



INFORMATIONS  
SÉCURITÉ PATIENTS

INFORMATION TRANSMISE SOUS L'AUTORITE DE L'ANSM

## Lettre aux professionnels de santé

Mai 2020

### **Médicaments à base de 5-fluorouracile (IV), de capécitabine ou de tégafur : dépistage du déficit en dihydropyrimidine déshydrogénase (DPD) avant l'initiation des traitements pour identifier les patients à risque accru de développer une toxicité sévère**

*Information destinée aux oncologues, gastro-entérologues, gynécologues, médecins ORL, radiothérapeutes, sénologues, pharmaciens de PUI et pharmaciens d'officine*

Madame, Monsieur, Chère Consœur, Cher Confrère

En accord avec l'Agence européenne des médicaments (EMA) et l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM), les laboratoires titulaires des autorisations de mise sur le marché des spécialités à base de 5-fluorouracile (IV), de capécitabine ou de tégafur vous informent des nouvelles recommandations européennes relatives au dépistage systématique du déficit d'activité en dihydropyrimidine déshydrogénase (DPD) avant tout traitement.

#### Résumé

- Les patients présentant un déficit partiel ou complet en DPD ont un risque accru de toxicité sévère pendant le traitement par fluoropyrimidines (5-fluorouracile (5-FU), capécitabine, tégafur).
- En France, l'obtention du résultat du dépistage d'un déficit en DPD par la mesure de l'uracilémie (phénotypage) est nécessaire avant l'initiation d'un traitement par fluoropyrimidines et conditionne la prescription et la délivrance.
- Le traitement par des médicaments à base de 5-FU, capécitabine ou tégafur est contre-indiqué chez les patients présentant un déficit complet connu en DPD.
- Une réduction de la dose initiale doit être envisagée chez les patients présentant un déficit partiel en DPD.
- Un suivi thérapeutique pharmacologique (STP) du 5-FU peut améliorer les résultats cliniques chez les patients recevant des perfusions continues de 5-FU.

#### Informations complémentaires

Les fluoropyrimidines représentent un groupe de médicaments anticancéreux comprenant le 5-fluorouracile (5-FU) et ses prodrogues la capécitabine et le tégafur, avec des présentations différentes :

- le 5-FU par voie parentérale : composant du traitement standard pour diverses tumeurs malignes, notamment le cancer colorectal, gastrique, du sein, de l'ovaire et de la tête et du cou. Il est principalement utilisé en association avec d'autres agents anticancéreux.
- la capécitabine: prodrogue orale du 5-FU, indiquée dans le traitement des cancers colorectal, gastrique et du sein, pouvant être également utilisée en association avec d'autres anticancéreux.
- le tégafur : prodrogue orale du 5-FU, disponible en association avec deux autres modulateurs du métabolisme du 5-FU (giméracil et otéracil). Il est indiqué dans le traitement du cancer gastrique. A ce jour, aucune spécialité à base de tégafur n'est commercialisée en France.

L'enzyme dihydropyrimidine déshydrogénase (DPD) détermine la vitesse du catabolisme du 5-FU. L'activité de la DPD est sujette à une grande variabilité. Un déficit complet en DPD est rare (entre 0,01 % et 0,5 % de la population caucasienne). On estime qu'un déficit partiel en DPD concerne 3 à 9 % de la population caucasienne.

Un déficit de l'activité de la DPD entraîne un risque accru de toxicité sévère ou engageant le pronostic vital des patients traités par le 5-FU ou ses prodrogues. Même si le résultat du test de dépistage d'un déficit en DPD est négatif, une toxicité sévère peut survenir.

- Les patients présentant un déficit complet en DPD présentent un risque élevé de toxicité menaçant le pronostic vital ou d'évolution fatale et ne doivent pas être traités par des fluoropyrimidines.
- Les patients présentant un déficit partiel en DPD présentent un risque accru de toxicité sévère et pouvant menacer le pronostic vital. Une réduction de la dose initiale doit être envisagée afin de limiter le risque de toxicité sévère. En l'absence de toxicité grave, les doses suivantes peuvent être augmentées dans la mesure où l'efficacité d'une dose réduite n'a pas été établie.

### Dépistage du déficit en DPD avant initiation d'un traitement

Afin d'identifier les patients présentant un risque de toxicité sévère, il est nécessaire d'effectuer un dépistage d'un déficit en DPD avant l'initiation des traitements, malgré des incertitudes quant à la méthode optimale de dépistage.

Le génotypage du gène codant pour la DPD (DPYD) et le phénotypage par mesure de l'uracilémie sont deux méthodes acceptées dans l'Union Européenne.

En France, la prescription et la délivrance des spécialités à base de 5-FU (voie parentérale) et de capécitabine sont subordonnées à l'obtention et la prise en compte de la mesure de l'uracilémie avant l'initiation des traitements. Le prescripteur mentionne sur la prescription « résultats uracilémie pris en compte », et le pharmacien vérifie cette mention lors de la dispensation. Les modalités de dépistage d'un déficit en DPD sont détaillées dans les recommandations de l'INCA/HAS datées du 18 décembre 2018 « Recherche de déficit en dihydropyrimidine déshydrogénase en vue de prévenir certaines toxicités sévères survenant sous traitement comportant des fluoropyrimidines », téléchargeable sur [e-cancer.fr](http://e-cancer.fr) et [has-sante.fr](http://has-sante.fr)<sup>1</sup>.

#### Génotypage

Quatre variants du gène DPYD (c.1905+1G>A, c.1679T>G, c.2846A>T et c.1236G>A/HapB3) sont associés à un risque accru de toxicité sévère. D'autres variants rares du gène DPYD pourraient également être associés à un risque accru de toxicité sévère.

#### Phénotypage

Un déficit en DPD est associé à des taux élevés d'uracile dans le plasma avant l'initiation du traitement. Une uracilémie  $\geq 16$  ng/ml et  $< 150$  ng/ml évoque un déficit partiel en DPD alors qu'une uracilémie  $\geq 150$  ng/ml évoque un déficit complet en DPD.

### Suivi thérapeutique pharmacologique (STP) chez les patients traités par 5-FU (voie parentérale)

En complément du test DPD préalable à l'initiation des traitements, le suivi thérapeutique pharmacologique du fluorouracile peut améliorer les résultats cliniques chez les patients recevant des perfusions continues de 5-fluorouracile. L'aire sous la courbe (ASC) cible devrait être située entre 20 et 30 mg x h/L.

### Déclaration des effets indésirables

Déclarez immédiatement tout effet indésirable suspecté d'être dû à un médicament auprès de votre Centre Régional de Pharmacovigilance ou sur [www.signalement-sante.gouv.fr](http://www.signalement-sante.gouv.fr).

Pour plus d'information sur les médicaments, consultez [ansm.sante.fr](http://ansm.sante.fr) ou [base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr](http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr).



### Information médicale

Les substances actives concernées en France sont 5-fluorouracile (5-FU) et capécitabine.

Les informations complémentaires sont accessibles sur le site de l'ANSM à l'aide du lien suivant : <http://ansm.sante.fr>

---

<sup>1</sup> [https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_2891090/fr/methodes-de-recherche-d-un-deficit-en-dihydropyrimidine-deshydrogenase-visant-a-prevenir-certaines-toxicites-severes-associees-aux-traitements-incluant-une-fluoropyrimidine-5-fluorouracile-ou-capecitabine](https://www.has-sante.fr/jcms/c_2891090/fr/methodes-de-recherche-d-un-deficit-en-dihydropyrimidine-deshydrogenase-visant-a-prevenir-certaines-toxicites-severes-associees-aux-traitements-incluant-une-fluoropyrimidine-5-fluorouracile-ou-capecitabine)