

DÉPISTAGE

Fluoropyrimidines et dépistage d'un déficit en DPD : du mieux, mais encore quelques failles

● **Un cas évitable d'aplasie médullaire et de sepsis avec la *capécitabine* a été rapporté en 2024 chez un patient ayant un déficit complet en dihydropyrimidine déshydrogénase (DPD). Une enquête menée dans des hôpitaux français a montré une absence de dépistage d'un déficit en DPD avant le début d'un traitement par fluoropyrimidine chez près de 15 % des patients.**

Les fluoropyrimidines telles que le *fluorouracil* (Fluorouracile Pfizer® ou autre) ou son précurseur, la *capécitabine* (Xeloda® ou autre), sont des cytotoxiques qui exposent à des effets indésirables graves, voire mortels, notamment hématologiques et digestifs. Le risque est accru chez les patients ayant un déficit en dihydropyrimidine déshydrogénase (DPD), une enzyme impliquée dans la dégradation du *fluorouracil* (1).

À lire ou relire dans l'Application Prescrire

- Fluoropyrimidines et dépistage d'un déficit en DPD : à vérifier par le pharmacien avant la dispensation (n° 484, p. 104-105)
- Fluoropyrimidine et dépistage d'un déficit en DPD : risque de surestimation du déficit en cas d'insuffisance rénale (n° 496, p. 109)

Recherche ou Dans "Numéros Prescrire"

En France, depuis 2019, le dépistage d'un déficit en DPD, par le dosage de la concentration sanguine de l'uracile (alias uracilémie), est obligatoire avant de commencer un traitement par *fluorouracil* ou *capécitabine*. En cas de déficit complet en DPD (uracilémie supérieure ou égale à 150 ng/ml), le traitement est contre-indiqué. En cas de déficit partiel (uracilémie entre 16 et 150 ng/ml), la posologie est diminuée. La dispensation en pharmacie est conditionnée par la mention « *résultats d'uracilémie pris en compte* » sur l'ordonnance (1).

Sur la période 2019-2022, une enquête française de pharmacovigilance a montré que des morts liées à la toxicité d'une fluoropyrimidine étaient encore rapportées et que l'uracilémie était souvent dosée après la première administration (2).

Que montrent les nouvelles données concernant la mise en œuvre du dépistage d'un déficit en DPD en France ?

Aplasia médullaire chez un patient ayant un déficit complet en DPD. Les deux derniers rapports annuels de l'enquête française de pharmacovigilance ont recensé, entre début 2023 et fin 2024, 22 patients ayant eu des effets indésirables graves (17 mortels et 5 engageant le pronostic vital) « *possiblement compatibles avec un effet toxique des fluoropyrimidines* ». Parmi les 15 patients pour lesquels l'information sur le statut en DPD des patients était connue, 2 avaient un déficit, partiel pour l'un et complet pour l'autre (3).

Chez le patient avec un déficit complet en DPD, les conditions de prescription et de dispensation de la fluoropyrimidine n'ont pas été respectées. La *capécitabine* a été prescrite le jour de l'analyse de sang, avec les mentions « *uracilémie prélevée le* » et « *cycle sera à débiter le* » sur l'ordonnance, le médecin ayant recommandé au patient d'attendre le résultat du dosage de l'uracilémie avant de commencer le traitement. Puis, la *capécitabine* a été dispensée sans que le résultat du dosage ait été pris en compte. Enfin, le patient, qui avait mal compris la recommandation du médecin, a commencé à prendre la *capécitabine* avant de savoir s'il avait un déficit ou non en DPD. Le patient a été hospitalisé pour une aplasia médullaire et un sepsis, d'évolution favorable (3).

Concernant le patient avec un déficit partiel, le dépistage avait été correctement effectué et la posologie de la *capécitabine* diminuée de 25 % par rapport à celle recommandée (3).

Pour 7 des 22 patients (32 %), l'information sur un éventuel dépistage n'a pas pu être retrouvée, y compris dans le dossier médical. Ce qui pose la question de la traçabilité de cette information importante (3).

Mesures de minimisation des risques non respectées chez environ 15 % des patients. Fin 2024, une enquête a été menée dans 590 hôpitaux français pour évaluer le respect du dépistage obligatoire d'un déficit en DPD avant l'instauration d'un traitement par *fluorouracil*. Elle a montré que 86 % des patients avaient eu un dosage de l'uracilémie, parmi lesquels 82 % connaissaient le résultat avant le début du traitement. Le *fluorouracil* n'a été administré chez aucun des patients ayant un déficit complet, et la posologie a été diminuée chez 86 % de ceux ayant un déficit partiel (4).

Toutefois, plusieurs problèmes ont été identifiés dans certains hôpitaux : absence de message d'alerte dans les logiciels de prescription et de dispensation ; absence de protocole d'adaptation posologique du *fluorouracil* en cas de déficit partiel en DPD ; résultats de l'uracilémie difficilement traçables et accessibles aux pharmacies hospitalières (4).

Selon la Direction générale de la santé (DGS), « *la prochaine étape concerne la vérification des conditions d'usage de la capécitabine, principalement utilisée en ville, afin de nous assurer que les patients traités bénéficient également d'un dosage uracilémique* » (4).

Toujours pas de conduite à tenir mi-2026 sur le dépistage en cas d'insuffisance rénale. Depuis 2025, les résumés des caractéristiques (RCP) des fluoropyrimidines mentionnent qu'« *une altération de la fonction rénale peut entraîner une augmentation des taux sanguins d'uracile, conduisant à un risque accru de diagnostic erroné du déficit en DPD chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée ou sévère* », avec le risque, dans ce cas, d'utiliser une dose trop faible de fluoropyrimidine. Mi-2026, les recommandations de la Haute

autorité de santé (HAS) et de l'Institut national du cancer (INCa) sur la recherche de déficit en DPD en cas de traitement par fluoropyrimidine, datées de 2023, n'ont pas été mises à jour pour prendre en compte la situation des patients atteints d'insuffisance rénale (1,5à8).

En somme Le dépistage d'un déficit en DPD avant l'instauration d'un traitement par fluoropyrimidine est indispensable afin d'éviter d'exposer les patients ayant un déficit en cette enzyme à des risques graves. Ces enquêtes montrent, qu'en 2023 et 2024, cette mesure de prévention n'était pas systématiquement appliquée, exposant des patients à des surdoses. L'attention à porter à ce dépistage concerne les soignants impliqués à chaque étape du soin, de la prescription à la dispensation, jusqu'à l'administration.

©Prescrire

ACCÈS AUX SOINS

Peroxyde de benzoyle (Cutacnyl®) : la Commission de la transparence s'oppose au déremboursement

● En France, Cutacnyl® est la seule spécialité contenant du *peroxyde de benzoyle* non associé remboursable par la Sécurité sociale, et ce médicament est souvent un premier choix dans l'acné. Pourtant, la firme a demandé son déremboursement.

Le *peroxyde de benzoyle* en application cutanée (Cutacnyl® ou autre) est un antiacnéique aux propriétés antimicrobiennes et kératolytiques (1). Quand l'acné légère à modérée reste trop gênante malgré les mesures autres que médicamenteuses, le *peroxyde de benzoyle* en application cutanée est souvent un premier choix (2).

En France, début 2026, la Commission de la transparence de la Haute autorité de santé (HAS) a rendu un avis défavorable au déremboursement demandé par la firme Galderma pour la spécialité Cutacnyl®, quelle que soit la concentration (2,5 %, 5 % et 10 %) (3). En cas de déremboursement, le prix d'une spécialité n'est plus fixé par le Ministère de la santé et devient libre.

Au 29 avril 2026, cette spécialité reste remboursable par la Sécurité sociale.

Quelles sont les raisons de l'opposition au déremboursement ?

Cutacnyl® : seule spécialité remboursable contenant du peroxyde de benzoyle. En l'absence de nouvelles données cliniques fournies par la firme depuis son avis précédent, la Commission a considéré que le *peroxyde de benzoyle* reste un « *traitement de choix en première intention* » de l'acné légère à modérée « *en permettant de retarder voire d'éviter le passage à un antibiotique par voie locale ou générale* » (3).

La Commission a pris en compte l'absence « *d'alternatives thérapeutiques identiques remboursables* » sur le marché français (3). En effet, en France, les autres spécialités commercialisées au 29 avril 2026 qui contiennent du *peroxyde de benzoyle* non associé (Acuspot®, Curaspot®)

Sources 1- "Fluoropyrimidine et dépistage d'un déficit en DPD : risque de surestimation du déficit en cas d'insuffisance rénale" *Rev Prescrire* 2025 ; 45 (496) : 109. 2- "Fluoropyrimidines et dépistage d'un déficit en DPD : à vérifier par le pharmacien avant la dispensation" *Rev Prescrire* 2024 ; 44 (484) : 104-105. 3- ANSM "Enquête nationale sur les toxicités graves des spécialités contenant du 5-fluorouracile (5-FU) ou de la capécitabine en lien avec un déficit en dihydropyrimidine déshydrogénase (DPD)" Rapports annuels n° 6 du 25 avril 2024 et n° 7 du 5 novembre 2025 : 35 pages. 4- ANSM "Chimiothérapie : une enquête nationale au sein d'établissements de santé rassure sur le respect du dépistage obligatoire avant traitement par 5-FU" 6 novembre 2025 : 3 pages. 5- ANSM "Chimiothérapie à base de fluoropyrimidines (5-FU et capécitabine) : le dépistage du déficit en DPD reste indispensable pour réduire les risques de toxicité grave" 6 novembre 2025 : 3 pages. 6- ANSM "RCP-Fluorouracile Accord" 18 février 2025 + "RCP-Fluorouracile Pfizer" 24 septembre 2025. 7- EMA "RCP-Xeloda" 2 mai 2025. 8- HAS - INCa "Recherche de déficit en dihydropyrimidine déshydrogénase en vue de prévenir certaines toxicités sévères survenant sous traitement comportant des fluoropyrimidines" septembre 2023 : 101 pages.

ne sont pas (et n'ont jamais été) remboursables par la Sécurité sociale (4).

Peroxyde de benzoyle : une option pour réduire les lésions d'acné. Chez les patients gênés par une acné légère à modérée, quand une toilette douce avec un nettoyant sans savon ne suffit pas, les médicaments locaux ont une efficacité modeste, mais souvent suffisante. Lorsqu'un médicament est souhaitable, appliquer une à deux fois par jour du *peroxyde de benzoyle* à 5 % (la concentration la plus évaluée) réduit en moyenne d'environ un tiers le nombre de lésions (2,5).

Le *peroxyde de benzoyle* expose surtout à des irritations cutanées et à des photosensibilités. Il est préférable de le conserver à l'abri de la chaleur pour éviter sa dégradation avec formation de benzène, qui est cancérigène (1,2,6).

À lire ou relire dans l'Application Prescrire

• Acné

🔍 Recherche ou 📖 Dans "Premiers Choix Prescrire"

En somme En s'opposant à la demande de déremboursement de la firme, la Commission de la transparence agit dans l'intérêt des patients, en visant à préserver l'accès à cette spécialité utile aux soins et à limiter un report vers un médicament remboursable mais qui expose à plus d'effets indésirables, tel que l'*adapalène* (Différine® ou autre), un rétinoïde.

©Prescrire

Sources 1- "Peroxyde de benzoyle en application cutanée" Interactions Médicamenteuses Prescrire 2026. 2- "Acné" Premiers Choix Prescrire, actualisation juin 2025, 7 pages. 3- HAS - Commission de la transparence "Avis-Cutacnyl" 28 janvier 2026 : 5 pages. 4- ANSM "RCP-Acuspot" 4 juillet 2025 + "RCP-Curaspot" 30 avril 2019. 5- "Acné : traiter sans médicament. Quelques conseils pour ne pas nuire" *Rev Prescrire* 2009 ; 29 (313) : 838-843. 6- "Peroxyde de benzoyle : formation de benzène en cas d'exposition à la chaleur" *Rev Prescrire* 2025 ; 45 (496) : 116.