

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°7

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 6 (non présenté au CSP PV) Rapport 5 (CSP PV 27/06/2023) Rapport No 4 (intermédiaire - non présenté au CSP PV) 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	01/01/2024 – 31/12/2024

*informations à occulter dans le rapport anonymisé

TABLE DES MATIERES

RESUME	4
I. Introduction	5
II. Généralités sur les fluoropyrimidines.....	7
III. Contexte/Objectifs/Périmètres	7
A- Historique/Contexte.....	7
B- Objectifs	9
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	16
VII. Conclusions du CRPV rapporteur.....	17

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°7) 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 (connu ou non) 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 2024), ainsi que la littérature sur le sujet sur la même période.

3- Principaux résultats et discussion

Concernant les données de pharmacovigilance, sur l'année 2024, 39 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, 12 cas ont été analysés en détails car étant possiblement compatible avec un effet toxique des fluoropyrimidines. Le statut DPD n'a pas pu être vérifié pour 5 cas, dont un cas évocateur d'un déficit en DPD. Pour les 7 autres cas pour lequel le statut DPD était connu, le dépistage a été correctement effectué, à l'exception d'un cas de prescription et dispensation non conformes. Pour ce cas, la prescription de capécitabine a été effectuée le jour du prélèvement sanguin. Suite à une incompréhension entre le patient et son médecin, le traitement a été débuté avant le résultat du dosage de l'uracilémie, qui a révélé ultérieurement un déficit complet en DPD. L'évolution du patient a été favorable après prise en charge en réanimation. Ce cas, isolé depuis le début de la surveillance renforcée, met en lumière un non-respect des Conditions de Prescription et Dispensation (CPD) des fluoropyrimidines.

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 notamment deux études françaises. Une première étude montrant que l'hémolyse du prélèvement sanguin peut biaiser l'uracilémie et conclure à tort à un déficit en DPD ; une deuxième étude montrant que, notamment chez les patients non-déficitaires en DPD, la clairance du fluorouracile est réduite chez les patients en cas de diminution du débit de filtration glomérulaire.

4- Conclusions

Le faible nombre de cas de gravité 'décès' ou 'mise en jeu du pronostic vital' rapportés sur l'année 2024 par rapport au volume important de patients traités montre, comme précédemment, que les données de pharmacovigilance issues de la notification spontanée sont en faveur d'un effet positif du dépistage du déficit en DPD dans la prévention des effets indésirables toxiques des fluoropyrimidines en France. Cependant, un cas « évitable » de mise en jeu du pronostic vital faisant suite au non-respect des Conditions de Prescription et Dispensation (CPD) des fluoropyrimidines, a été identifié, soulevant à nouveau la problématique de la traçabilité du dépistage et le respect des CPD. Une poursuite de la surveillance renforcée est proposée.

I. Introduction

	FLUOROURACILE	CAPECITABINE
Nom commercial	FLUOROURACILE ACCORD® FLUOROURACILE PFIZER® FLUOROURACILE 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	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 notoire	N/A	Lactose
Forme pharmaceutique et dosage	100 mg/20 mL solution à diluer pour perfusion 250 mg/5 mL solution à diluer pour perfusion 500 mg/10 mL solution à diluer pour perfusion 1000 mg/20 mL solution à diluer pour perfusion 5000 mg/100 mL solution à diluer pour perfusion 10000 mg/200 mL solution à diluer pour perfusion	150mg comprimé pelliculé 500mg comprimé pelliculé
Classe pharmacologique	Antimétabolite - Fluoropyrimidines	Antimétabolite - Fluoropyrimidines
Indication(s)	- Adénocarcinomes digestifs évolués. - Cancers colorectaux après résection en situation adjuvante. - Adénocarcinomes mammaires après traitement locorégional ou lors des rechutes. - Adénocarcinomes ovariens. - Carcinomes épidermoïdes des voies aérodigestives supérieures et oesophagiennes.	- Cancer du côlon de stade III (stade C de Dukes) après résection - Cancer colorectal métastatique - Cancer gastrique avancé, en association à une chimiothérapie à base de sel de platine. - 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)
Condition de prescription et de délivrance (France)	Liste I Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement. Prescription hospitalière. Prescription réservée aux spécialistes et services de cancérologie, hématologie et oncologie médicale Prescription et délivrance subordonnées à l'obtention du résultat du dépistage d'un déficit en DPD	Liste I Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement. Prescription hospitalière. Prescription réservée aux spécialistes et services de cancérologie, hématologie et oncologie médicale Prescription et délivrance subordonnées à l'obtention du résultat du dépistage d'un déficit en DPD

Procédure d'enregistrement	Nationale (ACCORD, EBEWE, PFIZER, TEVA)	Centralisée (ACCORD, MEDAC, ROCHE, TEVA, KRKA) Décentralisée (ARROW, CRISTERS, EG, MYLAN, NOVARTIS, SANOFI) Nationale (BIOGARAN)
PSUR : EURD list, ¹ (oui/non) Si oui : - pays rapporteur - prochaine DLP - fréquence de soumission	Oui, existence d'un PSUSA pour le 5-fluorouracile (IV) - pays rapporteur : Allemagne - prochaine DLP : 16/12/2026 - fréquence : 3 ans	Oui, existence d'un PSUSA pour la capécitabine. - pays rapporteur : Allemagne - DLP : 29/04/2029 - fréquence : 5 ans
Titulaire d'AMM / Exploitant	- 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
Date d'obtention de l'AMM	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
Date de commercialisation en France	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

¹ <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>

Pays en Europe commercialisant la (les) spécialité(s)	France	XELODA® : Allemagne, Autriche, Belgique, Danemark, Espagne, Finlande, France, Grèce, Hongrie, Irlande, Italie, Norvège, Pays-Bas, Pologne, Portugal, Rép. Tchèque, Royaume-Uni, Suède, Suisse
SMR/ASMR	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^{ère} ou 2^{ème} 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 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'INCa¹), devant être effectué systématiquement chez tous les patients 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.

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 fluoropyrimidines².

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

¹https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2018-12/recherche_dun_deficit_en_dihydropyrimidine_deshydrogenase_visant_a_prevenir_certaines_toxicites_severes_associees_aux_traite.pdf

² https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-09/fiche_sam_fluoropyrimidines_vf.pdf

Contexte depuis le dernier rapport numéro 6 couvrant la période 2023

Un point de situation a été publié sur le site de l'ANSM¹ le 5 novembre 2024 avec les messages suivants, dont certains ont été mis en avant dans le dernier rapport :

- (i) Publication du rapport numéro 6, précisant que sur l'année 2023, aucun « cas évitable » de décès ou de mise en jeu du pronostic vital en lien avec un déficit en DPD n'a été rapporté. Cette information est en faveur du rôle du dépistage dans la prévention des effets indésirables toxiques ;
- (ii) Prudence lors de l'interprétation du taux d'uracilémie pour le dépistage du déficit en DPD chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée ou sévère. Cela fait suite à plusieurs études de la littérature qui ont montré que l'insuffisance rénale peut entraîner une augmentation de l'uracilémie, ce qui peut induire un diagnostic erroné de déficit en DPD. Cette problématique a été également discutée dans le dernier PSUR du fluorouracile soumis à l'EMA et a fait l'objet d'une lettre aux professionnels de santé (DHPC) au niveau européen² ;
- Réalisation par les Omédit (Observatoire des médicaments, dispositifs médicaux et innovations thérapeutiques) d'un état des lieux des pratiques de dosage d'uracilémie chez les patients traités par une fluoropyrimidine, en lien avec les établissements de santé ;
- Ajout de l'obligation de recherche d'un déficit en DPD avant un traitement par fluoropyrimidines à la liste des « never events » hospitaliers (depuis le 31 mai 2024).

Concernant l'insuffisance rénale et le dépistage du déficit en DPD, le RCP du fluorouracile a été mis à jour suite à l'avis du PRAC, au niveau de la partie Mises en garde spéciales et précautions d'emploi 4.4 : « *Une altération de la fonction rénale peut entraîner une augmentation des taux sanguins d'uracile, conduisant à un risque accru de diagnostic erroné du déficit en DPD chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée ou sévère* ».

Pour la capécitabine, dans le dernier rapport d'évaluation du PRAC du 16 janvier 2025, relatif au PSUR couvrant la période du 30/04/2021 au 29/04/2024, une mise à jour du RCP a également été demandée. Par ailleurs, la capécitabine étant contre-indiquée chez les patients ayant une insuffisance rénale sévère et une dose réduite (75%) étant recommandée pour les patients ayant une insuffisance rénale modérée, les patients présentant une insuffisance rénale seront traités, le cas échéant, avec une dose réduite, indépendamment du statut DPD. Ainsi, ce risque étant dorénavant connu pour le fluorouracile, le PRAC a décidé de ne pas émettre de DHPC pour la capécitabine concernant cette problématique.

¹ <https://ansm.sante.fr/actualites/point-de-situation-sur-les-traitements-par-fluoropyrimidines-et-la-recherche-obligatoire-dun-deficit-en-dpd>

² <https://ansm.sante.fr/informations-de-securite/medicaments-a-base-de-5-fluorouracile-iv-en-cas-dinsuffisance-renale-moderee-ou-severe-le-test-de-depistage-du-deficit-en-dihydropyrimidine-deshydrogenase-dpd-par-mesure-des-taux-sanguins-duracile-doit-etre-interprete-avec-prudence>

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 01/01/2024 et le 31/12/2024*
- *Critère de date : Date de validation du cas entre le 01/01/2024 et le 30/01/2025*
- *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 notificateur.

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. Les mots clés utilisés sont *dihydropyrimidine dehydrogenase* et *uracilemia*.

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 01/01/2024 au 31/12/2024)

Trente-neuf cas ayant un critère de gravité décès ou MEJPV ont été extraits par l'ANSM selon les critères méthodologiques préalablement définis (Tableau 1). Parmi ces cas, 27 n'étant très vraisemblablement pas imputable à un effet toxique des fluoropyrimidines ont été exclus de l'analyse (Tableau 2).

Au total, 12 cas pour lesquels le tableau est possiblement compatible avec un effet toxique des fluoropyrimidines ont été inclus.

	Période du 01/01/2024 au 31/12/2024
	CRPV
Nombre de cas extraits de la BNPV	39
~ <i>FLUOROURACILE inj.</i>	32
~ <i>CAPECITABINE per os</i>	7
Nombre de doublons	0
Nombre de cas exclus de l'analyse (cf. Tableau 2)	27
Nombre de cas analysés	12
Type de fluoropyrimidine	
~ <i>FLUOROURACILE inj.</i>	7
~ <i>CAPECITABINE per os</i>	5
Source	
~ <i>professionnels de santé</i>	11
~ <i>patients</i>	1
Gravité	
~ <i>décès</i>	8
~ <i>mise en jeu pronostic vital</i>	4
Patient	
~ <i>Age médian [min-max]</i>	70 [50-87]
~ <i>Sexe Masculin</i>	5
~ <i>Sexe Féminin</i>	7

Tableau 1. Synthèse des cas extraits et analysés

██████████	Pneumopathie interstitielle diffuse
██████████	Décompensation de diabète
██████████	Syndrome myélodysplasique
██████████	Polyradiculonévrite aiguë
██████████	Pneumopathie interstitielle
██████████	Réaction anaphylactique
██████████	Dermite lichenoïde / nivolumab
██████████	Décompensation cardiaque
██████████	Insuffisance cardiaque
██████████	Pneumopathie interstitielle fibrosante progressive / nivolumab
██████████	Leucémie aiguë myélocytaire
██████████	Arrêt cardiorespiratoire sur probable vasospasme coronarien
██████████	Pneumopathie interstitielle diffuse
██████████	Pneumopathie interstitielle diffuse
██████████	Arrêt cardiorespiratoire sur probable vasospasme coronarien
██████████	Ischémie mésentérique
██████████	Vomissements, arrêt cardiaque
██████████	Pneumopathie interstitielle diffuse
██████████	Purpura thrombopénique idiopathique
██████████	Spasme coronaire
██████████	Rectocolite sur radiothérapie
██████████	Syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible
██████████	Hépatite, pancréatite
██████████	Syndrome de Lyell / nivolumab
██████████	Choc cardiogénique
██████████	Cardiomyopathie de stress
██████████	Diabète fulminant / nivolumab

Tableau2. Détails des cas exclus concernant des effets indésirables n'étant pas en lien avec un effet toxique des fluoropyrimidines (n=27)

2. Synthèse des cas analysés

a. Cas sans information sur le statut DPD (n=5)

Pour les cinq 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'y a pas d'information dans les documents médicaux consultés par le CRPV notificateur permettant de savoir si le dépistage du déficit en DPD a été effectué ou non.

Sexe	Age	Type de FP	Autre médicament d'intérêt	Indication	Gravité	No Cycle Tox	Rech. DPD	Date des effets	Effets indésirables	Commentaire
F	■	5-FU	OXALIPLATINE, NIVOLUMAB	Cancer de l'estomac métastatique	Décès	5	Pas d'information	2024	Diarrhée et choc septique avec insuffisance rénale aiguë oligurique associé à une défaillance hépatique au moment de la 5 ^e cure (contexte probablement préexistant) arrêtée rapidement après le début de la perfusion. Décès 6 jours après.	Effet toxique des FP : très probable ; <i>délai (5-6^e cure) peu compatible avec un déficit en DPD</i>
F	■	CAPECITABINE	-	Cancer du sein métastatique	MEJPV	11	Pas d'information	2024	Nausées, vomissements, diarrhées profuses et insuffisance rénale aiguë modérée	Effet toxique des FP : très probable ; <i>délai (11^e cure) non compatible avec un déficit en DPD</i>
F	■	CAPECITABINE	-	Cancer du sein métastatique	Décès	1	Pas d'information	2022	Diarrhées et choc septique, pas d'aplasie médullaire	Effet toxique des FP : très probable ; <i>possiblement compatible avec un déficit en DPD</i>
M	■	5-FU	OXALIPLATINE, NIVOLUMAB	Cancer gastrique	Décès	1	Pas d'information	2023	Sepsis d'origine pleuro-pneumopathique et anémie	Effet toxique des FP : possible ; <i>pas typique d'un déficit en DPD</i>
M	■	5-FU	OXALIPLATINE	Cancer de l'intestin métastatique	Décès	6	Pas d'information	2024	Aplasie fébrile puis choc septique réfractaire	Effet toxique des FP : très probable ; <i>délai (5^e cure) peu compatible avec un déficit en DPD</i>

Tableau 3. Détails des cas sans information sur le statut DPD

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

b. Cas avec information sur le statut DPD (n=7)

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
M	■	CAPECITABINE	NIVOLUMAB	Cancer du rectum	MEJPV	1	Avant	Complet	372,0	2024	Colite, mucite, aplasie médullaire et sepsis	<u>Usage non conforme</u> (voir ci-après) ; Effet toxique des FP : très probable*
F	■	5-FU	OXALIPLATINE, IRINOTECAN	Cancer du rectum	MEJPV	1	Avant	Pas de déficit	8,2	2024	Vomissements, diarrhées profuses, aplasie médullaire, choc septique et ischémie mésentérique	Effet toxique des FP : très probable
F	■	CAPECITABINE	-	Cancer du sein métastatique	MEJPV	1	Avant	Pas de déficit	13,1	2024	Colite, pancytopenie et choc septique	Effet toxique des FP : très probable
F	■	5-FU	CARBOPLATINE, DOCETAXEL	Cancer ORL	Décès	1	Avant	Pas de déficit	7,1	2024	Aplasie fébrile avec sepsis sévère à point de départ pulmonaire, compliqué d'une insuffisance rénale aigue	Effet toxique des FP : très probable
M	■	5-FU	OXALIPLATINE, IRINOTECAN	Cancer du rectum	Décès	2	Avant	Pas de déficit	10,6	2023	Peu d'information : diarrhée et vomissements dans un contexte d'altération de l'état général	Evocateur en premier lieu d'un effet indésirable de l'irinotecan ; Effet toxique des FP : possible
M	■	5-FU	OXALIPLATINE, CETUXIMAB	Cancer du rectum métastatique	Décès	3	Avant	Pas de déficit	11,8	2024	Choc hémorragique (mélène) sur oesophagite et bulbo-duodénite ulcéro-nécrotique intense (antécédent d'ulcères antraux). Décès un mois plus tard dans un contexte de décompensation oedémato-ascitique	Effet toxique des FP : possible
F	■	CAPECITABINE	-	Cancer du colon	Décès	1	Avant	Pas de déficit	14,6	2023	Pancolite et aplasie fébrile	Effet toxique des FP : très probable

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

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

Résumé du cas d'usage non conforme (prescription et de dispensation non conformes) :

Il s'agit d'un patient de ■ ans ayant pour antécédent une surdité bilatérale post-radique partiellement appareillée chez qui il est découvert un cancer du rectum traité par chirurgie et chimiothérapie adjuvante par capécitabine. Prescription réalisée ■ avec les mentions "uracilémie prélevée le ■" et "cycle sera à débiter le ■". En attendant les résultats, le médecin demande au patient de ne pas débiter la cure ; incompréhension du patient qui débute le traitement ■ avant les résultats du dosage. Début des troubles ■ avec mucite digestive et aplasie entraînant une hospitalisation pour sepsis le ■. Le patient se révèle être déficitaire complet en DPD ■ (date de rendu du résultat non connue), confirmé sur un prélèvement sanguin ■. Suite de la prise en charge en réanimation avec évolution favorable et retour à domicile le ■.

Ainsi, l'analyse de ce cas montre que (i) le prescripteur a effectué la prescription de capécitabine dès le prélèvement sanguin pour le dosage de l'uracilémie, (ii) le pharmacien a dispensé le traitement sans que le résultat du dépistage n'ait été pris en compte, et (iii) qu'il y a eu une incompréhension des consignes du médecin par un patient ayant une surdité bilatérale partiellement appareillée. Il y a ainsi eu une déviation à deux niveaux (prescripteur et pharmacien) par rapport aux Conditions de Prescription et Dispensation (CPD)^{1,2} qui stipulent que la prescription doit être réalisée après avoir obtenu le résultat du dépistage, et d'indiquer la mention « *Résultats d'uracilémie pris en compte* » sur la prescription. Le pharmacien doit ensuite s'assurer de la présence de cette mention avant toute dispensation du traitement.

3. Analyse et expertise des cas marquants (du 01/01/2024 au 31/12/2024)

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 43 références (études, éditorial ou abstract) sur la période 2024. 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 les retours d'expérience français. 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 ou les éditoriaux n'ont pas été considérés comme pertinents dans le cadre de cette enquête.

Ainsi, trois études résumées ci-dessous ont été incluses :

- Granados, J., et al. (2024). "Risk of Toxicity From Topical 5-Fluorouracil Treatment in Patients Carrying DPYD Variant Alleles." *Clinical Pharmacology and Therapeutics* 115(3): 452-456. <https://doi.org/10.1002/cpt.3131>

¹ <https://ansm.sante.fr/uploads/2022/02/24/20220222-cada21v298-5fu-dgss2019.pdf>

² <https://www.ordre.pharmacien.fr/les-communications/focus-sur/les-actualites/5-fluorouracile-capecitabine-dosage-de-l-uracilemie-obligatoire-avant-tout-traitement-par-des-fluoropyrimidines>

L'objectif de cette étude américaine était de déterminer si les porteurs d'un allèle DPYD déficitaire présentaient un risque accru de toxicité lors d'un traitement topique au 5-FU. Les données ont été collectées à partir de dossiers médicaux électroniques et d'un registre génétique. L'analyse a porté sur 201 patients, dont 7 % (14/201) étaient porteurs d'un seul allèle variant de DPYD et aucun patient n'était porteur de deux variants de DPYD (déficit complet). Aucun patient n'a présenté de toxicité de grade 3 ou 4. Les porteurs de l'allèle variant DPYD ne présentaient pas un risque significativement plus élevé de toxicité de grade 1 ou plus (21,4 % vs. 10,2 %, odds ratio = 2,40, intervalle de confiance à 95 % : 0,10-2,53, P = 0,19). Les chercheurs ont conclu que le risque de toxicité sévère du traitement topique au 5-FU est extrêmement faible, même chez les patients présentant un déficit partiel en DPD. Le risque de toxicité grave chez les patients présentant un déficit complet en DPD n'a pas pu être évalué dans cette étude et cela constitue la principale limite.

- Loison, G., et al. (2024). "Impact of hemolysis on uracilemia in the context of dihydropyrimidine dehydrogenase deficiency testing." *Clinical Chemistry & Laboratory Medicine* 62(6): e129-e131. <https://doi.org/10.1515/cclm-2023-1096>

L'objectif de cette étude française était de déterminer si l'hémolyse influence l'uracilémie et le rapport UH2/U plasmatique et peut avoir un impact sur leur interprétation dans le cadre du dépistage du déficit en DPD. Sur 39 patients analysés rétrospectivement, l'uracilémie a été mesurée sur des prélèvements sanguins non-hémolysés et hémolysés au laboratoire. Chez 4 patients (10,3 %), l'uracilémie est passée de <16 ng/mL (échantillon non hémolysé) à >16 ng/mL (échantillon hémolysé), induisant un faux diagnostic de déficit partiel en DPD. L'hémolyse n'a pas modifié les taux de dihydrouracile (UH2). L'augmentation de l'uracilémie serait due à une libération à partir des globules rouges, qui ne contiennent pas d'activité DPD (d'où l'absence de variation de UH2). Les chercheurs concluent que l'hémolyse des échantillons sanguins entraîne une surestimation de l'uracilémie, particulièrement problématique autour du seuil critique de 16 ng/mL. Cela peut conduire à des réductions de dose inappropriées chez des patients sans déficit DPD réel. Ainsi, les auteurs recommandent de considérer toute uracilémie >16 ng/mL dans un échantillon hémolysé comme non interprétable, et de demander un nouveau prélèvement, en veillant à respecter les bonnes pratiques de pré-analytique (délai <1 h avant congélation, transport, centrifugation, etc.).

- Matheux, A., et al. (2024). "Plasma clearance of 5-fluorouracil is more influenced by variations in glomerular filtration rate than by uracil concentration." *Cancer Chemotherapy & Pharmacology* 95(1): 9. <https://doi.org/10.1007/s00280-024-04732-x>

L'objectif de cette étude française était d'évaluer l'influence de la fonction rénale ou hépatique sur la clairance du 5-FU. Il s'agit d'une étude rétrospective, menée chez des patients traités par 5-FU entre le 1er septembre 2018 et le 1er décembre 2022 dans un Centre de Lutte Contre le Cancer en France. Les patients ont été inclus après initiation du traitement par 5-FU et surveillance des concentrations plasmatique de 5-FU après chaque cure de chimiothérapie. Pour chaque patient, le phénotypage DPD par mesure de l'uracilémie a été réalisé avant la première cure. Des prélèvements sanguins ont ensuite été effectués le lendemain du début de la perfusion de 5-FU, entre 8 h et 10 h, pour les trois premiers cycles. Sur 227 patients inclus, les résultats ont montré que la clairance du 5-FU est proportionnellement corrélée au débit de filtration glomérulaire estimé (eGFR, calculé selon la formule CKD-EPI). Les chercheurs suggèrent que, bien que cela n'ait pas pu être démontré de manière statistiquement significative, la clairance du 5-FU pourrait dépendre davantage de l'eGFR que de l'uracilémie, en particulier lorsque cette dernière est faible, c'est-à-dire chez les patients n'ayant pas de déficit en DPD.

VI. Discussion

Dans ce présent rapport couvrant la période 2024, un seul cas évitable de mise en jeu du pronostic vital chez un patient ayant un déficit complet en DPD et traité par capécitabine a été identifié. Il s'agissait d'une prescription et dispensation non conformes : prescription de capécitabine le jour même du prélèvement sanguin pour la réalisation du dosage de l'uracilémie, et dispensation par le pharmacien malgré la présence de mentions non conformes aux CPD sur la prescription. Par la suite, dans un contexte de mauvaise compréhension du patient, celui-ci débute le traitement avant le résultat du dosage de l'uracilémie, qui révèle ultérieurement un déficit complet en DPD. Ce cas isolé est le premier de ce type depuis la mise en place de cette surveillance renforcée avec cette enquête de pharmacovigilance. Elle met en évidence un non-respect des CPD, au niveau du médecin et du pharmacien. Une vigilance sur ce point semble nécessaire, et éventuellement une communication adaptée vers les professionnels de santé. Par ailleurs, contrairement aux précédents rapports couvrant les périodes 2022 et 2023, il n'a pas été identifié de cluster de cas issus des Centres Régionaux de pharmacovigilance ou de la littérature rapportant des expériences françaises où des patients n'auraient pas été dépistés pour un déficit en DPD.

Parmi les cas inclus dont le statut DPD n'a pas pu être défini, seul un cas de décès sous capécitabine est très évocateur d'un effet toxique des fluoropyrimidines et compatible avec déficit en DPD en raison du délai de survenue très précoce, après une première cure (Tableau 3). Néanmoins, des cas similaires sont également possibles, et rapportés dans cette enquête, chez les patients ayant été correctement dépistés et n'ayant pas de déficit en DPD. Le déficit en DPD, si il est fortement associé à la survenue précoce et sévère d'effets toxiques des fluoropyrimidines n'est évidemment pas le seul déterminant de la survenue de ces effets, qui sont dépendants d'autres paramètres comme l'état général de santé, la présence d'autres facteurs génétiques ou d'un traitement concomitant par d'autres anticancéreux. Également, concernant le fluorouracile, une étude récente a suggéré le rôle de l'insuffisance rénale notamment chez les patients n'ayant pas de déficit en DPD, bien que cela reste à démontrer (Matheux A. et al. 2024).

La principale limite de ce rapport, déjà identifiée dans les précédents rapports, réside dans l'absence d'information concernant le statut DPD d'un patient dans les documents médicaux consultés par les CRPV ayant notifiés les cas. Ainsi, parmi les 12 cas analysés dans ce rapport, le statut DPD n'a pas pu être vérifié pour cinq cas. Cela témoigne plus globalement de la difficulté de la traçabilité de cette information dans le dossier médical des patients. 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 poursuivie.

Par ailleurs, l'analyse de la littérature sur la période 2024 a permis d'identifier notamment une étude montrant que l'hémolyse au niveau du prélèvement sanguin pouvait altérer le résultat du dosage de l'uracilémie avec des valeurs faussement augmentées. Bien que ce résultat, issu d'une étude portant sur un nombre relativement faible d'échantillons, nécessite d'être confirmé par d'autres études, il permet de rappeler à nouveau l'importance du respect des conditions pré-analytiques pour le dosage de l'uracilémie.

Enfin, la recommandation de dépistage du déficit en DPD ne concerne pas actuellement en Europe la forme topique de fluorouracile. Une étude rétrospective (la première concernant la forme topique) issue de la littérature sur la période 2024 ne montre pas de risque majoré d'effets indésirables chez les patients porteur d'un variant allélique de DPYD, c'est-à-dire déficitaire partiel en DPD (pas de patient porteur de deux variants c'est-à-dire déficitaires complets en DPD inclus dans cette étude), ce qui est plutôt rassurant vis-à-vis des recommandations actuelles.

VII. Conclusions du CRPV rapporteur

Le faible nombre de cas de gravité 'décès' ou 'mise en jeu du pronostic vital' rapportés sur l'année 2024 par rapport au volume important de patients traités montre, comme précédemment, que les données de pharmacovigilance issues de la notification spontanée sont en faveur d'un effet positif du dépistage du déficit en DPD dans la prévention des effets indésirables toxiques des fluoropyrimidines en France. Cependant, un cas « évitable » de mise en jeu du pronostic vital faisant suite au non-respect des Conditions de Prescription et Dispensation (CPD) des fluoropyrimidines, a été identifié, soulevant à nouveau la problématique de la traçabilité du dépistage et le respect des CPD. Une poursuite de la surveillance renforcée est proposée.