

RAPPORT D'ENQUETE DE PHARMACOVIGILANCE

ENQUETE NATIONALE DE PHARMACOVIGILANCE 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°8

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 *	
CRPV référent(s)	Nantes et Poitiers
Nom du/des expert(s) référent(s)	
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 7 (non présenté au CSP PV) 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	01/01/2025 – 31/12/2025
Date du rapport	23/06/2026

TABLE DES MATIERES

RESUME	4
I. Introduction	5
II. Généralités sur les fluoropyrimidines.....	7
III. Contexte/Objectifs.....	7
A- Historique/Contexte.....	7
B- Objectifs	9
IV. Méthodes.....	9
A- Source de données	9
B- Méthodologie de recherche dans la BNPV et critères de sélection des cas à analyser	9
C- Analyse des cas marquants	10
D- Veille de la littérature.....	10
V. Résultats et discussions	11
A- Données de pharmacovigilance en France	11
B- Données de la littérature (issues de veille bibliographique réalisée par l'ANSM et transmise au CRPV rapporteur)	16
VI. Discussion	18
VII. Conclusions du CRPV rapporteur.....	18

ACCRONYMES

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°8) 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 la base nationale 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 2025), ainsi que la littérature sur le sujet sur la même période.

3- Principaux résultats et discussion

Concernant les données de pharmacovigilance, sur l'année 2025, 54 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, 14 cas possiblement compatibles avec un effet toxique des fluoropyrimidines ont été analysés en détails. Le statut DPD était connu pour 11 cas avec parmi eux un cas évitable. Il s'agit d'un cas de mise en jeu du pronostic vital chez une patiente ayant un déficit partiel en DPD et traitée par capécitabine à dose standard. Le déficit était connu chez cette patiente et elle avait reçu une précédente ligne de traitement par fluorouracile à dose correctement réduite. Cette erreur médicamenteuse a entraîné des mesures de sécurité spécifique à la prescription de capécitabine dans l'établissement concerné.

Par ailleurs, concernant la connaissance du dépistage du déficit en DPD, une étude sur un centre hospitalier réalisée en 2023, bien que limitée à une trentaine de patients, a montré une faible prise en compte de l'uracilémie dans les logiciels de prescription pour les traitements par capécitabine. De plus, l'étude a montré une mauvaise connaissance de ce dépistage parmi les pharmaciens d'officine, qui n'avaient pas accès aux résultats du dosage de l'uracilémie dans majorité des cas.

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 est d'ailleurs actuellement en cours au niveau des autorités de santé, ainsi que sur la connaissance de l'intérêt de ce dépistage pour les traitements par capécitabine.

4- Conclusions

Le faible nombre de cas de gravité 'décès' ou 'mise en jeu du pronostic vital' rapportés sur l'année 2025 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. Comme en 2024, un cas évitable de mise en jeu du pronostic vital dans un contexte d'erreur médicamenteuse avec la capécitabine a été identifié. La problématique de la traçabilité du dépistage du déficit en DPD est à nouveau soulignée dans ce rapport, ainsi que la nécessité de rappeler de nouveau aux professionnels de santé les risques associés à un déficit en DPD et la réglementation sur le dépistage pour les traitements à base de capécitabine. Le rapporteur souligne l'importance des travaux en cours sur l'évaluation de la réalisation du dépistage et la facilitation des échanges d'information. Le rapporteur propose la poursuite de l'enquête de pharmacovigilance.

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 de la 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'élément sur les généralités, se référer au rapport numéro 5 couvrant la période 2022 : <https://ansm.sante.fr/uploads/2023/09/26/20230925-rapport-5-enquete-5fu-capecitabine-dpd.pdf>.

III. Contexte/Objectifs

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 : <https://ansm.sante.fr/uploads/2023/09/26/20230925-rapport-5-enquete-5fu-capecitabine-dpd.pdf>.

¹ 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_traitements.pdf

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

Par ailleurs, en 2024 :

- Ajout de l'obligation de recherche d'un déficit en DPD avant un traitement par fluoropyrimidines à la liste des « never events » destinée aux établissements de santé (27 mai 2024)
- Publication d'une DHPC (pour le fluorouracile) le 5 novembre 2024 et mise à jour des RCP du fluorouracile et de la capécitabine concernant l'interprétation du taux d'uracilémie pour le dépistage du déficit en DPD chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée ou sévère.¹

Contexte depuis le précédent rapport :

L'ANSM a publié sur son site internet le 6 novembre 2025 un rappel de l'obligation de réaliser un dépistage du déficit en DPD par dosage de l'uracilémie avant de débuter un traitement par fluorouracile ou capécitabine.²

À la demande de la DGS, le RésOMÉDIT (réseau des observatoires des médicaments, dispositifs médicaux et innovations thérapeutiques) a réalisé une enquête nationale au sein des établissements de santé sur les pratiques professionnelles associées à la prescription de 5-FU, dont les résultats ont été restitués en novembre 2025.³ Le principal résultat de cette enquête est que la grande majorité des établissements interrogés respectent cette obligation.⁴ Néanmoins, une hétérogénéité importante existe sur les messages d'alerte sur les logiciels de prescription ou de dispensation – malgré les SAM mis en place en 2021 par la HAS⁵ – et sur les réductions de doses en cas de déficit partiel en DPD qui ne sont pas protocolisées dans la majorité des cas. Différentes propositions d'action ont été présentées aux autorités suite à cette enquête :

- (i) Renforcer les alertes logicielles dans les logiciels d'aide à la prescription de chimiothérapie et les logiciels d'aide à la dispensation.
- (ii) Faciliter l'accès des professionnels de santé au résultat du dosage d'uracilémie via le Dossier médical partagé (DMP).
- (iii) Définir les situations d'urgence thérapeutique justifiant une initiation de traitement par 5-FU sans résultat d'uracilémie disponible.
- (iv) Optimiser le circuit du prélèvement pour réduire les délais.
- (v) Élaborer des recommandations nationales d'adaptation posologique selon le statut en DPD.

Concernant ce dernier point, il s'agit d'une problématique soulevée par cette enquête, à savoir l'ampleur de la réduction de la posologie de la fluoropyrimidine à appliquer chez les patients ayant un déficit partiel en DPD. Un essai clinique académique (FUDOSE, NCT06475352)⁶ a débuté en 2025 pour tester une stratégie de réduction de dose en fluorouracile individualisée sur la valeur de l'uracilémie chez des patients ayant un cancer digestif. Cet essai a prévu d'inclure 400 patients et devrait durer cinq ans. En attendant les résultats de cet essai, et dans les suites des conclusions de l'enquête nationale menée par le RésOMÉDIT, la DGS a saisi l'INCa et l'ANSM, pour élaborer des recommandations nationales d'adaptation posologique du fluorouracile selon le statut DPD et définir les éventuelles situations d'urgence pour lesquelles l'initiation du traitement par

¹ <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>

² <https://ansm.sante.fr/actualites/chimiotherapie-a-base-de-fluoropyrimidines-5-fu-et-capecitabine-le-depistage-du-deficit-en-dpd-reste-indispensable-pour-reduire-les-risques-de-toxicite-grave>

³ <https://ansm.sante.fr/actualites/chimiotherapie-une-enquete-nationale-au-sein-detablissements-de-sante-rassure-sur-le-respect-du-depistage-obligatoire-avant-traitement-par-5-fu>

⁴ <https://www.resomedit.fr/enquetes-analyses/enquete-deficit-en-dpd-avant-toute-initiation-d-un-traitement-par-5-fu-en-etablissements-de-sante/enquete-nationale-resomedit-relative-au-depistage-obligatoire-d-un-deficit-en-dihydropyrimidine-deshydrogenase-dpd-avant-toute-initiation-d-un-traitement-par-5-fu-en-etablissements-de-sante,7183,14977.html>

⁵ https://www.has-sante.fr/jcms/p_3286930/fr/sam-de-l-ansm-sur-les-fluoropyrimidines-securiser-la-prescription-et-la-dispensation

⁶ <https://en-www.cancer.fr/personnes-malades/registre-des-essais-cliniques/etude-fudose-nbsp-etude-de-phase-2-evaluant-differentes-strategies-d-ajustement-de-la-dose-de-fluoropyrimidine-fp-en-fonction-du-phenotype-de-l>

fluorouracile ne peut être différée par l'absence de résultat de l'uracilémie. L'avis d'experts à la suite de cette saisine devrait être rendu au cours du 3^{ème} trimestre 2026.

La prochaine étape concerne la vérification des conditions d'usage de la capécitabine, principalement utilisée en ville, afin de s'assurer également que les patients traités bénéficient également d'un dosage uracilémique. Ces travaux mettront notamment à contribution la Caisse d'assurance maladie (CNAM), comme indiqué par la Direction Générale de la Santé¹.

Enfin, en mars 2025, aux Etats-Unis, la FDA a mis à jour le RCP des spécialités à base de capécitabine avec un « Boxed Warning » sur la réalisation d'un test génétique pour rechercher les variants du gène DPYD avant de débiter le traitement.²

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- Source de données

La source de données pour ce rapport concerne les cas provenant des Centres Régionaux de Pharmacovigilance (CRPV). Les cas provenant des laboratoires pharmaceutiques ont été peu informatifs sur le statut DPD lors des précédents rapports et, conformément à la méthodologie de cette enquête définie avec l'ANSM, ne sont pas inclus dans ce rapport.

B- 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 ou de mise en jeu du pronostic vital (MEJPV), quelle que soit la mention concernant le statut DPD dans la fiche dense.

¹ <https://www.cancer.fr/presse/chimiotherapie-une-enquete-nationale-au-sein-d-etablissements-de-sante-rassure-sur-le-respect-du-depistage-obligatoire-avant-traitement-par-5-fu>

²

<https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/safetylabelingchanges/index.cfm?event=searchdetail.page&DrugNameID=614>

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 01/01/2025 et le 31/12/2025*
- *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 rapporteur.

C- Analyse des cas marquants

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

D- 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 01/01/2025 au 31/12/2025)

Cinquante-quatre 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, 40 n'étant très vraisemblablement pas imputable à un effet toxique des fluoropyrimidines ont été exclus de l'analyse (Tableau 2).

Au total, **14 cas** pour lesquels le tableau est possiblement compatible avec un effet toxique des fluoropyrimidines ont été inclus.

	Période du 01/01/2025 au 31/12/2025
	Cas CRPV
Nombre de cas extraits de la BNPV	54
~ <i>FLUOROURACILE inj.</i>	46
~ <i>CAPECITABINE per os</i>	8
Nombre de doublons	0
Nombre de cas exclus de l'analyse (cf. Tableau 2)	40
Nombre de cas analysés	14
Type de fluoropyrimidine	
~ <i>FLUOROURACILE inj.</i>	10
~ <i>CAPECITABINE per os</i>	4
Source	
~ <i>professionnels de santé</i>	14
~ <i>patients</i>	0
Gravité	
~ <i>décès</i>	7
~ <i>mise en jeu pronostic vital</i>	7
Patient	
~ <i>Age médian [min-max]</i>	70 [48-77]
~ <i>Sexe Masculin</i>	6
~ <i>Sexe Féminin</i>	8

Tableau 1. Synthèse des cas extraits et analysés

Numéro du cas	Effets indésirables
	choc anaphylactique attribué à oxaliplatine ou fluorouracile
	vasospasme coronaire attribué au fluorouracile
	accident vasculaire cérébral ischémique
	décompensation cardiaque
	pneumopathie interstitielle diffuse
	diarrhées grade III et hypokaliémie attribuée à irinotecan et sous fluorouracile (nombreuses cures antérieures de fluorouracile depuis plus de deux ans)
	insuffisance rénale aigue secondaire à une erreur d'administration d'acide zolédronique
	infarctus du myocarde attribué au fluorouracile
	pneumocystose
	pneumopathie interstitielle diffuse
	arrêt cardiaque
	Syndrome de Steven-Johnson attribué au nivolumab
	embolie pulmonaire
	arrêt cardiorespiratoire
	arrêt cardiorespiratoire
	arrêt cardiaque
	choc anaphylactique attribué à oxaliplatine ou fluorouracile
	arrêt cardiorespiratoire
	syndrome coronarien aigu
	accident vasculaire cérébral ischémique
	néphrite tubulo-interstitielle attribuée à nivolumab
	pneumopathie interstitielle diffuse
	hypophysite attribuée à nivolumab
	vascularite leucocytoclasique attribuée à capécitabine ou oxaliplatine
	crise épileptique
	arrêt cardiorespiratoire
	accident vasculaire cérébral ischémique
	dissection aortique
	arrêt cardiaque
	syndrome coronarien aigu
	décompensation cardiaque
	pneumopathie interstitielle diffuse
	leucémie aigue myéloblastique
	microangiopathie thrombotique
	vasospasme coronaire attribué au fluorouracile
	encéphalopathie hyperammonémique
	vasospasme coronaire attribué au fluorouracile
	embolie pulmonaire
	ischémie gastrique à J2 d'oxaliplatine et fluorouracile, pas de déficit en DPD
	arrêt cardiorespiratoire

Tableau2. Détails des cas exclus concernant des effets indésirables n'étant pas en lien avec un effet toxique des fluoropyrimidines (n=40)

2. Synthèse des cas analysés

Quatorze cas d'effets indésirables compatibles avec un effet toxique des fluoropyrimidines ont été analysés. Parmi ceux-là, le statut DPD du patient n'a pas pu être documenté dans trois cas.

a. Cas sans information sur le statut DPD

Pour les trois cas suivants (Tableau 3), 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
■	■	Fluorouracile	Carboplatine	Cancer tête et cou	MEJPV	1	Pas d'information	2025	Aplasie médullaire et choc septique sur pneumopathie	Effet toxique des FP : très probable ; Antécédent de cure de 5-FU en ■■■■, a priori bien toléré. <i>Peu en faveur d'un déficit en DPD</i>
■	■	Fluorouracile	Irinotecan	Cancer du colon	Décès	3	Pas d'information	2025	Neutropénie fébrile et choc septique	Effet toxique des FP : très probable ; Effets toxiques à la 3 ^e cure. <i>Non compatible avec un déficit complet en DPD, possiblement compatible avec un déficit partiel.</i>
■	■	Fluorouracile	Cisplatine, Docétaxel	Cancer du rectum	MEJPV	4	Pas d'information	2025	Aplasie médullaire, diarrhées et choc hypovolémique	Effet toxique des FP : très probable ; Effets toxiques à la 4 ^e cure. <i>Non compatible avec un déficit complet en DPD, possiblement compatible avec un déficit partiel.</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

Pour les onze cas suivants (Tableaux 4 et 5), le statut DPD du patient est documenté.

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
■	■	Fluorouracile	Mitomycine	Cancer du rectum	Décès	1	Avant	Partiel	18,5	2019	Aplasie médullaire et diarrhées importantes	Effet toxique des FP : très probable Dose réduite : pas de bolus administré
■	■	Capécitabine	-	Cancer du sein	Décès	1	Avant	Partiel	38,1	2025	Aplasie médullaire et mucite digestive	Effet toxique des FP : très probable Dose réduite de 60% puis de 15% devant bonne tolérance durant les deux premières semaines
■	■	Capécitabine	-	Cholangiocarcinome	MEJPV	1	Avant	Partiel	22	2025	Aplasie médullaire, mucite digestive et toxicité cutanée	Effet toxique des FP : très probable <u>Pas de réduction de dose.</u> <u>Erreur médicamenteuse</u> <u>détaillée ci-après</u>
■	■	Fluorouracile	Carboplatine, Docétaxel	Cancer ORL	Décès	1	Avant	Partiel	-	2021	Aplasie médullaire et colite ischémique.	Effet toxique des FP : possible Dose réduite de 50%

Tableau 4. Détails des cas chez des patients ayant un déficit partiel en DPD

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

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
■	■	Fluorouracile	Oxaliplatine, Docétaxel	Cancer de l'estomac	MEJPV	1	Avant	Pas de déficit	3,7	2025	Iléite et diarrhées compliquées d'un choc hypovolémique	Effet toxique des FP : très probable
■	■	Capécitabine	-	Cancer du sein	Décès	1	Avant	Pas de déficit	15	2025	Aplasie médullaire et mucite digestive	Effet toxique des FP : très probable Dose réduite de 25% en raison de l'état de santé global
■	■	Capécitabine	-	Cancer du sein	Décès	1	Avant	Pas de déficit	-	2025	Entérite nécrosante et diarrhées	Effet toxique des FP : très probable Dose réduite de 30% en raison de l'état de santé global
■	■	Fluorouracile	Irinotecan, Oxaliplatine	Cancer du pancréas	Décès	2	Avant	Pas de déficit	8	2025	Aplasie médullaire, mucite digestive et choc septique	Effet toxique des FP : très probable
■	■	Fluorouracile	-	Cancer du colon	MEJPV	1	Oui	Pas de déficit	N/A	<u>2024</u>	Aplasie médullaire	Effet toxique des FP : très probable Temporalité de la recherche de déficit en DPD non connue
■	■	Fluorouracile	-	Cancer de l'estomac	MEJPV	1	Avant	Pas de déficit	11,4	2025	Neutropénie fébrile	Effet toxique des FP : très probable
■	■	Fluorouracile	Irinotecan, Oxaliplatine	Cancer du rectum	MEJPV	2	Avant	Pas de déficit	11,5	<u>2024</u>	Aplasie médullaire et choc septique	Effet toxique des FP : très probable

Tableau 5. Détails des cas chez des patients n'ayant pas de déficit en DPD

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

Résumé du cas d'erreur médicamenteuse :

Il s'agit d'une patiente entre 70 et 80 ans, ayant pour antécédent notable un cancer [REDACTED], et traitée par capécitabine 2000 mg x2/j (posologie standard) pour un cholangiocarcinome. Elle avait par ailleurs reçu une précédente ligne de traitement en [REDACTED] incluant du fluorouracile, à dose réduite en raison d'un déficit partiel en DPD (uracilémie : 22 ng/mL). Après quatre semaines de traitement par capécitabine, elle présente une aplasie fébrile avec choc septique et insuffisance rénale aiguë, ainsi qu'une toxidermie sévère initialement étiquetée « DRESS syndrome chimio-induit » avec des lésions ulcéro-nécrotiques. Les suites sont peu détaillées mais l'évolution est favorable après prise en charge a priori en soins intensifs.

Dans ce cas, il s'est avéré que le prescripteur connaissait le déficit partiel en DPD car c'est lui qui avait prescrit le dosage initial d'uracilémie en [REDACTED] et le fluorouracile avec une dose réduite de 50% pour la première cure. Il savait également qu'il était nécessaire d'adapter la posologie pour la capécitabine comme pour le fluorouracile. L'oubli d'adaptation de la posologie a eu lieu lors de la prescription sur une ordonnance pour la ville où aucune adaptation de posologie de la capécitabine n'a été effectivement mentionnée. Suite à ce cas, des mesures de sécurité ont été mises en place dans l'établissement pour éviter que ce type d'événement ne se reproduise avec modification des ordonnances de capécitabine pour la ville :

- Ajout d'une zone de saisie de l'uracilémie (saisie manuelle par le prescripteur, le report automatique n'étant pas possible avec le logiciel) ;
- Ajout d'une mention par défaut à destination du pharmacien de ville : « ne pas délivrer la capécitabine si l'uracilémie n'est pas mentionnée » ;
- Ajout en toutes lettres de la valeur normale de l'uracilémie (< 16 ng / ml), des valeurs nécessitant une adaptation posologique car évocatrices d'un déficit partiel en DPD (≥ 16 ng / ml et < 150 ng / ml), et de la valeur évocatrice d'un déficit complet en DPD (≥ 150 ng / ml).

3. Analyse et expertise des cas marquants (du 01/01/2025 au 31/12/2025)

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 70 références (études, éditorial ou abstract) sur la période 2025 ainsi qu'un abstract de congrès français (HopiPharm). 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 ou sur les études apportant de nouvelles informations pouvant être considérées comme un signal. Les études identifiées comme pertinentes sont résumées ci-dessous.

La plupart des études concernent des retours d'expérience de structure ayant mis en place le dépistage au niveau d'un hôpital ou d'une région à travers le monde, de la découverte de mutations rares avec notamment le séquençage du gène DPYD, de discordances phénotype-génotype et de l'intérêt du génotypage ou encore des études coût-efficacité, et n'ont pas été considérés comme pertinents dans le cadre de cette enquête.

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

- Glewis, S., et al. (2025). "Feasibility and population exposure of 5-fluorouracil using therapeutic drug monitoring (PREDICT-5FU): A multicentre clinical trial." *British Journal of Clinical Pharmacology* 91(7): 1965-1974. <https://doi.org/10.1002/bcp.70006>

L'étude PREDICT-5FU visait à documenter l'exposition au 5-fluorouracile (5FU) et à évaluer la faisabilité du suivi thérapeutique pharmacologique (STP) du 5FU et de la capécitabine chez des patients recevant des doses et des schémas posologiques standard. Méthode(s) : Étude multicentrique, prospective, observationnelle, à bras unique. Les patients adultes éligibles ont reçu du 5FU (perfusion ≥ 24 h) ou de la capécitabine. Les patients étaient traités pour des cancers gastro-intestinaux, du sein et de la tête et du cou dans quatre hôpitaux australiens. Le STP a été réalisé lors de cycles consécutifs jusqu'à ce que l'aire sous la courbe (AUC) cible soit atteinte. Des tests pharmacogénétiques ont été effectués chez tous les patients. Résultats : Cinquante patients (24 hommes, 26 femmes) ont été inclus. L'âge médian était de 63 ans ; les diagnostics courants étaient des cancers du tractus gastro-intestinal inférieur (40 %, 20/50) et des maladies métastatiques (80 %, 40/50). La majorité a reçu du 5FU (38/50, 76 %) sur 46 heures. Seuls 36 % des patients sous 5FU ont atteint l'AUC cible lors d'une posologie basée sur la surface corporelle ; 61 % se situaient en dessous et 3 % au-dessus de la fourchette cible. Après ajustement de la posologie par le STP, l'AUC cible a été atteinte chez 58 % des patients (une augmentation absolue de 22 % par rapport à la posologie basée sur la surface corporelle, $p = 0,03$), en une médiane de trois cycles (intervalle 1–5). Les porteurs d'allèles variants du gène DPYD (3/4) ont reçu d'emblée une posologie réduite en raison de leur hétérozygotie ; tous se situaient en dessous de l'AUC cible et l'un d'entre eux a présenté une toxicité de grade 3. Il n'y avait aucune corrélation entre le rapport dihydrouracile/uracile [UH2/U] ou l'uracilémie [U] et le génotype DPYD. Les résultats du STP ont été communiqués dans un délai moyen de 4 jours après du prélèvement. Conclusion(s) : L'ajustement posologique guidé par le STP permet d'augmenter la proportion de patients atteignant l'AUC cible. Ces résultats sont pertinents pour tous les cancers traités par le 5-FU, et en particulier pour les patients porteurs d'allèles variants du gène DPYD qui bénéficient d'une réduction de dose initiale, selon les auteurs.

- Issartel et al. (2025). Abstract de congrès. "Traitement par fluoropyrimidines et dosage de l'uracilémie : différences de pratiques entre ville et hôpital"

https://www.synprefh.org/sites/www.synprefh.org/files/medias/file/espace-congres/hopipharm/hopipharm_2025_communications_retenues.pdf

Il s'agit d'une étude issue d'un centre hospitalier en France visant à évaluer la prise en compte des résultats de l'uracilémie sur les prescriptions hospitalières de fluorouracile et lors de la dispensation de la capécitabine en ville. L'étude concerne 30 patients traités par fluorouracile et 30 patients traités par capécitabine, en 2023. Elle montre que le dépistage a été correctement effectué avant le début de la chimiothérapie dans 97% des cas pour le fluorouracile, et dans 64% des cas pour la capécitabine. Par ailleurs, pour la capécitabine, bien qu'aucun patient n'ait de déficit en DPD, le dosage de l'uracilémie n'était pas mentionné dans le logiciel de prescription dans 83% des cas, alors que cela était mentionné pour la totalité des patients traités par fluorouracile. Concernant la connaissance des pharmaciens d'officine concernés, la grande majorité d'entre eux ne connaissaient pas les risques associés à un déficit en DPD ni la réglementation sur le dépistage, ne prenaient pas en compte le dosage de l'uracilémie et n'avaient pas accès au résultat du dosage.

VI. Discussion

Dans cette enquête couvrant la période 2025, un cas évitable a été rapporté, avec mise en jeu du pronostic vital chez une patiente ayant un déficit partiel en DPD et traitée par capécitabine à dose standard. Il s'agissait d'une erreur médicamenteuse avec prescription de capécitabine sans réduction de dose malgré la connaissance du déficit partiel en DPD. Le déficit avait été identifié lors d'un traitement antérieur par fluorouracile, pour lequel la dose avait été correctement réduite. Ce cas a entraîné des mesures de réduction du risque au niveau de l'établissement concerné, avec notamment la modification des ordonnances de capécitabine. Par ailleurs, aucun cas évitable chez des patients déficitaires complet en DPD n'a été identifié. Parmi les cas inclus dont le statut DPD n'a pas pu être défini, il n'y a pas de cas évocateur de déficit complet en DPD.

Par rapport aux précédents rapports, il semble que le statut DPD soit mieux rapporté dans les cas de pharmacovigilance et plus favorablement connu des notificateurs, témoignant probablement d'une acculturation à ce dépistage. Néanmoins, un abstract présenté en congrès en 2025 et concernant une étude sur un centre hospitalier réalisée en 2023, bien que limité à une trentaine de patients, a montré une faible prise en compte de l'uracilémie dans les logiciels de prescription pour la capécitabine. Cette étude a également montré une mauvaise connaissance de ce dépistage parmi les pharmaciens d'officine, qui n'avaient pas accès aux résultats du dosage de l'uracilémie dans majorité des cas.

Pour rappel, le précédent rapport de cette enquête de pharmacovigilance, couvrant la période 2024 avait identifié une erreur de prescription et de dispensation de la capécitabine chez un patient chez le résultat du dépistage n'était pas encore connu au moment de la prescription de capécitabine. Ainsi, ce rapport et le précédent montrent une mauvaise prise en compte et connaissance du dépistage du déficit en DPD lors de la prescription de capécitabine. Si l'enquête récente du RésOMÉDIT a identifié des points d'amélioration concernant la prescription et la dispensation du fluorouracile dans les établissements de santé, il apparaît important de travailler également à une amélioration des connaissances concernant la prescription et surtout la dispensation de capécitabine par les pharmaciens en ville. Ce rapport souligne également la difficulté concernant le partage et la traçabilité du statut DPD des patients traités notamment par capécitabine. 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 est d'ailleurs actuellement en cours.

VII. Conclusions du CRPV rapporteur

Le faible nombre de cas de gravité 'décès' ou 'mise en jeu du pronostic vital' rapportés sur l'année 2025 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. Comme en 2024, un cas évitable de mise en jeu du pronostic vital dans un contexte d'erreur médicamenteuse avec la capécitabine a été identifié. La problématique de la traçabilité du dépistage du déficit en DPD est à nouveau soulignée dans ce rapport, ainsi que la nécessité de rappeler de nouveau aux professionnels de santé les risques associés à un déficit en DPD et la réglementation sur le dépistage pour les traitements à base de capécitabine. Le rapporteur souligne l'importance des travaux en cours sur l'évaluation de la réalisation du dépistage et la facilitation des échanges d'information. Le rapporteur propose la poursuite de l'enquête de pharmacovigilance.