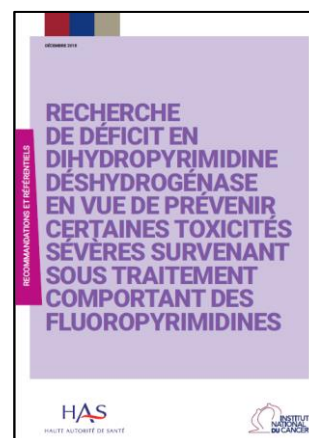


COMMUNIQUÉ DE PRESSE

18 décembre 2018

Des recommandations pour prévenir certaines toxicités sévères des chimiothérapies par fluoropyrimidines

L'Institut national du cancer (INCa) et la Haute Autorité de Santé (HAS) publient des recommandations sur les modalités de recherche du déficit en enzyme DPD dans le cadre de chimiothérapies comportant des fluoropyrimidines. L'objectif est d'éviter certaines toxicités très graves chez des patients déficitaires en enzyme DPD, enzyme qui contribue à l'élimination par l'organisme de ces médicaments. En février 2018, l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) a préconisé la recherche d'un déficit en DPD pour tout patient concerné par une chimiothérapie intégrant des fluoropyrimidines. Pour détecter en pratique ce déficit, l'INCa et la HAS recommandent aujourd'hui la réalisation d'un examen : la mesure de l'uracilémie.



Chaque année en France, près de 80 000 personnes atteintes d'un cancer – principalement digestif, du sein ou ORL – sont traitées par une chimiothérapie à base de fluoropyrimidines - 5-fluorouracile dit 5-FU ou capécitabine (Xeloda® et génériques) - médicaments utilisés seuls ou en combinaison avec d'autres anticancéreux.

Les fluoropyrimidines peuvent entraîner des toxicités sévères chez 1 patient sur 5, voire des décès (entre 1 patient sur 100 et 1 patient sur 1000). Une partie de ces toxicités est liée à un déficit d'activité de la principale enzyme permettant l'élimination de ces médicaments, appelée dihydropyrimidine déshydrogénase (DPD). Le déficit peut être partiel (3 à 5 % des patients) ou total (entre 0,01 % et 0,5 % des patients).

Pour éviter certaines de ces toxicités, l'ANSM s'est prononcée en février 2018 en faveur de la recherche systématique de ce déficit chez tous les patients devant recevoir une chimiothérapie utilisant les fluoropyrimidines.

Pour compléter cette première décision, l'INCa et la HAS ont réalisé un travail d'évaluation des examens sanguins disponibles. Ils publient aujourd'hui des recommandations sur l'examen à réaliser et sur la conduite thérapeutique à tenir en fonction des résultats du patient.

Connaître la valeur de l'uracilémie de chaque malade avant d'instaurer une chimiothérapie à base de fluoropyrimidines

L'INCa et la HAS ont travaillé en concertation avec un panel pluridisciplinaire d'experts comprenant des cancérologues, des biologistes, des pharmaciens et les représentants de l'ANSM. Compte tenu des incertitudes persistant sur la fiabilité des tests de génotypage et dans l'attente de données complémentaires, ils ont établi un objectif prioritaire : permettre avant tout d'identifier tous les patients déficitaires complets en DPD afin de prévenir, *a minima* et autant que possible, les toxicités les plus graves, en particulier celles pouvant entraîner un décès.

Ils ont également posé comme autre objectif que le test retenu ne conduise pas à un diagnostic erroné de déficit complet en DPD, empêchant pour ces patients faux positifs l'accès aux fluoropyrimidines, qui n'ont parfois pas d'alternative de même efficacité.

Au terme de ces travaux, il apparaît que l'examen le plus à même de répondre à ce jour à ces objectifs est la mesure de l'uracilémie, concentration plasmatique de l'uracile¹. Mesurer sa concentration dans le sang est aujourd'hui la technique la plus fiable pour déterminer si le patient a un déficit complet en enzyme DPD. Cet examen permet également d'identifier les déficits partiels en DPD.

Pour la réalisation pratique de cet examen, l'INCa et la HAS préconisent :

- des conditions strictes de circuit du prélèvement sanguin, impératives pour la fiabilité des résultats ;
- des valeurs seuils pour l'interprétation de ces résultats ;
- un délai de rendu de résultats, de la prescription du test à la réception du résultat par le clinicien, idéalement de sept jours, au maximum de dix jours. Au-delà, l'initiation retardée du traitement pourrait être préjudiciable pour le patient.

La HAS, qui a la mission de donner un avis à l'Assurance maladie sur le remboursement des actes médicaux, se prononce aussi en faveur de l'inscription au remboursement de la mesure de l'uracilémie.

Conséquences du résultat du test sur le traitement du patient

Le risque de toxicité sévère augmentant lorsque l'uracilémie augmente, la décision de recours ou non à une fluoropyrimidine et, le cas échéant, le choix de la posologie initiale, doivent ainsi tenir compte du niveau d'uracilémie du patient, selon les modalités suivantes :

- **en cas d'uracilémie supérieure ou égale à 150 ng/ml** (évocatrice d'un déficit complet en DPD), le traitement par fluoropyrimidines est contre-indiqué, compte tenu du risque de toxicité très sévère. En cas d'absence d'alternative thérapeutique, le recours aux fluoropyrimidines ne peut être envisagé qu'à dose extrêmement réduite et sous surveillance très étroite. Dans ce cas, un suivi thérapeutique pharmacologique (dosage sanguin du médicament) est fortement recommandé ;
- **en cas d'uracilémie comprise entre 16 ng/ml et 150 ng/ml** (évocatrice d'un déficit partiel en DPD), et sur la base d'un dialogue entre le laboratoire et l'équipe médicale, la posologie initiale des fluoropyrimidines doit être adaptée en tenant compte du niveau d'uracilémie mesuré, en plus des autres facteurs de risque de toxicité déjà pris en compte (protocole de traitement, âge, état général du patient...). Un réajustement thérapeutique doit être envisagé dès le deuxième

¹ Molécule présente dans l'organisme, naturellement dégradée par la DPD, sa concentration est plus élevée en cas de déficit en DPD.

cycle de chimiothérapie en fonction de la tolérance au traitement et/ou du suivi thérapeutique pharmacologique s'il est disponible.

Quel que soit l'examen retenu, l'INCa et la HAS rappellent que la détection des déficits en DPD ne pourra prévenir qu'une partie des toxicités sévères ou létales des chimiothérapies puisque toutes celles liées aux fluoropyrimidines n'ont pas pour origine un déficit en DPD. Par ailleurs, les autres anticancéreux pouvant être utilisés en combinaison avec les fluoropyrimidines entraînent également des toxicités.

Ces recommandations sont susceptibles d'évoluer en fonction de la mise à disposition de nouvelles données jugées de niveau de preuve suffisant pour justifier une actualisation.

Contacts presse :

Institut national du cancer : Responsable des relations media - Lydia Dauzet – 01 41 10 14 44 – presseinca@institutcancer.fr

Haute Autorité de Santé : Chef du service de presse : Florence Gaudin / Gilles Djéyaramane
01 55 93 73 17 – contact.presse@has-sante.fr