



Sommaire

- △ Le mot du président
- △ Pourquoi une nouvelle recommandation ?
- △ Que dit exactement la nouvelle recommandation

Le mot du président

Chères adhérentes, chers adhérents,
Chères amies, chers amis,

Alors que pendant près de 20 ans les oncologues jouaient à la roulette russe avec leurs patients en ne les testant pas pour les déficits en DPD, l'année 2018 aura été un point de bascule, en effet elle aura été l'année n'ont pas d'une recommandation mais de deux recommandations.

La première a été prise par l'ANSM, dans l'urgence, sous la pression, de notre association en février (voir notre newsletter n°1).

En cette fin 2018, l'INCa et la HAS publient une nouvelle recommandation sur la recherche du déficit en DPD, présentée par ces deux instances comme une avancée majeure, en occultant pourtant un fait essentiel : l'ANSM avait déjà tiré la sonnette d'alarme, dans l'urgence, dès février 2018.

Dans cette newsletter nous expliquons ce qui va changer concrètement pour les patients.

Le Président d'AV5FU

Pourquoi une nouvelle recommandation ?

Rappel sur la promulgation de la recommandation de l'ANSM

Le 28 février 2018, face à la dénonciation par notre association, dans les médias, sur les réseaux sociaux et aux politiques, de l'accumulation de décès et de toxicités graves liées au 5-FU, l'ANSM publie une recommandation en urgence.

Cette recommandation :

- reconnaît explicitement le **risque vital** lié au déficit en DPD,
- préconise un **dépistage systématique avant traitement**,
- s'appuie sur les travaux du **GPCO-Unicancer et du RNP Gx**,
- propose une stratégie **claire, sécurisante et combinée**, associant phénotypage et génotypage.

Il s'agissait alors d'une **réponse de sécurité sanitaire**, destinée à protéger immédiatement les patients.

Cette recommandation a été émise **sans attendre**, par l'ANSM qui semblait avoir pris, enfin, conscience qu'en matière de 5-FU, **chaque mois de retard pouvait coûter des centaines de vies**.

Une saisine surprenante du ministère

Quelques semaines plus tôt, en janvier 2018, le ministère de la Santé avait pourtant saisi l'INCa pour élaborer des « recommandations définitives ».

Ce choix interroge fortement :

- **Pourquoi ignorer l'ANSM**, seule autorité compétente en matière de sécurité du médicament ?
- Pourquoi confier cette mission à l'INCa, alors même que ses propres responsables reconnaissent que le 5-FU relevait de l'ANSM ?



Résultat : au lieu de renforcer la recommandation urgente de février 2018, **un nouveau processus s'est enclenché**, long, lourd, et déconnecté de l'urgence sanitaire.

Décembre 2018 : une recommandation qui fait marche arrière

Le 18 décembre 2018, la HAS et l'INCa publient une recommandation commune de plus de 100 pages.

Sur la forme : un document dense, technique, très argumenté.

Sur le fond : **un net recul par rapport à la recommandation urgente de l'ANSM.**

Les points clés :

- Abandon de l'approche combinée phénotypage + génotypage
- Rejet du test multiparamétrique pourtant éprouvé depuis 20 ans
- Dépendance quasi exclusive à l'uracilémie
- **Relèvement du seuil de déficit complet de 100 à 150 ng/ml**

Ce changement de seuil, décidé sans base scientifique solide, **expose des patients supplémentaires à des toxicités mortelles.**

Une urgence diluée dans des « recommandations »

Là où l'ANSM parlait **sécurité immédiate**, l'INCa et la HAS parlent **organisation, consensus et charge de travail.**

La phrase suivante, validée par les experts, résume à elle seule le problème :

« La phase pré-analytique de la recherche systématique d'un déficit en DPD avant tout traitement par fluoropyrimidine ne doit pas conduire à des modifications organisationnelles majeures ou à une surcharge de travail trop élevée pour les services cliniques. »

Autrement dit : **ne pas trop bousculer les habitudes**, même si cela met des vies en danger.

Cette logique est à l'opposé de l'esprit de la recommandation urgente de l'ANSM.

Des erreurs qui ne sont pas anodines

Le document INCa/HAS :

- minimise le rôle de l'ANSM,
- évite soigneusement le terme de « recommandation » pour qualifier celle de l'ANSM de février 2018,
- modifie certaines dates clés dans les RCP,
- passe sous silence des recommandations françaises antérieures pourtant fondamentales.

Tout se passe comme si l'urgence reconnue début 2018 devait être **réécrite, atténuée, voire effacée.**

Ce qui a été écarté... à tort

✗ Le génotypage

Écarté car jugé peu performant par les auteurs.

✗ Le ratio UH2/U

Abandonné au motif d'une prétendue hétérogénéité des résultats, alors qu'il était encore recommandé quelques mois plus tôt comme méthode de référence.



✗ L'approche combinée (phénotypage + génotypage)

Rejetée faute de données suffisantes, malgré son adoption antérieure par les mêmes experts.

✗ Le test multiparamétrique

Utilisé depuis près de 20 ans par quelques centres de cancérologie, testé chez plus de 26 000 patients, revendiquant l'évitement quasi total des toxicités graves... balayé sans réelle analyse.

Comment expliquer qu'une méthode ayant sauvé des vies soit ainsi écartée par des experts restés inactifs pendant des décennies ?

« Recommandation » ne veut toujours pas dire « obligation »

Comme nous le craignons, certains oncologues ont rapidement rappelé qu'une recommandation n'est pas une obligation.

Ce discours a conforté ceux qui continuaient à **ne pas tester leurs patients**, malgré l'alerte lancée par l'ANSM.

Ainsi, fin 2018 :

- des centres font marche arrière,
- des tests efficaces ont été abandonnés,
- des patients continuent à recevoir du 5-FU sans protection suffisante.

Notre position

Nous le rappelons avec force :

- l'ANSM avait raison d'agir dans l'urgence en février 2018,
- cette urgence n'a jamais disparu,

- les mois perdus entre février et décembre 2018 ont coûté des vies.

Notre association continuera à dénoncer :

- les reculs déguisés en consensus,
- les recommandations « a minima »,
- l'absence d'obligation réelle de dépistage.

Tester les patients n'est pas une option : c'est une nécessité vitale.

Que dit exactement la nouvelle recommandation

• Une valeur d'uracilémie ≥ 150 ng/ml est considérée comme évocatrice d'un déficit complet en DPD associé à un risque de toxicité très sévère aux fluoropyrimidines. **Le traitement par fluoropyrimidines est alors contre-indiqué.** 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 (dosage sanguin du médicament) est fortement recommandé.

• Une valeur d'uracilémie ≥ 16 ng/ml et < 150 ng/ml est considérée comme évocatrice d'un déficit partiel en DPD associé à un risque accru de toxicité aux fluoropyrimidines. Sur la base d'un dialogue clinicobiologique, la posologie initiale des fluoropyrimidines doit être adaptée en fonction du niveau d'uracilémie mesuré, du protocole de chimiothérapie envisagé et des critères physiopathologiques du patient. Un réajustement thérapeutique doit être envisagé dès le deuxième cycle de chimiothérapie en fonction de la tolérance au traitement et/ou d'un suivi thérapeutique pharmacologique s'il est disponible.



- La mesure d'uracilémie étant une variable continue, le seuil établi à 150 ng/ml constitue un point de repère.

Il est ainsi impératif d'être particulièrement vigilant vis-à-vis des patients dont la mesure d'uracilémie est supérieure à la normale, ce d'autant plus lorsque cette mesure est particulièrement élevée bien qu'inférieure à 150 ng/ml.