

# RAPPORT D'ENQUETE DE PHARMACOVIGILANCE

ENQUETE NATIONALE SUR LES TOXICITES GRAVES DES SPECIALITES CONTENANT DU  
5-FLUOROURACILE (5-FU) OU DE LA CAPECITABINE EN LIEN AVEC UN DEFICIT EN  
DIHYDROPYRIMIDINE DESHYDROGENASE (DPD)

RAPPORT ANNUEL N°6

FLUOROURACILE ACCORD®

FLUOROURACILE PFIZER®

FLUOROURACILE TEVA®

DCI: FLUOROURACILE

LABORATOIRES ACCORD, PFIZER, TEVA

CAPECITABINE ACCORD®  
CAPECITABINE ARROW®  
CAPECITABINE BIOGARAN®  
CAPECITABINE CRISTERS®  
CAPECITABINE EG®

CAPECITABINE KOANAA®  
CAPECITABINE MEDAC®  
CAPECITABINE MYLAN®  
CAPECITABINE SANDOZ®  
CAPECITABINE TEVA®

CAPECITABINE ZENTIVA®  
ECANSYA®  
XELODA®

DCI: CAPECITABINE

LABORATOIRES ACCORD, ARROW, BIOGARAN, CRISTERS, EG LABO, KOANAA, KRKA, MEDAC,  
MYLAN, ROCHE, SANDOZ, SANOFI, TEVA, ZENTIVA

Référence de l'enquête	
Date d'ouverture de l'enquête	12 avril 2018
CRPV rapporteur	PARIS COCHIN
Nom de l'expert rapporteur *	██████████
Autre(s) participant(s) du CRPV rapporteur- (nom et fonction dans le CRPV) nommés par l'ANSM	-
CRPV relecteur	ANGERS
Nom de l'expert relecteur *	██████████
Nom du ou des laboratoires	ACCORD ; ARROW ; BIOGARAN ; CRISTERS ; EG LABO ; KOANAA ; KRKA ; MEDAC ; MYLAN ; PFIZER ; ROCHE ; SANDOZ ; SANOFI ; TEVA ; ZENTIVA
Date(s) du ou des rapports précédents +/- présentation en CSP Surveillance et Pharmacovigilance (Formation restreinte Expertise) de contact	Rapport 5 (CSP 27/06/2023) Rapport No 4 (intermédiaire - non présenté au CSP) Rapport No 3 (CSP PV 29/06/2021) Rapport No 2 (CSP PV 07/07/2020) Rapport No 1 (CTPV 26/02/2019)
Période couverte par le rapport	01/01/2023 – 31/12/2023

\*informations à occulter dans le rapport anonymisé (cf annexe)

Anonymisation effectuée par  NOM Signature (uniquement en cas d'anonymisation)

## TABLE DES MATIERES

### Table des matières

RESUME .....	4
I. Introduction .....	5
II. Généralités sur les fluoropyrimidines.....	7
III. Contexte/Objectifs/Périmètres .....	7
A- Historique/Contexte .....	7
B- Objectifs .....	8
IV. Méthodes.....	9
A- Méthodologie de recherche dans la BNPV et critères de sélection des cas à analyser .....	9
B- Analyse des cas marquants.....	9
C- Veille de la littérature .....	9
V. Résultats et discussions .....	10
A- Données de pharmacovigilance en France .....	10
VI. Discussion .....	18
VII. Conclusions du CRPV rapporteur.....	18

## ABREVIATIONS

5-FU : 5-fluorouracile

ANPV : application nationale de pharmacovigilance

ANSM : Agence nationale de sécurité des médicaments et des produits de santé

ASMR : Amélioration du service médical rendu

ATU : Autorisation temporaire d'utilisation

BNPV : Base nationale de pharmacovigilance

CPD : Conditions de prescription et de délivrance

CSP : comité scientifique permanent

CTPV : Comité technique de pharmacovigilance

DPD : dihydropyrimidine déshydrogénase

FOLFIRI : fluorouracile, irinotecan

FOLFIRINOX : fluorouracile, irinotecan, oxaliplatine

FOLFOX : fluorouracile, oxaliplatine

FP : fluoropyrimidine

GHS : groupe homogène de séjours

GPCO : Groupe de pharmacologie clinique oncologique

HAS : Haute autorité de santé

INCa : Institut national du cancer

MEJPV : mise en jeu du pronostic vital

RNPGx : réseau national de pharmacogénétique

SNDS : Système national des données de santé

SMR : Service médical rendu

SOC : System organ class

## RESUME

### **1- Introduction**

Le fluorouracile et sa prodrogue la capécitabine sont des fluoropyrimidines, largement utilisées dans de nombreux types de cancer. La prévention des effets indésirables en lien avec une toxicité sévère des fluoropyrimidines passe essentiellement par le dépistage pré-thérapeutique du déficit en dihydropyrimidine déshydrogénase (DPD), devant être effectué systématiquement avant de débiter un traitement par fluorouracile ou capécitabine depuis la modification des conditions de prescription et de délivrance (CPD) de ces produits en avril 2019. Le présent rapport (N°6) a pour objectif de poursuivre une surveillance renforcée pour ces médicaments, pour surveiller si des cas graves d'effets indésirables « évitables » (définis par des cas rapportés chez des patients ayant un déficit complet en DPD et traités par fluoropyrimidine, ou ayant un déficit partiel en DPD et traités par fluoropyrimidine avec une posologie qui n'aurait pas été réduite) sont toujours notifiés en France. Une veille de la littérature sur la problématique « déficit en DPD /traitement à base de fluoropyrimidines » est également assurée.

### **2- Méthode**

Les données analysées comprennent les données de pharmacovigilance (les cas marquants et cas graves de décès ou mise en jeu du pronostic vital transmis par les CRPV entre le 1er janvier et le 31 décembre 2023), ainsi que la littérature sur le sujet sur la même période.

### **3- Principaux résultats et discussion**

Concernant les données de pharmacovigilance, sur la période de l'année 2023, 41 cas de décès ou mise en jeu du pronostic vital ont été rapportés pour lesquels le fluorouracile ou la capécitabine font partie des médicaments considérés comme suspects. Parmi eux, 15 cas ont été analysés en détails car étant possiblement compatible avec un effet toxique des fluoropyrimidines, dont 5 survenant en 2019-2020 (déclarés en 2023, cluster issu d'un abstract de congrès) et 10 survenant en 2023. Parmi ces 10 cas de 2023, le statut DPD n'a pas pu être retrouvé dans le cadre de cette enquête pour 2 d'entre eux, mais le tableau clinique ou la chronologie de survenue des effets indésirables ne fait pas suspecter en premier lieu un déficit en DPD. Pour les 8 cas restants, aucun ne correspondait à un cas « évitable », c'est-à-dire de patients ayant un déficit complet et traité par fluoropyrimidine, ou ayant un déficit partiel et traité par fluoropyrimidine avec une posologie qui n'aurait pas été réduite.

Le dépistage du déficit en DPD étant central dans la prévention des effets indésirables graves des fluoropyrimidines, une réflexion sur les moyens et outils permettant d'améliorer la traçabilité de cette information entre les différents professionnels de santé impliqués devrait être envisagée.

La veille de la littérature a permis d'identifier plusieurs études montrant le rôle de l'insuffisance rénale comme pouvant altérer le résultat du dosage de l'uracilémie avec des valeurs faussement augmentées. Ces données nécessiteraient d'être analysées plus en détails pour mettre à jour, si nécessaire, les recommandations de dépistage du déficit en DPD chez les patients ayant une insuffisance rénale, situation relativement courante en oncologie.

### **4- Conclusions**

Les résultats de ce rapport montrent que les données de pharmacovigilance issues de la notification spontanée apportent des éléments rassurants sur le rôle du dépistage du déficit en DPD dans la prévention des effets indésirables toxiques des fluoropyrimidines en France. Tout comme dans les rapports précédents, depuis 2020, il n'est pas rapporté de cas « évitable » de décès ou mise en jeu du pronostic vital sous fluoropyrimidines. Une poursuite de la surveillance est cependant nécessaire car cette enquête ne permet pas d'évaluer l'application des Conditions de Prescription et de Délivrance de ces médicaments, ni le niveau de réalisation du dépistage du déficit en DPD chez les patients traités.

## I. Introduction

	FLUOROURACILE	CAPECITABINE
Nom commercial	<p>FLUOROURACILE ACCORD®</p> <p>FLUOROURACILE PFIZER®</p> <p>FLUOROURACILE TEVA®</p>	<p>CAPECITABINE ACCORD®</p> <p>CAPECITABINE ARROW®</p> <p>CAPECITABINE BIOGARAN®</p> <p>CAPECITABINE CRISTERS®</p> <p>CAPECITABINE EG®</p> <p>CAPECITABINE KOANAA®</p> <p>CAPECITABINE MEDAC®</p> <p>CAPECITABINE MYLAN®</p> <p>CAPECITABINE SANDOZ®</p> <p>CAPECITABINE TEVA®</p> <p>CAPECITABINE ZENTIVA®</p> <p>ECANSYA®</p> <p>XELODA®</p>
DCI	FLUOROURACILE	CAPECITABINE
Classe ATC	ANTIMETABOLITES (L: Antinéoplasiques et immunomodulateurs), Code ATC: L01BC02	Agents antinéoplasiques, antimétabolites, analogues de pyrimidine, Code ATC : L01B-C06
Excipient(s) à effet notable	N/A	Lactose
Forme pharmaceutique et dosage	<p>100 mg/20 mL solution à diluer pour perfusion</p> <p>250 mg/5 mL solution à diluer pour perfusion</p> <p>500 mg/10 mL solution à diluer pour perfusion</p> <p>1000 mg/20 mL solution à diluer pour perfusion</p> <p>5000 mg/100 mL solution à diluer pour perfusion</p> <p>10000 mg/200 mL solution à diluer pour perfusion</p>	<p>150mg comprimé pelliculé</p> <p>500mg comprimé pelliculé</p>
Classe pharmacologique	Antimétabolite - Fluoropyrimidines	Antimétabolite - Fluoropyrimidines
Indication(s)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Adénocarcinomes digestifs évolués.</li> <li>- Cancers colorectaux après résection en situation adjuvante.</li> <li>- Adénocarcinomes mammaires après traitement locorégional ou lors des rechutes.</li> <li>- Adénocarcinomes ovariens.</li> <li>- Carcinomes épidermoïdes des voies aérodigestives supérieures et oesophagiennes.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Cancer du côlon de stade III (stade C de Dukes) après résection</li> <li>- Cancer colorectal métastatique</li> <li>- Cancer gastrique avancé, en association à une chimiothérapie à base de sel de platine.</li> <li>- En association avec le docétaxel, traitement du cancer du sein localement avancé ou métastatique, après échec à une chimiothérapie cytotoxique (doit avoir comporté une anthracycline)</li> </ul>
Condition de prescription et de délivrance (France)	<p>Liste I</p> <p>Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.</p> <p>Prescription hospitalière.</p> <p>Prescription réservée aux spécialistes et services de cancérologie, hématologie et oncologie médicale</p> <p>Prescription et délivrance subordonnées à l'obtention du résultat du dépistage d'un déficit en DPD</p>	<p>Liste I</p> <p>Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.</p> <p>Prescription hospitalière.</p> <p>Prescription réservée aux spécialistes et services de cancérologie, hématologie et oncologie médicale</p> <p>Prescription et délivrance subordonnées à l'obtention du résultat du dépistage d'un déficit en DPD</p>

<b>Procédure d'enregistrement</b>	Nationale (ACCORD, EBEWE, PFIZER, TEVA)	Centralisée (ACCORD, MEDAC, ROCHE, TEVA, KRKA) Décentralisée (ARROW, CRISTERS, EG, MYLAN, NOVARTIS, SANOFI) Nationale (BIOGARAN)
<b>PSUR : EURD list, <sup>1</sup></b> <b>(oui/non) Si oui :</b> <b>- pays rapporteur</b> <b>- prochaine DLP</b> <b>- fréquence de soumission</b>	Oui, existence d'un PSUSA pour le 5-fluorouracile (IV) - pays rapporteur : Allemagne - prochaine DLP : 16/12/2023 - fréquence : 3 ans	Oui, existence d'un PSUSA pour la capécitabine. - pays rapporteur : Allemagne - DLP : 29/04/2024 - fréquence : 3 ans
<b>Titulaire d'AMM / Exploitant</b>	- FLUOROURACILE ACCORD® : Accord Healthcare France SAS - FLUOROURACILE PFIZER® : Pfizer Holding France - FLUOROURACILE TEVA® : Teva Santé	- CAPECITABINE ACCORD® : Accord Healthcare Limited - CAPECITABINE ARROW® : Arrow Génériques - CAPECITABINE BIOGARAN® : Biogaran - CAPECITABINE CRISTERS® : Cristers - CAPECITABINE EG® : EG LABO - Laboratoires EuroGenerics - CAPECITABINE KOANAA® : KOANAA HEALTHCARE GMBH - CAPECITABINE MYLAN® : Mylan SAS - CAPECITABINE SANDOZ® : Sandoz - CAPECITABINE TEVA® : Teva BV - CAPECITABINE ZENTIVA® : Sanofi - ECANSYA® : Krka, dd, Novo mesto - XELODA® : ROCHE REGISTRATION GMBH
<b>Date d'obtention de l'AMM</b>	FLUOROURACILE ACCORD® : 04/05/2009 FLUOROURACILE PFIZER® : 19/02/1997 FLUOROURACILE TEVA® : 11/04/1997	CAPECITABINE ACCORD® : 20/04/2012 CAPECITABINE ARROW® : 01/08/2013 CAPECITABINE BIOGARAN® : 24/12/2013 CAPECITABINE CRISTERS® : 18/12/2012 CAPECITABINE EG® : 01/03/2013 CAPECITABINE KOANAA® : 31/08/2020 CAPECITABINE MEDAC® : 19/11/2012 CAPECITABINE MYLAN® : 06/09/2013 CAPECITABINE SANDOZ® : 28/08/2013 CAPECITABINE TEVA® : 20/04/2012 CAPECITABINE ZENTIVA® : 02/07/2018 ECANSYA® : 20/04/2012
<b>Date de commercialisation en France</b>	FLUOROURACILE ACCORD® : 07/04/2010 FLUOROURACILE PFIZER® : 10/03/2009 FLUOROURACILE TEVA® : 23/12/2015	CAPECITABINE ACCORD® : 06/12/2013 CAPECITABINE ARROW® : 09/12/2013 CAPECITABINE BIOGARAN® : 17/12/2015 (500mg), 23/02/2016 (150mg) CAPECITABINE CRISTERS® : 06/02/2017 CAPECITABINE EG® : 05/12/2013 CAPECITABINE KOANAA : NA CAPECITABINE MEDAC® : NA CAPECITABINE MYLAN® : 06/01/2014 CAPECITABINE SANDOZ® : 25/06/2014 CAPECITABINE TEVA® : 04/12/2013 CAPECITABINE ZENTIVA® : 06/12/2013 ECANSYA® : NA XELODA® : 03/10/2005

<sup>1</sup> <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory-overview/post-authorisation/pharmacovigilance-post-authorisation/periodic-safety-update-reports-psurs#submission-requirements-and-eu-reference-dates-the-eurd-list-11616>

<b>Pays en Europe commercialisant la (les) spécialité(s)</b>	France	XELODA® : Allemagne, Autriche, Belgique, Danemark, Espagne, Finlande, France, Grèce, Hongrie, Irlande, Italie, Norvège, Pays-Bas, Pologne, Portugal, Rép. Tchèque, Royaume-Uni, Suède, Suisse
<b>SMR/ASMR</b>	SMR (11/04/2012, FLUOROURACILE ACCORD) : IMPORTANT  ASMR (11/04/2012, FLUOROURACILE ACCORD) : V (INEXISTANT)	SMR (03/10/2018, XELODA, Renouvellement d'inscription) : IMPORTANT  ASMR (08/07/2009, XELODA, Extension d'indication) : V (INEXISTANT)

## **II. Généralités sur les fluoropyrimidines**

Les fluoropyrimidines, représentées en France par le 5-Fluorouracile (5-FU) et la capécitabine, prodrogue du 5-FU, sont des antimétabolites, de la sous-classe des analogues de la pyrimidine.

Après administration d'une dose de 5-FU ou capécitabine, environ 80% de la dose est métabolisée en métabolites inactifs par la dihydropyrimidine déshydrogénase (DPD). Un déficit en DPD expose les patients à un surdosage en fluoropyrimidines.

Si les effets indésirables de type toxique, liés à l'activité pharmacologique cytotoxique des fluoropyrimidines (associant typiquement l'atteinte muqueuse digestive et l'atteinte hématologique), peuvent survenir chez tous les patients, en cas de déficit en DPD ils sont particulièrement précoces (après la 1<sup>ère</sup> ou 2<sup>ème</sup> cure habituellement) et sévères (entraînant une mise en jeu du pronostic vital voire un décès).

Pour plus d'éléments sur les généralités, se référer au précédent rapport d'enquête (rapport numéro 5 couvrant la période 2022).

## **III. Contexte/Objectifs/Périmètres**

### **A- Historique/Contexte**

La prévention des effets indésirables graves des fluoropyrimidines, chez les patients ayant un déficit en DPD passe essentiellement par le dépistage de ce déficit (réalisé par dosage de l'uracilémie tel que recommandé par la HAS et l'INCa<sup>1</sup>), devant être effectué systématiquement chez tous les patients avant de débuter un traitement par fluorouracile ou capécitabine depuis la modification des conditions de prescription et de délivrance (CPD) de ces produits en avril 2019.

En septembre 2021, à la demande de l'ANSM, un Système d'aide à la décision indexée par médicament (SAM) référencé par la HAS a été mis en place pour sécuriser la prescription et la dispensation des spécialités à base de fluoropyrimidines<sup>2</sup>.

<sup>1</sup>[https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2018-12/recherche\\_dun\\_deficit\\_en\\_dihydropyrimidine\\_deshydrogenase\\_visant\\_a\\_prevenir\\_certaines\\_toxicites\\_severes\\_associees\\_aux\\_traites.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2018-12/recherche_dun_deficit_en_dihydropyrimidine_deshydrogenase_visant_a_prevenir_certaines_toxicites_severes_associees_aux_traites.pdf)

<sup>2</sup> [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-09/fiche\\_sam\\_fluoropyrimidines\\_vf.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-09/fiche_sam_fluoropyrimidines_vf.pdf)

Pour plus d'éléments sur l'historique, le contexte de l'enquête nationale sur les fluoropyrimidines, se référer au précédent rapport d'enquête (rapport numéro 5 couvrant la période 2022).

## **B- Objectifs**

L'objectif principal de cette enquête est de poursuivre une **surveillance renforcée** des fluoropyrimidines, pour surveiller si des cas graves d'effets indésirables « évitables » (définis par des cas de pharmacovigilance rapportés chez des patients ayant un déficit complet en DPD et traités par fluoropyrimidine, ou ayant un déficit partiel en DPD et traités par fluoropyrimidine avec une posologie qui n'aurait pas été réduite) sont toujours notifiés en France.

L'objectif secondaire est d'assurer une veille de la littérature sur la problématique « déficit en DPD /traitement à base de fluoropyrimidines ».



#### **IV. Méthodes**

##### **A- Méthodologie de recherche dans la BNPV et critères de sélection des cas à analyser**

La méthodologie actuelle de cette enquête se concentre sur l'analyse des cas graves de décès et de mise en jeu du pronostic vital (MEJPV), quelle que soit la mention de la recherche du déficit en DPD dans la fiche dense.

##### Critères de la requête dans la BNPV :

- *Origine des cas : CRPV*
- *Version : dernière version approuvée*
- *Critère de date : Date de saisie du cas entre le 01/01/2023 et le 31/12/2023*
- *Critère de date : Date de validation du cas entre le 01/01/2023 et le 01/04/2024*
- *Critère de gravité : cas graves décès ou MEJPV*
- *Substances : %fluorouracil% OU %cap%citabine%*
- *Imputabilité OMS : Suspect ou Interaction*
- *Effets : tous les effets indésirables*

##### Critères de sélection des cas à analyser :

Conformément à la méthodologie et aux précédents rapports de cette enquête, les cas qui ne sont pas en lien avec les effets toxiques directs connus des fluoropyrimidines et donc très probablement pas en lien avec un déficit en DPD, ou insuffisamment détaillés, ont été exclus de l'analyse ciblée, après lecture attentive de la fiche dense et demande d'information complémentaire si nécessaire auprès du CRPV rapporteur.

##### **B- Analyse des cas marquants**

Les cas marquants sont envoyés au fil de l'eau par l'ANSM au CRPV rapporteur.

##### **C- Veille de la littérature**

La veille bibliographique est réalisée de manière mensuelle sur Pubmed/Embase/ par le service documentation de la DIRCOM de l'ANSM qui transmet l'extraction mensuelle au CRPV.

*Exemples de mots clés : Fluoropyrimidine, 5Fluorouracil, Capecitabine, Dihydropyrimidine dehydrogenase, DPYD Screening, Toxicity, Recommendation, Pharmacogenetics*

Cette revue comprendra également les thèses d'exercice traitant de la problématique et les case reports publiés le cas échéant.

## V. Résultats et discussions

### A- Données de pharmacovigilance en France

#### 1. Sélection des cas analysés (du 01/01/2023 au 31/12/2023)

Quarante et un cas ayant un critère de gravité décès ou MEJPV ont été extraits par l'ANSM (équipe de l'ANPV) selon les critères méthodologiques préalablement définis (Tableau 1). Parmi ces cas, 26 n'étant très vraisemblablement pas imputable à un effet toxique des fluoropyrimidines ont été exclus de l'analyse (Tableau 2).

Au total, 15 cas pour lesquels le tableau est possiblement compatible avec un effet toxique des fluoropyrimidines ont été inclus, dont 10 décès.

	Période du 01/01/2023 au 31/12/2023
	CRPV
<b>Nombre de cas extraits de la BNPV</b>	<b>41</b>
~ <i>FLUOROURACILE inj.</i>	31
~ <i>CAPECITABINE per os</i>	10
Nombre de doublons	0
Nombre de cas exclus de l'analyse (cf. Tableau 2)	26
<b>Nombre de cas analysés</b>	<b>15</b>
Type de fluoropyrimidine	
~ <i>FLUOROURACILE inj.</i>	10
~ <i>CAPECITABINE per os</i>	5
Source	
~ <i>professionnels de santé</i>	15
~ <i>patients</i>	0
Gravité	
~ <i>décès</i>	12
~ <i>mise en jeu pronostic vital</i>	3
Patient	
~ <i>Age médian [min-max]</i>	68 [40-80]
~ <i>Sexe Masculin</i>	11
~ <i>Sexe Féminin</i>	4

Tableau 1. Synthèse des cas extraits et analysés

██████████	Spasme coronaire et syndrome coronarien aigu après C1 de 5-FU
██████████	AVC ischémique à 2 ans du début de capécitabine
██████████	Cardiomyopathie toxique après C1 de 5-FU
██████████	Ischémie mésentérique à J12 d'une C1 de FOLFOX NIVOLUMAB, contexte de carcinose péritonéale
██████████	Vasospasme coronarien durant C1 de 5F-U
██████████	Baisse acuité visuelle (5-FU en intravitréen)
██████████	Cardiomyopathie ischémique à C2J2 de FOLFOX
██████████	Choc hémorragique suite à chute à domicile après C9J14 de FOLFIRI
██████████	AVC ischémique à J7 d'une C8 de 5-FU
██████████	Arrêt cardio-respiratoire sur hypokinésie apicale ventriculaire après C1J2 de FOLFOX
██████████	Vasospasme coronarien et choc cardiogénique après C2 de 5-FU ; pas déficit en DPD
██████████	Entérocolite aiguë, sans atteinte hématologique rapportée après C2 de FOLFOX. Cas très succinct non évaluable
██████████	Hémorragie massive au domicile à J36 d'une C3 de 5-FU. Cas très succinct non évaluable
██████████	Hépatotoxicité de grade 4 durant une C3 de CAPECITABINE
██████████	Aggravation d'une fibrose pulmonaire après une C6 de FOLFOX
██████████	Mort subite durant une C10 de FOLFOX-NIVOLUMAB (dose réduite à 75% pour toxicité neurologique de grade 2)
██████████	Etat de mal épileptique lors du C2 et du C4 de FLOT
██████████	HTAP à 4 mois après introduction de CAPECITABINE
██████████	HTAP 2 mois après introduction de CAPECITABINE
██████████	Syndrome polymalformatif sur exposition pendant la grossesse à CAPECITABINE
██████████	Thrombopénie isolée avec bulles hémorragiques à C11 de FOLFIRINOX
██████████	Arrêt cardio-respiratoire sur syndrome de Tako-Tsubo durant C1 FOLFIRINOX
██████████	Anaphylaxie durant une cure de FOLFOX attribuée à l'oxaliplatine
██████████	Syndrome coronarien aigu après C12 de FOLFOX
██████████	Syndrome coronarien aigu durant un C4 de FOLFOX
██████████	AVC ischémique à J7 d'un C3 de FOLFIRINOX

**Tableau2. Détails des cas exclus (n=26)**

## 2. Synthèse des cas analysés (du 01/01/2023 au 31/12/2023)

Parmi les 15 cas notifiés en 2023 et analysés dans ce rapport, l'analyse a été effectuée en trois parties :

- a. cinq cas survenus en 2019 et 2020 et concernant un même établissement hospitalier (cluster), issus d'un abstract
- b. deux cas sans information sur le statut DPD
- c. huit cas avec information sur le statut DPD

a. Cas survenus en 2019-2020 et notifiés en 2023 (cluster issu d'un abstract de congrès)

Pour les cinq cas suivants, ils ont été notifiés en 2023 suite à la publication d'un abstract\*, mais sont survenus en 2019 et 2020, et sont issus d'un même centre hospitalier. Dans trois cas, le dépistage du déficit en DPD n'a vraisemblablement pas été effectué, avec pour deux de ces cas, un tableau compatible avec un effet toxique des fluoropyrimidines dans un contexte de déficit en DPD. Pour les deux autres cas de ce cluster, il y a un déficit partiel en DPD retrouvé (temporalité de la recherche non connue dans un cas et a posteriori des effets dans l'autre cas). Dans ces deux cas avec déficit partiel en DPD, un effet toxique des fluoropyrimidines est possible dans un cas.

\* abstract de congrès déjà discuté dans le précédent rapport (référence 19) : A. Fillatre, M.-A. Hainaut, A. Abdaoui, P. Saint-Germain, A. Houbert, *Dosage de l'uracilémie chez les patients traités par fluorouracile : une obligation respectée ?*, Volume 7703, Issue 4, 12/2022, <https://doi.org/10.1016/j.phacli.2022.10.528>

Sexe	Age	Type de FP	Autre médicament d'intérêt	Indication	Gravité	No Cycle Tox	Rech. DPD	DPD déficit	U (ng/mL)	Date des effets	Effets indésirables	Commentaire
■	■	5-FU	OXALIPLATINE, IRINOTECAN	Cancer du rectum	MEJPV	1	Vraisemblablement non réalisée	?	-	2020	Hémorragie digestive sur oesophagite disséquante, méléna et déglobulisation à J15 de C1	Pas d'aplasie médullaire rapportée et présence d'irinotécan ; <b>Effet toxique des FP : possible</b>
■	■	5-FU	CARBOPLATINE	Cancer oropharyngé	Décès	2	Vraisemblablement non réalisée	?	?	2019	Mucite digestive et aplasie médullaire à J+14 de C2 ; décès après C3	<b>Effet toxique des FP : très probable</b>
■	■	5-FU	CARBOPLATINE	Cancer de la gorge	MEJPV	1	Vraisemblablement non réalisée	?	?	2020	Diarrhées profuses avec insuffisance rénale aiguë, aplasie médullaire et choc septique à J12 d'un C1	<b>Effet toxique des FP : très probable</b>
■	■	5-FU	OXALIPLATINE, IRINOTECAN	Cancer du pancréas	Décès	1	Réalisée mais temporalité non connue	Partiel	17,0	2019	Diarrhée sanglante à J10-12 de C1, décès ultérieur dans un contexte de surinfection sur pneumopathie d'inhalation	Pas d'aplasie médullaire rapportée ; <b>Effet toxique des FP : possible</b>
■	■	5-FU	OXALIPLATINE	Cancer du pancréas	Décès	1	Après (le jour de chimiothérapie)	Partiel	59,3	2020	Hémorragie digestive sur oesophagite avec insuffisance rénale le soir du J1 de C1 ; décès le lendemain	Effet à J1 de C1 ; <b>Effet toxique des FP : non vraisemblable</b>

Tableau 3. Détails des cas survenus en 2019-2020 et notifiés en 2023 (cluster issu d'un abstract\*)

b. Cas sans information sur le statut DPD

Pour les deux cas suivants, le statut DPD n'a pas pu être connu dans le cadre de cette enquête, même après demandes d'informations complémentaires auprès du CRPV notificateur. Plus précisément, il n'a pas été possible de retrouver l'information pour savoir si le dépistage du déficit en DPD a été effectué ou non.

Le premier cas concerne un patient de [REDACTED] traité par capécitabine pour un cancer du côlon qui présente des effets indésirables rapportés comme un étant un syndrome de Stevens-Johnson (nécrolyse épidermique toxique), sans que ce diagnostic ne soit confirmé, associé à une importante diarrhée. Un effet toxique des fluoropyrimidines ne peut être formellement exclu mais semble assez peu probable, notamment devant l'absence de troubles hématologiques rapportés. Ce tableau atypique ne fait pas suspecter en premier lieu un déficit en DPD.

Le second cas concerne une patiente de [REDACTED] traitée par capécitabine pour un cancer du sein métastatique qui présente un tableau compatible avec une toxicité des fluoropyrimidines d'évolution fatale. Chez cette patiente, le décès par effet toxique des fluoropyrimidines survient après 6 cures, délai n'étant pas en faveur d'un déficit en DPD non dépisté, et surtout dans un contexte d'erreur de schéma d'administration avec surdosage.

Sexe	Age	Type de FP	Autre médicament d'intérêt	Indication	Gravité	No Cycle Tox	Rech. DPD	Date des effets	Effets indésirables	Commentaire
■	■	CAPECITABINE	-	Tumeur du colon	MEJPV	1	Pas d'info	2023	Diarrhée (8x/j) et nécrolyse épidermique toxique (pas d'atteinte ORL) à J+9 de C1	<b>Effet toxique des FP : peu probable</b>
■	■	CAPECITABINE	-	Cancer du sein métastatique	Décès	6	Pas d'info	2023	Hémorragie digestive et aplasie médullaire après 5-6 cures	Erreur de schéma d'administration : capécitabine pris en continu au lieu 2 sem/3; <b>Effet toxique des FP : très probable, mais pas évocateur d'un déficit en DPD</b>

Tableau 4. Détails des cas sans information sur le statut DPD

FP, fluoropyrimidines ; MEJPV, mise en jeu du pronostic vital

c. Cas avec information sur le statut DPD

Parmi les huit cas suivants :

- le dépistage a correctement été effectué avant le début de la chimiothérapie pour sept cas ;  
Chez une ■■■■■ de ■■■■■ traitée par capécitabine pour un cancer du sein et ayant bien toléré trois cures précédentes de chimiothérapie (FEC100) contenant du fluorouracile, et donc n'évoquant pas un déficit en DPD chez cette patiente, la recherche du déficit en DPD a été effectuée après le début de la chimiothérapie. Cette ■■■■■ a présenté une toxidermie, très vraisemblablement ne relevant pas d'un mécanisme toxique des fluoropyrimidines.
- un seul patient avait un déficit (partiel) en DPD, correctement dépisté ;  
Chez un patient de ■■■ ans traité par notamment par fluorouracile et chez qui la posologie avait été réduite de 25% conformément aux recommandations, le tableau présenté à J+4 de la première cure n'est pas en faveur d'un effet toxique des fluopyrimidines, même si le rôle du 5-FU ne peut être exclu.

Sexe	Age	Type de FP	Autre médicament d'intérêt	Indication	Gravité	No Cycle Tox	Rech. DPD	DPD déficit	U (ng/mL)	Date des effets	Effets indésirables	Commentaire
■	■	5-FU	OXALIPLATINE	Cancer du colon	Décès	1	Avant	Pas de déficit	2,4	2023	Diarrhées avec choc septique et thrombopénie isolée, puis détresse respiratoire dans un contexte de pneumopathie bactérienne et d'aspergillose après C2	<b>Effet toxique des FP : possible</b>
■	■	5-FU	CISPLATINE, DOCETAXEL	Cancer du larynx	Décès	1	Avant	Pas de déficit	6,8	2023	Aplasie médullaire, pancolite et insuffisance rénale aigue à J7 du C1	Evocateur en premier d'une colite neutropénique sous docetaxel ; <b>Effet toxique des FP : possible</b>
■	■	5-FU	CISPLATINE, DOCETAXEL	Cancer de l'amygdale	Décès	1	Avant	Pas de déficit	12,3	2023	Colite avec insuffisance rénale et aplasie médullaire (relative) à J7 de C1	Evocateur en premier d'une colite neutropénique sous docetaxel ; <b>Effet toxique des FP : possible</b>

Sexe	Age	Type de FP	Autre médicament d'intérêt	Indication	Gravité	No Cycle Tox	Rech. DPD	DPD déficit	U (ng/mL)	Date des effets	Effets indésirables	Commentaire
■	■	5-FU	OXALIPLATINE, IRINOTECAN	Cancer du rectum	Décès	4	Avant	Pas de déficit	6,5	2023	Diarrhées importantes à J7 du C3 (pas de trouble rapporté après C1 et C2), compliquée d'un arrêt cardio-respiratoire au décours. Pas d'atteinte hématologique rapportée	<b>Effet toxique des FP : peu probable</b>
■	■	CAPECITABINE	OXALIPLATINE	Cancer du colon	Décès	1	Avant	Pas de déficit	13,2	2023	Diarrhées profuses rapidement compliquées d'un choc septique puis insuffisance rénale aigue ; pas d'aplasie rapportée	<b>Effet toxique des FP : possible</b>
■	■	CAPECITABINE	-	Cancer du sein métastatique	Décès	1	<b>Après</b>	Pas de déficit	?	2023	Toxidermie (hypothèse d'un syndrome de Steven-Johnson) avec rectocolite ulcérée et insuffisance rénale à J3 d'un début de capécitabine ; décès à J22 sur arrêt cardiorespiratoire	Antécédent de 3 cures de FEC100 bien toléré ; <b>Effet toxique des FP : non vraisemblable</b>
■	■	CAPECITABINE	OXALIPLATINE	Cancer du colon	Décès	1	Avant	Pas de déficit	8,9	2023	Péritonite sur rupture d'anastomose iléo-sigmoïdienne à J+4 de la fin du C1	<b>Effet toxique des FP : peu probable</b>
■	■	5-FU	CISPLATINE, DOCETAXEL	Tumeur de la langue	Décès	1	Avant	<b>Partiel</b>	24,9	2023	Nécrose colique avec neutropénie modérée, sans aplasie médullaire à J+4 d'un C1	Posologie initiale réduite de 25% Colite neutropénique peu probable selon notificateur ; <b>Effet toxique des FP : peu probable</b>

Tableau 5. Détails des cas avec information sur le statut DPD

### 3. Analyse et expertise des cas marquants (du 01/01/2023 au 31/12/2023)

Aucun cas marquant n'a été remonté sur la période.

#### **B. Données de la littérature (issues de veille bibliographique réalisée par l'ANSM et transmise au CRPV rapporteur)**

La veille de la littérature a permis d'identifier 44 références (études, éditorial ou abstract) sur la période.

Parmi ces références bibliographiques, l'attention a été portée sur les études concernant des effets indésirables des fluoropyrimidines en relation avec la thématique de la recherche déficit en DPD, notamment par phénotypage. Les études identifiées comme pertinentes sont résumées ci-dessous.

A noter que les études portant sur des comparaisons entre le phénotype et le génotype DPD, portant sur l'intérêt du génotypage DPD, les cases reports n'ayant pas de caractère novateur (excepté si cas français) ou les éditoriaux n'ont pas été considérés comme pertinents dans le cadre de cette enquête.

- *Azizi M et al. Pharmacogenomic testing for dihydropyrimidine dehydrogenase polymorphisms in patients receiving fluoropyrimidine therapies at Mount Vernon Cancer Centre.* <https://doi.org/10.1177/10781552231153542>  
Abstract de congrès rapportant une expérience monocentrique en Angleterre entre mars et décembre 2021. Les principaux résultats sont que parmi 348 patients ayant débuté un traitement par fluoropyrimidine, 4,7% n'ont pas eu de dépistage pré-thérapeutique (raison non connue) ; et que la totalité des patients ayant un déficit en DPD ont reçu une posologie réduite de fluoropyrimidine ou un autre traitement.

- *Callon S et al. Renal impairment and abnormal liver function tests in pre-therapeutic phenotype-based DPD deficiency screening using uracilemia: a comprehensive population-based study in 1138 patients.* <https://doi.org/10.1177/17588359221148536>  
Etude rétrospective régionale sur plus de 1000 patients entre 2018 et 2021. Les principaux résultats sont que l'amélioration des conditions pré-analytiques au cours du temps permet une meilleure estimation de l'uracilémié (moins d'uracilémié élevée dosée au cours du temps) ; et que des transaminases élevées et/ou une insuffisance rénale peuvent faussement augmenter le résultat de l'uracilémié.

- *De With M et al. Implementation of dihydropyrimidine dehydrogenase deficiency testing in Europe.* <https://doi.org/10.1016/j.esmoop.2023.101197>  
Etude sur questionnaire auprès de 251 experts dans 34 pays européens, visant à évaluer la prise en compte des recommandations de l'EMA entre 2019 et 2022 concernant le dépistage du déficit en DPD. Un grand nombre de réponders étaient en France et aux Pays-Bas, pays où la mise en place des tests (remboursés depuis 2019) précédait les recommandations de 2020. Les principaux résultats sont que le dépistage (par phénotypage ou génotypage) s'est étendu en Europe depuis les recommandations de l'EMA en 2020, et que la prise en compte de cette recommandation est associée au remboursement du test et à l'existence de directives cliniques claires.

- *Doornhof KR et al. Dihydropyrimidine dehydrogenase phenotype in peripheral blood mononuclear cells is related to adverse events of fluoropyrimidine-therapy.* <https://doi.org/10.1007/s00228-023-03466-8>  
Etude rétrospective monocentrique évaluant l'association entre différents facteurs (dont le déficit en DPD) et la survenue d'effets indésirables sous fluoropyrimidines, incluant 481 patients. L'étude retrouve une association significative entre une diminution de l'activité DPD (de plus de 70%) et la survenue d'effets indésirables gastro-intestinaux, hématologiques, mais pas d'association avec des effets cardiovasculaires, neurologiques ou dermatologiques. La détermination de l'activité DPD avait été effectuée dans les cellules mononuclées avec une méthode par radiomarquage.



- Etienne-Grimaldi MC et al. *Current diagnostic and clinical issues of screening for dihydropyrimidine dehydrogenase deficiency.* <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2022.11.028>

Revue de la littérature d'experts français sur la thématique du dépistage du déficit en DPD et ses conséquences cliniques, avec l'exemple de l'expérience française.

- Hertz DL et al. 2023. *Response to the FDA Decision Regarding DPYD Testing Prior to Fluoropyrimidine Chemotherapy.* <https://doi.org/10.1002/cpt.2978>

Revue de la littérature avec une incitation forte pour la FDA à mettre à jour les documents officiels concernant les fluoropyrimidines afin de suivre l'exemple européen et de proposer une mise en garde pour les patients et une posologie réduite chez les patients ayant un déficit en DPD.

- Maillard M et al. *Quantitative impact of pre-analytical process on plasma uracil when testing for dihydropyrimidine dehydrogenase deficiency.* <https://doi.org/10.1111/bcp.15536>

Etude française retrospective multicentrique du Groupe de Pharmacologie Clinique Oncologique (GPCO) visant à réévaluer les conditions pré-analytiques dans la détermination du déficit en DPD, incluant 573 patients. Les auteurs concluent qu'il convient d'être prudent lors de l'interprétation des concentrations d'uracilémie si le temps avant la centrifugation dépasse une heure à température ambiante, étant donné qu'elles augmentent de manière significative par la suite, pouvant conduire à diagnostiquer à tort des patients comme déficitaires en DPD.

- Narjoz C et al. *Screening for dihydropyrimidine dehydrogenase deficiency by measuring uracilemia in chronic kidney disease patients is associated with a high rate of false positives.* <https://doi.org/10.1016/j.cca.2023.117326>

Etude française monocentrique rétrospective sur l'impact de l'insuffisance rénale sur le dosage de l'uracilémie, incluant 1751 patients. Les auteurs retrouvent une corrélation négative entre l'uracilémie et le débit de filtration glomérulaire. Ils concluent chez les patients insuffisants rénaux, la détermination du déficit en DPD par le dosage de l'uracilémie (méthode choisie par la HAS) est associée à un taux élevé de faux positif (déficientaire en DPD). Dans cette population de patients, le phénotypage de la DPD pourrait être effectué par la détermination du rapport UH2/U (en plus du dosage de l'uracilémie), qui paraît moins altérée par l'insuffisance rénale.

- Royer B et al. *Impact of renal impairment on dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD) phenotyping.* <https://doi.org/10.1016/j.esmooop.2023.101577>

Etude française multicentrique rétrospective sur l'impact de l'insuffisance rénale sur le dosage de l'uracilémie, incluant 3039 patients. Les auteurs retrouvent que le risque d'être classé à tort déficientaire en DPD est plus élevé chez les patients ayant une insuffisance rénale, notamment en cas d'insuffisance rénale terminale. Chez les patients dialysés, il convient de doser l'uracilémie après la dialyse. Le rapport UH2/U semble moins impacté par l'insuffisance rénale. Les auteurs concluent que le suivi thérapeutique pharmacologique du 5-FU est particulièrement important chez les patients insuffisants rénaux.

La veille de la littérature a permis de retrouver trois études françaises, incluant environ entre 1000 et 3000 patients, montrant une corrélation entre l'insuffisance rénale et la valeur de l'uracilémie, avec un risque important de déterminer à tort un déficit en DPD chez les patients ayant une insuffisance rénale. Le rapport UH2/U semble être moins impacté par l'insuffisance rénale. Une autre étude française rappelle l'importance du respect des conditions pré-analytiques avec également un risque de déterminer à tort un déficit en DPD en cas de conditions non-respectées.

## **VI. Discussion**

Ce présent rapport couvrant la période 2023 n'a pas identifié de cas de décès ou mise en jeu du pronostic vital « évitable », c'est-à-dire chez des patients ayant un déficit complet en DPD non dépisté ou ayant un déficit partiel en DPD et chez qui la posologie n'aurait pas été réduite. Dans deux cas, le statut DPD n'était pas connu, empêchant une analyse plus précise, mais les effets indésirables présentés par ces patients n'étaient pas évocateurs d'un effet toxique des fluoropyrimidines chez des patients ayant un déficit en DPD.

Les seuls cas « évitables » notifiés en 2023 concernent des patients traités en 2019 et 2020 et sont issus d'un seul centre hospitalier. Suite à ces cas, en septembre 2023, l'ANSM a donc rappelé cette obligation de recherche d'un déficit en DPD avant tout début de traitement.<sup>1</sup> La direction générale de la santé (DGS) a également envoyé un rappel de cette obligation aux établissements de santé et aux professionnels de santé via la diffusion d'un DGS urgent.<sup>2</sup> En complément de ce message DGS-Urgent, l'attention des agences régionales de santé a également été appelée sur le respect de cette obligation afin qu'elles assurent, dans le cadre de leurs missions, une surveillance sur le bon respect des conditions de prescription et de délivrance des fluoropyrimidines dans l'ensemble des établissements de santé de leur région.

De manière générale, la transmission de l'information concernant le statut DPD d'un patient n'apparaît pas optimale entre les différents professionnels de santé impliqués (oncologue, réanimateur prenant en charge l'effet indésirable, autres médecins, pharmacien). Le dépistage du déficit en DPD étant une mesure centrale dans la prévention des effets indésirables graves des fluoropyrimidines, une réflexion sur les moyens et outils (interconnexion logiciel de prescription et dossier pharmaceutique ? carte vitale ? monespacesanté.fr ? ...) permettant d'améliorer la traçabilité de cette information devrait être envisagée.

Par ailleurs, l'analyse de la littérature sur la période 2023 a permis d'identifier plusieurs études montrant le rôle de l'insuffisance rénale comme pouvant altérer le résultat du dosage de l'uracilémie avec des valeurs faussement augmentées. Ces données nécessiteraient d'être analysées plus en détails pour établir, si nécessaire, la mise à jour des recommandations de dépistage du déficit en DPD chez les patients ayant une insuffisance rénale, situation relativement courante en oncologie.

## **VII. Conclusions du CRPV rapporteur**

Les résultats de ce rapport montrent que les données de pharmacovigilance issues de la notification spontanée apportent des éléments rassurant sur le rôle du dépistage du déficit en DPD dans la prévention des effets indésirables toxiques des fluoropyrimidines en France. Tout comme dans les rapports précédents, depuis 2020, il n'est pas rapporté de cas « évitable » de décès ou mise en jeu du pronostic vital sous fluoropyrimidines. Une poursuite de la surveillance est cependant nécessaire car cette enquête ne permet pas d'évaluer l'application des Conditions de Prescription et de Délivrance de ces médicaments, ni le niveau de réalisation du dépistage du déficit en DPD chez les patients traités.

---

<sup>1</sup> <https://ansm.sante.fr/actualites/chimiotherapies-a-base-de-5-fu-ou-capecitabine-la-recherche-dun-deficit-en-dpd-dihydropyrimidine-deshydrogenase-est-obligatoire-avant-tout-debut-de-traitement>

<sup>2</sup> [https://sante.gouv.fr/IMG/pdf/dgs\\_urgent\\_2023-18\\_5-fu.pdf](https://sante.gouv.fr/IMG/pdf/dgs_urgent_2023-18_5-fu.pdf)