

Dépistage du déficit en DPD lors de l'initiation d'un traitement par fluoropyrimidines

Fiche à destination des biologistes médicaux libéraux

Les fluoropyrimidines (5-FU, 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 létales chez 0,3 à 2% des patients. Un lien a été établi entre un déficit enzymatique en Dihydro-Pyrimidine Déshydrogénase (DPD) et la survenue de toxicité sévère sous fluoropyrimidines.

L'ANSM préconise le dépistage du déficit en DPD de manière systématique lors de l'initiation d'un traitement par fluoropyrimidines¹ conformément aux recommandations du Groupe de Pharmacologie Clinique Oncologique (GPCO)-Unicancer et du Réseau National de Pharmacogénétique Hospitalière (RNPgX)².

En complément, l'INCa et la HAS ont émis des recommandations sur les modalités de recherche du déficit en DPD³.

En cas de toxicité, tout effet 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>

Recommandations et conduite à tenir

Approche méthodologique

L'approche retenue est le phénotypage par dosage de l'uracilémie plasmatique.

Le délai moyen de rendu des résultats est compris entre 7 et 10 jours.

Conditions préanalytiques standardisées³

➔ Prélèvement à faire au laboratoire (et non à domicile)

- ✓ Prélèvement : sang total sur 1 seul tube avec anticoagulant sans gel séparateur
- ✓ Une fois prélevé, il est impératif que le plasma soit décanté puis congelé dans un délai maximum de :
 - 1h30 si le prélèvement sanguin parvient au laboratoire à température ambiante
 - 4h si l'acheminement a été réalisé à +4°C
- ✓ Traitement du prélèvement :
 - Décantation par centrifugation (10 min, 1500 à 2000 g, +4°C)
 - Congélation immédiate du plasma décanté

➔ Acheminement du plasma décanté : -20°C

En complément, un génotypage (recherche de variants du gène *DPYD*) peut être réalisé chez les patients présentant un résultat de phénotypage anormal ou difficile d'interprétation³

Conduite à tenir³

- ✓ Uracilémie \geq à 150 ng/ml : évocatrice d'un déficit complet en DPD

➔ Contre-indication à un traitement par fluoropyrimidines

En 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 d'uracilémie mesuré
- des facteurs de risque du patient (protocole, âge, état général...)

Un réajustement thérapeutique doit être envisagé dès le 2^{ème} cycle de chimiothérapie en fonction de la tolérance au traitement et/ou du suivi thérapeutique pharmacologique (dosage du 5-FU) s'il est disponible.

Chaque prescription doit systématiquement comporter la formule « Dosage uracilémie pris en compte » avec si possible la date de sa réalisation afin de faciliter la délivrance par le pharmacien de ville ou d'institution et de garantir une sécurité au patient

Penser à partager le résultat de ce dépistage avec le patient et via les outils disponibles

(DMP, PAACO, DCC, messagerie sécurisée...)

Prise en charge des actes

- Dépistage du déficit en DPD inscrit à la liste des actes de biologie pris en charge par l'Assurance Maladie (code acte : 0500, cotation B120).
- 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.

Laboratoires en Nouvelle-Aquitaine

Cette analyse est réalisable via le laboratoire de proximité du patient.

Retrouvez toutes les infos sur onco-nouvelle-aquitaine.fr

¹ Point d'information ANSM du 28 février 2018 : Prévention des effets indésirables graves liés à un déficit en DPD lors de traitement par fluoropyrimidines (5-fluorouracile et capécitabine)

² Mise au point et recommandations nationales du GPCO-Unicancer et du RNPgX : Dépistage du déficit en DPD et sécurisation des chimiothérapies à base de fluoropyrimidines

³ Recommandations INCa et HAS du 18 décembre 2018 : Recherche de déficit en DPD en vue de prévenir certaines toxicités sévères survenant sous traitement comportant des fluoropyrimidines