

Les Fluoropyrimidines (5FU, capécitabine) sont largement prescrites dans le traitement des tumeurs solides de l'adulte (cancers digestifs, sein, ORL). Elles induisent des toxicités sévères chez 10 à 30% des patients et des toxicités létales chez 0,3 à 2% des patients.

Un lien a été établi entre un déficit enzymatique en DihydroPyrimidine Déshydrogénase (DPD) et la survenue de toxicité sévère sous fluoropyrimidine.

L'ANSM préconise le dépistage du déficit en DPD de manière systématique lors de l'initiation d'un traitement par fluoropyrimidines⁽¹⁾ conformément aux recommandations du Groupe de Pharmacologie Clinique Oncologique (GPCO) - Unicancer et le Réseau National de Pharmacogénétique Hospitalière (RNPGx)⁽²⁾.

En complément, l'INCa et l'HAS ont émis des recommandations sur les modalités de recherche du déficit en DPD⁽³⁾.

En cas de toxicité, tout événement indésirable en lien avec ces médicaments doit être déclaré au centre régional de pharmacovigilance ou sur le portail de signalement des événements sanitaires : <https://signalement.social-sante.gouv.fr>.

(1) Note d'information ANSM du 28 février 2018.

(2) Dépistage du déficit en dihydropyrimidine deshydrogénase (DPD) et sécurisation des chimiothérapies à base de fluoropyrimidines : mise au point et recommandations nationales du GPCO-Unicancer et du RNPGx.

(3) Recommandations INCa et HAS du 18 décembre 2018.

Approche méthodologique et conduite à tenir

APPROCHE MÉTHODOLOGIQUE

L'approche méthodologique retenue est le **dosage de l'uracilémie**. Le délai moyen de rendu des résultats est compris entre **7 et 10 jours**.

CONDITIONS PRÉ-ANALYTIQUES STANDARDISÉES⁽³⁾

A RÉALISER SUR LE SITE DU PRÉLÈVEMENT

- ▶ Prélèvement : **tube sans gel séparateur avec anticoagulant**
- ▶ Délai entre prélèvement et centrifugation :
 - **1h30** si conservation à **température ambiante**
 - **4h** si conservation à **+4°C**
- ▶ Traitement :
 - **Centrifugation** (10min, 1500 à 2000 g, +4°C)
 - **Congélation immédiate du plasma décanté**
- ▶ Acheminement : **-20°C**

En complément, le génotypage (recherche de variants du gène DPYD) peut être réalisé chez les patients présentant un résultat de phénotype anormal ou difficile d'interprétation⁽³⁾.

CONDUITE À TENIR⁽³⁾

- ▶ **Uracilémie ≥ à 150 ng/ml** : évocatrice d'un **déficit complet en DPD**
→ **Contre-indication d'un traitement par fluoropyrimidines**

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.

- ▶ **Uracilémie entre 16 ng/ml et 150 ng/ml** : évocatrice d'un **déficit partiel en DPD**.

→ **Adaptation de la posologie initiale en tenant compte du :**

- Niveau uracilémie mesuré
- Facteurs de risque du patient (protocole, âge, état général...)

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.

Prise en charge des actes

La facturation ne doit en AUCUN cas être adressée au patient s'il est assuré social, quel que soit le laboratoire qui réalise l'analyse (public ou privé).

- ▶ En attente d'une inscription à la nomenclature des actes de biologie médicale.
- ▶ Actuellement: **financement RIHN** (phénotypage: code acte M119 – 40,50 euros et génotypage: code acte M102 – 110,7 euros).
- ▶ Le remboursement de ces actes se fait par demande de financement RIHN via une **déclaration d'activité à l'aide du logiciel FICHSUP** (disponible sur le site: <https://www.atih.sante.fr/plateformes-de-transmission-et-logiciels/logiciels-espace-de-telechargement#F>). Le remboursement *d'une partie de ces actes* est effectué **l'année suivant la déclaration**. Pour en savoir plus sur les financements RIHN, consulter le site <http://solidarites-sante.gouv.fr/systeme-de-sante-et-medico-social/recherche-et-innovation/rihn>.
- ▶ **Pour les prescripteurs appartenant à des établissements de santé ne disposant pas de laboratoire en mesure de réaliser le phénotypage DPD**, le test est facturé par l'établissement effecteur à l'établissement prescripteur. L'établissement prescripteur se fait rembourser l'acte par demande de financement RIHN (enveloppe MERRI).

Laboratoires publics en Occitanie

PHÉNOTYPAGE +/- GÉNOTYPAGE

CHU Montpellier

Laboratoire de Pharmacologie – Toxicologie

(phénotypage) Dr O.Mathieu Tél.: 04 67 33 62 61

Laboratoire de Biologie des tumeurs solides

(génotypage) Pr J. Solassol / Dr C. Gozé

Sec. : Tél. : 04 67 33 58 77 – Fax : 04 67 33 95 90

Mail: bio-cel-sec@chu-montpellier.fr

PHÉNOTYPAGE +/- GÉNOTYPAGE

CHU Nîmes

Laboratoire de Biochimie et Biologie

Moléculaire

Pr A. Evrard / Dr J.C Boyer

Tél.: 04 66 68 32 07 - Fax: 04 66 68 45 78

Mail: sec.biochimie@chu-nimes.fr

PHÉNOTYPAGE +/- GÉNOTYPAGE

Institut Universitaire du Cancer de Toulouse

Oncopole - Laboratoire de Biologie Médicale

Oncologique (LBMO) – Secteur pharmacologie

Pr E. Chatelut / Dr F. Thomas

Tél. : 05 31 15 52 18 - Fax : 05.31.15.55.79

Mail: pharmacolCR@iuct-oncopole.fr

Ces analyses sont également disponibles dans les laboratoires privés (CERBA, BIOMNIS)

