

RESUME DU 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 n°8)

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

CRPV rapporteur	CRPV de Paris Cochin
CRPV relecteur	CRPV d'Angers
CRPV référents	CRPV de Nantes, CRPV de Poitiers
Période couverte par le rapport	du 01/01/2025 au 31/12/2025
Date du rapport	23/06/2026

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.

Méthodes

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.

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 compatible 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.

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.