

Les fluoropyrimidines (5-FU, capécitabine) sont largement prescrites dans le traitement des tumeurs solides de l'adulte (cancers digestifs, sein, ORL). Elles induisent des toxicités sévères chez 10 à 30% des patients et létales chez 0,3 à 2% des patients. Un lien a été établi entre un déficit enzymatique en Dihydro-Pyrimidine Déshydrogénase (DPD) et la survenue de toxicité sévère sous fluoropyrimidines.

L'ANSM préconise le dépistage du déficit en DPD de manière systématique lors de l'initiation d'un traitement par fluoropyrimidines¹ conformément aux recommandations du Groupe de Pharmacologie Clinique Oncologique (GPCO)-Unicancer et du Réseau National de Pharmacogénétique Hospitalière (RNPGr)².

En complément, l'INCa et la HAS ont émis des recommandations sur les modalités de recherche du déficit en DPD³.

En cas de toxicité, tout effet indésirable en lien avec ces médicaments doit être déclaré au **centre régional de pharmacovigilance** ou sur le **portail de signalement des événements sanitaires** : <https://signalement.social-sante.gouv.fr>

Recommandations et conduite à tenir

Approche méthodologique

L'approche retenue est le phénotypage par **dosage de l'uracilémie plasmatique**.

Le délai moyen de rendu des résultats est compris entre **7 et 10 jours**.

Conditions préanalytiques standardisées³

➔ À réaliser sur le site du prélèvement

- ✓ Prélèvement : **sang total** sur 1 seul **tube avec anticoagulant sans gel séparateur**
- ✓ Une fois prélevé, il est impératif que le plasma soit décanté puis congelé dans un délai maximum de :
 - **1h30** si le prélèvement sanguin parvient au laboratoire à **température ambiante**
 - **4h** si l'acheminement a été réalisé à **+4°C**
- ✓ Traitement du prélèvement :
 - **Décantation par centrifugation** (10 min, 1500 à 2000 g, **+4°C**)
 - **Congélation immédiate du plasma décanté**

➔ Acheminement du plasma décanté : **-20°C**

En complément, un génotypage (recherche de variants du gène *DPYD*) peut être réalisé chez les patients présentant un résultat de phénotypage anormal ou difficile d'interprétation³

Conduite à tenir³

- ✓ **Uracilémie $\geq$ à 150 ng/ml** : évocatrice d'un **déficit complet en DPD**

➔ **Contre-indication à un traitement par fluoropyrimidines**

En absence d'alternative thérapeutique, le recours aux fluoropyrimidines ne peut être envisagé qu'à dose extrêmement réduite et sous surveillance très étroite.

- ✓ **Uracilémie entre 16 ng/ml et 150 ng/ml** : évocatrice d'un **déficit partiel en DPD**

➔ **Adaptation de la posologie initiale en tenant compte**

- du niveau d'uracilémie mesuré
- des facteurs de risque du patient (protocole, âge, état général...)

Un réajustement thérapeutique doit être envisagé dès le 2^{ème} cycle de chimiothérapie en fonction de la tolérance au traitement et/ou du suivi thérapeutique pharmacologique (dosage du 5-FU) s'il est disponible.

Chaque prescription doit systématiquement comporter la formule « Dosage uracilémie pris en compte » avec si possible la date de sa réalisation afin de faciliter la délivrance par le pharmacien de ville ou d'institution et de garantir une sécurité au patient

Penser à partager le résultat de ce dépistage avec le patient et via les outils disponibles

(DMP, PAACO, DCC, messagerie sécurisée...)

Prise en charge des actes

- Dépistage du déficit en DPD inscrit à la liste des actes de biologie pris en charge par l'Assurance Maladie (code acte : 0500, cotation B120).
- **Pour les prescripteurs appartenant à des établissements de santé ne disposant pas de laboratoire en mesure de réaliser le phénotypage DPD**, le test est facturé par l'établissement effecteur à l'établissement prescripteur.

Laboratoires en Nouvelle-Aquitaine

Cette analyse est réalisable via le laboratoire de proximité du patient et/ou dans les laboratoires publics ci-dessous :

CHU de Bordeaux Laboratoire de Pharmacologie Clinique et Toxicologie Contact : Dr Stéphane BOUCHET 05-56-79-59-91 tdm@chu-bordeaux.fr	CHU de Limoges Pharmacologie, Toxicologie et Pharmacovigilance Contact : Pr Nicolas PICARD 05-55-05-61-40 laboratoirepharmacologie@chu-limoges.fr	CHU de Poitiers Laboratoire de Toxicologie et Pharmacocinétique Contact : Dr Sandrine LEFEUVRE 05-49-44-41-14 sec.labotoxico@chu-poitiers.fr
--	--	---

Retrouvez toutes les infos sur onco-nouvelle-aquitaine.fr

¹ Point d'information ANSM du 28 février 2018 : Prévention des effets indésirables graves liés à un déficit en DPD lors de traitement par fluoropyrimidines (5-fluorouracile et capécitabine)

² Mise au point et recommandations nationales du GPCO-Unicancer et du RNPGr : Dépistage du déficit en DPD et sécurisation des chimiothérapies à base de fluoropyrimidines

³ Recommandations INCa et HAS du 18 décembre 2018 : Recherche de déficit en DPD en vue de prévenir certaines toxicités sévères survenant sous traitement comportant des fluoropyrimidines