

MINISTÈRE DES SOLIDARITÉS ET DE LA SANTÉ

Le Ministre

PARIS, LE

Madame la Sénatrice,

Vous avez appelé mon attention sur certains effets indésirables graves voire mortels, suspectés d'être dus aux spécialités à base de 5-fluorouracile (5-FU) ou de capécitabine indiquées dans le traitement de nombreux cancers ainsi que sur la perte de chance pour certains patients induite par des réductions posologiques destinées à limiter ces effets secondaires.

A cet égard, je suis en mesure de vous apporter les éléments de réponse suivants.

La toxicité liée à l'administration de 5-FU ou de capécitabine est due pour partie à un déficit enzymatique en dihydropyrimidine déshydrogénase (DPD) chez certains patients. Ce déficit conduit à un retard d'élimination du produit et à une accumulation de substances dans l'organisme des patients concernés. Il s'agit d'un sujet de préoccupation pour l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM), la Haute Autorité de Santé (HAS) et l'Institut national du cancer (INCa).

Les recommandations de l'INCa et de la HAS émises en décembre 2018, et les modifications apportées par l'ANSM en 2019 aux conditions de prescription et de délivrance (CPD) de ces médicaments ont imposé en France la réalisation systématique de tests de recherche d'un déficit en DPD avant l'initiation d'un traitement par 5-FU ou capécitabine. Afin de garantir la réalisation systématique de ce test, le Ministère chargé de la santé, en lien avec l'INCa, la HAS et l'ANSM, a diffusé début 2019 des instructions à destination des professionnels de santé concernés (présenté en annexe du présent courrier). A l'occasion de l'arbitrage européen lancé par l'ANSM en 2019 au titre de l'article 31 de la directive 2001/83/CE modifiée, le Comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance (PRAC) de l'Agence européenne des médicaments (EMA) a également décidé, en avril 2020, de [mentionner l'intérêt de cette technique dans les résumés des caractéristiques du produit \(RCP\) de ces spécialités.](#)

Mme Cécile CUKIERMAN
Sénatrice
15 Rue de Vaugirard
75006 Paris

Dorénavant, le médecin prescripteur doit s'assurer de la réalisation du test de dépistage, prendre en compte le résultat au moment d'établir sa prescription et mentionner « résultats uracilémie pris en compte » sur l'ordonnance. Le pharmacien doit vérifier que cette mention figure sur l'ordonnance avant de délivrer le médicament.

L'ANSM a par ailleurs édité en collaboration avec la HAS et l'INCa une [fiche d'information à destination du patient](#) en 2019. Puis, à la suite des conclusions de la procédure d'arbitrage européen précitée, le 4 juin 2020, une communication sous forme d'un [courrier à destination des professionnels](#) et rappelant les modalités d'utilisation et d'administration des spécialités à base de 5-FU par voie intraveineuse ou de capécitabine a été faite à l'ensemble des professionnels de santé concernés.

Si de nombreuses études montrent un lien étroit entre exposition en 5-FU et toxicité ou efficacité, il existe par ailleurs une très forte variabilité interindividuelle de la pharmacocinétique du 5-FU. Cette variabilité s'explique en partie par les polymorphismes génétiques affectant le gène DPYD codant pour la DPD, l'enzyme responsable de 80 % de la métabolisation des doses de 5-FU administrées et qui peut occasionner des toxicités sévères comme mentionné précédemment. Néanmoins, d'autres voies métaboliques peuvent être responsables d'effets indésirables graves ou de surdosages, dans une moindre mesure. Ainsi, des patients peuvent, malgré la prise en compte par le prescripteur de leur statut DPD, présenter un sous ou un surdosage en 5-FU, responsable d'une inefficacité ou d'une toxicité majorée du traitement. Par conséquent, après l'adaptation de la posologie au statut DPD, un suivi thérapeutique pharmacologique¹ (STP) ultérieur peut représenter un intérêt pour s'assurer d'une exposition optimale en 5-FU.

Dans le cadre des recommandations HAS/INCa établies en 2018, il n'avait pas été possible, faute de données scientifiques suffisantes, de proposer des ajustements de doses précises, celles-ci relevant de nombreux facteurs individuels et pouvant de surcroît être différentes en fonction des types de cancers :

« Il n'a été identifié aucune étude où des ajustements posologiques de fluoropyrimidines auraient été proposés (et mis en oeuvre) prospectivement sur la base de résultats d'uracilémie (i.e. aucune étude d'utilité clinique) ».

Si l'existence d'un score permettant d'adapter les posologies a bien été identifié et rapporté dans une étude et repris dans des recommandations, il se fondait principalement sur les résultats de tests génétiques considérés comme insuffisamment efficaces dans les recommandations HAS/INCa.

Compte-tenu de ces éléments, il a été recommandé : *« Dans tous les cas, les conditions d'administration des fluoropyrimidines (dose standard, ajustement de la posologie initiale ou contre-indication et alternative thérapeutique) ainsi que la surveillance en cas de prescription de ces molécules devront être discutées en réunion de concertation pluridisciplinaire ou, tout du moins, résulter d'un dialogue clinico-biologique, compte tenu du fait que ces conditions*

¹ Le STP consiste à mesurer la concentration sanguine d'un médicament afin de déterminer si une adaptation de posologie est nécessaire pour optimiser son efficacité tout en minimisant le risque d'effets indésirables.

d'administration ne dépendent pas que de la présence d'un déficit en DPD (complet ou partiel), mais également d'autres éléments déjà habituellement pris en compte (âge, état général, comorbidités...) ».

Le RCP des médicaments contenant du 5-FU précise « Entre 3 et 9 % de la population caucasienne présenterait un déficit partiel en DPD. Les patients présentant un déficit partiel en DPD sont exposés à un risque accru d'effets indésirables graves et engageant potentiellement le pronostic vital. Une dose initiale réduite devra être envisagée pour limiter ces effets indésirables. Le déficit en DPD doit également être considéré comme un paramètre à prendre en compte en association à d'autres mesures courantes de réduction de la dose. La réduction initiale de la dose peut altérer l'efficacité du traitement. En l'absence de toxicités graves, les doses suivantes pourront être augmentées, et ce, sous surveillance attentive. » ... « Le STP du 5-fluorouracile peut améliorer le pronostic clinique chez les patients recevant des perfusions continues de 5-fluorouracile en réduisant les effets indésirables et en améliorant l'efficacité. L'ASC est supposée être comprise entre 20 et 30 mg x h/L. »

Ainsi, ce STP ne peut être rendu obligatoire car il dépend de nombreux facteurs et de la balance entre les bénéfices et les risques pour chaque patient. Ce suivi est donc laissé à l'appréciation des praticiens en fonction des situations cliniques. L'ANSM a cependant rappelé la possibilité d'effectuer ce suivi dans [sa lettre aux prescripteurs du 4 juin 2020](#). Elle rappelle l'intérêt de le réaliser dans le compte rendu du 3ème volet de l'enquête nationale de pharmacovigilance portant sur les toxicités graves des spécialités contenant du 5-FU ou de la capécitabine en lien avec un déficit en DPD qui a été présenté au Comité Scientifique Permanent de surveillance et pharmacovigilance (CSP PV) le 29 juin dernier.

Il est à noter que l'élaboration de recommandations portant sur les pratiques médicales en cancérologie relève de la compétence des Sociétés Savantes et de l'INCa.

S'agissant des techniques analytiques de dosage du 5-FU et de leur coût, il est à noter qu'une minorité de laboratoires de pharmacologie français le proposaient avant 2018. Depuis, la possibilité de réaliser ce dosage s'est largement répandue et le coût de l'analyse est désormais pris en charge par l'assurance maladie, il apparaît dans la Nomenclature des Actes de Biologie Médicale (NABM) et n'est plus un frein à sa prescription.

De plus, les résultats de la dernière enquête nationale de pharmacovigilance présentée lors du CSP PV du 29 juin 2021 illustrent la réduction des risques lorsqu'une adaptation de la posologie au statut DPD est réalisée (cf compte-rendu du CSP PV en PJ). Depuis fin 2018, il n'y a pas eu de cas notifié de décès en lien avec un déficit complet en DPD [seul un cas de mise en jeu du pronostic vital (MEJPV) en 2019]. En 2020, il n'a pas été retrouvé de cas de décès ou de MEJPV rapporté pour lequel un déficit en DPD n'aurait pas été pris en compte, En revanche, deux cas isolés d'effets indésirables graves attribuables à une toxicité typique des fluoropyrimidines, sous capécitabine, ont été rapportés en 2020, d'évolution favorable, sans réalisation du test de dépistage au préalable malgré les recommandations.

Compte-tenu des résultats de cette enquête, l'ANSM a soumis une demande de référencement d'un [Système d'aide à la décision indexée par médicament](#) (SAM) à la HAS en

juillet dernier. Après validation par le Collège de la HAS le 15 septembre dernier, ce SAM va être incorporé dans les logiciels d'aide à la prescription (LAP) et à la dispensation (LAD) afin de rappeler à nouveau, d'une part aux prescripteurs la nécessité de réaliser le test avant la 1ère prescription de 5-FU ou capécitabine et d'inscrire la mention « Résultats uracilémie pris en compte » sur l'ordonnance, et, d'autre part, aux pharmaciens que cette mention est inscrite sur l'ordonnance et conditionne la délivrance du médicament. Le message proposé par l'ANSM à destination des LAP fait également mention du STP. Ce SAM est actuellement en cours de validation par la HAS.

Enfin, des modifications des RCP des spécialités à base de 5-FU administrées par voie parentérale sont en cours afin notamment d'harmoniser les informations disponibles, notamment dans la rubrique « 4.9 Surdosage » sur la possibilité d'utiliser l'antidote uridine triacétate (Vistogard) en cas de surdosage accidentel aux fluoropyrimidines, et/ou en cas de survenue d'une toxicité précoce et sévère après l'administration de ces médicaments.

Espérant avoir répondu à votre attente, je vous prie de croire, Madame la Sénatrice, à l'assurance de ma considération distinguée.

Olivier VERAN

Pièces jointes :

- Note d'information n°DGS/PP2/ DGOS/PF2/PF4 du 19 mars 2019 relative à la nécessité de mesurer l'uracilémie, chez les patients dont l'activité en DPD n'est pas connue, avant tout traitement par des fluoropyrimidines (5-FU, capécitabine)
- Lettre aux PS du 4 juin 2020
- Compte rendu du CSP PV du 29 juin 2021