



Ministère des solidarités et de la santé

12 AVR. 2019

Direction générale de la santé

Sous-direction politique des produits de santé et
qualité des pratiques et des soins

Le directeur général de la santé
La directrice générale de l'offre de soins

à

Direction générale de l'offre de soins

Sous-direction du pilotage de la performance
des acteurs de l'offre de soins
Bureau qualité et sécurité des soins
Eliane Maaliki/ Sylvie Renard Dubois
Tel : 01 40 56 77 43

Mesdames et Messieurs les directeurs généraux
des agences régionales de santé (pour diffusion)

Mesdames et Messieurs les directeurs des
établissements de santé disposant d'activités
autorisées à la cancérologie (pour mise en œuvre)

Monsieur le directeur général de la caisse nationale
d'assurance maladie (pour information)

Monsieur le directeur général de la caisse centrale
de la mutualité sociale agricole (pour information)
Monsieur le directeur général de l'Union nationale
des caisses d'assurance maladie (pour information)

NOTE D'INFORMATION N° DGS /PP2/DGOS/PF2/PF4 du 19 mars 2019 relative à la nécessité de mesurer l'uracilémie, chez les patients dont l'activité en DPD n'est pas connue, avant tout traitement par des fluoropyrimidines (5 FU, capécitabine).

Inscrit pour information à l'ordre du jour du CNP du 19 mars 2019 – N ° 21

Publiée au BO : non

Déposée sur le site circulaire.legifrance.gouv.fr : non

Catégorie : Directives adressées par le ministre aux services chargés de leur application, sous réserve, le cas échéant, de l'examen particulier des situations individuelles.

Résumé :

En février 2018, l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) a préconisé la recherche systématique d'un déficit en dihydropyridine deshydrogenase (DPD) pour tout patient concerné par une chimiothérapie intégrant une fluoropyrimidine afin d'éviter certaines toxicités très graves chez des patients déficitaires en DPD, enzyme qui contribue à l'élimination par l'organisme de ces médicaments.

L'Institut national du cancer (INCa) et la Haute Autorité de santé (HAS) ont publié des recommandations sur les modalités de recherche de ce déficit en enzyme DPD, dans le cadre de chimiothérapies comportant une fluoropyrimidine. En pratique, depuis le 18 décembre 2018, l'INCA et la HAS recommandent la mesure de l'uracilémie. Cependant la prise en compte de ces recommandations semble variable et hétérogène selon les établissements de santé.

Les ARS sont donc sollicitées pour relayer cette information et proposer des mesures concrètes à mettre en œuvre dans les services utilisateurs des fluoropyrimidines (5-FU et capécitabine). Ces informations concernent les prescripteurs de 5-FU et de capécitabine (oncologues, cancérologues et hématologues), les biologistes médicaux, les pharmaciens de PUI et les infirmiers chargés de l'administration de ces médicaments.

L'ARS informera également les pharmaciens d'officines, où la capécitabine peut être dispensée, des mesures qui leur sont applicables.

Mots-clés : uracilémie – déficit DPD – phénotypage – 5-Fluorouracile – capécitabine – fluoropyrimidines - oncologues – cancérologues - hématologues – pharmaciens – infirmiers – biologistes médicaux

Textes de référence :

- Décision n°2018.0214/DC/SEAP du 28 novembre 2018 du collège de la HAS adoptant le rapport intitulé « Recommandations dédiées à la réalisation d'une recherche de déficit en dihydropyrimidine déshydrogénase en vue de prévenir certaines toxicités sévères survenant sous traitement comportant des fluoropyrimidines (5-fluorouracile ou capécitabine) »
- Avis n°2018.0053/AC/SEAP du 28 novembre 2018 du collège de la HAS relatif à l'inscription sur la LAP mentionnée à l'article L. 162-1-7 du CSS de méthodes de recherche d'un déficit en dihydropyrimidine deshydrogénase

Annexes :

ANNEXE 1 – Fiche synthétique INCa/HAS
ANNEXE 2 – Listes des médicaments concernés

Diffusion : ARS aux établissements de santé et officines de pharmacie

1. Contexte

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). Celui-ci 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 et publié des recommandations sur l'examen à réaliser et sur la conduite thérapeutique à tenir en fonction des résultats du patient. A ce jour, l'examen le plus à même de répondre à ces objectifs est la mesure de l'uracilémie, concentration plasmatique de l'uracile.

Dans ce contexte et dans l'attente d'une évolution éventuelle du résumé des caractéristiques du produit (RCP) et notamment des conditions de prescription et de dispensation (CPD) des spécialités concernées, il convient que l'ensemble des dispositions contribuant à la mise en œuvre de ces recommandations soient prises dans les meilleurs délais et que les professionnels de santé soient informés en conséquence.

2. Prise en charge financière de l'uracilémie

Le dosage de l'uracile plasmatique n'est à ce jour pas inscrit à la Nomenclature des actes de biologie médicale (NABM). Son inscription devrait être effective à la fin du premier semestre 2019. Dans cette attente, la mesure de l'uracilémie¹ est inscrite sur la liste complémentaire des actes hors nomenclature de biologie médicale et d'anatomopathologie et peut à ce titre être financée de façon dérogatoire pour les patients hospitalisés et en actes et consultations externes (ACE). Si le patient est assuré social, aucune facture ne doit lui être adressée. Pour les dosages réalisés sur prescription d'un praticien de ville, il n'y a à ce jour pas de financement dérogatoire prévu.

3. Amélioration des pratiques professionnelles

La recherche d'un déficit en DPD par mesure d'uracilémie doit être réalisée une fois chez tous les patients dont l'activité en DPD n'est pas connue. Il s'agira donc d'effectuer cette mesure chez tous les nouveaux patients avant instauration d'une première chimiothérapie comportant une fluoropyrimidine et chez tous les patients ayant déjà été traités par fluoropyrimidine mais chez lesquels une recherche de déficit en DPD n'a jamais été entreprise.

Une absence de déficit en DPD ne signifie pas que le patient soit préservé de toutes toxicités sévères lors d'une cure de chimiothérapie. En effet, les fluoropyrimidines, ainsi que les médicaments qui leur sont associés pendant les cures, peuvent provoquer des effets indésirables indépendamment de l'activité de l'enzyme DPD.

Par conséquent, la surveillance des cures de chimiothérapie et le suivi des patients doivent être effectués avec un niveau de vigilance maintenu, quels que soient les résultats de la mesure de l'uracilémie.

La prescription et la délivrance et l'administration d'une fluoropyrimidine sont subordonnées à l'obtention du résultat de la recherche d'un déficit en DPD par mesure de l'uracilémie. Le prescripteur mentionne sur la prescription qu'il a tenu compte du résultat de ce dosage.

Nous vous prions de bien vouloir informer les professionnels de santé concernés : les prescripteurs (oncologues, cancérologues et hématologues), les biologistes médicaux, les pharmaciens et les infirmiers (chargés de l'administration de ces médicaments) afin que chacun en ce qui le concerne mette en place les dispositions suivantes :

1. Prévoir dans les réunions de concertation pluridisciplinaire (RCP), l'intégration du dosage de l'uracilémie afin de définir la conduite à tenir et la prise en charge thérapeutique (protocole, posologies etc.). Le résultat devra être enregistré dans le dossier du patient afin qu'il puisse être pris en compte tout au long de la prise en charge du patient, y compris lors des changements de protocoles thérapeutiques. Dans l'attente de l'inscription de cette analyse à la nomenclature, il conviendra également de préciser les modalités de financement dérogatoire de cet acte dans chacune des structures de prise en charge des patients.

¹ « Dosage de l'activité de la dihydropyridine deshydrogenase par une méthode chromatographique pour ajustement d'un traitement par fluoropyrimidines (ex : 5-fluorouracile) »

2. Actualiser les protocoles de chimiothérapies des services utilisateurs de fluoropyrimidines (5-FU et capécitabine) en y intégrant la nécessité de réaliser une uracilémie chez tous les patients dont le déficit en DPD n'est pas connu.
3. Respecter les conditions pré-analytiques et la technique de dosages recommandées telles qu'elles sont mentionnées dans la fiche de synthèse en annexe 1.
4. Inscrire systématiquement la mention « résultats uracilémie pris en compte», sur la prescription de 5 FU ou de capécitabine, lorsque c'est le cas. Cette mention facilitera le contrôle effectué par le pharmacien (hospitalier ou d'officine) en vue de la dispensation et par l'infirmier au moment de l'administration, lorsque l'intervention de celui-ci est requise.
5. Informé le patient que la mesure de l'uracilémie est faite à partir d'une prise de sang qui doit être réalisée rapidement afin que les résultats parviennent au clinicien au plus tard dans les 7 à 10 jours.
6. Vérifier, lors de la dispensation des médicaments contenant du 5-FU ou de la capécitabine que la mesure de l'uracilémie a été réalisée et que les résultats ont été pris en compte par le prescripteur.
7. Vérifier, avant d'administrer un traitement par 5-FU ou par capécitabine, qu'une mesure de l'uracilémie a été réalisée et que les résultats ont été pris en compte par le prescripteur.

Nous vous remercions de bien vouloir nous informer de toutes difficultés que vous rencontreriez dans la diffusion de cette note d'information.

La directrice générale de l'offre de soins

Le directeur général de la santé

Cécile COURREGES

Pr. Jérôme SALOMON

FICHE SYNTHÉTIQUE

Recherche de déficit en DPD en vue de prévenir certaines toxicités sévères survenant sous traitement comportant des fluoropyrimidines

CONTEXTE GÉNÉRAL

- Chaque année, en France, près de **80 000 patients** reçoivent une chimiothérapie à base de fluoropyrimidines (FP), représentées par le 5-Fluorouracile (5-FU) et la capécitabine.
- Ces médicaments peuvent induire des **toxicités sévères**, principalement hématologiques et digestives, dont l'incidence est estimée aux alentours de 20-25 %, **voire létales**, avec une incidence comprise entre 0,1 et 1 %.
- **Certaines de ces toxicités sont liées à un déficit d'activité, complet ou partiel, de la dihydropyrimidine déshydrogénase (DPD)**, enzyme responsable de l'élimination de plus de 80 % de la dose de fluoropyrimidine administrée.
- Ces toxicités ne sont pas spécifiques par leur spectre. Toutefois, en cas de déficit en DPD, elles se distinguent généralement par leur précocité et leur intensité.

OBJECTIF PRINCIPAL DES RECOMMANDATIONS

- L'objectif principal de la recherche d'un déficit en DPD est de permettre avant tout d'**identifier les patients déficitaires complets en DPD** afin de prévenir, *a minima* et autant que possible, les toxicités les plus graves survenant sous fluoropyrimidine, en particulier celles pouvant entraîner un décès (toxicités de grades 4 et 5).
- L'atteinte de cet objectif ne doit pas s'accompagner de **diagnostics faussement positifs** de déficit complet, le risque étant celui d'une contre-indication à tort des fluoropyrimidines induisant une perte de chance pour le patient lorsqu'il n'existe pas de traitement alternatif de même efficacité.

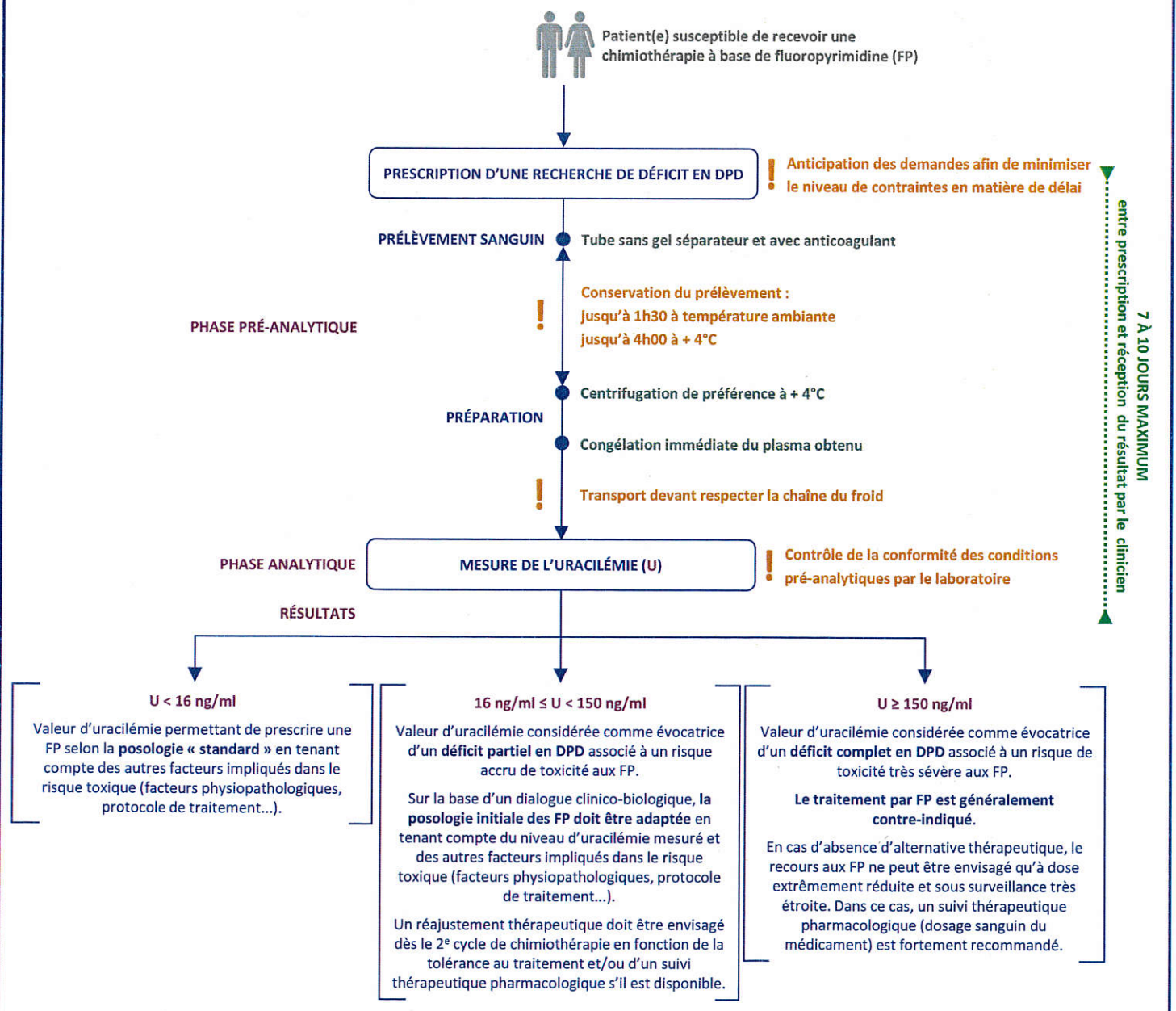
RECHERCHE D'UN DÉFICIT EN DPD PAR MESURE DE L'URACILÉMIE

- Deux types de méthodes de recherche de déficit en DPD existent.
 - Le **génotypage DPYD** consiste à rechercher des variants du gène *DPYD* codant pour l'enzyme DPD. Il repose actuellement sur la recherche de seulement trois variants validés parmi ceux existants : *DPYD*2A*, *DPYD*13*, *c.2846A>T*.
 - Le **phénotypage DPD** correspond à la mesure indirecte de l'activité de l'enzyme, quantifiable par plusieurs techniques, parmi lesquelles la mesure de l'uracilémie (concentration plasmatique en uracile, substrat de l'enzyme DPD).
- À l'heure actuelle, la **mesure de l'uracilémie** apparaît être la seule méthode adaptée à l'identification des déficits complets en DPD et est ainsi recommandée. Une uracilémie élevée témoigne en effet d'un défaut plus ou moins important d'activité enzymatique de la DPD, les déficits complets se caractérisant par des valeurs d'uracilémie extrêmement élevées :
 - **uracilémie ≥ 150 ng/ml** : valeur évocatrice d'un **déficit complet en DPD** ;
 - **uracilémie ≥ 16 ng/ml et < 150 ng/ml** : valeur évocatrice d'un **déficit partiel en DPD**, avec augmentation du risque de toxicité sévère lorsque l'uracilémie augmente.
- La mesure d'**uracilémie** étant une **variable continue**, il est impératif d'être particulièrement vigilant vis-à-vis des patients dont la concentration en uracile est supérieure à la normale, et ce d'autant plus lorsque cette concentration s'approche du seuil de 150 ng/ml.

CONCLUSIONS

- Chez tous les patients dont l'activité DPD n'est pas connue, il est recommandé de rechercher systématiquement un déficit en DPD, par mesure de l'uracilémie, et de disposer du résultat avant l'instauration d'une chimiothérapie comportant une fluoropyrimidine.
- Il est néanmoins impératif de souligner qu'aucune méthode de recherche de déficit en DPD, quelle qu'elle soit, ne peut permettre d'éviter toutes les toxicités sévères, parfois létales, survenant sous traitement comportant une fluoropyrimidine, compte tenu notamment du fait que :
 - ce déficit n'explique qu'une partie des effets indésirables graves liés aux fluoropyrimidines ;
 - les médicaments fréquemment associés aux fluoropyrimidines peuvent eux aussi entraîner des toxicités non liées à un déficit en DPD.
- Ces recommandations ont été élaborées en tenant compte des connaissances scientifiques actuelles. Elles sont susceptibles d'évoluer en fonction de la mise à disposition de nouvelles données de niveau de preuve suffisant pour justifier une actualisation. En particulier, des travaux de recherche doivent être menés pour identifier et valider de nouveaux variants du gène *DPYD* susceptibles d'impacter l'activité de l'enzyme DPD.

PLACE DE LA RECHERCHE D'UN DÉFICIT EN DPD PAR MESURE DE L'URACILÉMIE DANS LE PARCOURS DE SOINS DU PATIENT



Annexe 2 : Listes des médicaments concernés

Liste des 20 médicaments contenant de la capécitabine

CAPECITABINE ACCORD 150 mg, comprimé pelliculé
CAPECITABINE ACCORD 500 mg, comprimé pelliculé
CAPECITABINE ARROW 150 mg, comprimé pelliculé
CAPECITABINE ARROW 500 mg, comprimé pelliculé
CAPECITABINE BIOGARAN 150 mg, comprimé pelliculé
CAPECITABINE BIOGARAN 500 mg, comprimé pelliculé
CAPECITABINE CRISTERS 150 mg, comprimé pelliculé
CAPECITABINE CRISTERS 500 mg, comprimé pelliculé
CAPECITABINE EG 150 mg, comprimé pelliculé
CAPECITABINE EG 500 mg, comprimé pelliculé
CAPECITABINE MYLAN 150 mg, comprimé pelliculé
CAPECITABINE MYLAN 500 mg, comprimé pelliculé
CAPECITABINE SANDOZ 150 mg, comprimé pelliculé
CAPECITABINE SANDOZ 500 mg, comprimé pelliculé
CAPECITABINE TEVA 150 mg, comprimé pelliculé
CAPECITABINE TEVA 500 mg, comprimé pelliculé
CAPECITABINE ZENTIVA 150 mg, comprimé pelliculé
CAPECITABINE ZENTIVA 500 mg, comprimé pelliculé
XELODA 150 mg, comprimé pelliculé
XELODA 500 mg, comprimé pelliculé

Informations complémentaires sur les médicaments disponibles sur la base de données publique des médicaments <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/index.php>

Liste des 5 médicaments contenant du fluorouracile

FLUOROURACILE ACCORD 50 mg/ml, solution à diluer pour perfusion
FLUOROURACILE EBEWE 50 mg/ml, solution à diluer pour perfusion
FLUOROURACILE PFIZER 50 mg/ml, solution à diluer pour perfusion
FLUOROURACILE TEVA 1000 mg/20 mL, solution à diluer pour perfusion
FLUOROURACILE TEVA 5000 mg/100 mL, solution à diluer pour perfusion

Informations complémentaires sur les médicaments disponibles sur la base de données publique des médicaments <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/index.php>

**Annexe 3 : Liste indicative des laboratoires hospitaliers réalisant en routine
la recherche du déficit en DPD**

Ville	Structure	Génotypage	Phénotypage
Angers (49)	Laboratoire d'oncopharmacologie, ICO - CLCC Paul-Papin	Oui	Oui
Besançon (25)	Laboratoire de génétique (génotypage) et laboratoire de pharmacologie clinique (phénotypage), CHU Jean-Minjoz	Oui	Oui
Dijon (21)	Plateforme de génétique des cancers de Bourgogne, CLCC Georges-François-Leclerc	Oui	-
Grenoble (38)	Laboratoire de pharmacologie, pharmacogénétique et toxicologie, CHU Grenoble-Alpes	Oui	-
Le Kremlin-Bicêtre (94)	Service de génétique moléculaire, pharmacogénétique et hormonologie, CHU Le Kremlin- Bicêtre, Le Kremlin-Bicêtre	Oui	-
Lille (59)	Service de toxicologie-génopathies (génotypage) et laboratoire de biochimie et biologie moléculaire (phénotypage), pôle de biologie pathologie génétique, CHRU de Lille	Oui	Oui
Limoges (87)	Service de pharmacologie, toxicologie et pharmacovigilance, CHU de Limoges	Oui	-
Lyon (69)	Service de biochimie et biologie moléculaire, HCL, centre hospitalier Lyon-Sud, Pierre-Bénite	Oui	-
Marseille (13)	Laboratoire de pharmacocinétique clinique, hôpital la Timone, AP-HM	Oui	Oui
Nice (06)	Laboratoire d'oncopharmacologie, CLCC centre Antoine-Lacassagne	Oui	Oui
Nîmes (30)	Laboratoire de biochimie, CHU Carémeau	Oui	-
Paris (75)	Service de biochimie, AP-HP, hôpital européen Georges-Pompidou	Oui	Oui
Poitiers (86)	Laboratoire de génétique, CHU La Milétrie	Oui	-
Rouen (76)	Laboratoire de pharmacologie-toxicologie et pharmacogénétique, IBC, CHU de Rouen	Oui	-
Saint-Mandé (94)	Fédération de biologie clinique, hôpital d'instruction des armées Begin	Oui	-
Toulouse (31)	Laboratoire de pharmacologie, CLCC Claudius-Regaud, IUCT-oncopole	Oui	Oui
Tours (37)	Laboratoire de biochimie et biologie moléculaire, CHU Bretonneau	Oui	Oui