



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

7 juillet 2020
EMA/402127/2020

Recommandations de l'EMA relatives à l'analyse de la DPD avant un traitement par fluorouracile, capécitabine, tégafur et flucytosine

Le 30 avril 2020, l'EMA a recommandé que les patients soient soumis à des analyses pour vérifier le déficit en enzyme dihydropyrimidine déshydrogénase (DPD) avant de débuter un traitement anticancéreux par fluorouracile administré par injection ou par perfusion (goutte-à-goutte) ou par les médicaments apparentés, la capécitabine et le tégafur.

Le traitement des infections fongiques sévères par flucytosine (un autre médicament associé au fluorouracile) ne devant pas être retardé, le test des patients pour vérifier le déficit en DPD avant qu'ils ne commencent le traitement n'est pas nécessaire.

Aucun médicament contenant du fluorouracile ne doit être administré aux patients présentant un déficit en DPD. Chez les patients présentant un déficit partiel, le médecin peut envisager de commencer un traitement anticancéreux à des doses inférieures à la normale ou d'arrêter le traitement par flucytosine si des effets indésirables graves se manifestent.

Ces recommandations ne s'appliquent pas aux médicaments à base de fluorouracile utilisés sur la peau pour des affections telles que la kératose actinique et les verrues, car seuls des niveaux très faibles du médicament sont absorbés par la peau.

Une part importante de la population générale présente un déficit en DPD¹, qui est une enzyme nécessaire pour dégrader le fluorouracile et les médicaments apparentés capécitabine, tégafur et flucytosine. Il en résulte qu'à la suite d'un traitement par ces médicaments, le fluorouracile peut s'accumuler dans le sang, conduisant à des effets indésirables graves et engageant le pronostic vital tels que la neutropénie (faibles taux de neutrophiles, un type de globules blancs nécessaires pour lutter contre les infections), la neurotoxicité (lésions du système nerveux), la diarrhée sévère et la stomatite (inflammation de la muqueuse de la bouche).

L'analyse du déficit en DPD des patients peut être effectuée en mesurant le taux d'uracile (une substance dégradée par la DPD) dans le sang ou en vérifiant la présence de certaines mutations (modifications) dans le gène concernant la DPD. Il convient de prendre en considération les lignes directrices cliniques pertinentes.

¹ Jusqu'à 9 % de la population caucasienne présente de faibles taux d'une enzyme DPD fonctionnelle, et jusqu'à 0,5 % présente un déficit total de cette enzyme.



Informations à l'intention des patients

Traitement par fluorouracile, capécitabine ou tégafur

- Avant de commencer le traitement du cancer par le fluorouracile administré par injection ou par perfusion (goutte-à-goutte), la capécitabine ou le tégafur, votre médecin devrait faire un test pour vérifier si vous disposez d'une enzyme DPD fonctionnelle.
- Si vous présentez un déficit total en DPD connu, ces traitements ne vous seront pas administrés, car ils augmentent le risque d'effets indésirables graves et engageant le pronostic vital.
- Si vous souffrez d'un déficit partiel en DPD, votre médecin peut commencer le traitement à des doses faibles, qui pourront être augmentées en l'absence d'effets indésirables graves.
- Si vous savez que vous présentez un déficit partiel en DPD ou si un membre de votre famille présente un déficit en DPD partiel ou total, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien avant de prendre ces médicaments.
- Si vous utilisez du fluorouracile appliqué sur la peau pour des affections telles que la kératose actinique et les verrues, vous n'avez pas besoin d'effectuer un test DPD, car le taux de fluorouracile absorbé par la peau dans l'organisme est très faible.
- Si vous avez des questions concernant votre traitement ou l'analyse de la DPD, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien.

Traitement par flucytosine

- La flucytosine est un médicament lié au fluorouracile, qui est utilisé pour le traitement des infections à levures et fongiques sévères, y compris certaines formes de méningite (inflammation des membranes entourant le cerveau et la moelle épinière).
- Dans la mesure où la flucytosine peut devoir être administrée en urgence, il n'est pas nécessaire de procéder à des analyses de pré-traitement de la DPD (qui peuvent durer jusqu'à une semaine) afin d'éviter de retarder le début du traitement.
- Si vous présentez un déficit total en DPD connu, vous ne devez pas recevoir de flucytosine, en raison du risque d'effets indésirables engageant le pronostic vital.
- En cas d'effets indésirables, votre médecin peut envisager d'arrêter le traitement par flucytosine. Votre médecin peut également envisager d'analyser l'activité de la DPD, étant donné que le risque d'effets indésirables graves est plus élevé chez les patients présentant une faible activité de la DPD.
- Si vous avez des questions concernant votre traitement ou l'analyse de la DPD, parlez-en à votre médecin.

Informations à l'intention des professionnels de santé

Fluorouracile, capécitabine et tégafur

- Les patients atteints d'un déficit partiel ou total en DPD présentent un risque accru de toxicité sévère au cours du traitement par des fluoropyrimidines (fluorouracile, capécitabine, tégafur). Des essais sur le phénotype et/ou le génotype sont par conséquent recommandés avant de commencer un traitement par des fluoropyrimidines.

- Un traitement par des médicaments contenant du fluorouracile, de la capécitabine ou du tégafur est contre-indiqué chez les patients présentant un déficit total en DPD connu.
- Une dose initiale réduite doit être envisagée chez les patients présentant un déficit partiel en DPD identifié.
- Le suivi thérapeutique des médicaments contenant du fluorouracile peut améliorer les résultats cliniques chez les patients recevant des perfusions continues de fluorouracile.

Flucytosine

- Il n'est pas nécessaire de procéder à des analyses de pré-traitement de la DPD afin d'éviter de retarder le début du traitement par flucytosine.
- Le traitement par flucytosine est contre-indiqué chez les patients présentant un déficit total en DPD connu en raison du risque de toxicité engageant le pronostic vital.
- En cas de toxicité du médicament, il convient d'envisager d'interrompre le traitement par flucytosine. La détermination de l'activité de la DPD peut être envisagée lorsque la toxicité du médicament est confirmée ou suspectée.

Deux communications directes aux professionnels de la santé (une DHPC pour le fluorouracile, la capécitabine et le tégafur, et une autre pour la flucytosine) ont été envoyées aux professionnels de la santé qui prescrivent, dispensent ou administrent les médicaments. Les DHPC ont également été publiées sur une [page dédiée](#) du site web de l'EMA.

Plus d'informations sur le médicament

L'examen concerne les médicaments contenant du fluorouracile administrés par injection ou appliqués sur la peau, ainsi que les médicaments contenant de la capécitabine et du tégafur administrés par voie orale (appelés promédicaments du fluorouracile), qui sont convertis en fluorouracile dans l'organisme. L'examen comprend également le médicament antifongique flucytosine qui est administré par injection ou par voie orale, et dont une partie est convertie en fluorouracile dans l'organisme.

Le fluorouracile administré par injection ou par perfusion et ses promédicaments sont utilisés dans le traitement de divers cancers. Ils agissent en interférant avec les enzymes impliquées dans la production de nouvel ADN, bloquant ainsi la croissance des cellules cancéreuses.

Le fluorouracile appliqué sur la peau est utilisé pour diverses affections cutanées, telles que la kératose actinique et les verrues dermiques.

La capécitabine a été autorisée par l'EMA sous la marque Xeloda et dans divers médicaments génériques. Un médicament contenant du tégafur a été autorisé par l'EMA sous la marque Teysuno.

Certains médicaments contenant du tégafur et de la capécitabine ont également été autorisés au niveau national, de même que tous les médicaments à base de fluorouracile et de flucytosine.

Informations complémentaires sur la procédure

L'examen a débuté en mars 2019 à la demande de l'agence nationale française de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM), conformément à l'[article 31 de la directive 2001/83/CE](#).

L'évaluation a été réalisée dans un premier temps par le comité d'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance (PRAC), qui est le comité responsable de l'évaluation des questions de sécurité liées aux médicaments à usage humain, lequel a formulé un ensemble de recommandations.

Les recommandations du PRAC ont été adressées au comité des médicaments à usage humain (CHMP), chargé des questions liées aux médicaments à usage humain, qui a adopté l'avis de l'Agence. L'avis du CHMP a été transmis à la Commission européenne, qui a rendu des décisions finales juridiquement contraignantes pour les médicaments concernés entre le 3 juillet et le 7 juillet 2020, applicables dans tous les États membres de l'UE.