

MINISTÈRE DE LA SANTÉ ET DE LA PRÉVENTION
DIRECTION GÉNÉRALE DE LA SANTÉ

DATE : 21/09/2023

REFERENCE : [CORRUSS] MINSANTE N°2023_29

OBJET : 5-FLUOROURACILE, CAPECITABINE : DOSAGE DE L'URACILEMIE OBLIGATOIRE AVANT TOUT TRAITEMENT PAR DES FLUOROPYRIMIDINES

☒ **Pour action**

☒ **Pour information**

Mesdames, Messieurs,

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), utilisés seuls ou en combinaison avec d'autres anticancéreux.

Les fluoropyrimidines peuvent entraîner des toxicités sévères (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)¹.

Pour éviter certaines de ces toxicités, l'INCa et la HAS ont recommandé en décembre 2018 que la recherche du déficit en DPD soit réalisée systématiquement chez tous les patients devant recevoir une chimiothérapie utilisant les fluoropyrimidines et dont l'activité en DPD n'est pas connue. Le test doit être réalisé obligatoirement avant la première dose de fluoropyrimidines et repose sur la mesure de l'uracilémie. Les patients concernés sont :

- Les nouveaux patients avant instauration d'une première chimiothérapie comportant une fluoropyrimidine ;
- Les patients ayant déjà été traités par fluoropyrimidine mais chez lesquels une recherche de déficit en DPD n'a jamais été entreprise.

Depuis avril 2019, l'obtention du résultat du dépistage d'un déficit en DPD par la mesure de l'uracilémie (phénotypage) est réglementairement obligatoire avant toute initiation d'un traitement par fluoropyrimidines. Les conditions de prescription et de délivrance (CPD) de l'ensemble de ces médicaments ont été modifiées par l'ANSM. Aucune prescription ni délivrance ne peut être réalisée sans l'obtention de ce résultat. La mention « résultats uracilémie pris en compte », sur la prescription de 5 FU ou de capécitabine est obligatoire pour la délivrance, après avoir pris connaissance des résultats ou de l'absence de déficit précédemment établie pour un patient, et d'avoir adapté la posologie le cas échéant.

Malgré les données des laboratoires de biologie médicale montrant une augmentation du nombre de tests d'uracilémies réalisées en France depuis 2019, trois études monocentriques françaises^{2,3,4} mesurant l'application de l'obligation de dépistage du déficit en DPD suggèrent des manquements importants. Bien que le dosage de l'uracilémie semble être effectué chez la quasi-totalité des patients traités par fluorouracile ou capécitabine, celui-ci n'est pas systématiquement fait avant le début du traitement. La part de patients chez qui le résultat du test d'uracilémie est disponible avant la première dose de traitement varie entre 21% et 72% selon les centres, sur des données disponibles entre 2019 et 2021.

La DGS tient à rappeler les recommandations en vigueur émises par la HAS et l'INCa en 2018 et l'évolution des conditions de prescription et délivrance en 2019, soulignant ainsi l'importance et l'obligation de suivre ces directives pour garantir une prise en charge sécurisée des patients.

Recommandations en vigueur pour les prescripteurs hospitaliers

- Lors des réunions de concertation pluridisciplinaire (RCP), prendre en compte le résultat du dosage de l'uracilémie afin de définir la conduite à tenir et la prise en charge thérapeutique (protocole, posologies etc.). Le résultat de l'uracilémie devra être enregistré dans le dossier du patient pour être pris en compte tout au long du suivi, y compris

¹ https://www.has-sante.fr/jcms/c_2892234/fr/des-recommandations-pour-prevenir-certaines-toxicites-severes-des-chimiotherapies-par-fluoropyrimidines

² Fillatre A, Hainaut MA, Abdaoui A, Saint-Germain P, Houbert A. Dosage de l'uracilémie chez les patients traités par fluorouracile : une obligation respectée ? Pharm Clin. déc 2022;57(4):e91.

³ Daucé L. Recherche de déficit en dihydropyrimidine déshydrogénase dans la prévention des toxicités sévères sous fluoropyrimidines : évaluation des pratiques professionnelles au centre François Baclesse [Internet]. UNICAEN Santé; 2022 [cité 9 juin 2023]. Disponible sur: <https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03948750>

⁴ Bardin D. Recommandations de sécurité d'emploi des fluoropyrimidines de 2018 : évaluation des pratiques au CHU de Rouen [Internet]. UNIROUEN Santé; 2022 [cité 9 juin 2023]. Disponible sur: <https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03979120>

lors des changements de protocoles thérapeutiques. Cette mesure s'adresse aux services qui ne l'auraient pas encore intégrée.

- **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 et impérativement avant la première dose.
- Informer 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.
- Prendre en compte le résultat de l'uracilémie avant de prescrire.
- Inscire systématiquement la mention « résultats uracilémie pris en compte », sur la prescription de 5 FU ou de capécitabine, après avoir pris connaissance des résultats ou de l'absence de déficit précédemment établie pour ce patient et d'avoir adapté la posologie le cas échéant. Cette mention est obligatoire pour le contrôle effectué par le pharmacien (hospitalier ou d'officine) en vue de la dispensation, .
- **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, engageant le pronostic vital ou d'évolution fatale. 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.
- **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 cycle de chimiothérapie en fonction de la tolérance au traitement et/ou du suivi thérapeutique pharmacologique s'il est disponible.
- En l'absence de données sur l'adaptation posologique à réaliser chez les patients avec un déficit en DPD et traités par une fluoropyrimidine, la réalisation d'un suivi pharmacologique et thérapeutique est recommandée dès la première administration.
- Pensez à informer les personnes de l'équipe soignante en charge de l'administration de 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 (par présence de la mention "résultats uracilémie pris en compte » sur l'ordonnance).
- Déclarer immédiatement tout effet indésirable susceptible d'être dû à un traitement par fluoropyrimidines dont vous auriez eu connaissance: <https://sante.gouv.fr/soins-et-maladies/signalement-sante-gouv-fr/>

Recommandations pour les pharmaciens

- Ne délivrer un médicament contenant du 5-FU ou de la Capécitabine que si :
 - La prescription émane d'un médecin hospitalier spécialiste en oncologie ou en hématologie, ou compétent en cancérologie.
 - La mention « Résultats uracilémie pris en compte » figure sur la prescription.NB : le 5FU n'est disponible qu'à l'hôpital
- En l'absence de mention, prévenir le médecin prescripteur que le traitement ne peut être dispensé.

Recommandations pour les biologistes

- Organiser la réalisation de l'examen de façon à ce que le clinicien reçoive le résultat 7 à 10 jours maximum après la réalisation du prélèvement et avant la première dose de fluoropyrimidines.
- Seul changement par rapport aux recommandations HAS /INCA de 2019, la conservation du prélèvement sanguin est limitée à 1h à température ambiante (versus 1h30 en 2019) et à 4h à +4C°. (communication HAS/INCa à venir)

Les recommandations INCA/HAS sont également disponibles sur le lien suivant : https://www.has-sante.fr/jcms/c_2892234/fr/des-recommandations-pour-prevenir-certaines-toxicites-severes-des-chimiotherapies-par-fluoropyrimidines

Je vous remercie d'avance pour votre bonne prise en compte de ces recommandations et de la réglementation en matière de conditions de prescription et de délivrance des fluoropyrimidines.

Dr Grégory EMERY
Directeur Général de la Santé

Signé