



INFORMATIONS
SÉCURITÉ PATIENTS

INFORMATION TRANSMISE SOUS L'AUTORITE DE L'ANSM

Lettre aux professionnels de santé

Octobre 2024

Médicaments à base de 5-fluorouracile (IV) : en cas d'insuffisance rénale modérée ou sévère, le test de dépistage du déficit en dihydropyrimidine déshydrogénase (DPD) par mesure des taux sanguins d'uracile doit être interprété avec prudence.

Information destinée aux oncologues, hématologues, gastro-entérologues, gynécologues, médecins ORL, radiothérapeutes, sénologues, pharmaciens hospitaliers et laboratoires d'analyse de biologie médicale (à l'hôpital et en ville).

Madame, Monsieur, Chère Consœur, Cher Confrère

En accord avec l'Agence européenne des médicaments (EMA) et l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM), les laboratoires titulaires des autorisations de mise sur le marché des spécialités à base de 5-fluorouracile (5-FU) vous informent des recommandations européennes relatives au dépistage du déficit d'activité en dihydropyrimidine déshydrogénase (DPD) chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée ou sévère.

Résumé

- Chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée ou sévère, les taux sanguins d'uracile utilisés pour le test de dépistage par phénotypage d'un déficit en dihydropyrimidine déshydrogénase (DPD) doivent être interprétés avec prudence.
- Une altération de la fonction rénale est susceptible d'entraîner une augmentation des taux sanguins d'uracile.
- Par conséquent, il existe un risque accru de diagnostic erroné du déficit en DPD, ce qui peut entraîner un sous-dosage en 5-FU et conduire à une réduction de l'efficacité du traitement.

Informations complémentaires

Le 5-fluorouracile (5-FU) par voie intraveineuse fait partie du traitement de référence de diverses tumeurs malignes, notamment les cancers colorectal, pancréatique, gastrique, du sein et de la tête et du cou. Il est principalement utilisé en association avec d'autres médicaments anticancéreux.

L'enzyme limitant la vitesse du catabolisme du 5-FU est la dihydropyrimidine déshydrogénase (DPD). Par conséquent, les patients dont la fonction enzymatique de la DPD est altérée présentent un risque accru de toxicité grave ou potentiellement fatale lorsqu'ils sont traités par le 5-FU ou l'une de ses prodrogues.

Pour identifier ces patients, il est recommandé au niveau européen de procéder à un test de dépistage du déficit en DPD avant le traitement, malgré les incertitudes concernant la méthode de test optimale.

En France, le dépistage par phénotypage est obligatoire. La prescription et la délivrance des spécialités à base de 5-FU (voie IV) est subordonnée à l'obtention et la prise en compte de l'uracilémie avant l'initiation du traitement.

En pratique, le prescripteur doit inscrire « résultats uracilémie pris en compte » sur la prescription, et le pharmacien vérifie cette mention lors de la dispensation. Les modalités de dépistage d'un déficit en DPD sont détaillées dans les recommandations de l'INCa/HAS « Recherche de déficit en dihydropyrimidine déshydrogénase en vue de prévenir certaines toxicités sévères survenant sous traitement comportant des fluoropyrimidines », actualisées en 2023 et téléchargeable sur e-cancer.fr et has-sante.fr¹.

- Les patients atteints d'un déficit complet en DPD (uracilémie ≥ 150 ng/ml) présentent un risque élevé de toxicité au 5-FU menaçant leur pronostic vital ou d'évolution fatale ; ils ne doivent pas être traités par le 5-FU ou d'autres fluoropyrimidines (ex : capécitabine).
- Les patients atteints d'un déficit partiel en DPD ($16 \text{ ng/ml} \leq \text{uracilémie} < 150 \text{ ng/ml}$) présentent un risque accru de toxicité grave au 5-FU et pouvant menacer leur pronostic vital.

Chez les patients atteints d'un déficit partiel, une réduction de la dose initiale doit être envisagée afin de limiter le risque de toxicité sévère. En l'absence de toxicité grave, les doses suivantes peuvent être augmentées sous surveillance attentive, dans la mesure où l'efficacité d'une dose réduite n'a pas été établie. Un suivi thérapeutique pharmacologique (STP) du 5-FU est recommandé pour améliorer le pronostic clinique chez les patients recevant des perfusions continues de 5-fluorouracile en réduisant les effets indésirables et en améliorant l'efficacité.

Les taux sanguins d'uracile étant utilisés pour déterminer le phénotype de la DPD, le résultat du phénotypage doit être interprété avec prudence chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée ou sévère, car une altération de la fonction rénale peut entraîner une augmentation de l'uracilémie qui pourrait conduire à un diagnostic erroné de déficit en DPD et par conséquent à un sous-dosage de 5-FU ou d'autres fluoropyrimidines chez ces patients.

Déclaration des effets indésirables

Déclarez immédiatement tout effet indésirable suspecté d'être dû à un médicament auprès de votre centre régional de pharmacovigilance ou sur www.signalement-sante.gouv.fr. Pour plus d'information sur les médicaments, consultez ansm.sante.fr ou base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr.



Information médicale

Les informations complémentaires sont accessibles sur le site de l'ANSM : <http://ansm.sante.fr>

FLUOROURACILE ACCORD 50 mg/ml, solution à diluer pour perfusion	ACCORD HEALTHCARE
FLUOROURACILE PFIZER 50 mg/mL, solution à diluer pour perfusion	PFIZER HOLDING FRANCE
FLUOROURACILE TEVA 5000 mg/100 mL, solution à diluer pour perfusion FLUOROURACILE TEVA 1000 mg/20 mL, solution à diluer pour perfusion	TEVA SANTE