maladie, une chimiothérapie première est proposée avec un schéma de type FOLFOX-Avastin®, associant de l'acide folinique, du 5-fluorouracil,

de l'oxaliplatine («FOLFOX») (fig. 1) et du bévécizumab, un anticorps monoclonal anti-angiogénique (anti-VEGF). La première cure de chimiothérapie intraveineuse, administrée au mois d'avril 2013, se déroule sans complication. Par contre, deux semaines plus tard, lors de la deuxième cure, le patient développe des douleurs thoraciques rétro-sternales continues irradiant vers la mâchoire durant la perfusion de 5-FU.

Il n'y a pas d'autre symptôme associé, notamment pas de toux, ni de dyspnée, ni de température. L'anamnèse ne révèle rien d'autre qu'un épisode de rhinite chez le patient et chez son épouse une semaine auparavant. L'examen clinique est banal : les tons cardiaques sont purs, aucun souffle, ni frottement péricardique, n'est perceptible. La pression artérielle est mesurée à 140/80 mm Hg et la saturation en O₂ est à 96 % à l'air ambiant.

Au niveau biologique, on note un léger syndrome inflammatoire (CRP à 33 mg/l, nl < 5 mg/l) et une modeste augmentation de la troponine T-HS à 17 ng/l (nl < 14 ng/l), sans modification du taux de CPK ou de CPK-MB. Les globules blancs, la formule leucocytaire, la fonction rénale et l'ionogramme sont normaux.

L'électrocardiogramme montre une tachycardie sinusale, sans modification du segment ST. L'échographie trans-thoracique, réalisée en urgence, met en évidence une hypokinésie globale diffuse avec une fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) abaissée à 48 % (normes >= 55 %) et un épanchement péricardique de 6 à 8 mm limité en regard des cavités cardiaques droites (fig. 2).

(1) Candidate Spécialiste, (2) Oncologue Digestif, Départements d'Oncologie et de Gastro-Entérologie, CHC Saint-Joseph, Liège.

(3) Chef de Service, Département d'Oncologie, CHC Saint-Joseph, Liège.

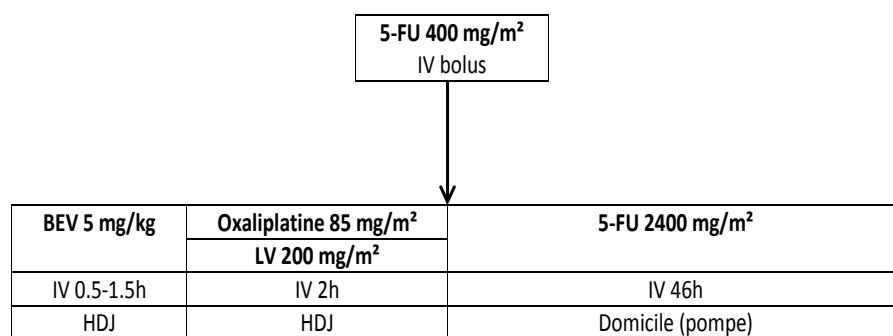


Fig. 1. Schéma FOLFOX-Avastin®
BEV = bévaccizumab; LV = leucovorin;
iv = intra-veineuse; HDJ = hôpital de
jour.

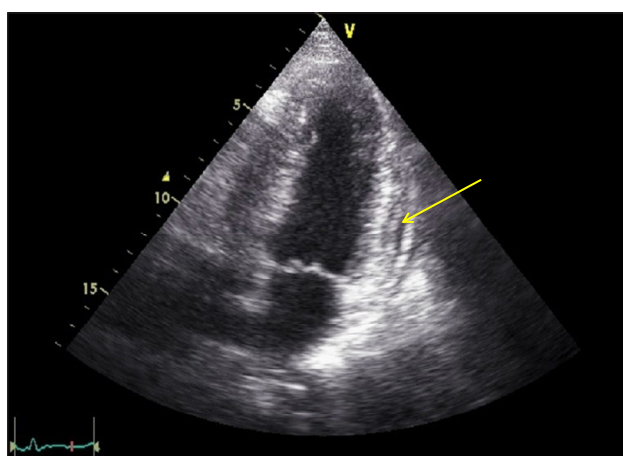


Fig. 2. Echocardiographie trans-thoracique

TABEAU I.
ETIOLOGIES DES PÉRICARDITES

Causes infectieuses	- Virales : Enterovirus, Adenovirus, Parvovirus B19, CMV (plus rarement : VIH, HCV, EBV) - Bactériennes à germes intracellulaires: <i>Coxiella burnetii</i>, <i>Legionella</i>, <i>Mycoplasma pneumoniae</i>, <i>Chlamydia pneumoniae</i>, <i>Bartonella</i> - BK - Bactériennes purulentes - Parasitaires : toxoplasmose - Fongiques : <i>Aspergillus</i>, <i>Candida</i>
Causes non infectieuses	- Pathologies auto-immunes : LED, PR - Pathologies inflammatoires : sarcoïdose, amylose - Néoplasie, radiothérapie - Métaboliques : insuffisance rénale, hypothyroïdie - Toxiques : doxorubicine, benzène - Syndrome de Dressler - Post-péricardotomie, traumatique, dissection aortique

Au vu des caractéristiques de la douleur et de la présence d'une quantité modérée de liquide péricardique à l'échographie cardiaque, le diagnostic de péricardite est retenu. Un traitement par aspirine à raison de 1g 3x/jour est instauré avec amendement de la symptomatologie douloureuse endéans 24 heures.

Un bilan biologique complémentaire est réalisé à la recherche d'une autre cause à cet épanchement péricardique (tableau I). Tous les tests immunologiques et sérologiques s'avèrent négatifs. L'épanchement péricardique n'est plus retrouvé à l'échographie de contrôle effectuée deux semaines plus tard. Le diagnostic de péricardite iatrogène secondaire à l'administration de 5-FU est évoqué. Au vu de la rareté de ce diagnostic et compte tenu de l'intérêt du traitement pour le patient, il est néanmoins décidé de poursuivre la chimiothérapie par 5-FU.

Vingt-quatre heures après le début de la troisième cure de chimiothérapie par FOLFOX et bévaccizumab (Avastin®), le patient présente les mêmes douleurs que lors du deuxième traitement. L'échocardiographie confirme la réapparition de l'épanchement péricardique (6 à 7 mm) en regard du ventricule droit. Les douleurs disparaissent complètement après la reprise du traitement par aspirine 1g 3x/jour et l'arrêt de la perfusion chimiothérapique.

L'observation de cette récurrence dans les mêmes conditions renforce le lien causal précédemment évoqué entre l'administration de 5-FU et la survenue de la péricardite. Dès lors, la décision est prise d'interrompre définitivement le 5-FU à la faveur d'un protocole associant cette fois du raltitrexed (Tomudex®, inhibiteur spécifique de la thymidilate synthase qui, sous forme polyglutamate, empêche celle-ci de se lier à son cofacteur folate), de l'oxaliplatine et du bévaccizumab (Avastin®). Les

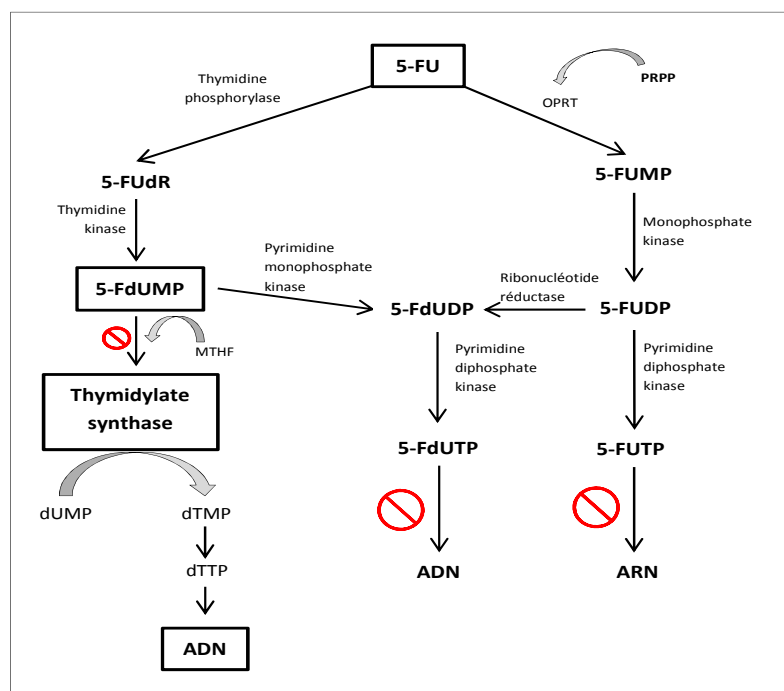


Fig. 3. Métabolisme du 5-FU

5-FU = 5-fluorouracil;
 5-FdR = 2'-désoxy-5-fluorouridine;
 5-FUMP = 5-fluorouridine monophosphate;
 5-FdUMP = 5-fluoro-2'-désoxyuridine-5'-O-mono-phosphate;
 5-FdUDP = 5-fluoro-2'-désoxyuridine-5'-diphosphate;
 5-FUDP = 5-fluorouridine diphosphate;
 5-FdUTP = 5-fluoro-2'-désoxyuridine-5'-triphosphate;
 5-FUTP = 5-fluorouridine triphosphate;
 dUMP = désoxyuridine monophosphate;
 dTMP = désoxythymidine monophosphate;
 dTTP = désoxythymidine triphosphate;
 ADN = acide désoxyribonucléique;
 ARN = acide ribonucléique.

douleurs thoraciques ne réapparaîtront plus par la suite.

DISCUSSION

LE 5-FU : ASPECTS GÉNÉRAUX

Le 5-fluorouracil est le chef de file des fluoropyrimidines qui, elles-mêmes, appartiennent à la famille des anti-métabolites. Il agit pendant la phase S du cycle cellulaire. Après activation, il est transformé en une série de nucléotides actifs dont le 5-fluoro-2'-désoxyuridine-5'-O-monophosphate (FdUMP) qui inhibe la thymidylate synthase par antagonisme compétitif (fig. 3). D'autres dérivés du 5-FU interfèrent avec le métabolisme cellulaire à différents niveaux : fonctionnement des canaux calciques membranaires, métabolisme mitochondrial des phosphates, altération des protéines contractiles, stress oxydatif, relargage de substances vasoactives, ou encore mécanismes auto-immuns.

Cette molécule est essentiellement utilisée dans le traitement des néoplasies digestives, mais également des cancers mammaires et des voies aéro-digestives supérieures.

Ses effets secondaires principaux sont les suivants : diarrhée, mucite, hématotoxicité, syndrome main-pied, risque de photosensibilisation.

CARDIOTOXICITÉ DU 5-FU : INCIDENCE ET CLINIQUE

Sur base de plusieurs méta-analyses, l'incidence de la cardiotoxicité lors de l'administration de 5-FU est évaluée entre 1,2 et 7,6 %; elle met en jeu le pronostic vital dans un peu moins de 1 % des cas (4).

Parmi les complications cardiaques, la péricardite est un effet secondaire rare de l'administration de 5-FU. Dans une revue de littérature de 2009, Saif et coll. ont recensé et analysé les données relatives à 377 cas de cardiotoxicité (péricardite et autres) associée au 5-FU (4). Des modifications électrocardiographiques ont été observées dans 69 % des cas et une montée des taux d'enzymes cardiaques dans environ 12 % des cas. Sur le plan clinique, les effets indésirables allaient de la crise angineuse à l'arrêt cardiaque (fig. 4). Notons la très faible incidence de la péricardite (2 %). Ces effets secondaires étaient constatés dans 69 % des cas endéans les 72h du début du premier cycle de traitement par 5-FU.

En 2010, Jensen et coll. ont étudié la toxicité sub-clinique du 5-FU, sous la forme d'une majoration des taux d'acide lactique et de pro-BNP plasmatiques, sans signe clinique et sans modification de l'électrocardiogramme. Cependant, l'utilisation du taux de pro-BNP comme facteur prédictif de cardiotoxicité du 5-FU doit encore être établie (5).

Notons que la capécitabine (Xeloda®), pro-drogue orale du 5-FU, occasionne le même type de cardiotoxicité que son métabolite actif (6).

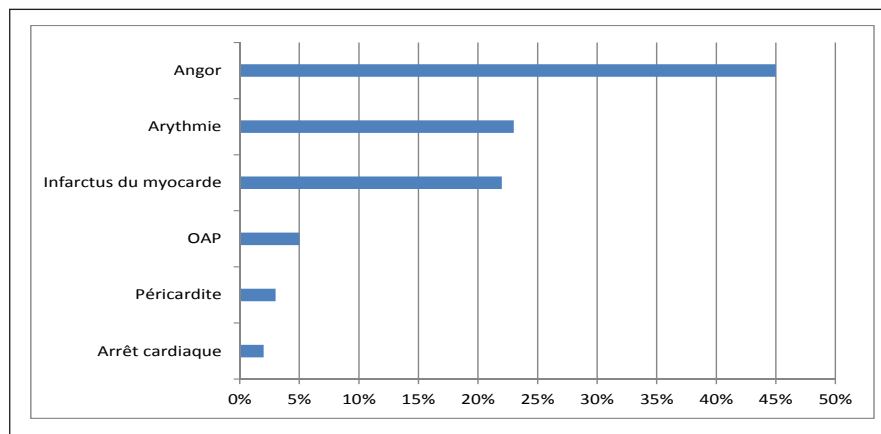


Fig. 4. Complications cardiaques liées à l'administration de 5-FU

MÉCANISME PHYSIOPATHOLOGIQUE DE LA CARDIOTOXICITÉ DU 5-FU

Le mécanisme de la toxicité cardiologique du 5-FU n'est pas clairement établi. Différentes hypothèses ont été proposées (tableau II) (7-13).

Le mécanisme le plus souvent invoqué est celui d'un vasospasme coronarien, provoquant l'angor (angor de Prinzmetal) et l'ischémie myocardique. Il permet d'expliquer la normalisation rapide des anomalies électriques. Une étude *in vitro* a montré que l'administration de 5-FU induirait la contraction des cellules musculaires lisses vasculaires via l'activation de la protéine kinase C. La survenue d'un tel spasme serait dose-dépendante et céderait à l'arrêt de la perfusion de 5-FU. Notons cependant qu'une étude a montré qu'il n'y avait pas de corrélation directe entre les taux plasmatiques de fluorouracil et la cardiotoxicité engendrée par cet agent (14). Diverses études angiographiques illustrent ce phénomène de vasospasme mais certaines observations ne concordent pas avec cette hypothèse. Par exemple, le test au methergin (injection intra-veineuse d'un dérivé de l'ergonovine pendant une coronarographie), qui peut être réalisé afin d'attester l'existence d'un vasospasme, s'est avéré négatif dans plu-

sieurs cas de douleurs thoraciques typiques post-5-FU (3, 9). De plus, l'usage des vasodilatateurs coronaires (anti-calciqiques et dérivés nitrés) dans la prévention et le traitement du spasme fait l'objet de controverse car il s'avère fréquemment inefficace (9).

Si la physiopathologie de la cardiotoxicité générale liée au 5-FU reste encore mal expliquée, le mécanisme de la péricardite sous 5-FU est encore moins clairement établi. L'expérience menée par Kumar et coll. (10) sur 50 rats exposés au 5-FU a permis de suggérer le processus suivant : des dommages endothéliaux par toxicité directe du 5-FU permettraient une extravasation de sang contenant du 5-FU dans le myocarde, extravasation qui entraînerait une réaction inflammatoire menant à une myopéricardite. Matsubara et coll. (11) mettent aussi en cause une toxicité directe du 5-FU sur le muscle cardiaque dans la genèse de la myopéricardite. Comme dit plus haut, cet effet indésirable a rarement été rapporté chez l'être humain.

Par ailleurs, dans le cas qui nous occupe, l'intervalle libre (cf. absence de réaction lors de C1) suggère un mécanisme immunoallergique avec une phase de sensibilisation. De tels processus, de type hypersensibilité IgE-médiée (HS de type 1), sont décrits avec divers agents antinéoplasiques tels que les dérivés du platine, la L-asparaginase, les taxanes, la procabazine, ainsi que les épipodophylotoxines. Ils sont moins courants, mais toujours possibles, avec les autres agents de chimiothérapie (15). Une péricardite peut également survenir dans un contexte de maladie sérique (HS de type 3). Notons que ce phénomène n'a pas été décrit en cas de chimiothérapie par 5-FU, mais bien suite à l'administration de rituximab par exemple.

TABEAU II. PHYSIOPATHOLOGIE DE LA CARDIOTOXICITÉ DU 5-FU

- Vasospasme coronarien
- Mécanismes cytotoxiques directement dirigés contre la cellule endothéliale
- Effet thrombogène (contexte d'hypercoagulabilité)
- Interférence directe avec le métabolisme du cardiomyocyte
- Atteinte myocardique auto-immune, myocardite avec dysfonction globale
- Synthèse de radicaux libres
- Augmentation des taux sériques d'endothéline
- Interférence avec la morphologie des érythrocytes (augmentation de la viscosité sanguine)
- Tako-Tsubo-like syndrome (12)
- Kounis syndrome (13)

TABLEAU III. FACTEURS DE RISQUE DE LA TOXICITÉ CARDIAQUE DU 5-FU

Facteurs de risque	Remarques
Cardiopathie préexistante	Possible
Type d'administration	Perfusion continue > bolus
Polymorphismes génétiques	Déficience en DPD : non
Radiothérapie thoracique	
Association à d'autres chimiothérapies cardiotoxiques	
Métabolisme : Insuffisance rénale Troubles électrolytiques	

FACTEURS DE RISQUE

Plusieurs facteurs de risque ont été évoqués depuis les années quatre-vingt (tableau III).

Tout d'abord, une cardiopathie préexistante pourrait constituer un facteur facilitant l'apparition de problèmes cardiaques suite à l'administration de fluoropyrimidines. Dès 1982, Labianca et coll. notaient un risque accru de cardiotoxicité chez le cardiopathe (16). Schöber et coll. ont rapporté une incidence de toxicité cardiaque de 15,1 et 1,5 % chez les patients avec et sans antécédent cardiaque respectivement (17). *A contrario*, d'autres études ont montré que la survenue d'une cardiotoxicité ne requerrait pas l'existence d'une coronaropathie préalable (18).

Les douleurs thoraciques de type angor de Prinzmetal surviendraient plus facilement lors des infusions continues de ces molécules que lors des administrations en bolus. Selon Tzavaris et coll., sur une cohorte de 427 patients, la perfusion continue comporte un plus grand risque cardiotoxique que l'administration par bolus (19). En cas de schéma de type «bolus», le risque de cardiotoxicité est de 1,6 à 3 %, alors qu'en cas de perfusion continue, ce risque

s'élève de 7,6 à 18 % (20). Une revue récente de 377 cas de cardiotoxicité associée au 5-FU a confirmé que la majorité des cas surviennent dans le contexte de perfusions continues (4). Aussi, pour certains, il serait possible de poursuivre sans risque de récider le traitement par 5-FU en administration bolus, tout en s'abstenant de poursuivre les infusions prolongées (21). Il faut rappeler ici que le 5-FU a une demi-vie biologique extrêmement courte (inférieure à 20 minutes). Dès lors, l'exposition de l'organisme sera grandement influencée tant par une infusion prolongée (beaucoup de protocoles prévoient des infusions de 1 à 5 jours) de la molécule à débit constant ou chronomodulé, que par une très légère variation (réduction) de sa clairance (22).

Il existe aussi des différences entre les hommes et les femmes, ces dernières s'avérant plus sensibles à la toxicité du 5-FU (23).

La dihydropyrimidine déshydrogénase (DPD) est l'enzyme clé du catabolisme de la famille des fluoropyrimidines. De nombreuses mutations (polymorphisme génétique) ont été identifiées sur le gène de la DPD, dont certaines ont des répercussions fonctionnelles sur l'activité enzymatique. Les déficits en DPD sont à l'origine de toxicités graves, voire mortelles chez les patients traités (fig. 5). Ces déficits amènent une exposition accrue de l'organisme à de hautes doses de 5-FU vu la métabolisation retardée et, donc, la réduction de la clairance du produit (24). Notons qu'il s'agit alors essentiellement de toxicités hématologiques et muqueuses avec parfois une atteinte neurologique. En 1999, Milano et coll. n'ont d'ailleurs pas observé de cardiotoxicité plus fréquente chez les patients présentant une déficience en DPD (25).

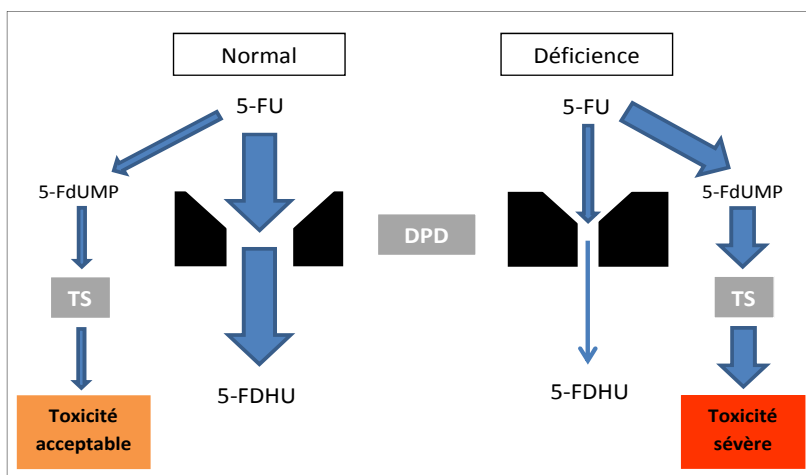


Fig. 5. Catabolisme du 5-FU par la DPD.
DPD = dihydropyrimidine déshydrogénase;
TS = thymidylate synthase;
5-FdUMP = 5-fluoro-2'-désoxyuridine-5'-O-monophosphate;
5-FDHU = 5-fluoro-5,6-dihydrouracil.

Enfin, quelques autres facteurs ont été récemment évoqués : antécédents de radiothérapie thoracique, administration antérieure ou concomitante d'autres chimiothérapies potentiellement cardiotoxiques, insuffisance rénale, troubles électrolytiques (tableau III).

PRÉVENTION

L'échocardiographie de routine n'aura aucune valeur durant un traitement à base de 5-FU, et ce, contrairement à ce que l'on proposera lors de l'administration d'autres drogues, telle la doxorubicine, dont la toxicité cardiaque est cumulative et, donc, dose-totale reçue dépendante.

Néanmoins, chez les sujets potentiellement à risque en raison d'une cardio- ou coronaropathie préexistante, présentant divers troubles métaboliques ou ayant déjà été exposés à une irradiation de la région cardiaque, un monitoring cardiaque lors des premières cures de 5-FU en administration prolongée (infusion) pourrait s'avérer utile.

TRAITEMENT

Dans le cadre du cas présenté, le traitement de la péricardite est resté classique, reposant essentiellement sur l'administration d'anti-inflammatoires non stéroïdiens.

D'une façon plus générale, il s'agira d'interrompre la chimiothérapie en cours et de la remplacer par un autre agent antinéoplasique. Un taux de récurrences de toxicité clinique d'environ 90 % a été mis en évidence lors d'un «rechallenge» avec la molécule incriminée, le 5-FU (7), comme ce fut le cas chez notre patient. Dans ces conditions, il sera généralement conseillé de cesser définitivement l'administration de 5-FU et de changer de molécule. Si une telle alternative n'est pas envisageable et que le patient doit impérativement poursuivre un traitement par fluoropyrimidines, cela ne pourra se faire que sous surveillance rapprochée (monitoring cardiaque et tensionnel, contrôles biologiques...). Le passage à une administration du 5-FU en bolus pourra aussi être envisagé.

Concernant les autres symptômes, notamment l'angor, en partant du principe que le mécanisme est de nature vasospastique, les nitrés et les anti-calciques, vasodilatateurs coronariens, peuvent être administrés à titre préventif ou thérapeutique. Notons toutefois que leur efficacité est incertaine et inconstante (70-90 % de réponse dans certaines études, moins de

50 % dans d'autres). Dès lors, dans ces conditions, l'arrêt définitif du 5-FU est également recommandé.

CONCLUSION

La cardiotoxicité causée par le 5-FU est un phénomène rare mais important, souvent sous-estimé. Elle se manifeste sous forme d'angor, d'ischémie myocardique, d'arythmies... Dans de rares cas, une péricardite peut survenir. Les patients présentant des antécédents de cardiopathie, ayant été irradiés au niveau thoracique ou encore insuffisants rénaux, présenteraient un risque accru de toxicité du 5-FU et devraient être surveillés de manière rapprochée. La survenue de telles complications imposent *a priori* l'arrêt de la thérapie par 5-FU et un changement de molécule.

REMERCIEMENTS

Les auteurs remercient le Dr C. Focan, Maître de Stage en Oncologie, pour le temps consacré à la relecture du travail ainsi que ses précieux conseils.

BIBLIOGRAPHIE

1. Killu A, Madhavan M, Prasad K, et al.— 5-fluorouracil-induced pericarditis. *BMJ Case Rep*, 2011, bcr0220113883.
2. Inanç M, Akpek M, Inanç MT, et al.— Acute pericarditis during 5-fluorouracil, docetaxel and cisplatin therapy. *Türk Kardiyol Dern Ars*, 2012, **40**, 532-535.
3. Calik AN, Celiker E, Velibey Y, et al.— Initial dose effect of 5-fluorouracil : rapidly improving severe, acute toxic myopericarditis. *Am J Emerg Med*, 2012, **30**, 257.
4. Saif MW, Shah MM, Shah AR.— Fluoropyrimidine-associated cardiotoxicity : revisited. *Expert Opin Drug Saf*, 2009, **8**, 191-202.
5. Jensen SA, Hasbak P, Mortensen J, et al.— Fluorouracil induces myocardial ischemia with increases of plasma brain natriuretic peptide and lactic acid but without dysfunction of left ventricle. *J Clin Oncol*, 2010, **28**, 5280-5286.
6. Manojlovic N, Babic D, Stojanovic S, et al.— Capecitabine cardiotoxicity : case reports and literature review. *Hepatogastroenterology*, 2008, **55**, 1249-1256.
7. Sorrentino MF, Kim J, Foderaro AE, et al.— 5-fluorouracil-induced cardiotoxicity : review of the literature. *Cardiol J*, 2012, **19**, 453-458.
8. Sang-Min Kim, Cheol-Hoon Kwak, Bora Lee, et al.— A case of severe coronary spasm associated with 5-fluorouracil chemotherapy. *Korean J Intern Med*, 2012, **27**, 342-345.
9. Thyss A, Falewee MN, Leborgne L.— Cardiotoxicity of 5-fluorouracil. Spasm or direct myocardial toxicity? *Bull Cancer*, 1987, **74**, 381-385.

10. Kumar S, Gupta RK, Samal N.— 5-fluorouracil-induced cardiotoxicity in albino rats. *Mater Med Pol*, 1995, **27**, 63-66.
11. Matsubara I, Kamiya J, Imai S.— Cardiotoxic effects of 5-fluorouracil in the guinea pig. *Jpn J Pharmacol*, 1980, **30**, 871-879.
12. Basselin C, Fontanges T, Descotes J, et al.— 5-fluorouracil-induced Tako-Tsubo-like syndrome. *Pharmacotherapy*, 2011, **31**, 226.
13. Karabay CY, Gecmen C, Aung SM, et al.— Is 5-fluorouracil-induced vasospasm a Kounis syndrome? A diagnostic challenge. *Perfusion*, 2011, **26**, 542-545.
14. Thyss A, Milano G, Schneider M, Demard F.— Circulating drug levels in patients presenting cardiotoxicity to 5-FU. *Eur J Cancer Clin Oncol*, 1988, **24**, 1675-1676.
15. Pagani M.— The complex clinical picture of presumably allergic side effects to cytostatic drugs : symptoms, pathomechanism, reexposure, and desensitization. *Med Clin North Am*, 2010, **94**, 835-852.
16. Labianca R, Beretta G, Clerici M, et al.— Cardiac toxicity of 5-fluorouracil : a study on 1083 patients. *Tumori*, 1982, **68**, 505-510.
17. Schöber C, Papageorgiou E, Harstrick A, et al.— Cardiotoxicity of 5-fluorouracil in combination with folinic acid in patients with gastrointestinal cancer. *Cancer*, 1993, **72**, 2242-2247.
18. Kaise M, Yoshino M, Nagai H, et al.— Risk factors for cardiotoxicity during fluorouracil and cisplatin combination chemotherapy. *Gan To Kagaku Ryoho*, 2014, **41**, 601-604.
19. Tsavaris N, Kosmas C, Vadiaka M, et al.— Cardiotoxicity following different doses and schedules of 5-fluorouracil administration for malignancy - a survey of 427 patients. *Med Sci Monit*, 2002, **8**, 51-57.
20. Meydan N, Kundak I, Yavuzsen T, et al.— Cardiotoxicity of de Gramont's regimen : incidence, clinical characteristics and long-term follow-up. *Jpn J Clin Oncol*, 2005, **35**, 265-270.
21. Saif MW, Garcon MC, Rodriguez G, et al.— Bolus 5-fluorouracil as an alternative in patients with cardiotoxicity associated with infusion 5-fluorouracil and capecitabine : case series. *In Vivo*, 2013, **27**, 531-534.
22. Milano G, Chamoire AL.— Clinical pharmacokinetics of 5-fluorouracil with consideration of chronopharmacokinetics. *Chronobiol Int*, 2002, **19**, 177-189.
23. Mueller F, Büchel B, Köberle D, et al.— Gender-specific elimination of continuous-infusional 5-fluorouracil in patients with gastrointestinal malignancies : results from a prospective population pharmacokinetic study. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2013, **71**, 361-370.
24. Amstutz U, Froehlich TK, Largiadèr CR.— Dihydropyrimidine dehydrogenase gene as a major predictor of severe 5-fluorouracil toxicity. *Pharmacogenomics*, 2011, **12**, 1321-1336.
25. Milano G, Etienne MC, Pierrefite V, et al.— Dihydropyrimidine dehydrogenase deficiency and fluorouracil-related toxicity. *Br J Cancer*, 1999, **79**, 627-630.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Dr M-P. Graas, Service d'Oncologie Médicale, CHC Saint-Joseph, 4000 Liège, Belgique. Email : marie-pascale.graas@chc.be