

Propositions d'adaptations posologiques des
fluoropyrimidines selon le niveau d'uracilémie

Avis d'experts en réponse à la saisine de la DGS

Version du 29 mai 2026

PRÉAMBULE

Le présent avis d'experts décrit les propositions d'adaptations posologiques des fluoropyrimidines (5-FU et capécitabine) en cas de déficit partiel de la dihydropyrimidine déshydrogénase (DPD) évalué par une mesure de l'uracilémie avant l'initiation du traitement, selon les données scientifiques disponibles au moment de l'élaboration de l'expertise.

Méthodologie

Pour élaborer cette expertise, un groupe de travail pluridisciplinaire a été constitué par l'Institut national du cancer. La liste des organismes professionnels sollicités pour proposer des experts pour participer au groupe de travail est présentée à la fin de ce document.

Le groupe a travaillé sur la base d'une synthèse des données bibliographiques disponibles constituée à partir des RCP d'AMM des fluoropyrimidines, des recommandations et référentiels de bonnes pratiques cliniques de grands émetteurs (nationaux, européens et internationaux) publiés depuis 2021 qui décrivent les stratégies thérapeutiques des cancers concernés par l'expertise, des protocoles d'adaptations posologiques rassemblés par le RésOMÉDIT auprès d'établissements de santé et des publications identifiées par une recherche PubMed (*voir annexe 2*).

Une première réunion du groupe de travail a eu lieu le 11 mars 2026 en visioconférence suivie d'une seconde le 18 mars 2026, selon les mêmes modalités. Une relecture nationale a été organisée du 30 mars 2026 au 19 avril 2026.

Le présent avis d'experts a été rendu après une dernière réunion du groupe de travail qui s'est tenue le 5 mai 2026 en visioconférence, suivie d'une validation écrite des experts. L'avis rapporte les points de consensus entre experts.

La coordination du projet a été assurée par la Direction des recommandations et du médicament de l'Institut.

Point d'alerte : compte tenu des données disponibles très limitées pour répondre à la question des adaptations posologiques des fluoropyrimidines selon le niveau d'uracilémie, le présent avis d'experts devra faire l'objet d'une actualisation en fonction des nouvelles connaissances qui seront acquises et notamment celles apportées par l'essai clinique FUDOSE¹, en cours de recrutement au moment de l'élaboration de cette expertise.

Cette expertise sanitaire a été adoptée par décision du Président de l'Institut N°2025-39 du 01/06/2026 publiée au Registre des actes administratifs de l'Institut.

¹ Etude de phase 2 évaluant différentes stratégies d'ajustement de la dose de fluoropyrimidine en fonction du phénotype de la dihydropyrimidine déshydrogénase (DPD) chez des patients atteints de cancers gastro-intestinaux et présentant un déficit en DPD. 400 patients doivent être inclus pour une fin des inclusions prévue au 31/12/2026.

INTRODUCTION GÉNÉRALE

Dans les suites des conclusions de l'enquête nationale menée par le RésOMéDIT², réalisée à la demande de la DGS pour évaluer la mise en œuvre du dépistage obligatoire d'un déficit en DPD par le dosage de l'uracilémie avant toute initiation d'un traitement par 5-FU en établissements de santé, la **Direction générale de la santé (DGS) a saisi l'INCa et l'ANSM pour :**

- élaborer des recommandations nationales d'adaptation posologique du 5-FU selon le statut DPD défini par la mesure de l'uracilémie,
- définir les éventuelles situations d'urgence pour lesquelles l'initiation du traitement par 5-FU ne peut être différée par l'absence de résultat de l'uracilémie (voir annexe 1).

L'INCa et l'ANSM ont décidé d'intégrer également la capécitabine à l'expertise pour couvrir toutes les fluoropyrimidines.

L'enjeu est de définir les adaptations posologiques qui permettront de limiter les effets indésirables graves tout en assurant l'efficacité thérapeutique (risque de sous-exposition et de perte de chance/optimisation du traitement).

Médicaments concernés par l'expertise

Spécialités	Indications du RCP de l'AMM
FLUOROURACILE ACCORD 50 mg/ml, solution à diluer pour perfusion	- 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 œsophagiennes.
FLUOROURACILE PFIZER 50 mg/mL, solution à diluer pour perfusion	
XELODA 150 mg, comprimé pelliculé	- en traitement adjuvant du cancer du côlon de stade III (Stade C de Dukes) après résection ; - dans le traitement du cancer colorectal métastatique ; - en première ligne, dans le traitement du cancer gastrique avancé, en association à une chimiothérapie à base de sel de platine ; - en association avec le docétaxel est indiqué dans le traitement du cancer du sein localement avancé ou métastatique, après échec à une chimiothérapie cytotoxique. La chimiothérapie antérieure doit avoir comporté une anthracycline. - en monothérapie dans le traitement du cancer du sein localement avancé ou métastatique, après échec aux taxanes et à une chimiothérapie contenant une anthracycline ou lorsqu'une chimiothérapie par anthracycline n'est pas indiquée.
XELODA 500 mg, comprimé pelliculé	
CAPECITABINE ACCORD 150 mg, comprimé pelliculé	
CAPECITABINE ACCORD 500 mg, comprimé pelliculé	
CAPECITABINE BIOGARAN 150 mg, comprimé pelliculé	
CAPECITABINE BIOGARAN 500 mg, comprimé pelliculé	

² <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>

Voir aussi le site du RésOMéDIT : <https://www.resomedit.fr/>

CAPECITABINE EG 150 mg, comprimé pelliculé	
CAPECITABINE EG 500 mg, comprimé pelliculé	
CAPECITABINE SANDOZ 150 mg, comprimé pelliculé	
CAPECITABINE SANDOZ 500 mg, comprimé pelliculé	
CAPECITABINE TEVA 500 mg, comprimé pelliculé	
CAPECITABINE VIATRIS 150 mg, comprimé pelliculé	
CAPECITABINE VIATRIS 500 mg, comprimé pelliculé	
CAPECITABINE ZENTIVA K.S 150 mg, comprimé pelliculé	
CAPECITABINE ZENTIVA K.S 500 mg, comprimé pelliculé	

Les cancers concernés par l'expertise sont (voir détail des situations cliniques en annexe 3) :

- cancers digestifs,
- cancers ORL,
- néoplasies neuroendocrines,
- cancers urologiques,
- cancers du sein.

Environ 80 000 patients sont traités par fluoropyrimidines chaque année en France³.

Le détail des protocoles de chimiothérapie incluant une fluoropyrimidine est disponible notamment dans les référentiels régionaux de bonnes pratiques cliniques et dans la base de données OncoThériaque (au service de la Société Française de Pharmacie Oncologique (SFPO) et du Centre National Hospitalier d'Information sur le Médicament (CNHIM)).

³ Recherche de déficit en dihydropyrimidine déshydrogénase en vue de prévenir certaines toxicités sévères survenant sous traitement comportant des fluoropyrimidines. HAS-INCa- Décembre 2018- Actualisation septembre 2023

SOMMAIRE

PRÉAMBULE.....	2
INTRODUCTION GÉNÉRALE.....	3
SOMMAIRE	5
RAPPELS : EFFETS INDESIRABLES DES FLUOROPYRIMIDINES ET MODALITES DE RECHERCHE D'UN DEFICIT EN DPD ³	6
PROPOSITIONS D'ADAPTATIONS POSOLOGIQUES POUR LA CURE 1 DE FLUOROPYRIMIDINE SELON LE STATUT DPD DEFINI PAR URACILEMIE.....	9
ADAPTATION POSOLOGIQUE POUR LES CURES ULTERIEURES DE FLUOROPYRIMIDINE EN FONCTION DE LA TOLERANCE AU 1er CYCLE	12
SITUATIONS D'URGENCE CLINIQUE POUR LESQUELLES L'INITIATION DU TRAITEMENT PAR FLUOROPYRIMIDINE NE PEUT ETRE DIFFEREE PAR L'ABSENCE DE RESULTAT DE L'URACILEMIE	13
Groupe de travail et Coordination du projet.....	14
ANNEXE 1 – SAISINE DGS.....	18
.....	18
ANNEXE 2 : BIBLIOGRAPHIE	19
ANNEXE 3 : DETAIL DES CANCERS CONCERNES PAR UN TRAITEMENT PAR FLUOROPYRIMIDINE.....	29
ANNEXE 4: RECOMMANDATIONS INTERNATIONALES D'ADAPTATIONS POSOLOGIQUES BASEES SUR LES RESULTATS DU GENOTYPAGE <i>DPYD</i>	32

RAPPELS : EFFETS INDESIRABLES DES FLUOROPYRIMIDINES ET MODALITES DE RECHERCHE D'UN DEFICIT EN DPD³

Les chimiothérapies à base de fluoropyrimidines exposent certains patients à des effets indésirables, parfois graves. Représentés par le 5-fluorouracile (5-FU) et la capécitabine, prodrogue du 5-FU administrée par voie orale, ces médicaments peuvent induire des toxicités sévères, dont l'incidence est estimée aux alentours de 20-25 %, voire létales, avec une incidence mal connue, comprise entre 0,1 et 1 %. Certaines de ces toxicités sont liées à un déficit d'activité, qui peut être partiel ou complet, de la dihydropyrimidine déshydrogénase (DPD), enzyme ubiquitaire responsable de l'élimination de plus de 80 % des fluoropyrimidines³.

Le groupe de travail précise que les toxicités sévères précoces qui peuvent être prévenues sont les toxicités hématologiques et digestives⁴.

L'objectif de la recherche d'un déficit en DPD est de réduire le risque de toxicités sévères chez les patients concernés en leur proposant un ajustement de la posologie initiale des fluoropyrimidines, sans pour autant impacter l'efficacité du traitement, voire un traitement alternatif en cas de déficit complet³.

Néanmoins, indépendamment de l'approche utilisée, toutes les toxicités sévères, parfois létales, ne peuvent être évitées *via* un examen systématique de l'activité fonctionnelle de l'enzyme DPD compte tenu du fait que :

- les déficits en DPD n'expliquent qu'une partie des effets indésirables liés aux fluoropyrimidines;
- les toxicités apparaissant dans le cadre d'une combinaison de traitements cytotoxiques intégrant une fluoropyrimidine ne peuvent toutes être attribuées spécifiquement à cette molécule³.

Le RCP répertorie les interactions médicamenteuses, l'ensemble des effets indésirables identifiés dans les essais cliniques ou en post-AMM et les règles de bon usage des médicaments. Les professionnels de santé doivent s'y référer pour tout renseignement spécifique sur un médicament donné. Ces documents sont disponibles dans la base de données publique des médicaments⁵ ou sur le site de l'EMA (Agence européenne des médicaments)⁶.

La liste des interactions médicamenteuses des classes thérapeutiques citées dans le référentiel peut être consultée sur le Thésaurus des interactions médicamenteuses de l'ANSM⁷.

En cas d'effet indésirable, d'erreur médicamenteuse ou de mésusage d'un médicament, il est nécessaire de réaliser une déclaration auprès du centre régional de pharmacovigilance (CRPV) de compétence géographique. Les patients peuvent déclarer eux-mêmes un effet indésirable auprès de

⁴ Le groupe de travail rappelle que l'expertise qui a abouti aux recommandations pour la réalisation systématique du test de recherche d'un déficit en DPD par uracilémie, avant toute initiation d'un traitement par fluoropyrimidine avait pour contexte la limitation de la survenue des toxicités de grade IV et V.

⁵ La base de données publique des médicaments est consultable sur le site du ministère des Solidarités et de la Santé :

<http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/>

⁶ <https://www.ema.europa.eu/en/medicines>

⁷ Le thésaurus des interactions médicamenteuses de l'ANSM est consultable au lien suivant :

<https://ansm.sante.fr/documents/referance/thesaurus-des-interactions-medicamenteuses-1>

l'ANSM (<https://ansm.sante.fr/> ; rubrique « Vos démarches > Patient > Faire un signalement ») ou bien sur le site du Ministère de la santé et de la prévention (<https://sante.gouv.fr/soins-et-maladies/signalement-sante-gouv-fr/>).

Un antidote aux intoxications aux fluoropyrimidines, l'uridine triacétate, est disponible en Europe en accès compassionnel. Il doit être administré au plus tard 96 heures après l'intoxication⁸.

Un outil de prédiction de la survenue de toxicités lors d'un traitement par fluoropyrimidine a été développé dans les suites des travaux des projets FUSAFE 1⁹ et 2¹⁰ (<https://fluoropyrimidine-toxicity-predictor.gustaveroussy.fr/>). Basé sur des caractéristiques cliniques et génétiques propres à un individu, ce calculateur devrait être amélioré dans un proche avenir en prenant en considération les valeurs d'uracilémie.

Depuis 2019, en France, le dépistage d'un déficit en Dihydro Pyrimidine Déshydrogénase (DPD) est obligatoire avant l'initiation d'un traitement à base de 5-FU ou de capécitabine³.

Ce dépistage doit être effectué par un dosage de l'uracilémie par prise de sang, méthode de phénotypage³.

Une valeur d'uracilémie ≥ 150 ng/ml est considérée comme évocatrice d'un déficit complet en DPD associé à un risque de toxicité très sévère aux fluoropyrimidines. Le traitement par fluoropyrimidines est alors contre-indiqué. 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.

Une valeur d'uracilémie ≥ 16 ng/ml et < 150 ng/ml est considérée comme évocatrice d'un déficit partiel en DPD associé à un risque accru de toxicité aux fluoropyrimidines. Sur la base d'un dialogue clinicobiologique, la posologie initiale des fluoropyrimidines doit être adaptée en fonction du niveau d'uracilémie mesuré, du protocole de chimiothérapie envisagé et des critères physiopathologiques du patient. Un réajustement thérapeutique doit être envisagé dès le deuxième cycle de chimiothérapie en fonction de la tolérance au traitement et/ou d'un suivi thérapeutique pharmacologique s'il est disponible³.

La mesure d'uracilémie étant une variable continue, le seuil établi à 150 ng/ml constitue un point de repère. Il est ainsi impératif d'être particulièrement vigilant vis-à-vis des patients dont la mesure d'uracilémie est supérieure à la normale, ce d'autant plus lorsque cette mesure est particulièrement élevée bien qu'inférieure à 150 ng/ml³.

⁸ <https://ansm.sante.fr/tableau-acces-derogatoire/vistogard#> Commande en urgence : SERB Tel/contact 24h/24 et 7j/7 [03 20 00 73 03 20 00](tel:032007303).

⁹ Le Teuff G et al. Dihydropyrimidine dehydrogenase gene variants for predicting grade 4-5 fluoropyrimidine-induced toxicity: FUSAFE individual patient data meta-analysis. Br J Cancer. 2024 Mar;130(5):808-818. PMID: 38225422

¹⁰ Boige V et al. A predictive model for life-threatening fluoropyrimidine toxicity based on DPYD sequencing in colorectal cancer. J Natl Cancer Inst. 2026 Apr 1;118(4):699-710. PMID: 41386266

Si la mesure de l'uracilémie apparaît techniquement fiable et pouvant être standardisée à court terme, certaines conditions pré-analytiques doivent néanmoins impérativement être respectées pour garantir la fiabilité des résultats :

- utilisation de tubes sans gel séparateur et avec anticoagulant pour réaliser le prélèvement (restriction des horaires de prélèvement non impérative) ;
- délai entre prélèvement et centrifugation de 1h si le prélèvement est conservé à température ambiante et de 4h s'il est placé à + 4°C ;
- centrifugation de préférence à + 4°C puis congélation immédiate du plasma obtenu ;
- transport devant respecter la chaîne du froid.

Le non-respect de ces conditions doit conduire à un rendu de non-conformité porté à la connaissance du clinicien dans les meilleurs délais afin qu'un nouveau prélèvement puisse être acheminé au laboratoire rapidement.

Le délai de rendu de résultats, de la prescription du test à la réception du résultat par le clinicien, doit être idéalement de sept jours, et impérativement de dix jours au maximum, pour ne pas induire un risque de retard au lancement du traitement³.

PROPOSITIONS D'ADAPTATIONS POSOLOGIQUES POUR LA CURE 1 DE FLUOROPYRIMIDINE SELON LE STATUT DPD DEFINI PAR URACILEMIE

Le groupe d'experts rappelle :

- que les recommandations de bonnes pratiques cliniques ne permettent pas d'envisager l'ensemble des situations cliniques et ne peuvent se substituer au jugement et à la responsabilité du médecin vis-à-vis de son patient, alimentés par les avis de la réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) ;
- que les professionnels de santé doivent se référer au RCP de la fluoropyrimidine prescrite qui répertorie les interactions médicamenteuses, la pharmacocinétique, l'ensemble des effets indésirables identifiés dans les essais cliniques ou en post-AMM et les règles de bon usage du médicament ;
- **que le dépistage d'un déficit en DPD par mesure de l'uracilémie est obligatoire avant l'initiation d'un traitement à base de 5-FU ou de capécitabine³ ;**
- que la mesure d'uracilémie étant une variable continue, la diminution de posologie devra être d'autant plus importante que l'uracilémie est élevée ;
- **que toute décision d'adaptation de la posologie de la fluoropyrimidine doit se faire sur la base d'un dialogue clinicobiologique en fonction de la forme galénique de la fluoropyrimidine, des critères physiopathologiques du patient, du niveau d'uracilémie mesuré et du protocole de chimiothérapie sélectionné, dont la dose d'exposition envisagée à la fluoropyrimidine, ainsi que des autres traitements associés ;**
- qu'il convient d'interpréter avec précaution les uracilémies mesurées chez les patients avec une insuffisance rénale car la concentration en uracile peut être augmentée quand le DFG est inférieur à 60 ml/min sans que la conséquence sur l'activité DPD ou la tolérance aux fluoropyrimidines ne soit connue à ce jour ;
- qu'il existe des conditions qui favorisent des résultats « faux-positifs » pour la mesure de l'uracilémie, notamment un syndrome de lyse tumorale, une cytolyse hépatique, le non-respect des conditions pré-analytiques dont le délai de centrifugation et de congélation après prélèvement.

Par ailleurs, selon le groupe d'experts une analyse du gène *DPYD* peut être proposée en deuxième intention et en préthérapeutique chez les patients présentant un phénotype anormal ($U > 16$ ng/mL, rapport UH_2/U abaissé par rapport au seuil de référence du laboratoire réalisant l'analyse) ou selon le contexte clinique (ex : insuffisance rénale). Des ajustements posologiques basés sur les recommandations internationales du CPIC peuvent également aider à la personnalisation de la prise en charge thérapeutique du patient¹¹ (voir annexe 4).

¹¹ La saisine de la DGS ne portant pas sur la question de la place du génotypage pour la recherche d'un déficit en DPD avant l'initiation d'un traitement par fluoropyrimidine, ce sujet n'a pas fait l'objet d'une recherche bibliographique dans le cadre de la présente expertise. Cependant, dans l'attente d'une mise à jour de l'expertise « *Recherche de déficit en dihydropyrimidine déshydrogénase en vue de prévenir certaines toxicités sévères survenant sous traitement comportant des fluoropyrimidines*. HAS-INCa- Décembre 2018- Actualisation septembre 2023 » sur la base des nouvelles publications intervenues dans l'intervalle, dont une expertise à paraître de la HAS sur le séquençage à haut débit ciblé des panels de gènes en pharmacogénétique des traitements des tumeurs malignes solides, intégrant *DPYD*, le groupe d'experts a souhaité apporter ces informations.

Selon les données disponibles dans la littérature, le mode d'adaptation posologique proposé dans la présente expertise est basé sur des seuils et non sur un modèle continu. Ce système sera réévalué en fonction des nouvelles données disponibles dont celles issues de l'essai FUDOSE.

PROPOSITIONS D'ADAPTATIONS POSOLOGIQUES POUR LA CURE 1 DE FLUOROPYRIMIDINE SELON LE STATUT DPD DEFINI PAR L'URACILEMIE (U), QUEL QUE SOIT LE CANCER S'appliquent aux doses standards de fluoropyrimidines soit généralement 2400 mg/m² pour le 5-FU et 1000 ou 1250 mg/m²/12h pour la capécitabine. Dans le cas de protocoles avec des doses de fluoropyrimidines inférieures aux doses standards, la réduction de dose pour la cure 1 peut être moindre.	
SEUILS D'URACILEMIE	PROPOSITIONS D'ADAPTATIONS POSOLOGIQUES
U entre 16 et 20 ng/mL	Résultat proche du seuil évocateur d'un déficit partiel en DPD. L'enjeu est de ne pas réaliser une réduction trop importante pour ne pas perdre en efficacité. L'adaptation posologique doit également se baser sur le dialogue clinicobiologique¹² et l'évaluation des facteurs pouvant influencer l'interprétation de la valeur de l'uracilémie (dont les fonctions rénale et hépatique). <u>Si une adaptation posologique est envisagée :</u> - non-recours au bolus pour le 5-FU, - et/ou réduction de la dose totale standard de 20% au maximum (5-Fu et capécitabine).
U entre 20 et 50 ng/mL	Résultat en faveur d'un déficit partiel en DPD. L'adaptation posologique doit également se baser sur le dialogue clinicobiologique¹⁰ et l'évaluation des facteurs pouvant influencer l'interprétation de la valeur de l'uracilémie (dont les fonctions rénale et hépatique). <u>Non-recours au bolus pour le 5-FU et réduction d'au moins 25 % de la dose standard.</u>
U entre 50 et 100 ng/mL	Résultat en faveur d'un déficit partiel en DPD. L'adaptation posologique doit également se baser sur le dialogue clinicobiologique¹⁰ et l'évaluation des facteurs pouvant influencer l'interprétation de la valeur de l'uracilémie (dont les fonction rénale et hépatique). <u>Non-recours au bolus pour le 5-FU et réduction d'au moins 50% de la dose standard.</u>
U entre 100 et 150 ng/mL	Résultat en faveur d'un déficit profond en DPD. L'adaptation posologique doit également se baser sur le dialogue clinicobiologique¹⁰, la balance bénéfice/risque pour le patient et l'évaluation des facteurs pouvant influencer l'interprétation de la valeur de l'uracilémie (dont les fonctions rénale et hépatique). <u>Non-recours au bolus pour le 5-FU et réduction d'au moins 75% de la dose standard OU envisager une alternative à la fluoropyrimidine.</u>

¹² Certains laboratoires peuvent également se référer au rapport UH2/U et/ou au génotypage DPYD.

Cas des patients avec une U <16 ng/mL avant l'initiation du traitement et présentant une toxicité sévère lors de la cure 1 : pour définir l'adaptation posologique pour la cure 2, le groupe d'experts propose de s'appuyer sur le rapport UH2/U s'il est disponible (selon les valeurs de référence définies par le laboratoire ayant effectué l'analyse) et/ ou sur un génotypage *DPYD*.

ADAPTATION POSOLOGIQUE POUR LES CURES ULTERIEURES DE FLUOROPYRIMIDINE EN FONCTION DE LA TOLERANCE AU 1er CYCLE

En cas de réduction de dose lors du 1^{er} cycle, la posologie de la fluoropyrimidine doit être ré-évaluée aux cures ultérieures pour ne pas entraîner de perte d'efficacité, en fonction de la tolérance clinique du patient et, si ces informations sont disponibles, des résultats de génotypage *DPYD* et de dosage du 5-FU¹³.

L'augmentation de dose peut se faire par paliers successifs.

Le suivi thérapeutique pharmacologique (STP) du 5-FU

Le groupe de travail indique l'utilité du STP, outil de mesure de l'exposition du patient au 5-FU, qui permet de limiter les toxicités et ré-augmenter les doses après une initiation de traitement à dose réduite. Aujourd'hui, compte-tenu des contraintes pré-analytiques (centrifugation dans les 30 minutes ou ajout d'un stabilisateur) et techniques (nécessite l'utilisation de pompes à débit constant), peu d'oncologues ont recours à ce dosage.

Le GPCO (Groupe de pharmacologie clinique oncologique)¹⁴ et la SFPT (Société française de pharmacologie et de thérapeutique)¹⁵ mettent à disposition des annuaires recensant les laboratoires qui proposent cette offre analytique.

La SFPT et le GPCO ainsi que l'IATDMCT (International Association of Therapeutic Drug Monitoring and Clinical Toxicology) ont également publié des recommandations d'adaptations posologiques en fonction des résultats du STP^{16 17}.

¹³ La capécitabine n'est pas concernée par ce dernier point.

¹⁴ <https://www.unicancer.fr/fr/les-groupes-d-experts/le-groupe-de-pharmacologie-clinique-oncologique/annuaire-gpco-dosage-danticancereux/>

¹⁵ <https://sfpt-fr.org/catalogue-des-analyses>

¹⁶ Florian Lemaitre, Françoise Goirand, Manon Launay, Etienne Chatelut, Jean-Christophe Boyer, et al. Suivi thérapeutique du 5-fluorouracile : mise au point et recommandations du groupe STP-PT de la SFPT et du GPCO-Unicancer. Bulletin du Cancer, 2018, 105 (9), pp.790-803. 10.1016/j.bulcan.2018.06.008 hal-01862281

¹⁷ Beumer JH, Chu E, Allegra C, Tanigawara Y, Milano G, Diasio R, Kim TW, Mathijssen RH, Zhang L, Arnold D, Muneoka K, Boku N, Joerger M. Therapeutic Drug Monitoring in Oncology: International Association of Therapeutic Drug Monitoring and Clinical Toxicology Recommendations for 5-Fluorouracil Therapy. Clin Pharmacol Ther. 2019 Mar;105(3):598-613. doi: 10.1002/cpt.1124. Epub 2018 Sep 11. PMID: 29923599; PMCID: PMC6309286.

SITUATIONS D'URGENCE CLINIQUE POUR LESQUELLES L'INITIATION DU TRAITEMENT PAR FLUOROPYRIMIDINE NE PEUT ETRE DIFFEREE PAR L'ABSENCE DE RESULTAT DE L'URACILEMIE

Le groupe d'experts n'a identifié aucune situation clinique urgente nécessitant l'initiation du traitement par fluoropyrimidine en l'absence des résultats de l'uracilémie. Si le résultat du test n'est pas disponible, la cure doit être décalée.

Pour rappel, le délai de rendu des résultats, de la prescription du test à la réception des résultats par le clinicien, doit être idéalement de sept jours, et impérativement de dix jours au maximum, pour ne pas induire un risque de retard au lancement du traitement³.

En cas de mise en jeu du pronostic vital nécessitant l'initiation rapide d'un traitement par fluoropyrimidine, et en l'absence des résultats de l'uracilémie, le recours à ce traitement ainsi que sa posologie doivent faire l'objet d'une discussion pluridisciplinaire, au cas par cas.

Groupe de travail et Coordination du projet

ORGANISMES PROFESSIONNELS SOLLICITÉS AYANT PROPOSÉ DES EXPERTS CONVIÉS A TITRE INDIVIDUEL DANS LE GROUPE DE TRAVAIL

Association française d'urologie (AFU)
Fédération française de cancérologie digestive (FFCD)
Groupe de pharmacologie clinique oncologique (GPCO)
Groupe d'étude des tumeurs endocrines (GTE)
Réseau national de prise en charge des tumeurs rares du péritoine (RENAPE)
Réseau francophone de pharmacogénétique (RNPGx)
Société française du cancer (SFC)
Société française de pharmacie clinique (SFPC)
Société française de pharmacie oncologique (SFPO)
Société française de pharmacologie et de thérapeutique (SFPT)
Société Française de Sénologie et de Pathologie mammaire (SFSPM)

GROUPE DE TRAVAIL

Dr AZOUZA Wakil, Pharmacien, Hôpital Privé Arnault Tzanck, Mougins
Dr BELHADJ Sara, Pharmacien, GHI Le Raincy Montfermeil
Dr BENDERRA Marc-Antoine, Oncologue médical sénologie, APHP - Hôpital Tenon, APHP, Paris
Dr BORCOMAN Edith, Oncologue médicale ORL, Institut Curie, Paris
Dr BOYER Jean-Christophe, Pharmaco-toxicologue, CHU Carémeau, Nîmes
Dr CHEVRIER Régine, Pharmacien, centre Jean Perrin, Clermont Ferrand
Dr CHOUCHANA Laurent, Pharmacologue, Centre régional de pharmacovigilance, Hôpital Cochin, APHP, Paris
Pr CICCOLINI Joseph, Pharmacien, CHU La Timone, APHM, Marseille
Pr CURTIT Elsa, Oncologue médicale, sénologie, CHRU de Besançon Franche-Comté, Besançon
Pr DALENC Florence, Oncologue médicale sénologie, IUCT - Oncopole Claudius Régaud, Toulouse
Dr GOIRAND Françoise, Pharmacologue biologiste, CHU Dijon
Dr GUITTON Jérôme, Pharmaco-toxicologue, Hospices civils, Lyon
Dr HAUTEFEUILLE Vincent, Hépatogastroentérologue, CHU Amiens
Dr HENNART Benjamin, Biologiste, CHU Lille
Dr HEUDEL Pierre Etienne, Oncologue médical sénologie, Centre Léon Bérard, Lyon
Pr LORIOT Marie-Anne, Biochimiste et biologiste moléculaire, HEGP, APHP, Paris
Dr LAUNAY Manon, Pharmacien pharmacologue, Institut Curie, Saint Cloud
Dr LEON Priscilla, Chirurgien urologue, Clinique Croix du Sud, Toulouse
Dr MULLER Marie, Oncologue digestif, CHRU Nancy, Site BRABOIS
Dr MUREZ Thibault, Urologue, CHU Montpellier
Dr POURROY Bertrand, Pharmacien, CHU Timones, APHM, Marseille
Dr ROQUIN Guillaume, Hépatogastroentérologue, CHU Angers
Dr SINGH Simrandeep, Pharmacien, Hôpital Avicenne, APHP, Bobigny
Dr STREICHER Caroline, Pharmacien, CH Brive La Gaillarde
Dr TASSIN DE NONNEVILLE Alexandre, Oncologue médical sénologie, Institut Paoli-Calmettes, Marseille
Dr THOMAS Fabienne, Pharmacien biologiste, IUCT - Oncopole Claudius Régaud, Toulouse
Pr VERSTUYFT Céline, Pharmacologue, CHU Bicêtre, APHP, Le Kremlin Bicêtre

Chaque expert a participé *intuitu personae* et ne représentait pas son organisme d'appartenance. L'Institut a sélectionné les experts en s'appuyant notamment sur l'analyse de leurs *curriculum vitae*, de leurs productions scientifiques, de leurs déclarations d'intérêts (DPI) et, le cas échéant, des informations les concernant disponibles dans la base Transparence - Santé¹⁸.

Des experts ont déclaré des liens d'intérêts avec une ou plusieurs des 9 industries de santé membres fondateurs de l'association FIAC¹⁹.

Au regard des points traités dans l'expertise, pour chaque membre du groupe de travail, préalablement à leur nomination et tout au long des travaux, l'Institut a considéré que les liens d'intérêts déclarés et les informations de la base Transparence - Santé ne faisaient pas obstacle à sa participation aux travaux de la présente expertise.

Les DPI des membres du groupe de travail sont consultables sur le site unique DPI-SANTÉ²⁰.

REPRÉSENTANTS INSTITUTIONNELS DU GROUPE DE TRAVAIL

Dr BONNEFOUS Monique, Pharmacien, Omédit Occitanie

Dr CARPENTIER Isabelle, Pharmacien, Omédit Hauts de France

Dr CHOPARD Virginie, Pharmacien, Omédit Grand-Est

Dr LE DEROFF-POUPEAU Céline, Pharmacien, Omédit Bretagne

COORDINATION DU PROJET POUR L'INSTITUT NATIONAL DU CANCER

DUPERRAY Marianne, Directrice, Direction des recommandations et du médicament

REPRÉSENTANTS L'ANSM

Dr ILLOUZ Jérémie, Evalueur vigilance oncologie solide, ANSM (*participation jusqu'au 30.03.2026*)

Dr NAISSANT Gwladys, Cheffe du pôle oncologie solide, Direction Médicale Médicaments 1, Pôle 1, ANSM (*participation à partir du 31.03.2026*)

RELECTURE NATIONALE

Sur 91 relecteurs, 3 ont souhaité ne pas être cités.

Pr **BADIC Bogdan**, chirurgien viscéral et digestif, CHU Brest

Dr **BAULER Stéphanie**, pharmacien hospitalier, Médipôle, Lyon Villeurbanne

Dr **BAY Mathieu**, pharmacien hospitalier, CHU La Milétrie, Poitiers

Dr **BEGUINOT Marie**, oncologue médical, Hospices Civils de Lyon

Dr **BELLAR CHARIDINE Nadoua**, oncologue médical, Perceval, Paris

Dr **BELLESOEUR Audrey**, oncologue médical, Institut Curie Paris

Pr **BOUCHÉ Olivier**, hépato-gastro-entérologue, CHU Robert Debré, Paris

Dr **BREGLIANO Anne**, pharmacien hospitalier, Maison de santé Protestante de Bagatelle, Talence

M. **BRUNORI Roger**, patient ou proche, Association AV5FU

Dr **BURLET Steven**, pharmacien hospitalier, CH François Mitterrand, Dijon

¹⁸ La base de données publique Transparence – Santé rend accessible les informations concernant les conventions, les rémunérations et les avantages liant les entreprises et les acteurs du secteur de la santé :

<https://www.transparence.sante.gouv.fr/pages/accueil/>

¹⁹ <https://www.cancer.fr/l-institut-national-du-cancer/s-engager-a-nos-cotes/filiere-intelligence-artificielle-et-cancers>

²⁰ <https://dpi.sante.gouv.fr/dpi-public-webapp/app/consultation/accueil>

Dr **CALLON** Sidonie, oncologue médical, Institut Godinot, Reims

Dr **CARNOT** Aurélien, oncologue médical, Centre Oscar Lambret, Lille

Dr **CATTAN** Stéphane, oncologue médical, CHU Lille

Pr **COHEN** Romain, oncologue médical, Hôpital Saint-Antoine, Paris

Dr **CORMIER** Nicolas, pharmacien hospitalier, CHU Nantes

Dr **CORREARD** Florian, pharmacien hospitalier, CHU Timone, AP-HM Marseille

Dr **DALIFARD** Benoît, pharmacien hospitalier, GH La Rochelle Re Aunis

Dr **DARRAS** Claire, pharmacien hospitalier, CH de Jonzac

Dr **DETREE** Jordan, pharmacien hospitalier, CH Jacques Monod, Flers

Dr **DORY** Anne, pharmacien hospitalier, Hôpitaux universitaires de Strasbourg

Dr **ETIENNE-GRIMALDI** Marie-Christine, pharmacologue, Centre Antoine Lacassagne, Nice

Dr **FILLATRE** Rémi, oncologue médical, CHU Clermont-Ferrand - site Gabriel Montpied

Dr **FONDRINIER** Éric, médecin coordonnateur de réseau, CH Aurillac

Dr **FORESTIER** Julien, hépato-gastro-entérologue, Hospices Civils de Lyon

Dr **GARDON** Bénédicte, pharmacien hospitalier, Médipôle, Lyon Villeurbanne

Dr **GOUJON** Annabelle, urologue, Hôpital Saint Louis, APHP Paris

Dr **GOULLEY** Damien, pharmacien hospitalier, CHU Dijon

Dr **GRADOS** Lucien, hépato-gastro-entérologue, CHU Reims

Dr **GRANGER** Victoire, hépato-gastro-entérologue, CHUGA Grenoble

Mme **GROYER** Émilie, patiente ou proche, Association Rose Up

Dr **GUILHAUMOU** Romain, pharmacologue, APHM CHU La Timone Marseille

Dr **HEINSCHILD** Vincent, hépato-gastro-entérologue, Nouvelle clinique de Bordeaux-Tondu

Dr **HOSNI** Amor, pharmacien hospitalier, Polyclinique du Val de Loire, Nevers

Pr **JOST** Jeremy, Pharmacien hospitalier, CHU Limoges

Dr **LABROSSE** Hélène, pharmacien hospitalier, Centre Léon Bérard, Lyon

Dr **LAFAY-CHEBASSIER** Claire, pharmacologue, CHU Poitiers

Dr **LAM** You-Heng, hépato-gastro-entérologue, CH Côte de Lumière, Les Sables d'Olonne

Dr **LANCRY LECOMTE** Laurence, oncologue médical, UMG GHM, Institut Daniel Hollard, Grenoble

Dr **LE BOURDONNEC** Scott, pharmacien hospitalier, CHI Mont de Marsan

Dr **LECOUTRE** Arthur, pharmacien hospitalier, CHU Lille

Dr **LEFEBVRE** Gautier, oncologue médical, Centre Oscar Lambret, Lille

Dr **LEFEUVRE** Sandrine, toxicologue, CHU Poitiers

Dr **LEGOUFFE** Éric, oncologue médical, ONCOGARD - Institut de Cancérologie du Gard, Nîmes

Dr **LESTANG** Clara, pharmacien hospitalier, CH Angoulême

Dr **LEVEN** Cyril, pharmacologue, CHU Brest

Dr **MAILLAN** Gaelle, pharmacien hospitalier, CHU Dupuytren, Limoges

Dr **MARON** Alix, pharmacien hospitalier, CHU Bordeaux

Mme **MAROS** Caroline, patiente ou proche, Association CORASSO

Dr **MEDIONI** Jacques, oncologue médical, Hôpital Européen Pitié-Salpêtrière, Paris

Dr **MEUNIER** Jérôme, oncologue médical, CH mémorial de Saint Lo et CHU de Caen

Dr **MOINARD-BUTOT** Fabien, oncologue médical, CHU Strasbourg

Dr **MSIKA** Olivier, hépato-gastro-entérologue, Hôpital Saint Joseph, Marseille

Dr **ORSINI** Charlotte, pharmacien hospitalier, CHU Rouen

Pr **PACI** Angelo, pharmacologue, Gustave Roussy, Villejuif
 Dr **PERKINS** Geraldine, hépato-gastro-entérologue, CHU Pontchaillou Rennes
 Dr **PERNOT** Corinne, pharmacien hospitalier, CHU Dijon
 Pr **PICARD** Nicolas, pharmacologue, CHU de Limoges
 Mme **PIOT DE VILLARS** Eléonore, patiente ou proche, Ligue contre le cancer
 Dr **PISTRE** Pauline, pharmacien hospitalier, CHU Dijon
 Dr **PRADERA** Mickael, pharmacien hospitalier, Polyclinique de Limoges
 Dr **PRIEUX-KLOTZ** Caroline, hépato-gastro-entérologue, Hôpital d'instruction des armées Sainte Anne, Toulon
 Dr **PROVITOLO** Vincent, pharmacien hospitalier, Hôpital Saint Joseph, Marseille
 Dr **QUARANTA** Sylvie, pharmacologue, CHU Timone, AP-HM Marseille
 Dr **RANCHON** Florence, pharmacien hospitalier, Hospices Civils de Lyon
 Dr **RANDRIAN** Violaine, hépato-gastro-entérologue, CHU Poitiers
 Dr **RANNOU** Marianne, pharmacien hospitalier, CH de Valence
 M. **RIVOIRE** Alain, patient ou proche, Président Association AV5FU
 Dr **ROYER** Bernard, pharmacologue, CHU Minjoz Besançon
 Dr **SARABI** Matthieu, hépato-gastro-entérologue, Médipôle Lyon Villeurbanne
 Dr **SASSIER** Marion, pharmacologue, CHU Caen
 Pr **SCHMITT** Antonin, pharmacien hospitalier, Centre Georges François Leclerc, Dijon
 Dr **SLIMANO** Florian, pharmacien hospitalier, CHU Reims
 Dr **SONDAG** Marion, hépato-gastro-entérologue, GHRMSA Hôpital Emile Muller, Mulhouse
 Dr **SPAETH** Dominique, oncologue médical, CH de Bastia
 Dr **STOUVENOT** Morgane, hépato-gastro-entérologue, CHU Besançon
 Dr **TEYSSONNEAU** Diego, oncologue médical, Institut Bergonié Bordeaux
 Dr **THERET** Pierrick, gynécologue obstétricien, CHU Amiens et CH Saint-Quentin
 M. **TISSIER** Paul, patient ou proche, Ligue contre le cancer
 Dr **TREVIS** Sophie, pharmacien hospitalier, CHU Clermont-Ferrand
 Dr **TRON** Camille, pharmacologue, CHU Rennes
 Dr **TRUET** Stéphanie, pharmacien hospitalier, CH Aunay-Bayeux
 Dr **TURPIN** Anthony, oncologue médical, CHU Lille
 Pr **VASSE** Marc, pharmacien biologiste, Hôpital Foch, Suresnes
 Pr **WALTER** Thomas, hépato-gastro-entérologue, Hospices civils de Lyon
 Dr **WINCKEL** Salomé, pharmacien hospitalier, CH Valenciennes
 Pr **ZAANAN** Aziz, hépato-gastro-entérologue, Hôpital Européen Pompidou, Paris
 Dr **ZERBIT** Jérémie, pharmacien hospitalier, HAD AP-HP
 Dr **ZOGO** Arsène, pharmacien hospitalier, HAD AP-HP

ANNEXE 1 – SAISINE DGS

LE DIRECTEUR GÉNÉRAL DE LA SANTÉ

Paris, le 22/08/2025

Nos réf. : D-25-017220.

Madame la Directrice générale de l'ANSM,
Monsieur le directeur général de l'INCa

La réalisation d'un dosage de l'uracilémie avant la prescription et la délivrance de fluoropyrimidines (fluorouracile et capécitabine) est une obligation réglementaire qui s'applique depuis 2019 aux médecins et aux pharmaciens hospitaliers et libéraux.

Le résultat de ce dosage sanguin vise à assurer le bon usage de ces médicaments afin de garantir une prise en charge sécurisée des patients.

En l'absence de donnée sur le respect de cette obligation, la DGS et la DGOS ont sollicité le RESOMEDIT pour faire un état des lieux de la place de l'uracilémie dans le cadre d'un traitement par SFU dans les établissements de santé disposant d'une activité de cancérologie.

Les résultats de cette enquête nationale montrent un fort taux de participation des établissements sollicités ce qui marque l'intérêt des professionnels sur ce sujet et permet d'exposer des résultats représentatifs des pratiques professionnelles.

Si l'obligation réglementaire est prise en compte dans la plupart des cas par les professionnels de santé, certains axes d'amélioration ont été identifiés par le RESOMEDIT à partir des retours terrains.

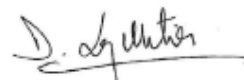
La DGS sollicite l'Institut National du Cancer (INCa) et l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) pour expertiser ces deux sujets :

1. La définition des situations d'urgence clinique justifiant l'initiation d'un traitement par fluoropyrimidines sans résultat préalable d'uracilémie ;
2. L'élaboration de recommandations nationales sur l'adaptation posologique en fonction du statut en DPD.

L'INCa, en tant qu'acteur central de la stratégie nationale de lutte contre le cancer, est chargé de produire des référentiels de bonnes pratiques et de coordonner les expertises scientifiques en oncologie. L'ANSM, pour sa part, assure la sécurité des médicaments et encadre leurs conditions d'utilisation, y compris en contexte d'urgence ou de risque identifié. La collaboration de vos institutions permettra d'assurer une expertise rigoureuse, sécurisée et adaptée aux enjeux cliniques et thérapeutiques.

Je vous remercie de bien vouloir me faire part de votre analyse sur ces deux points et de m'indiquer les actions que vous prévoyez pour faciliter le bon usage des fluoropyrimidines afin de favoriser une prise en charge sécurisée des patients. Le lancement de vos actions et la date de remise des résultats estimée à mi-2026, pourront être communiqués lors de la publication des résultats de l'enquête nationale programmée pour fin septembre 2025.

Je vous prie d'agréer, Madame la Directrice générale et Monsieur le Directeur général, l'expression de ma considération distinguée.



Pr Didier LEPELLETIER

Directeur général de la Santé

14 avenue Duquesne – 75350 Paris 07 8P
Tél. 01 40 56 60 00

Le traitement de vos données est nécessaire à la gestion de votre demande et entre dans le cadre des missions confiées aux ministères sociaux.
Conformément au règlement général sur la protection des données (RGPD), vous pouvez exercer vos droits à l'adresse dgs-rpd@sante.gouv.fr ou par voie postale.
Pour en savoir plus : <https://sante.gouv.fr/ministere/actualites/les-sensibilites-et-coutils>

ANNEXE 2 : BIBLIOGRAPHIE

LISTE DES RECOMMANDATIONS ET REFERENTIELS DE BONNES PRATIQUES CLINIQUES PAR CANCER VERIFIEES

Entre le 12 et le 14.01.2026, les documents listés ci-dessous ont été passés en revue avec une recherche par les mots-clés suivants :

- adaptation, réduction, ajustement, monitoring, suivi thérapeutique pharmacologique, dosage, dosing, DPD, fluoropyrimidine, fluorouracile, 5FU, capécitabine ;
- adaptation, reduction, adjustment, monitoring, dosage, dosing, fluoropyrimidin, capecitabine, 5FU, fluorouracil, *DPYD*.

Aucune information répondant directe à la question « quelle adaptation posologique appliquer en fonction du seuil de déficit en DPD » n'a été retrouvée dans les 71 référentiels et recommandations de bonnes pratiques consultés pour les 18 cancers/situations cliniques concernés. Au mieux, sont reprises les recommandations HAS-INCa 2018 fixant les seuils d'uracilémie et le caractère complet ou partiel du déficit associé à une contre-indication ou à une adaptation posologique lors de la première cure.

Il est à noter que certains de ces textes ne mentionnent pas l'obligation de recherche systématique d'un déficit en DPD avant l'initiation d'un traitement par fluoropyrimidines.

ADENOCARCINOMES DIGESTIFS		
ADENOCARCINOMES DE L'ŒSOPHAGE ET DE LA JONCTION OESOGASTRIQUE	ONCOLOGIK (Bourgogne Franche Comté et Grand Est)_ 27.1.2022 https://oncologik.fr/referentiels/dsrc/adenocarcinome-de-l-oesophage-et-de-la-jonction-oesogastrique	
	TNCD – Chap 1 Cancer de l'œsophage et de la jonction oesogastrique 07.07.2023 https://www.snfge.org/tncd/cancer-loesophage-jonction-oesogastrique	
	ESMO Oesophageal cancer – 29.07.2022 https://www.annalsofoncology.org/action/showPdf?pii=S0923-7534(2020)1850-6	
	ESMO Clinical Practice Guideline interim update on the treatment of locally advanced oesophageal and oesophagogastric junction adenocarcinoma and metastatic squamous-cell carcinoma 12.02.2025 https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11889489/	
	NCCN Esophageal and esophagogastric junction cancers – V1 2026- 10.12.2025 https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/esophageal.pdf	
	ASCO – Treatment of locally advanced esophageal carcinoma – 08.2020 https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.20.00866	

ADENOCARCINOMES GASTRIQUES	ONCOLOGIK- Cancers de l'estomac – 27.12.2021 https://oncologik.fr/referentiels/dsrc/estomac TNCD- Cancer de l'estomac 12.05.2025 https://www.snfge.org/tncd/cancer-lestomac NCCN – Gastric cancer 12.12.2025 https://www.nccn.org/login?ReturnURL=https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/gastric.pdf
ADENOCARCINOMES DU PANCREAS	ONCOLOGIK (Bourgogne Franche Comté- Grand Est) Tumeurs exocrines du pancréas – 19.01.2022 https://oncologik.fr/referentiels/dsrc/tumeurs-exocrines-du-pancreas TNCD - Cancer du pancréas- 17.05.2024 https://www.snfge.org/tncd/cancer-du-pancreas ESMO- Pancreatic cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up – 11.2023 Et update 2025 sur formes métas https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534(23)00824-4/fulltext NCCN – Pancreatic adenocarcinoma – 03.02.2025 https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/pancreatic.pdf ASCO- Metastatic Pancreatic Cancer : ASCO Guideline Update – 05.08.2020 https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.20.01364#abstract
ADENOCARCINOMES DE L'AMPOULE	ONCOLOGIK (Bourgogne Franche-Comté et Grand Est) _ 13.01.2022 Ampullome https://oncologik.fr/referentiels/dsrc/ampullome TNCD – Tumeurs de l'ampoule – 25.07.2023 https://www.snfge.org/sites/www.snfge.org/files/tncd/2025-05/tncd_chap-19-tumeurs-ampoule_2023-07-25.pdf NCCN Ampullary Adenocarcinoma – 10.01.2025 https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/ampullary.pdf
ADENOCARCINOMES APPENDICULAIRES	ONCOLOGIK (Bourgogne Franche Comté et Grand Est) 01.09.2021 https://oncologik.fr/referentiels/dsrc/tumeurs-appendiculaires Appendiceal tumors and pseudomyxoma peritonei: French Intergroup Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatments and follow-up (RENAPE, RENAPATH, SNFGE, FFCD, GERCOR, UNICANCER, SFCD, SFED, SFRO, ACHBT, SFR) – 20.11.2021 https://www.dldjournalonline.com/action/showPdf?pii=S1590-8658%2821%2900810-0 TNCD – Tumeurs appendiculaires hors TNE – 06.04.2020 https://www.snfge.org/tncd/tumeurs-appendiculaires-hors-tne NCCN – Appendiceal neoplasms and cancers 30.10.2025 https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/appendiceal.pdf
PSEUDOMYXOMES PERITONEAUX	TNCD – Pseudomyxome péritonéal – 28.07.2023 https://www.snfge.org/tncd/pseudomyxome-peritoneal

ADENOCARCINOMES COLORECTAUX	ONCOLOGIK – Colon – 22.01.2022 https://oncologik.fr/referentiels/dsrc/colon ONCOLOGIK – Rectum – 02.11.2021 https://oncologik.fr/referentiels/dsrc/rectum TNCD – Cancer du côlon non métastatique – 11.07.2025 https://www.snfge.org/sites/www.snfge.org/files/tncd/2025-07/tncd_chap-03-cancer-colon-non-metastatique_2025-07-11.pdf TNCD- Cancer colorectal métastatique – 16.07.2025 https://www.snfge.org/tncd/cancer-colorectal-metastatique TNCD – Cancer du rectum – 05.01.2025 https://www.snfge.org/sites/www.snfge.org/files/tncd/2025-05/tncd_chap-05-cancer-rectum_2025-01-05.pdf ESMO Localised Colon Cancer – 20.07.2020 https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534(20)39932-4/pdf ESMO Localised rectal cancer – 22.05.2025 https://www.annalsofoncology.org/action/showPdf?pii=S0923-7534%2825%2900731-8 ESMO – Metastatic colorectal cancer – 25.10.2022 https://www.esmo.org/guidelines/esmo-clinical-practice-guideline-metastatic-colorectal-cancer NCCN – Colon Cancer – 30.10.2025 https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/colon.pdf NCCN- Rectal cancer – 31.10.2025 https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/rectal.pdf ASCO – Managment of locally advanced rectal cancer – 10.2024 https://ascopubs.org/doi/pdf/10.1200/JCO.24.01160 ASCO – Treatment of metastatic colon cancer – 01.2023 https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.22.01690
CHOLANGIOMES ET CARCINOMES DE LA VESICULE BILIAIRE	ONCOLOGIK – Cholangiocarcinome extrahépatique – 29.12.2021 https://oncologik.fr/referentiels/dsrc/cholangiocarcinome-extrahepatique ONCOLOGIK – Vésicule biliaire – 29.12.2021 https://oncologik.fr/referentiels/dsrc/vesicule-biliaire TNCD – Cancers des voies biliaires – 28.09.2023 https://www.snfge.org/tncd/cancer-voies-biliaires AFEF – Société française d’hépatologie – Prise en charge des cholangiocarcinomes intrahépatiques et périhiliaires – 11.2022 https://afef.asso.fr/wpcontent/uploads/2023/06/AFEF_2209_4140_Recomman

	dations_2021-7.pdf ESMO – Biliary tract cancer - 10.11.2022 https://www.annalsofoncology.org/action/showPdf?pii=S0923-7534%2822%2904699-3 NCCN – Biliary tract cancers – 02.07.2025 https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/btc.pdf
CANCERS DU CANAL ANAL	ONCOLOGIK- Anus – 10.12.2021 https://oncologik.fr/referentiels/dsrc/anus TNCD – Cancer du canal anal – 13.02.2024 https://www.snfge.org/sites/www.snfge.org/files/tncd/2024-03/tncd_chap-06_cancer-canal-anal_2024-02-13.pdf ESMO - Anal cancer : ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up – 24.06.2021 https://www.annalsofoncology.org/action/showPdf?pii=S0923-7534%2821%2902064-0 NCCN- Anal carcinoma – 31.10.2025 https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/anal.pdf

CARCINOMES EPIDERMOIDES DES VADS	
LARYNX-PHARYNX-OROPHARYNX-CAVITE BUCCALE ET NASOPHARYNX	ONCOLOGIK – Référentiel national de traitement des cancers des VADS – 04.2024 https://oncologik.fr/referentiels/sforl/generalites-referentiel-national-de-traitement-des-cancers-des-vads et également publié sous forme d’article : Barry B, Dolivet G, Clatot F, Huguet F, Abdeddaim C, Baujat B, et al. Référentiel national de traitement des carcinomes épidermoïdes des voies aérodigestives supérieures – Principes généraux de traitement. Bulletin du Cancer. 1 avr 2024;111(4):393-415. ONCO Hauts de France -11.2019 https://www.onco-hdf.fr/app/uploads/2019/11/R%C3%A9f%C3%A9rentiel-r%C3%A9gional-VADS-VF.pdf ONCO Aura – 05.04.2023 Référentiel national de traitement des carcinomes épidermoïdes des VADS https://www.sforl.org/wp-content/uploads/2025/02/Referentiel_VAD_vd.pdf ESMO – Nasopharyngeal carcinoma : ESMO-EURACAN Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up – 25.12.2020 https://www.annalsofoncology.org/action/showPdf?pii=S0923-7534%2820%2943210-7 NCCN- Head and neck cancers – 08.12.2025 https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/head-and-neck.pdf

TUMEURS NEUROENDOCRINES

TNE DIGESTIVES	ONCOLOGIK – Tumeurs neuroendocrines du grêle- 09.12.2021 https://oncologik.fr/referentiels/dsrc/tumeurs-neuroendocrines-du-grele TNCD- Néoplasies neuroendocrines digestives – 17.11.2023 https://www.snfge.org/tncd/neoplasies-neuroendocrines-digestives European Neuroendocrine Tumor Society (ENETS) : 2023 guidance paper for digestive neuroendocrine carcinoma https://www.reseau-gte.org/wp-content/uploads/2024/11/2023-J-Neuroendocrinology-2023-Sorbye-European-Neuroendocrine-Tumor-Society-ENETS-2023-guidance-paper-for-digestive.pdf ESMO - Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Neoplasms: ESMO Clinical Practice Guidelines for Diagnosis, Treatment and Follow-up – 04.2020 https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534(20)36394-8/pdf ASCO- Systemic Therapy for Tumor Control in Metastatic Well-Differentiated Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors: ASCO Guideline – 29.10.2023 https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.23.01529
TNE PULMONAIRES	DSRC Auvergne Rhône-Alpes – Néoplasies neuroendocrines bronchiques – 2025 https://referentiels-aristot.com/wp-content/uploads/04_NNE_2025.pdf#page=6 ONCOLOGIK- Carcinomes neuroendocrines bronchiques à grandes cellules – 16.05.2024 https://oncologik.fr/referentiels/dsrc/carcinomes-neuroendocrines-bronchiques-a-grandes-cellules DSRC Auvergne-Rhône-Alpes- Tumeurs neuro-endocrines du thorax – 2021 https://www.reseau-gte.org/wp-content/uploads/2021/04/2021-Referentiels-Aura-Tumeurs-neuroendocrines-du-thorax-2021.pdf ESMO- Lung and thymic carcinoids: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up- 19.01.2021 https://www.annalsofoncology.org/action/showPdf?pii=S0923-7534%2821%2900011-9 NCCN – Neuroendocrine and adrenal tumors – 01.10.2025 https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/neuroendocrine.pdf

TUMEURS UROLOGIQUES	
TUMEURS DE LA VESSIE INFILTRANT LE MUSCLE	AFU- Recommandations françaises du Comité de cancérologie de l’AFU – Actualisation 2024–2026 : tumeurs de la vessie infiltrant le muscle (TVIM) – 2024 https://www.urofrance.org/recommandation/recommandations-francaises-du-comite-de-cancerologie-de-lafu-actualisation-2024-2026-tumeurs-de-la-vessie-infiltrant-le-muscle-tvim/?date=&themes=1342&search= ESMO- Bladder Cancer : ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up – 2022 https://www.esmo.org/guidelines/esmo-clinical-practice-guideline-bladder-cancer NCCN- Bladder cancer - 19.12.2025 https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/bladder.pdf
CARCINOME EPIDERMOIDE DU PENIS	AFU- Recommandations françaises du comité de cancérologie de l’AFU – Actualisation 2024-2026 : cancer du pénis

	2024 https://www.urofrance.org/recommandation/recommandations-francaises-du-comite-de-cancerologie-de-lafu-actualisation-2024-2026-cancer-du-penis/?date=&themes=1342&search= ESMO- Penile Cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up – 2024 https://www.esmo.org/guidelines/esmo-clinical-practice-guideline-penile-cancer NCCN- Penile cancer – 12.11.2025 https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/penile.pdf
--	--

ADENOCARCINOMES DU SEIN	
ONCOLOGIK – Sein (principes de prise en charge) – 05.04.2024	https://oncologik.fr/referentiels/dsrc/sein-principes-de-prise-en-charge
ONCO AURA – Cancer du sein – 30.11.2023	https://ressources-aura.fr/wp-content/uploads/2022/08/PRA-SEI-231130-SEIN.pdf
SENRIF – Cancers et pathologies du sein – 2025-2026	https://cdn.curie.fr/media/ckeditor_pdf/SENRIF_2025-2026_1911.pdf
ESMO - Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up – 13.12.2023	https://www.annalsofoncology.org/action/showPdf?pii=S0923-7534%2823%2905104-9
ESMO- ESMO Clinical Practice Guideline for the diagnosis, staging and treatment of patients with metastatic breast cancer – 2021	https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534(21)04498-7/pdf
NCCN – Breast cancer – 16.10.2025	https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf

RECHERCHE DES INFORMATIONS DISPONIBLES DANS LES RCP D'AMM DES FLUOROPYRIMIDINES

Pour 5-FU /fluorouracile

La recherche a été réalisée sur le RCP d'AMM du fluorouracile Pfizer avec les termes « adaptation », « réduction » et « ajustement » : <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/medicament/64590923/extrait#tab-rcp>

Adaptations posologiques :

Rubrique 4.2- Posologie et mode d'administration/Posologie

La dose de 1 g/m² par injection ne doit pas être dépassée dans la majorité des indications. La posologie devra être diminuée de moitié ou du tiers dans les cas suivants :

- intervention chirurgicale dans les 30 jours précédant le traitement,
- troubles graves de la fonction hépatique,

- lorsque les troubles de l'hématopoïèse se manifestent par une granulopénie de 2 000 à 3 000 globules blancs par mm³ ou de thrombopénie au-dessous de 100 000 plaquettes par mm³.

Le déficit en dihydropyrimidine déshydrogénase (DPD) doit également être considéré comme un paramètre à prendre en compte en association à d'autres mesures courantes de réduction de la dose. Une dose initiale réduite peut être proposée chez les patients présentant un déficit partiel en DPD. La réduction initiale de la dose peut altérer l'efficacité du traitement. En l'absence de toxicités graves, les doses suivantes pourront être augmentées, et ce, sous surveillance attentive (voir rubrique 4.4).

Rubrique 4.4- Mises en garde spéciales et précautions d'emploi/ déficit en dihydropyrimidine déshydrogénase

L'activité de la DPD est dose-limitante dans le catabolisme du 5-fluorouracile (voir rubrique 5.2). Les patients présentant un déficit en DPD sont par conséquent exposés à un risque accru d'effets indésirables liés aux fluoropyrimidines, notamment, par exemple : stomatite, diarrhées, inflammation des muqueuses, neutropénie et neurotoxicité.

Les effets indésirables liés à un déficit en DPD surviennent généralement au cours du premier cycle de traitement ou après une augmentation de la posologie.

Déficit complet en DPD

Le déficit complet en DPD est rare (0,01 à 0,5 % de la population caucasienne). Les patients présentant un déficit complet en DPD sont exposés à un risque élevé d'effets indésirables engageant le pronostic vital ou d'évolution fatale et ne doivent pas être traités par FLUOROURACILE PFIZER 50 mg/mL, solution à diluer pour perfusion (voir rubrique 4.3).

Déficit partiel en DPD

Entre 3 et 9 % de la population caucasienne présenterait un déficit partiel en DPD. Les patients présentant un déficit partiel en DPD sont exposés à un risque accru d'effets indésirables graves et engageant potentiellement le pronostic vital. Une dose initiale réduite devra être envisagée pour limiter ces effets indésirables. Le déficit en DPD doit également être considéré comme un paramètre à prendre en compte en association à d'autres mesures courantes de réduction de la dose. La réduction initiale de la dose peut altérer l'efficacité du traitement. En l'absence de toxicités graves, les doses suivantes pourront être augmentées, et ce, sous surveillance attentive.

Rubrique 5.2- propriétés pharmacocinétiques

Compte-tenu du faible taux d'excrétion par voie rénale, une réduction de la dose chez les malades rénaux n'est à priori pas nécessaire. En cas d'anurie, procéder à une adaptation de la posologie.

Etant donné que le 5-FU est métabolisé essentiellement dans le foie, une réduction de la dose doit être envisagée chez les patients atteints d'un trouble grave de la fonction hépatique.

Modalités de recherche du déficit en DPD Caractérisation phénotypique du déficit en DPD

Pour la caractérisation phénotypique du déficit en DPD, il est recommandé de mesurer les taux plasmatiques pré-thérapeutiques d'uracile (U), le substrat endogène de la DPD.

Des concentrations élevées en uracile avant le traitement sont associées à un risque accru d'effets indésirables. Malgré les incertitudes relatives aux seuils d'uracile permettant de définir un déficit partiel en DPD, une concentration sanguine en uracile ≥ 16 ng/mL et < 150 ng/mL doit être considérée comme une indication d'un

déficit partiel en DPD et être associée à un risque accru d'effets indésirables *provoqués par les fluoropyrimidines*. Un taux sanguin d'uracile ≥ 150 ng/mL doit être considéré comme une indication d'un déficit complet en DPD et être associé à un risque d'effets indésirables engageant le pronostic vital ou d'évolution fatale *provoqués par les fluoropyrimidines*. Les taux sanguins d'uracile doivent être interprétés avec prudence chez les patients dont la fonction rénale est altérée (voir « Recherche de déficit en DPD » ci-dessus).

Suivi thérapeutique pharmacologique :

Rubrique 4.2- Posologie et mode d'administration/Posologie

Le STP du 5-fluorouracile peut améliorer le pronostic clinique chez les patients recevant des perfusions continues de 5-fluorouracile en réduisant les effets indésirables et en améliorant l'efficacité. L'ASC est supposée être comprise entre 20 et 30 mg x h/L (voir rubrique 4.4).

Pour capécitabine

La recherche est réalisée sur le RCP d'AMM de Xeloda avec les termes « adaptation », « réduction » et « ajustement » : https://www.ema.europa.eu/fr/documents/product-information/xeloda-epar-product-information_fr.pdf

Adaptations posologiques :

Rubrique 4.4- Mises en garde spéciales et précautions d'emploi/ déficit en dihydropyrimidine déshydrogénase

Déficit partiel en DPD

Il est estimé que le déficit partiel en DPD concerne 3 à 9% de la population caucasienne. Les patients présentant un déficit partiel en DPD sont exposés à un risque accru de toxicité sévère et susceptible d'engager le pronostic vital. Une réduction de la dose initiale doit être envisagée pour limiter cette toxicité. Le déficit en DPD doit être considéré comme un paramètre à prendre en compte, conjointement avec d'autres mesures de routine, pour la réduction de la dose. La réduction de la dose initiale peut impacter l'efficacité du traitement. En l'absence de toxicité grave, les doses ultérieures pourraient être augmentées sous surveillance étroite.

RECHERCHE BIBLIOGRAPHIQUE PUBMED EFFECTUEE LE 07.01.2026

Requête PubMed

(fluoropyrimidine*[tiab] OR 5FU[tiab] OR 5 FU[tiab] OR 5 fluorouracil[tiab] OR capecitabine[tiab] OR Fluorouracil[tiab] OR Capecitabine[tiab] OR Fluoropyrimidine[tiab]) AND ("dihydropyrimidine dehydrogenase"[tiab] OR DPYD[tiab] OR "Dihydrouracil Dehydrogenase"[tiab] OR "Dihydropyrimidine Dehydrogenase Deficiency"[tiab]) AND (cancer*[tiab] OR tumor*[tiab] OR tumour*[tiab] OR neoplas*[tiab] OR malign*[tiab] OR adenocarcinoma*[tiab] OR carcinoma*[tiab]) AND (dosage[tiab] OR dosing[tiab] OR monitor*[tiab]) AND (english[Language] OR french[Language]) AND 2015/01/01:2026/01/07 [Date - Publication]

125 publications ont été identifiées parmi lesquelles :

= 120 ont été exclues sur abstract ou texte long ;

= 4 ont été retenues au final + 2 références trouvées dans une des publications retenues ou recommandation.

Aucune des publications sélectionnées ne répond à la question de la saisine de la DGS pour tous les cancers concernés.

Principaux motifs d'exclusion :

- évaluation de la faisabilité d'un déploiement d'une recherche systématique d'un déficit en DPD avant l'initiation d'un traitement par fluoropyrimidines dans différents pays ;
- case report ;
- évaluation des différentes techniques de recherche d'un déficit en DPD;
- évaluation de la survenue d'effets indésirables en fonction du déficit en DPD évalué par génotypage, +/- spécificité des patients ;
- évaluation de l'exposition au médicament en fonction des variants de DPD après test génotypique (et pas phénotypage comme en France avec uracilémie) de la réduction de dose appliquée ;
- corrélation entre les différents marqueurs d'activité du gène DPD ;
- recherche de nouveaux variants générant un déficit en DPD...

Publications retenues :

AMSTUTZ 2017	Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) Guideline for Dihydropyrimidine Dehydrogenase Genotype and Fluoropyrimidine Dosing: 2017 Update. Clin Pharmacol Ther. 2018 Feb;103(2):210-216. doi: 10.1002/cpt.911. Epub 2017 Nov 20. PMID: 29152729; PMCID: PMC5760397.
LORIOT 2018	Dépistage du déficit en dihydropyrimidine déshydrogénase (DPD) et sécurisation des chimiothérapies à base de fluoropyrimidines : mise au point et recommandations nationales du GPCO-Uncancer et du RNPgX [Dihydropyrimidine déshydrogenase (DPD) deficiency screening and securing of fluoropyrimidine-based chemotherapies: Update and recommendations of the French GPCO-Uncancer and RNPgX networks]. Bull Cancer. 2018 Apr;105(4):397-407. French. doi: 10.1016/j.bulcan.2018.02.001. Epub 2018 Feb 24. PMID: 29486921.
LEMAITRE 2018	[5-fluorouracil therapeutic drug monitoring: Update and recommendations of the STP-PT group of the SFPT and the GPCO-Uncancer]. Bull Cancer. 2018;105(9):790-803.
HAMZIC 2020	Fluoropyrimidine chemotherapy: recommendations for <i>DPYD</i> genotyping and therapeutic drug monitoring of the Swiss Group of Pharmacogenomics and Personalised Therapy. Swiss Med Wkly. 2020;150:w20375.
DOLAT 2020	Association of 5-FU Therapeutic Drug Monitoring to DPD Phenotype Assessment May Reduce 5-FU Under-Exposure. Pharmaceuticals (Basel). 2020;13(11).
FIEBRICH WESTRA 2025	Precision Treatment of Patients With GI Cancer Using Pre-emptive <i>DPYD</i> Genotyping/Phenotyping Plus Pharmacokinetic-Guided Dosing of 5-Fluorouracil. JCO Precis Oncol. 2025;9:e2500062.

Autres documents

- Cinq protocoles d'adaptations posologiques des fluoropyrimidines récupérés par le RésOmédit auprès d'établissements de santé ayant participé à l'enquête nationale (citée en contexte du présent document).

- Protocole de l'essai clinique FUDOSE.
- Fiche pratique émise par ONCO Hauts de France,
- Exemples de compte-rendu d'analyse et consignes associées.

ANNEXE 3 : DETAIL DES CANCERS CONCERNES PAR UN TRAITEMENT PAR FLUOROPYRIMIDINE

Le détail des protocoles de chimiothérapie incluant une fluoropyrimidine est disponible notamment dans les référentiels régionaux de bonnes pratiques cliniques et sur la base de données OncoThériaque (au service de la Société Française de Pharmacie Oncologique (SFPO) et du Centre National Hospitalier d'Information sur le Médicament (CNHIM)).

CANCERS DIGESTIFS

1. Cancers de l'œsophage

- traitement des cancers de l'œsophage non métastatiques avec une indication de radio-chimiothérapie;
- traitement de 1ère ligne des cancers de l'œsophage métastatiques;
- traitement de 2ème ligne des cancers de l'œsophage métastatiques.

2. Adénocarcinomes gastriques et de la jonction œsogastrique

- traitement péri-opératoire des adénocarcinomes gastriques et de la jonction œsogastrique localisés;
- traitement de 1ère ligne des adénocarcinomes gastriques et de la jonction œsogastrique avancés;
- traitement de 2ème ligne des adénocarcinomes gastriques et de la jonction œsogastrique avancés;
- traitement de 3ème ligne et plus adénocarcinomes gastriques et de la jonction œsogastrique avancés.

3. Cancers colorectaux

- traitement des tumeurs du côlon et des tumeurs du rectum non métastatiques avec une indication de chimiothérapie néoadjuvante ou adjuvante;
- traitement de 1ère ligne du cancer colorectal métastatique;
- traitement de 2ème ligne du cancer colorectal métastatique.

4. Carcinomes épidermoïdes du canal anal

- traitement des carcinomes épidermoïdes du canal anal avec une indication de radio-chimiothérapie;
- traitement des carcinomes épidermoïdes du canal anal métastatique d'emblée.

5. Cholangiocarcinomes et carcinomes de la vésicule biliaire

- traitement palliatif de 2ème ligne et au-delà des cholangiocarcinomes et des carcinomes de la vésicule biliaire.

6. Adénocarcinomes du pancréas

- chimiothérapie adjuvante des adénocarcinomes du pancréas opérables/résécables d'emblée;
- chimiothérapie d'induction des adénocarcinomes du pancréas borderlines;
- chimiothérapie d'induction des adénocarcinomes du pancréas localement avancés;
- traitement de 1ère ligne des adénocarcinomes du pancréas métastatiques chez les patients <75 ans, PS0-1 et bilirubine < 1,5 LSN;
- traitement de 2ème ligne des adénocarcinomes du pancréas métastatiques.

7. Adénocarcinomes de l'ampoule

- chimiothérapie adjuvante des adénocarcinomes de l'ampoule;
- chimiothérapie palliative de 1ère ligne des adénocarcinomes de l'ampoule pMMR/MSS;
- chimiothérapie palliative de 2ème ligne et au-delà des adénocarcinomes de l'ampoule.

8. Adénocarcinomes de l'intestin grêle

- chimiothérapie adjuvante des adénocarcinomes de l'intestin grêle de stade III, tout T, N1-2, M0;
- traitement des adénocarcinomes de l'intestin grêle non résécables ou métastatiques.

9. Adénocarcinomes appendiculaires

- chimiothérapie néoadjuvante des adénocarcinomes appendiculaires;
- chimiothérapie adjuvante des adénocarcinomes appendiculaires.

10. Pseudomyxomes péritonéaux

- chimiothérapie néoadjuvante et adjuvante des pseudomyxomes péritonéaux;
- chimiothérapie palliative des pseudomyxomes péritonéaux.

CANCERS ORL

11. Carcinomes des VADS (larynx, hypopharynx, oropharynx, cavité buccale)

- radio-chimiothérapie concomitante des carcinomes de la sphère cervico-faciale;
- chimiothérapie néo-adjuvante/preservation laryngée des carcinomes de la sphère cervico-faciale;
- traitement de 1ère ligne des carcinomes épidermoïdes en rechute, localement avancés ou métastatiques;
- traitement de 2ème ligne des carcinomes épidermoïdes en rechute, localement avancé ou métastatiques;
- traitement de 3ème ligne et plus des carcinomes épidermoïdes en rechute, localement avancé ou métastatiques.

12. Carcinomes du nasopharynx

- chimiothérapie d'induction des carcinomes indifférenciés de type nasopharyngé de stade III ou IV.

NEOPLASIES NEUROENDOCRINES

13. Néoplasies neuroendocrines digestives

- traitement de 1ère ligne des tumeurs neuroendocrines (TNE) duodéno-pancréatiques associées à des métastases non résécables;
- traitement de 2ème ligne des TNE duodéno-pancréatiques associées à des métastases non résécables;
- traitement de 2ème ligne des carcinomes neuroendocrines (CNE) digestifs métastatiques.

14. Néoplasies neuroendocrines pulmonaires

- traitement des TNE pulmonaires métastatiques rapidement évolutives ou après échec des ASS (analogues de la somatostatines) ou de l'évérolimus.

15. Autres localisations de néoplasies neuroendocrines

-traitement de 2ème ligne des autres localisations de TNE métastatiques;
-traitement de 2ème ligne des autres localisations de CNE métastatiques.

CANCERS UROLOGIQUES

16. Tumeurs de la vessie infiltrant le muscle (TVIM)

-chimiothérapie du traitement trimodal dans les TVIM non métastatiques.

17. Carcinomes épidermoïdes du pénis

-traitement des carcinomes épidermoïdes du pénis avec atteinte des aires ganglionnaires inguinales et pelviennes et traitement de 1ère ligne des carcinomes épidermoïdes du pénis métastatiques.

CANCERS DU SEIN

-traitement adjuvant des cancers du sein HER2- négatifs en absence de pCR après CT néoadjuvante et chirurgie;
-traitement des cancers du sein métastatiques en association ou en monothérapie.

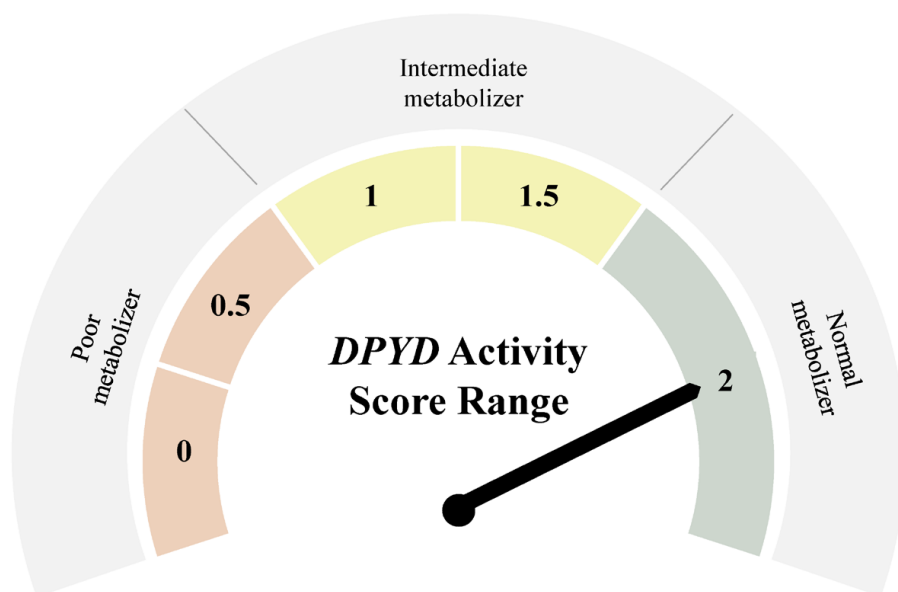
ANNEXE 4: RECOMMANDATIONS INTERNATIONALES D'ADAPTATIONS POSOLOGIQUES BASEES SUR LES RESULTATS DU GENOTYPAGE *DPYD*

Le groupe d'experts a souhaité rapporter ces informations, en complément des conduites à tenir cliniques d'adaptation posologique des fluoropyrimidines décrites dans le présent avis d'experts et basées sur la mesure de l'uracilémie, qui est le test de première intention recommandé en France pour évaluer la présence éventuelle d'un déficit en DPD avant l'initiation d'un fluoropyrimidine² au moment de la publication de cette expertise.

Il cite les deux publications suivantes :

- Henricks, Linda M et al. *DPYD* genotype-guided dose individualisation of fluoropyrimidine therapy in patients with cancer: a prospective safety analysis. The Lancet Oncology 2018, Volume 19, Issue 11, 1459 – 1467. [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(18\)30686-7](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(18)30686-7)
Le Clinical Pharmacogenetics implementation consortium (CPIC) propose des adaptations posologiques pour la première cure de traitement par un fluoropyrimidine en fonction des résultats du test de recherche d'un déficit partiel en DPD par génotypage transformé en un score d'activité génique qui permet de classer les patients en métaboliseurs normaux, intermédiaires ou faibles du DPD associé à une proposition d'adaptation posologique.
- Ho TT, Smith DM, Aquilante CL, Cicali EJ, El Rouby N, Hertz DL, Imanirad I, Patel JN, Scott SA, Swain SM, Tuteja S, Hicks JK; Pharmacogenomics Global Research Network Publication Committee. A Guide for Implementing *DPYD* Genotyping for Systemic Fluoropyrimidines into Clinical Practice. Clin Pharmacol Ther. 2025 May;117(5):1194-1208. doi: 10.1002/cpt.3567. Epub 2025 Jan 31. PMID: 39887719; PMCID: PMC11993294.

Le schéma qui suit en est extrait.



<i>DPYD</i> activity score	CPIC <i>DPYD</i> genotype-guided systemic fluoropyrimidine dosing
2	Standard fluoropyrimidine dosing
1.5	Reduce starting dose by 25-50% ^a
1	Reduce starting dose by 50%
0.5	Avoid fluoropyrimidines or consider a strongly reduced dose (>75% reduction)
0	Avoid fluoropyrimidines
^a November 2018 update on the CPIC website stated all <i>DPYD</i> activity score 1.5 should be considered for 50% reduction of the starting dose	