

Mise en place du dépistage systématique du déficit en DPD suite à un cas de toxicité létale du 5-FU

25



J.B. Pace¹, M. Moulis¹, B. Avisse², M. Roubille³, C. Carcel⁴, E. Pont¹

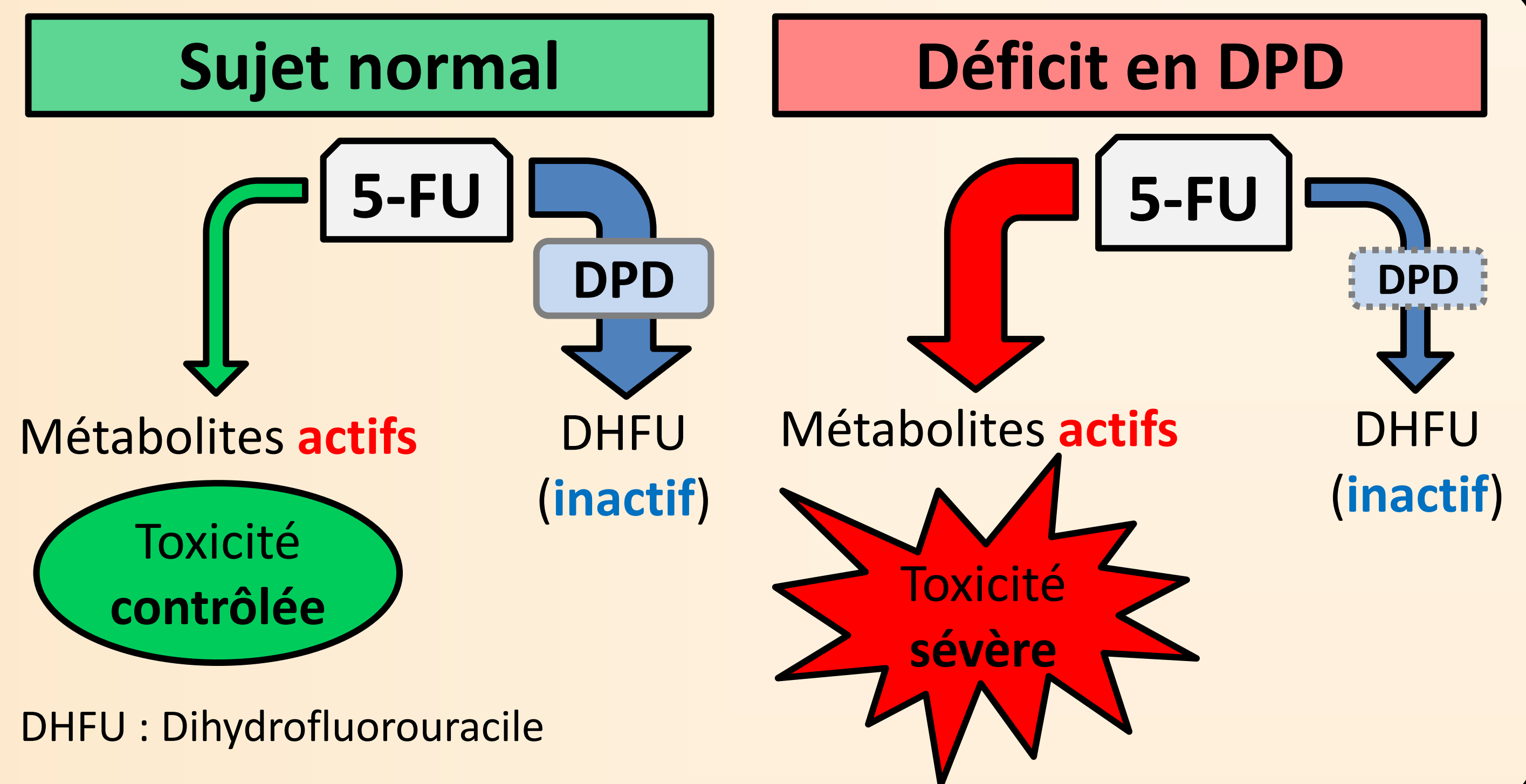
Services de ¹Pharmacie, ²Gastroentérologie, ³Laboratoire, CH Pierre Oudot (CHPO), 30 Avenue du Médipôle, 38302 Bourgoin-Jallieu

⁴Centre régional de pharmacovigilance (CRPV), 162 avenue Lacassagne, 69424 Lyon CEDEX 03

Introduction :

- 5-fluorouracile (5-FU) = cytotoxique anti-pyrimidique utilisé dans de nombreux protocoles de chimiothérapie de tumeurs solides notamment en cancérologie digestive.
- La **dihydropyrimidine déshydrogénase (DPD)** est l'enzyme clé de la voie métabolique du 5-FU. Un **déficit partiel ou total** en DPD expose à une **exacerbation sévère voire létale de la toxicité du 5-FU**.

Objectif : Exposer comment le **dépistage systématique** de ce déficit a été mis en place au CHPO suite au décès d'un patient.



Matériel et méthode :

Le cas : homme de 57 ans présentant un **carcinome colique métastatique**

chimiothérapie
FOLFOX-Bévacizumab



A posteriori : **déficit partiel en DPD** (mutation hétérozygote) mis en évidence

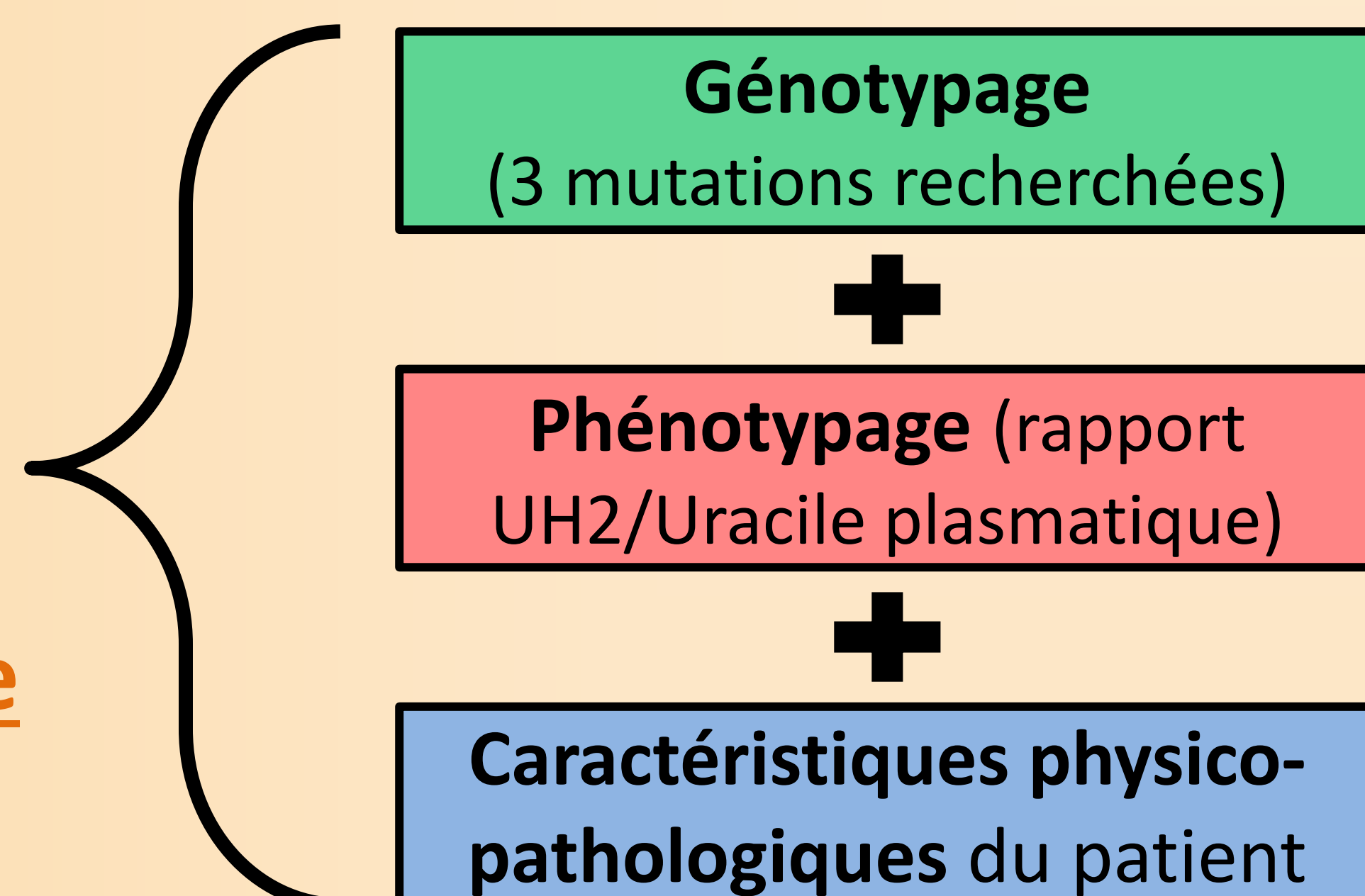
Déclaration de pharmacovigilance +

Revue de morbi-mortalité

Intérêt d'un dépistage ?
Mise en place possible ?

Résultats :

Dépistage du déficit en DPD : approche **multiparamétrique**



Prédiction :
Toxicités graves : **98%**
Toxicités létales : **> 99%**
+
Adaptation posologique dès la 1^{ère} dose

- **Réunion multidisciplinaire** (biologistes, médecins, pharmaciens) en visioconférence avec une biologiste du CH Lyon Sud (HCL) et l'Institut de Cancérologie de l'Ouest pour évaluer les modalités de mise en place du dépistage dans notre hôpital.
- Obstacle principal : dosage **actuellement non pris en charge par l'assurance maladie** (≈ 200€ par patient) car absent des recommandations de l'INCA et de la Fédération Française de Cancérologie Digestive.
- Présentation de ces différents éléments à la direction financière du CHPO.
- Décision de prise en charge du coût du dépistage par l'hôpital : au vu des bénéfices attendus pour les patients et de la **diminution du risque iatrogène**, les patients devant recevoir une chimiothérapie contenant du 5-FU ou ses dérivés seront **systématiquement dépistés avant leur 1^{ère} cure**.

Discussion :

La **toxicité sévère** (mortalité = 0,4% soit environ 300 décès/an) liée à l'administration de 5-FU chez un patient présentant un déficit en DPD **peut justifier son dépistage systématique** malgré sa faible prévalence dans la population générale (déficit partiel : 3-5% ; déficit total : 0,2%¹). Ce dépistage systématique peut présenter un enjeu d'avenir et **l'on gagnerait à évaluer son intérêt** en vue d'une **éventuelle intégration aux référentiels** de prise en charge de chimiothérapies contenant du 5-FU.

Conclusion :

La **démarche pluridisciplinaire** avec la collaboration entre médecins, pharmaciens, biologistes et direction financière de l'hôpital faisant suite à un cas de toxicité létale du 5-FU a permis la **mise en place d'un dépistage systématique de ce déficit** avant une première cure de 5-FU, **au bénéfice des patients**.

1. Gamelin E., Boisdron-Celle M. Pharmacogénétique du métabolisme des pyrimidines. La dihydropyrimidine déshydrogénase *Oncologie* 2005 ; 7 : 33-39