



LETTRE D'INFORMATION

PHARMACOVIGILANCE DE BRETAGNE

R E N N E S B R E S T

PHARMACOVIGILANCE – PHARMACOEPIDEMIOLOGIE – INFORMATION SUR LE MEDICAMENT

N°1 JANVIER-FEVRIER-MARS 2019

VOS NOTIFICATIONS AU CRPV.....	1
Cancer pancréatique sous incrétinomimétiques.....	1
VOS QUESTIONS AU CRPV.....	3
Asthme sous Anti-PD1 (Nivolumab-Opdivo® Et Pembrolizumab-Keytruda®).....	3
INFORMATION ANSM.....	4
Nouvelles recommandations : dépistage systématique du déficit en dihydropyrimidine déshydrogénase (DPD) par mesure de l'uracilémie pour prévenir certaines toxicités sévères des chimiothérapies par fluoropyrimidines.....	4

VOS NOTIFICATIONS AU CRPV

Cancer pancréatique sous incrétinomimétiques

Le CRPV de Rennes a reçu le cas d'une patiente, âgée de 50 ans, ayant développé un diabète cortico-induit apparu alors qu'elle recevait une corticothérapie depuis plusieurs années dans le cadre d'un syndrome des anti-synthétases. Après prise en charge initiale du diabète par règles hygiéno-diététiques et metformine non efficace, mise en place d'une insulinothérapie par schéma basal-bolus et introduction de Trulicity® (dulaglutide). Trois mois après, apparition de diarrhées blanchâtres non glairo-sanglantes et de douleurs abdominales associées à une perte de poids. Hospitalisation pour cholestase avec ictère majeur et cytolyse majeure et découverte d'une masse pancréatique à l'imagerie. La bili-IRM retrouve une lésion suspecte de la tête et de l'uncus pancréatique à l'origine d'une dilatation bicanalaire, suspecte d'adénocarcinome pancréatique, confirmée par l'anatomopathologie. Arrêt définitif du Trulicity®.

Ce cas nous donne l'occasion de faire un point sur le risque de cancer du pancréas sous dulaglutide et molécules apparentées.

QUELQUES RAPPELS SUR DULAGLUTIDE ET INCRETINOMIMETIQUES

Le dulaglutide est un **antidiabétique** commercialisé en France depuis le 18 janvier 2016. Il fait partie de la classe des **incrétinomimétiques** qui sont réparties en 2 sous-classes : i) les **analogues du Glucagon Like Peptide-1 (GLP-1)** humain : exénatide, liraglutide et dulaglutide, administrés par voie injectable ; ii) les **inhibiteurs de la dipeptidylpeptidase 4 (iDPP-4)** : sitagliptine, vildagliptine et saxagliptine, administrés par voie orale. D'autres molécules de la classe des incrétinomimétiques ont actuellement une AMM européenne mais ne sont pas commercialisées en France (albiglutide, lisexenatide, linagliptine, alogliptine). Il existe également des associations fixes, notamment avec la metformine.

CANCER PANCREATIQUE SOUS INCRETINOMIMETIQUES – DONNEES EXPERIMENTALES

Bien qu'il ne soit pas référencé comme effet indésirable dans la monographie du Trulicity®, le **risque de cancer pancréatique** sous **incrétinomimétique** a émergé au début des années 2010, notamment suite à des publications évoquant un **potentiel pro-carcinogène** de ces molécules **chez les rongeurs** et chez **l'Homme** (effet promoteur de tumeur : réplication des cellules acineuses, réplication des cellules ductales induisant des PanIN elles-mêmes favorisant des adénocarcinomes du pancréas, métaplasie des cellules acineuses en cellules ductales) [1-4].

CANCER PANCREATIQUE SOUS INCRETINOMIMETIQUES – DONNEES DE PHARMACOVIGILANCE

Dans ce contexte, le **système de pharmacovigilance français** a entrepris une **surveillance renforcée** de ces molécules. Le Trulicity® fait l'objet d'un suivi national de pharmacovigilance, comme les autres incrétinomimétiques. Le point le plus récent a été

présenté au Comité Technique de Pharmacovigilance le 12/12/2017 : l'analyse couvrait la période **janvier 2016-mars 2017** pendant laquelle il avait été rapporté **5 notifications de néoplasies pancréatiques** [5]. Le CRPV rapporteur soulignait que le problème des néoplasies pancréatiques était **difficile à imputer** au traitement sur la **base des simples données de pharmacovigilance** et également au regard des résultats contradictoires des études de pharmacoépidémiologie.

CANCER PANCREATIQUE SOUS INCRETINOMIMETIQUES – DONNEES DE PHARMACOEPIDEMOLOGIE

En 2011, Elashoff et al. ont conduit une analyse de type **cas-non cas** sur la **base de données de la FDA** [6]. Cette étude montrait l'existence d'un **signal sur le risque de cancer pancréatique** avec **exénatide** par rapport à d'autres médicaments du diabète.

De nombreuses études ont ensuite été conduites, **sans pouvoir** pour l'instant **confirmer** clairement ce signal.

Dans une récente méta-analyse compilant les résultats de **24 essais cliniques** (47 904 participants), **aucun risque** accru de cancer du pancréas n'était détecté en association avec les incrétonomimétiques, ni globalement (RR = 0,7, IC 95% 0,37-1,05), ni parmi les essais ayant une durée de plus de 104 semaines (RR = 0,50, IC 95% 0,29-0,87) [7].

D'autres études épidémiologiques ont été conduites sur le risque de cancer du pancréas avec les incrétonomimétiques [8-15]. **Aucune étude ne concluait à un lien entre cancer du pancréas et l'utilisation d'agonistes du GLP-1 ou d'iDPP-4, à l'exception d'une, l'étude de Tseng [12], qui rapportait un risque globalement augmenté de 40 % avec la sitagliptine** (IC

95% de 13% à 75%), **sans** toutefois mettre en évidence de **relation dose-effet**. L'étude d'**Azoulay et al.** a utilisé une analyse conjointe des données de six bases de données états-uniennes, canadiennes et britanniques constituant une cohorte de 972 384 patients initiant un médicament du diabète, représentant plus de 2 millions de personnes-années (PA) [14]. Sur la période d'étude, 1221 cas de cancer pancréatique ont été recensés soit un taux d'incidence de 0,60 pour 1000 PA. En comparaison aux sulfonylurées, l'étude n'a **pas mis en évidence d'association entre** l'utilisation d'**incrétinomimétiques** et la survenue de **cancer du pancréas** : HR = 1,02 (IC à 95% [0,84-1,32], même après stratification sur la classe de traitement (iDPP-4 ou analogues GLP-1), ou sur la durée de traitement (cumulée ou depuis la première initiation). **L'étude conduite par l'ANSM** [15] à partir des données du SNIIRAM sur la période 2010-2013 et portant sur 1 346 055 personnes suivies pendant 3,7 ans en moyenne ne relevait **pas de sur-risque** associé aux **analogues du GLP-1** ([HRa]=0,98 ; IC95% : [0,83-1,16]). Les auteurs suggéraient que **le risque observé** de survenue d'un cancer du pancréas **30 % plus élevé** chez les **personnes exposées** aux **iDPP-4** ([HRa]=1,30 ; IC95% : [1,20-1,40]) était la **conséquence d'un biais dû au phénomène de causalité inverse** (l'**exposition** à un traitement par **iDPP-4** serait la **conséquence d'un déséquilibre du diabète**, lui-même **dû à un cancer du pancréas non encore diagnostiqué**). Cette étude présentait toutefois des limites telles qu'un groupe comparateur hétérogène incluant tous les non-utilisateurs d'incrétinomimétiques avec différents traitements et à différents stades du diabète ainsi qu'un biais de confusion résiduel (pas d'ajustement sur le tabac, l'alcool, l'obésité, la durée du diabète).

AU TOTAL

Les résultats des études disponibles ne fournissent donc pas d'argument clair en faveur d'un risque spécifique de cancer du pancréas avec les différentes classes d'incrétinomimétiques mais ne permettent pas d'obtenir la confiance nécessaire pour exclure un sur-risque de cancer du pancréas. Des études avec un suivi plus long restent nécessaires pour mieux estimer ce risque à plus long terme [5].

1. Gier B et al. Chronic GLP-1 Receptor Activation by Exendin-4 Induces Expansion of Pancreatic Duct Glands in Rats and Accelerates Formation of Dysplastic Lesions and Chronic Pancreatitis in the KrasG12D Mouse Model. *Diabetes* 2012; 61(5): 1250–62.
2. Nachnani JS et al. Biochemical and histological effects of exendin-4 (exenatide) on the rat pancreas. *Diabetologia* 2009; 53(1): 153.
3. Matveyenko AV et al. Beneficial Endocrine but Adverse Exocrine Effects of Sitagliptin in the Human Islet Amyloid Polypeptide Transgenic Rat Model of Type 2 Diabetes: Interactions With Metformin. *Diabetes* 2009; 58(7): 1604–15.
4. Butler AE et al. Marked Expansion of Exocrine and Endocrine Pancreas With Incretin Therapy in Humans With Increased Exocrine Pancreas Dysplasia and the Potential for Glucagon-Producing Neuroendocrine Tumors. *Diabetes* 2013; 62(7): 2595–604.
5. Suivi national TRULICITY-dulaglutide. Présenté en Comité Technique de Pharmacovigilance le 12/12/2017. CRPV de Montpellier. [Internet]. Available from: <https://www.ansm.sante.fr/searchengine/detail/cis/62733600>
6. Elashoff M et al. Pancreatitis, Pancreatic, and Thyroid Cancer With Glucagon-Like Peptide-1–Based Therapies. *Gastroenterology* 2011; 141(1): 150–6.
7. Chen H et al. Incretin-Based Therapy and Risk of Pancreatic Cancer in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Diabetes Ther* 2016; 7(4): 725–742.
8. Dore DD et al. Incidence of health insurance claims for thyroid neoplasm and pancreatic malignancy in association with exenatide: signal refinement using active safety surveillance. *Ther Adv Drug Saf* 2012; 3(4) : 157–164.
9. Romley et al. Exenatide therapy and the risk of pancreatitis and pancreatic cancer in a privately insured population. *Diabetes Technol Ther* 2012; 14: 904–11.
10. Funch et al. A prospective, claims-based assessment of the risk of pancreatitis and pancreatic cancer with liraglutide compared to other antidiabetic drugs. *Diabetes Obes Metab* 2014; 16(3): 273–5.
11. Gokhale et al. Dipeptidylpeptidase-4 inhibitors and pancreatic cancer: a cohort study. *Diabetes Obes Metab* 2014; 16(12): 1247–56.
12. Tseng CH. Sitagliptin and pancreatic cancer risk in patients with type 2 diabetes. *Eur J Clin Invest* 2016; 46: 70–9.
13. Knapen LM et al. Use of incretin agents and risk of pancreatic cancer: a population-based cohort study. *Diabetes Obes Metab* 2016; 18(3): 258–65.
14. Azoulay L et al. Incretin based drugs and the risk of pancreatic cancer: international multicentre cohort study. *BMJ* 2016; 17: 352:i581.
15. Exposition aux incrétonomimétiques et risque de cancer du pancréas chez les patients atteints de diabète de type 2. [Internet]. 2016. Available from: <https://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Pas-d-argument-en-faveur-d-un-sur-risque-de-cancer-du-pancreas-associe-aux-incretinomimétiques-chez-les-patients-diabétiques-de-type-2-une-etude-de-l-ANSM-Point-d-Information>.

Les anti-PD1 (nivolumab-Opdivo® et pembrolizumab-Keytruda®) peuvent-ils déclencher ou aggraver un asthme ?

QUELQUES RAPPELS SUR LES ANTI-PD1 (NIVOLUMAB ET PEMBROLIZUMAB)

Le nivolumab et le pembrolizumab sont des **inhibiteurs de checkpoint** (ICP). Les checkpoints (CP) ou points de contrôle immunitaires sont des **récepteurs** qui interviennent dans la **modulation de l'activation des cellules immunitaires** afin de limiter la durée et l'intensité de la réaction immune. Les **cellules cancéreuses** sont capables de **détourner le système des CP à leur avantage**. Les ICP permettent de **renverser l'immunosuppression induite par la tumeur**. Actuellement, les ICP qui sont utilisés en cancérologie **ciblent** les protéines suivantes : le **CTLA4** (Cytotoxic T Lymphocyte-Associated antigen 4) et le **PD-1** (Programmed cell Death protein1) et son ligand **PD-L1** [1]. Les ICP sont des anticorps monoclonaux humanisés ou humains (HuMAb), de structure immunoglobuline (Ig) de type IgG1 ou IgG4, selon le type de médicaments. Le nivolumab et le pembrolizumab sont des HuMAb de type IgG4, qui se lient au récepteur PD-1.

Cible	Molécule	Indication	Modalité d'administration
CTLA4	Ipilimumab	Mélanome	Intraveineux, 1 perfusion toutes les 3 semaines, 4 injections au total
PD1	Nivolumab	Mélanome Cancer du poumon Cancer du rein Lymphome de Hodgkin Cancer ORL Cancer de la vessie	Intraveineux, 1 perfusion toutes les 2 semaines
	Pembrolizumab	Mélanome Cancer du poumon Lymphome de Hodgkin Cancer de vessie	Intraveineux, 1 perfusion toutes les 3 semaines
PD-L1	Atezolizumab	Cancer de vessie Cancer du poumon	Intraveineux, 1 perfusion toutes les 3 semaines
	Durvalumab	Cancer du poumon	Intraveineux, 1 perfusion toutes les 2 semaines
	Avelumab	Carcinome de Merkel	Intraveineux, 1 perfusion toutes les 2 semaines

Tableau. AMM et ATU des immunothérapies revues en octobre 2018, en monothérapie, d'après [1]

Du fait de leur mode d'action, les effets indésirables (EI) des ICP sont essentiellement liés à un processus dit « immunologique ».

ANTI PD-1 ET ASTHME – DONNEES DES MONOGRAPHIES ET DES AUTRES OUVRAGES DE REFERENCE (MICROMEDEX-MARTINDALE)

L'**asthme** ou l'**exacerbation** de l'asthme ne sont **pas mentionnés en tant que tels parmi les EI** respiratoires du nivolumab ou du pembrolizumab. On retrouve d'autres affections respiratoires comme pneumopathie inflammatoire (pneumopathie interstitielle diffuse), dyspnée, toux, épanchement pleural, insuffisance respiratoire, infection respiratoire.

ANTI PD-1 ET ASTHME – DONNEES DE LA BASE PNEUMOTOX ET DE LA LITTERATURE SCIENTIFIQUE

La base de données Pneumotox recense deux références bibliographiques : l'une concerne un cas d'exacerbation/détérioration d'un asthme préexistant sous pembrolizumab [2] et l'autre un cas d'asthme induit par nivolumab [3].

En ce qui concerne le pembrolizumab

Ogawa et al. décrivent le cas d'un **patient de 71 ans** traité par pembrolizumab pour un carcinome épidermoïde du poumon [2]. Le patient souffrait d'**asthme depuis l'enfance** ; l'asthme était **bien contrôlé** sous corticoïdes inhalés et bêta-2 agonistes d'action prolongée. **A J20** de la **première administration** de pembrolizumab, le patient a présenté une dyspnée et une respiration sifflante, proches des **symptômes de l'asthme**. La tomodynamométrie thoracique n'a **rien** montré de **particulier au niveau pulmonaire**. Le patient a été **traité par budésonide** et **salbutamol inhalés** et par **antagoniste des récepteurs aux leucotriènes**. En raison d'une **amélioration insuffisante**, un traitement par **prednisolone** et **tiotropium inhalé** a été **ajouté**. Mais l'**état** du patient a **continué de s'aggraver**, conduisant à une intubation à J36. Une insuffisance respiratoire s'est rapidement développée et le patient est **décédé** à J58. Les résultats de l'**autopsie** ont suggéré la possibilité d'une **exacerbation d'asthme** [2].

En ce qui concerne le nivolumab

Maeno et al. rapportent le cas d'un **patient de 50 ans traité par nivolumab** pour un adénocarcinome du poumon [3]. Environ **9 mois après l'introduction** de ce traitement, le patient a présenté une respiration sifflante et une toux. Un **asthme** a été **diagnostiqué** et le patient a été **traité par prednisolone per os, fluticasone et formotérol inhalés**. Les **symptômes ont régressé**. Le patient n'a **pas** présenté par la suite d'**aggravation** de l'asthme sous traitement correcteur (fluticasone et formotérol) **alors que le nivolumab** était **poursuivi**.

D'après les auteurs, étant donné qu'une **contribution de la voie de signalisation PD1/PDL1/PDL2** au **développement** et à la **régulation** de l'**asthme** a été décrite dans la littérature, un **asthme induit par nivolumab** est un EI **théoriquement possible**, bien que les **mécanismes précis sous-jacents** restent **controversés** [3].

ANTI PD-1 ET ASTHME – DONNEES DE PHARMACOVIGILANCE (SUIVIS NATIONAUX ET BASE NATIONALE DE PHARMACOVIGILANCE)

En ce qui concerne le pembrolizumab

Le **dernier rapport du suivi national** de pharmacovigilance du pembrolizumab (Keytruda®) a été **présenté** à l'ANSM en Comité Technique de Pharmacovigilance (CTPV) en **avril 2018**. Ce rapport présente les données de pharmacovigilance sur la **période allant du 14/09/2015 au 28/02/2018**.

Concernant les affections respiratoires, parmi les 49 cas rapportés dans la Base Nationale de Pharmacovigilance (BNPV), une **crise d'asthme est rapportée**. Il s'agit d'un **patient de 38 ans** traité pour un **mélanome métastatique**. Il a reçu 4 cures d'ipilimumab puis a débuté un traitement par pembrolizumab. **Deux mois ½ après le début** du traitement par **pembrolizumab**, il a présenté une **crise d'asthme traitée par Solupred®, Foradil® et**

Pulmicort®. Il a été hospitalisé pour **une dyspnée un mois ½ plus tard** ; une **régression** a été observée **après corticothérapie**. Il n'y avait **pas** de notion de **reprise** de traitement par **pembrolizumab** par la suite et **pas de récurrence** de crise d'**asthme**.

Dans le **même rapport**, il est indiqué que le **laboratoire commercialisant le Keytruda®** a également enregistré un **cas** non grave de crise d'asthme sous pembrolizumab, **sans plus de détails**.

Un autre cas a **récemment** été **enregistré dans la BNPV** : il s'agit d'une **femme de 63 ans** sous pembrolizumab pour un mélanome récidivant. **Un mois et demi après le début du traitement**, la patiente a présenté une **toux** et une **hyperéosinophilie**. **Six mois plus tard**, un léger **trouble ventilatoire obstructif** a été mis en évidence, il **s'améliorait** significativement **après** la prise de **bronchodilatateurs** ; pas d'aspect de pneumopathie interstitielle sur le scanner thoracique ; quelques rares sibilants à l'auscultation. Il a été conclu à des **symptômes de type asthmatique** chez une patiente non fumeuse sans antécédent de manifestations asthmatiques, de terrain atopique personnel ou d'allergie connus ; il existait des antécédents importants de maladie asthmatique dans la famille. Au moment de la déclaration, la **patiente** n'était **pas rétablie** et le **pembrolizumab** n'avait **pas** été **arrêté**.

En ce qui concerne le nivolumab

Il n'est **pas fait mention** de cas d'**asthme** dans le **dernier rapport du suivi national** de Pharmacovigilance du nivolumab (Opdivo®) présenté à l'ANSM en CTPV en avril 2018 sur la **période allant du 01/01/2017 au 31/12/2017**.

En réalisant une **recherche actualisée dans la BNPV** (mars 2019), nous retrouvons toutefois de **très exceptionnels**

cas rapportés récents d'asthme associés au **nivolumab** (seul médicament suspect).

Il s'agit de cas de **patients âgés de 16 à 59 ans** et traités par nivolumab pour un **adénocarcinome du poumon dans 2 cas**. Dans **2 observations sur 3 l'apparition** d'un **asthme** est rapportée chez des **patients sans antécédent de ce type**. Les patients ont présenté des **symptômes** (à type de dyspnée avec sibilants et trouble ventilatoire obstructif) avec diagnostic d'asthme (embolie pulmonaire et pneumopathie interstitielle écartées) **dans l'année ou plus d'un an dans un cas** (16 mois) **après introduction** du nivolumab. Dans **un cas**, le **nivolumab** n'a **pas** été **repris** et le **traitement** de l'**asthme poursuivi** avec succès (Innovair® et corticothérapie poursuivie plus d'un an dans un cas) ; dans **l'autre**, le **patient** n'était **pas rétabli** et **toujours sous Ventoline®** au moment de la déclaration, le **nivolumab** n'ayant **pas** été **arrêté**.

La **dernière observation** rapporte la survenue d'une **crise d'asthme** chez un **patient asthmatique** ; il s'agit d'un **patient de 16 ans**, traité par **nivolumab pour un carcinome juvénile du rein**, qui a présenté une **crise d'asthme 29 jours après introduction de nivolumab**, le **jour de la 2^{ème} cure, 15 minutes après l'injection** ; l'**évolution** était **favorable** en 2 h **sous Ventoline®** ; le **nivolumab** était **ré-administré avec prémédication** par Ventoline® et Polaramine®, **sans récurrence** de l'EI.

QUID DES AUTRES ICP ?

Ni les **monographies** des anti PD-L1 (atézolizumab-Tecentriq®, avélumab-Bavencio®, durvalumab-Imfinzi®) ou de l'anti CTLA4 (ipilimumab-Yervoy®), **ni les ouvrages de référence**, **ni** notre recherche (non exhaustive) dans la **littérature**, **ni** notre requête dans la **BNPV** ne nous ont **permis de mettre en évidence** de **cas** évoquant clairement un **asthme** induit par l'une de ces molécules.

AU TOTAL

Bien que l'aggravation d'un asthme préexistant ou l'induction d'un asthme ne soient pas rapportées parmi les EI du pembrolizumab et du nivolumab dans nos ouvrages de référence, de rares cas sont décrits dans la littérature et dans la BNPV. L'imputabilité des ICP peut être discutée, bien que leur arrêt ne soit pas systématique devant un asthme répondant à un traitement correcteur.

[1] Vuagnat P and Champiat S. Immunothérapies anti-checkpoints : aspects fondamentaux. Journées Nationales du DES d'Endocrinologie, Diabète et Maladies Métaboliques. *Revue Médecine Clinique Endocrinologie & Diabète (MCED)* n°95, décembre 2018.

[2] Ogawa et al. Fatal Airway Inflammation Induced by Pembrolizumab in a Patient With NSCLC. *J Thorac Oncol* 2019 ; 14(1): e9-e10.

[3] Maeno et al. Nivolumab-induced asthma in a patient with non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol* 2017; 28(11): 2891.

INFORMATION ANSM

Nouvelles recommandations : dépistage systématique du déficit en dihydropyrimidine déshydrogénase (DPD) par mesure de l'uracilémie pour prévenir certaines toxicités sévères des chimiothérapies par fluoropyrimidines

QUELQUES RAPPELS

Le **5-Fluorouracile (5-FU)** et sa prodrogue la **capécitabine** sont des **fluoropyrimidines**, très largement prescrites dans les cancers digestifs, les cancers du sein et les cancers ORL. Le **nombre de patients traités** en France par

une fluoropyrimidine est estimé à environ **80 000 par an** [1].

Les fluoropyrimidines induisent des **toxicités sévères** (grade 3-4) chez environ **10 à 40%** des patients, et **létales** chez environ **0,2 à 0,8%** des patients [1].

Certaines toxicités (digestives et hématologiques) **sévères et précoces** sont **associées** à un **déficit d'activité en dihydropyrimidine déshydrogénase (DPD)**, enzyme limitante du métabolisme d'inactivation de ces médicaments.

La **prévalence** du **déficit partiel** en DPD est estimée entre **3 et 15%**, et celle du **déficit complet** entre **0,1 et 0,5%** [1].

La **recherche du déficit** en DPD peut être réalisée par **génotypage** (recherche des principaux polymorphismes fonctionnels du gène DPYD) ou par **phénotypage** (mesure directe ou indirecte de l'activité enzymatique). **Jusqu'à présent, il n'existait pas de consensus national ou international** sur les modalités de dépistage du déficit en DPD [1].

Le **suivi national de pharmacovigilance** des spécialités de 5-FU et de capécitabine, et notamment le dernier point présenté au Comité Technique de Pharmacovigilance en février 2019, montre que le **diagnostic de déficit** en DPD est **très majoritairement fait a posteriori** (dans 80% des cas analysés dans le dernier rapport) et que la recherche du déficit est préférentiellement réalisée à **visée explicative lors d'un décès** [2].

PRISE DE POSITION DE L'ANSM, DE LA HAUTE AUTORITE DE SANTE (HAS) ET DE L'INSTITUT NATIONAL DU CANCER (INCa)

En février 2018, l'**ANSM** a préconisé la **recherche d'un déficit en DPD** chez **tout patient** concerné par une **chimiothérapie** intégrant des **fluoropyrimidines** [3].

Pour détecter en pratique ce déficit, l'**INCa** et la **HAS** recommandent aujourd'hui la réalisation d'un examen de **phénotypage avant toute mise sous traitement** : la **mesure de l'uracilémie**. Ce **choix** s'est fait de manière **pragmatique** avec pour objectifs prioritaires i) d'**identifier avant tout** les patients ayant un **déficit complet** en DPD, afin de **prévenir, a minima** et autant que possible, les **toxicités les plus graves**, en particulier celles pouvant entraîner un décès ii) et d'**éviter les faux positifs** chez qui une contre-indication aux fluoropyrimidines serait une perte de chance [4].

EN PRATIQUE – MESURE DE L'URACILEMIE

Le dépistage du déficit en DPD par phénotypage était réalisé en routine par **8 laboratoires hospitaliers** en France **en 2018** [1], mais ce **nombre** est **en augmentation** en 2019. Historiquement dans l'Ouest, l'institut de Cancérologie de l'Ouest Paul Papin à Angers (laboratoire de pharmacologie) était le site de référence [1]. Le dépistage est aussi réalisé par les laboratoires privés Biomnis et Cerba. Le **laboratoire de pharmacologie biologique du CHU de Rennes** mettra à disposition le dépistage au **2^{ème} trimestre 2019**.

Pour la réalisation pratique de cet examen, **sont préconisés** :

- ✓ Des **conditions strictes** de **circuit du prélèvement sanguin**, impératives pour la fiabilité des résultats, comme indiqué dans les recommandations de l'HAS/INCa :
 - Respect des conditions pré-analytiques indispensables (=du prélèvement du tube à sa prise en charge par le laboratoire). En effet, métabolisme

ex-vivo de l'uracile dans le tube de prélèvement → risque de surestimation du résultat (Faux positif).

○ Recommandations :

- **Tube hépariné ou EDTA SANS gel séparateur.**
 - A **centrifuger** (à 4°C) et à **congeler aussi vite que possible** après le prélèvement. Délai maximum = 1h30 si acheminé à T°Ambiante/ 4h si acheminé à 4°C.
 - **Traçabilité indispensable** :
 - Noter l'**heure précise** de **centrifugation** et de **congélation** sur le bon de demande. Si non-respect : non-conformité, prévenir le service clinique sans délai pour nouveau prélèvement.
 - **Conservation du plasma congelé à -20°C** (transport à -20°C si sous-traitance de l'analyse).
- ✓ Des **valeurs seuils** pour l'interprétation de ces résultats [4] :
- En cas d'uracilémie **≥ 150 ng/mL**, évocatrice d'un déficit complet en DPD, le traitement par fluoropyrimidine est alors **contre-indiqué** compte tenu du risque de toxicité très sévère. 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. Dans ce cas, un **suivi thérapeutique pharmacologique (STP)** est fortement recommandé.
 - En cas d'uracilémie comprise **entre 16 ng/mL et 150 ng/mL**, évocatrice d'un déficit partiel en DPD, la posologie initiale doit être **adaptée** en fonction du niveau de l'uracilémie, du protocole de chimiothérapie et des critères physiopathologiques du patient, sur la base d'une **discussion clinico-biologique**. Un réajustement thérapeutique doit être envisagé dès le 2^{ème} cycle de chimiothérapie en fonction de la tolérance au traitement et/ou du STP s'il est disponible.
- ✓ Un **délai de rendu de résultats**, de la prescription du test à la réception du résultat par le clinicien, idéalement **de sept jours**, au **maximum de dix jours**. Au-delà, l'initiation retardée du traitement pourrait être préjudiciable pour le patient [4].

La HAS, qui a la mission de donner un avis à l'Assurance Maladie sur le remboursement des actes médicaux, s'est prononcée **en faveur** de l'inscription au **remboursement** de la **mesure de l'uracilémie** [4].

L'**INCa** et la **HAS** rappellent que la **détection des déficits** en DPD ne pourra **prévenir qu'une partie des toxicités** sévères ou létales des chimiothérapies puisque toutes celles liées aux fluoropyrimidines n'ont pas pour origine un déficit en DPD. Par ailleurs, les autres anticancéreux pouvant être utilisés en combinaison avec les fluoropyrimidines entraînent également des toxicités. Cependant, il n'est pas éthique de ne pas réaliser le dépistage du déficit chez tous les patients devant recevoir une fluoropyrimidine, ce dépistage permettant d'éviter un certain nombre de complications et de décès.

En complément du dépistage pré-thérapeutique du déficit en DPD, il est possible de réaliser le **suivi thérapeutique pharmacologique du 5FU** (dosage plasmatique du 5-FU) **dès le premier cycle** de traitement (pour les protocoles de chimiothérapies des cancers digestifs et ORL). Ce dosage du 5FU permet d'**adapter la posologie** de l'anticancéreux au cycle suivant si la concentration mesurée au cycle 1 n'est pas dans la zone thérapeutique recommandée. Le niveau de preuve scientifique est suffisant pour une « **recommandation forte** » du STP par les **sociétés savantes de pharmacologie clinique** [5-6] : i) en cas de déficit partiel en DPD car il n'existe pas d'abaques standardisés d'adaptation de posologie basée sur l'uracilémie, ii) en cas d'absence de déficit en DPD car > 50% patients seraient « sous dosés » (dans les études cliniques [5]), iii) en cas de déficit complet si aucune alternative au 5-FU n'est envisageable.

[1] Lorient MA et al. Dépistage du déficit en dihydropyrimidinedéshydrogénase (DPD) et sécurisation des chimiothérapies à base de fluoropyrimidines : mise au point et recommandations nationales du GPCO-Uncancer et du RNPx. *Bull Cancer* 2018; 105: 397-407.

[2] Compte-rendu du Comité Technique de Pharmacovigilance. 18.03.2013. ANSM. [3] <https://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Prevention-des-effets-indesirables-graves-lies-a-un-deficit-en-dihydropyrimidine-deshydrogenase-DPD-lors-de-traitement-par-fluoropyrimidines-5-fluorouracile-et-capecitabine-Point-d-information-actualise-au-28-fevrier-2018>.

[4] <https://www.e-cancer.fr/Presse/Dossiers-et-communiqués-de-presse/Des-recommandations-pour-prevenir-certaines-toxicités-sevères-des-chimiothérapies-par-fluoropyrimidines>

[5] Beumer JH et al. Therapeutic Drug Monitoring in Oncology: International Association of Therapeutic Drug Monitoring and Clinical Toxicology Recommendations for 5-Fluorouracil Therapy. *Clin Pharmacol Ther* 2019; 105(3): 598-613.

[6] Lemaitre F et al. [5-fluorouracil therapeutic drug monitoring: Update and recommendations of the STP-PT group of the SFPT and the GPCO-Uncancer] [Article in French]. *Bull Cancer* 2018; 105(9): 790-803.

Le laboratoire de pharmacologie biologique du CHU de Rennes reste à votre disposition pour toute demande sur le dépistage du déficit en DPD mais également sur le STP du 5-FU.

Laboratoire de pharmacologie biologique - CHU de Rennes – Dr Camille TRON - 02 99 28 42 80 ; camille.tron@chu-rennes.fr.

Remerciements au laboratoire de pharmacologie biologique du CHU Rennes

PENSEZ A NOUS DECLARER VOS EFFETS INDESIRABLES

Côtes d'Armor et Ille et Vilaine

Centre Régional de Pharmacovigilance, Pharmacologie-épidémiologie et Information sur le Médicament
CHU Pontchaillou
2 rue Henri le Guilloux
35033 RENNES Cedex 09
Tel : 02.99.28.43.63 – Fax : 02.99.28.24.26

Courriel : pharmacovigilance@chu-rennes.fr

Déclaration aussi possible sur :

INTRANET / DECLARER UN EI / FORMULAIRES

Finistère et Morbihan

Centre Régional de Pharmacovigilance et d'Information sur le Médicament de Bretagne Occidentale
CHU La Cavale Blanche
Boulevard Tanguy Prigent
29609 BREST Cedex
Tel : 02.98.34.79.75 – Fax : 02.98.34.79.77

Courriel : crpv.brest@chu-brest.fr

Directeur de la publication : Madame Véronique ANATOLE-TOUZET, Directrice Générale du CHU Rennes

Comité de Rédaction : Eric BELLISSANT, Dominique CARHLANT-KOWALSKY, Adeline DEGREMONT, Layal EL ARIDI, Guillaume GENTILHOMME, Corinne GUIHARD, Hélène JANTZEM, Brendan LE DARE, Catherine MOUCHEL, Emmanuel OGER, Marie-Noëlle OSMONT, Sylvie PICARD, Elisabeth POLARD-RIOU, Lucie-Marie SCAILTEUX, Louise TRIQUET.

Diffusion : Lettre envoyée aux professionnels de santé de Bretagne ISSN-Dépôt légal mars 2019.

Suivez-nous sur Twitter !

@PharmacoSanté



Le comité de rédaction de ce bulletin appartient au Réseau Français des Centres Régionaux de Pharmacovigilance

@reseau_crpv

