Prévention des effets indésirables graves liés à un déficit en dihydropyrimidine déshydrogénase (DPD) lors de traitement par fluoropyrimidines (5-fluorouracile et capécitabine) - Point d'Information

08/02/2018

Med

Les fluoropyrimidines [5-fluorouracile (5-FU) et capécitabine] sont des médicaments anticancéreux essentiels et parmi les plus utilisés dans le traitement de nombreux cancers. Des toxicités sévères, parfois d'évolution fatale, sont rapportées en lien avec une surexposition au médicament dont le métabolisme et la dégradation dans l'organisme dépendent d'une enzyme appelée : dihydropyrimidine deshydrogénase (DPD). En effet, certains patients présentent un déficit enzymatique en DPD qui peut être partiel ou total (le pourcentage est estimé respectivement entre 3 et 10% et 0,1 et 0,5% au sein de la population caucasienne).

Les modalités de dépistage des déficits en DPD avant l'initiation d'un traitement par 5-FU ou capécitabine font actuellement l'objet de discussions sur le plan national et européen. Leur aboutissement, prévu courant 2018, vise notamment à harmoniser les informations mentionnées dans les RCP des AMM de ces médicaments.

Dans l'attente d'une position consensuelle au niveau européen, il est rappelé aux professionnels de santé l'existence de différents moyens à leur disposition permettant de réduire la survenue de ces toxicités aiguës :

- Des tests de dépistage visant à identifier un éventuel déficit en enzyme DPD chez les patients avant toute initiation de traitement par fluoropyrimidines. Il s'agit de tests de génotypage et de phénotypage de l'enzyme DPD. Le coût de ces tests de dépistage, est pris en charge par les établissements de santé dans le cadre de leur inscription sur la liste des actes complémentaires. La performance de ces tests à diminuer le risque de toxicité précoces aux fluoropyrimidines chez les patients présentant un déficit en DPD reste cependant à confirmer.

- Des recommandations du Groupe de Pharmacologie Clinique Oncologique (GPCO) - Unicancer et le Réseau National de Pharmacogénétique Hospitalière qui ont été actualisées en février 2018 (publication à venir). Sur la base des données issues de la littérature, ces recommandations soulignent l'intérêt d'un dépistage systématique du déficit en DPD qui vise à réduire les toxicités sévères et les toxicités létales liées à ces traitements, et à améliorer la qualité de vie des patients.

A ce jour, aucun consensus national ou international n'existe sur les modalités de dépistage. De ce fait, l'INCa et la DGOS ont retenu en 2014 dans le cadre du PHRC Cancer le projet FU-SAFE, qui propose d'établir une synthèse complète des résultats publiés. Ce panorama exhaustif des performances des différentes approches disponibles (génotypage, phénotypage, approche combinée), de leurs bénéfices comme de leurs risques pour les patients est attendu en 2018.

L'Institut National du Cancer (INCa) va également mettre en place un groupe de travail pour préciser les performances des différentes modalités de dépistage du déficit en DPD, en s'appuyant sur les résultats du PHRC FU-SAFE, et définir les conditions d'implémentation de ces tests sur le territoire national pour un grand nombre de patients.

En cas de survenue d'une intoxication à une fluoropyrimidine, il est rappelé qu'il existe un antidote, Vistogard (uridine triacétate) qui dispose depuis 2015 d'une AMM aux Etats-Unis. L'utilisation en France est possible au travers d'une ATU nominative octroyée par l'ANSM.