

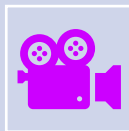
# Enquête nationale

## « 5-FU et dosage de l'uracilémie »

### Webinaire

Jeudi 06 Novembre 2025  
15h00-16h30

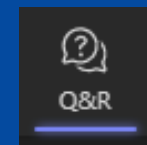
# Bienvenue



- Ce webinaire fait l'objet d'un **enregistrement**
- **Caméras et micros** des participants sont **désactivés** par défaut



- Pour poser une question, utilisez le module « Question/Réponse »
  - Les questions feront l'objet d'une modération/priorisation
  - Et les réponses seront apportées en fin de présentation



# Enquête nationale RESOMEDIT relative au dépistage obligatoire d'un déficit en DihydroPyrimidine Déshydrogénase (DPD) avant toute initiation d'un traitement par 5-FU en établissements de santé

# **Chimiothérapies à base de fluoropyrimidines** (*5FU/capécitabine*) **et déficit en DPD** (*DihydroPyrimidine Déshydrogénase*)

**Historique, contexte réglementaire, actions ANSM**

# Mesures EU/nationales de réduction des risques liées aux fluoropyrimidines (5FU et capécitabine)

## Conditions de Prescription et Délivrance des médicaments 5FU / Capécitabine

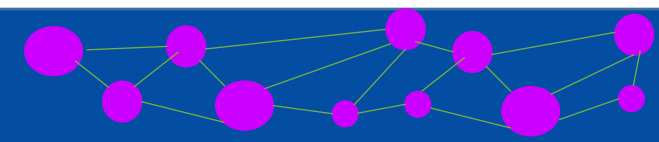
- **Contre-indication en cas de déficit complet en DPD** pour toutes les fluoropyrimidines en Europe depuis 2017/2018 (initiative FR)
- **Modification des CPD en France (Avril 2019)**
  - Prescription uniquement après réception des résultats de dépistage en DPD (uracilémie)
  - Mention obligatoire sur l'ordonnance : « Résultats d'uracilémie pris en compte »
  - Délivrance conditionnée à la présence de cette mention
- **Pop-up d'alerte dans les logiciels certifiés par la HAS d'aide à la prescription (LAP) ou à la dispensation (LAD) (Septembre 2021)**

# Mesures nationales de réduction des risques liées aux fluoropyrimidines (5FU et capécitabine)

## Prévention/Surveillance renforcée

- **Surveillance renforcée ANSM** via l'enquête nationale de **pharmacovigilance** (depuis 2018) dont l'objectif est de surveiller si des « cas évitables » d'effets indésirables conduisant au décès ou à la mise en jeu du pronostic vital sont rapportés en France suite à un traitement par 5-FU ou capécitabine en lien avec un déficit en DPD. (6ème rapport dont la publication interviendra en novembre)
- **Rappel DGS des recommandations aux établissements de santé et aux professionnels de santé** (DGS-URGENT N°2023\_ 18 en Septembre 2023)
- **Liste des never events** : Intégration du risque lié une administration de fluoropyrimidines en l'absence de recherche de déficit en dihydropyrimidine déshydrogénase (DPD) (mai 2024)

→ **Importance pour l'ensemble des acteurs de rester mobilisés et vigilants**



## 5-FU et DPD



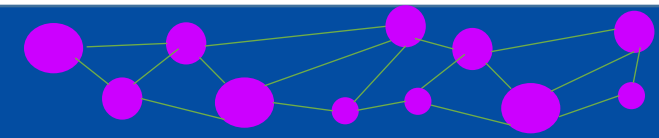
- **80 000 patients** traités chaque année en France par fluoropyrimidines (*5-FU IV et capécitabine PO*)
  - ▲ cancers digestifs, mammaires et ORL
- Toxicités sévères voire décès chez les patients porteurs d'un déficit d'activité en DPD (enzyme de métabolisation)
  - déficit **partiel** : 3 à 8% des patients → **adapter la posologie initiale** mais **absence de recommandation nationale**
  - déficit **total** : entre 0,01% et 0,5% des patients → **contre-indication** au traitement



## Saisine DGS – 30 juillet 2024



- Objectif : réaliser un état des lieux des **pratiques professionnelles** dans les établissements disposant d'une activité de cancérologie
  - **Organisation** du dépistage d'un déficit en DPD
  - **Prise en compte des résultats** avant toute primo-administration de 5-FU



## Matériel & Méthode



**Origine :** Enquête réalisée en 2023 en région Hauts de France, complétée dans le cadre du RESOMEDIT  
(Intégration des résultats Hauts de France directement dans cette enquête)



### Etablissements ciblés

Autorisés ou associés TMSC (*Traitements Médicamenteux Systémiques du Cancer*)  
Liste INCa + Consommation « antinéoplasiques » ScanSanté  
→ relue et amendée par chaque OMEDIT



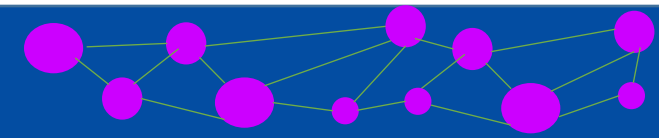
### Enquête sur deux axes

Réalisée en ligne avec SPHINX™ sur serveur sécurisé

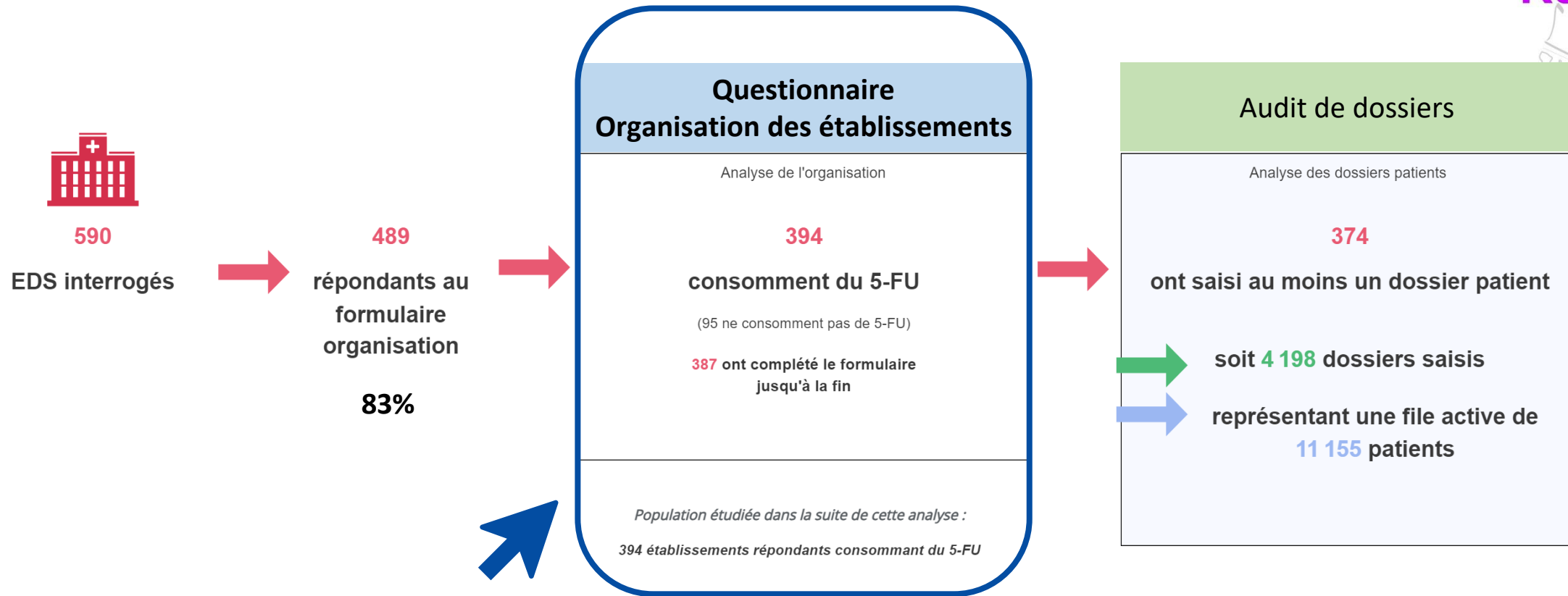
**1. Questionnaire sur l'organisation du dépistage d'un déficit en DPD au sein de l'établissement (primo-prescription)**

**2. Audit rétrospectif de dossiers sur instaurations de 5-FU comprises entre le 01/01/2024 et le 30/04/2024**

- ❖ Définition de l'échantillon selon la norme NFX 06-022 / niveau de contrôle III (max = 50)
- ❖ Réalisation en pluridisciplinarité

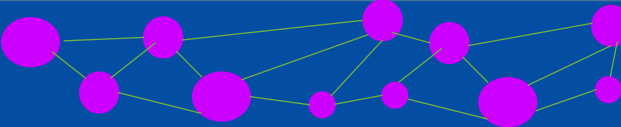


Résultats collectés du 06/09/2024 au 21/11/2024

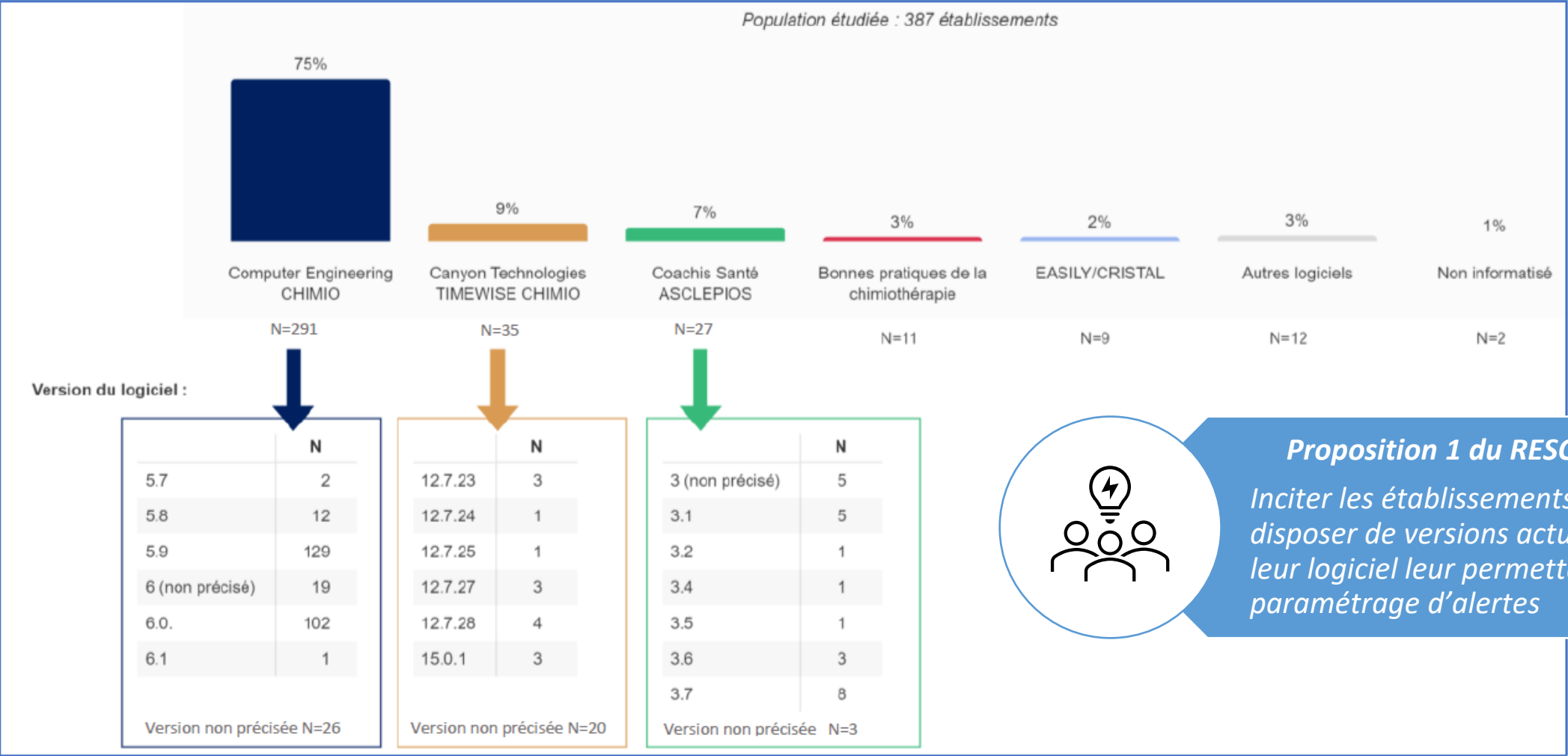


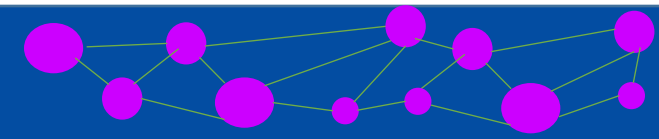
Participation : **81%** des établissements répondeurs (394/489), essentiellement des établissements autorisés (338/394 ; 86%)





## Logiciels de chimiothérapie utilisés

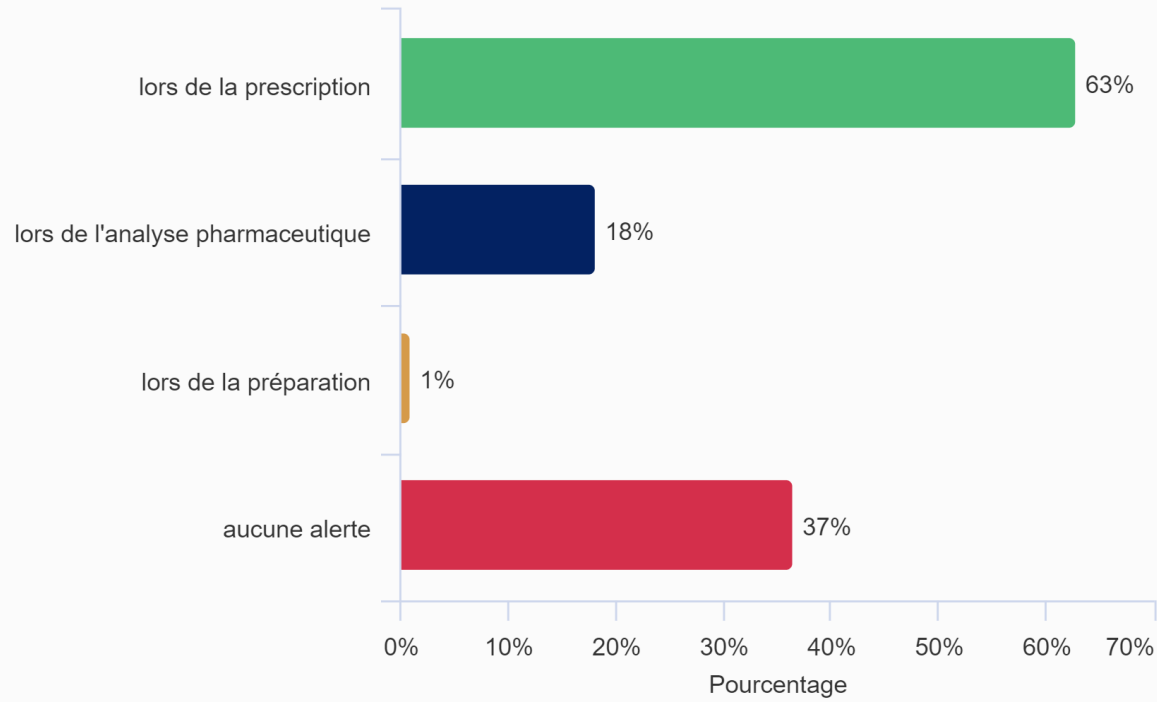




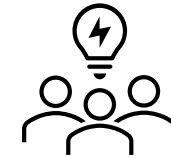
## Messages d'alerte

### Alerte(s) dans le logiciel sur la nécessité de réaliser le dosage de l'uracilémie

Population étudiée : 347 établissements

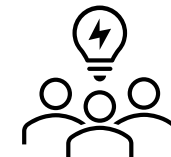


→ 37% des établissements déclarent ne pas avoir de message d'alerte dans leur logiciel sur la nécessité de réaliser le dosage de l'uracilémie.



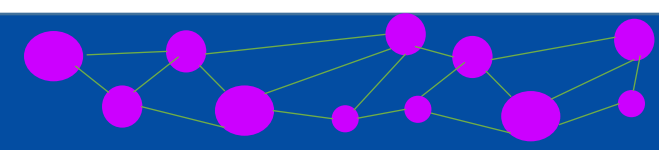
#### **Proposition 1 du RESOMEDIT**

*S'assurer au niveau national que les éditeurs de logiciels proposent des alertes paramétrables*



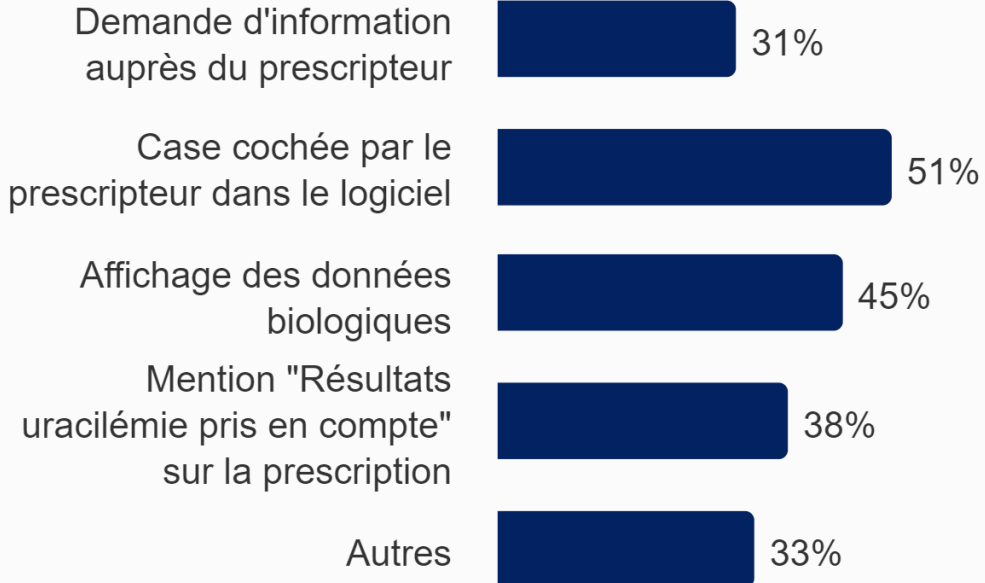
#### **Proposition 1 du RESOMEDIT**

*Informar les utilisateurs sur l'activation des paramètres de sécurisation de prescription*

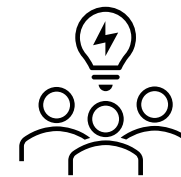


## Communication des résultats de l'uracilémie au pharmacien

Population étudiée : 386 établissements



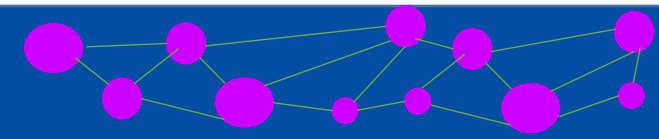
→ 38% des établissements déclarent que la mention « Résultats uracilémie pris en compte » est présente sur la prescription.



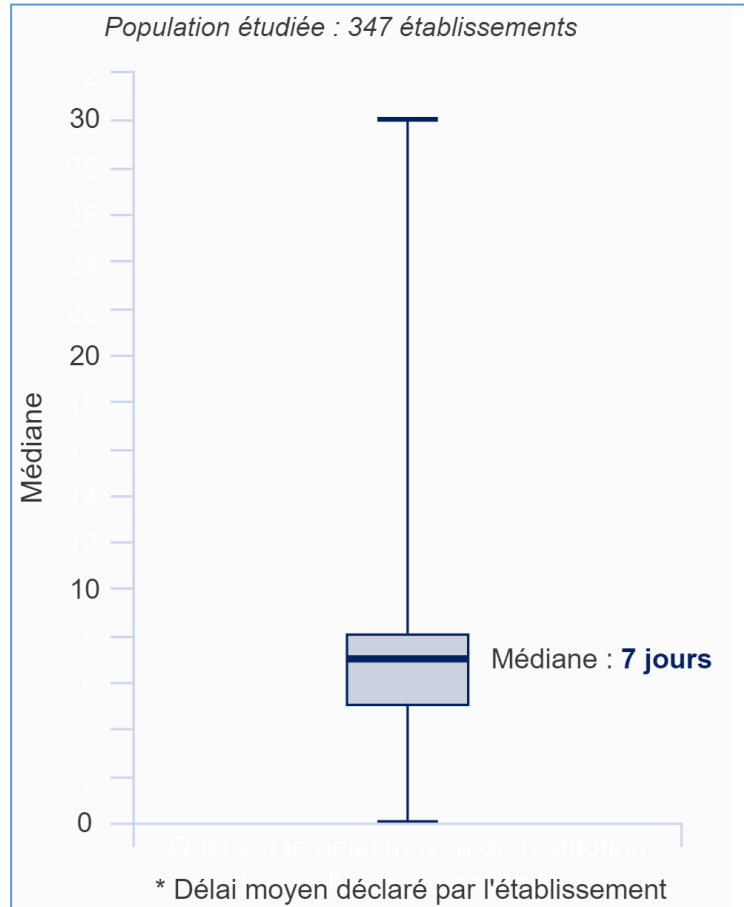
### Proposition 2 du RESOMEDIT

*Rendre accessible le résultat du dosage de l'uracilémie à tous les acteurs de la prise en charge du patient, au minimum dans le DPI de manière formatée/structurée, dans l'idéal dans les LAP/LAD.*

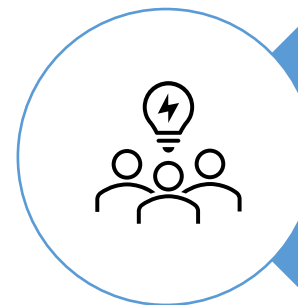
*Transmission de l'information variable et multiple (LAP, DPI, appels téléphoniques, mails, fax, RCP...)*



## Délai de restitution du résultat de l'uracilémie\*

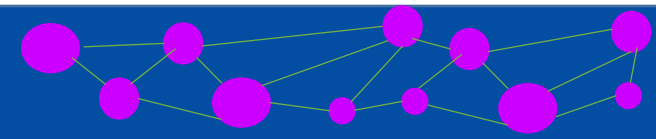


- Le délai moyen de restitution du résultat est de 6,5 jours, en adéquation avec les recommandations en vigueur de la HAS et de l'INCa « au plus tard dans les 7 à 10 jours »
- 97% des établissements déclarent un délai moyen de restitution du résultat  $\leq 10$  jours ; délai jugé trop long par certains établissements.



### **Proposition 4 du RESOMEDIT**

*Analyser le circuit du prélèvement jusqu'à la restitution du résultat au prescripteur et identifier les leviers d'amélioration*



## Conduite adoptée en l'absence de restitution du résultat de l'uracilémie à C1J1

*Population étudiée : 345 établissements*

La validation de la fabrication de 5FU est retardée jusqu'à obtention du résultat



68%

La validation de la fabrication est réalisée avec une adaptation de posologie

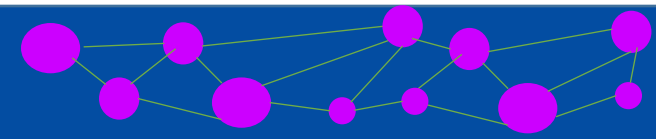


55%

La validation de la fabrication est réalisée sans adaptation de posologie



4%



## Conduite adoptée en cas de déficit partiel ou total en DPD

En cas de déficit total, y a-t-il des mesures barrières pour stopper la prescription?



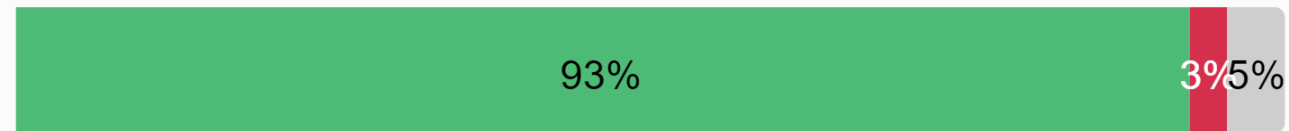
Population étudiée : 348 établissements

En cas de déficit partiel, y a-t-il un protocole/consensus sur l'adaptation posologique dans l'ES ?



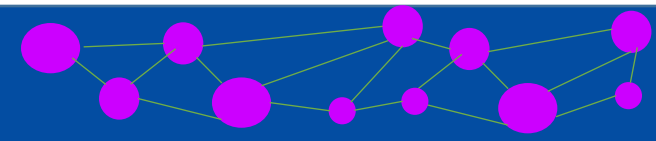
Population étudiée : 345 établissements

En cas de déficit objectivé, celui-ci est-il tracé ?



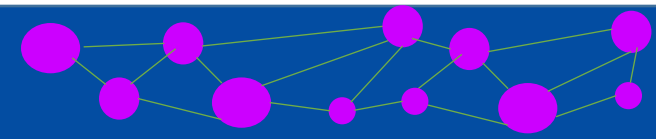
Population étudiée : 347 établissements

● Oui ● Non ● NSP



## Principaux verbatims des établissements quant aux freins à la réalisation du dosage de l'uracilémie

- Le **délai** d'obtention du résultat
- Les **horaires du laboratoire**
- Les **conditions de prélèvements** qui peuvent donner de faux positifs (conditions pré-analytiques difficiles à maîtriser)
- La fréquence importante des résultats objectivant un déficit partiel qui crée un **doute sur la fiabilité du dépistage**
- La **fréquence rare d'un déficit total en DPD** qui ne met pas les professionnels en alerte
- La notion **d'urgence thérapeutique**
- **Difficulté d'accès du pharmacien au résultat du dosage** ou à la traçabilité de l'information (notamment pour certains établissements privés)
- L'**ergonomie** du logiciel non adaptée



## Premières actions correctives de certains établissements suite à l'enquête\*



Création de message d'alertes dans le logiciel

Acquisition d'un logiciel avec paramétrage d'alertes

Activation des paramètres physiologiques dans le logiciel à partir du DPI

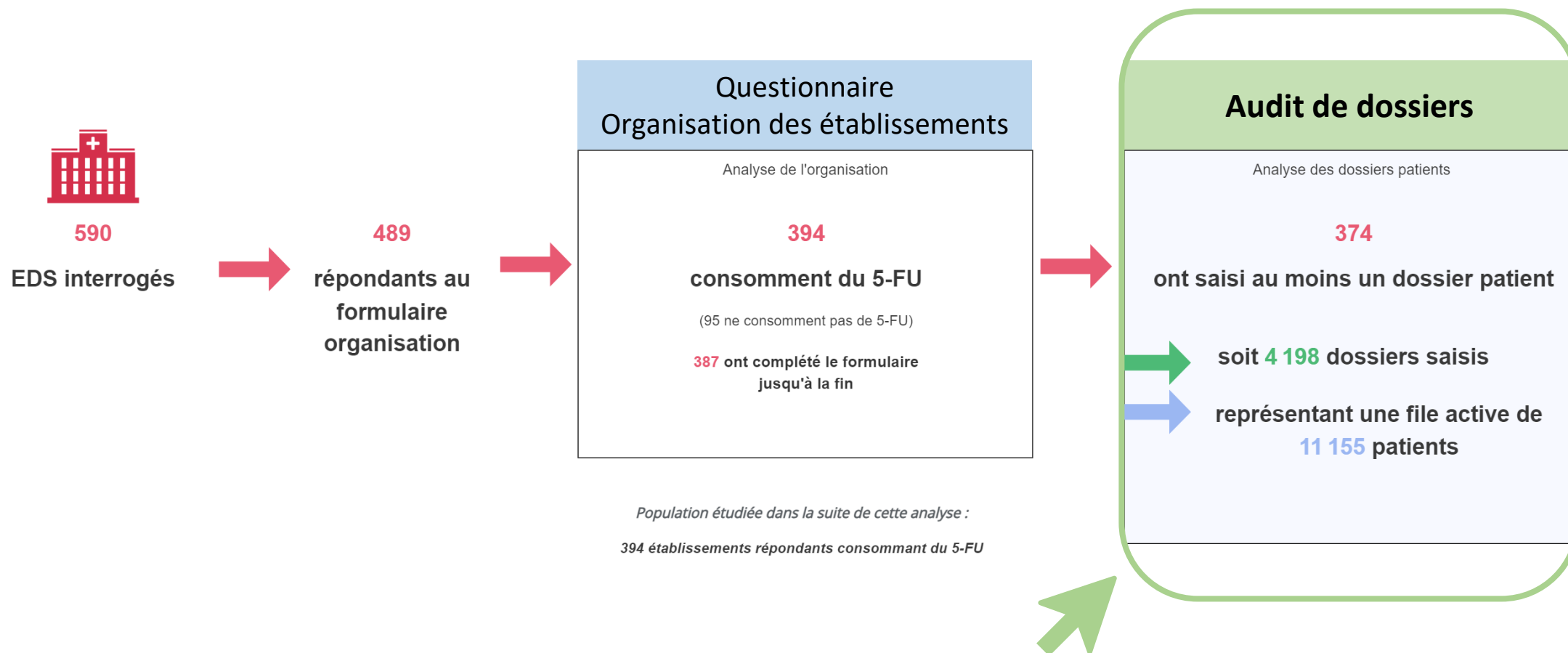
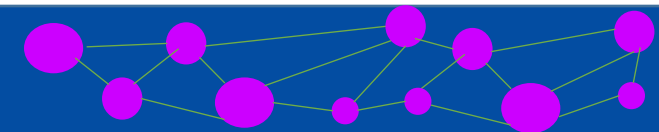
Rédaction d'un protocole d'adaptation posologique

Référencement de l'antidote

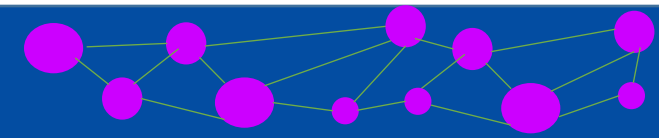
→ Sensibilisation des équipes médicales et soignantes aux bonnes pratiques professionnelles

\* Extraits des principaux verbatims des établissements



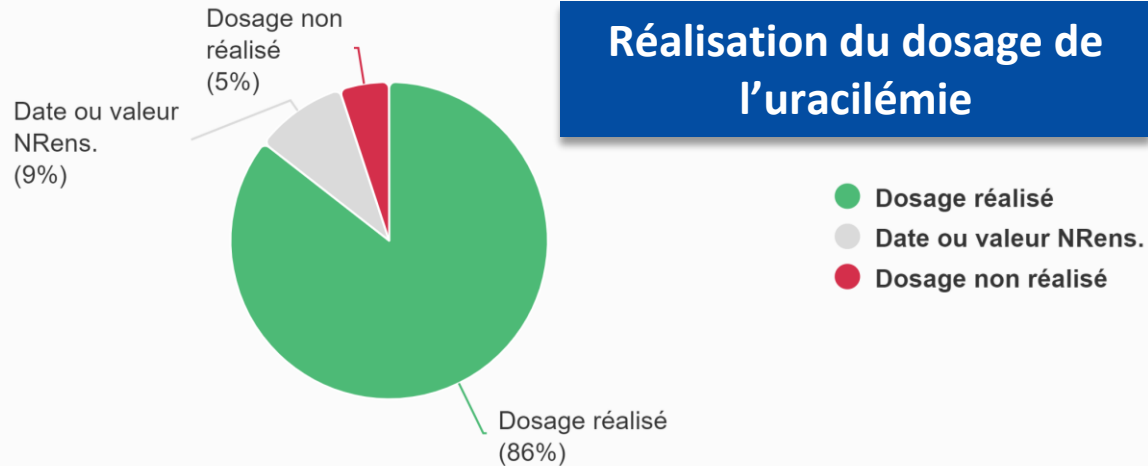


Participation : **95%** des établissements (374/394) ont réalisé l'audit rétrospectif de dossiers patients sur des instaurations de traitement de 5FU sur la période **01/01 au 30/04/2024**

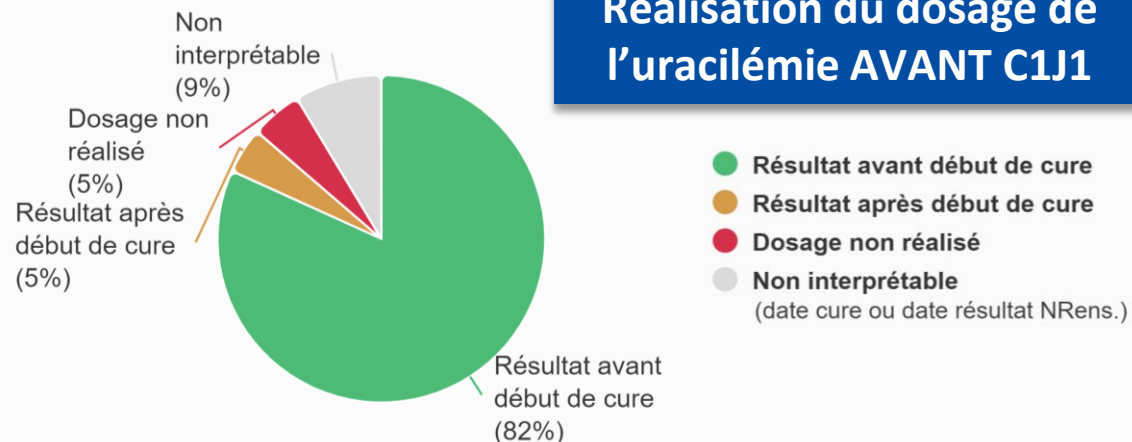


Population étudiée : 11 155 patients représentés (374 établissements)

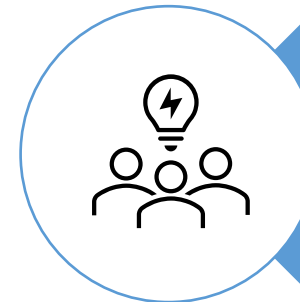
## Réalisation du dosage de l'uracilémie



## Réalisation du dosage de l'uracilémie AVANT C1J1

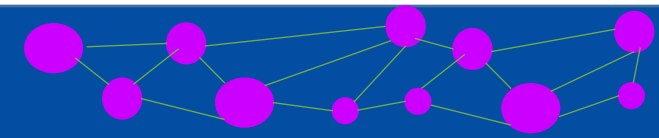


- Dans 5% des cas, le dosage de l'uracilémie n'a pas été réalisé ou demandé.
- Le résultat n'est pas disponible avant le début de la première cure pour au moins 10% des patients.
  - Le caractère d'urgence est avancé par certains établissements pour justifier un début de cure en l'absence de résultat d'uracilémie (*crises viscérales*).



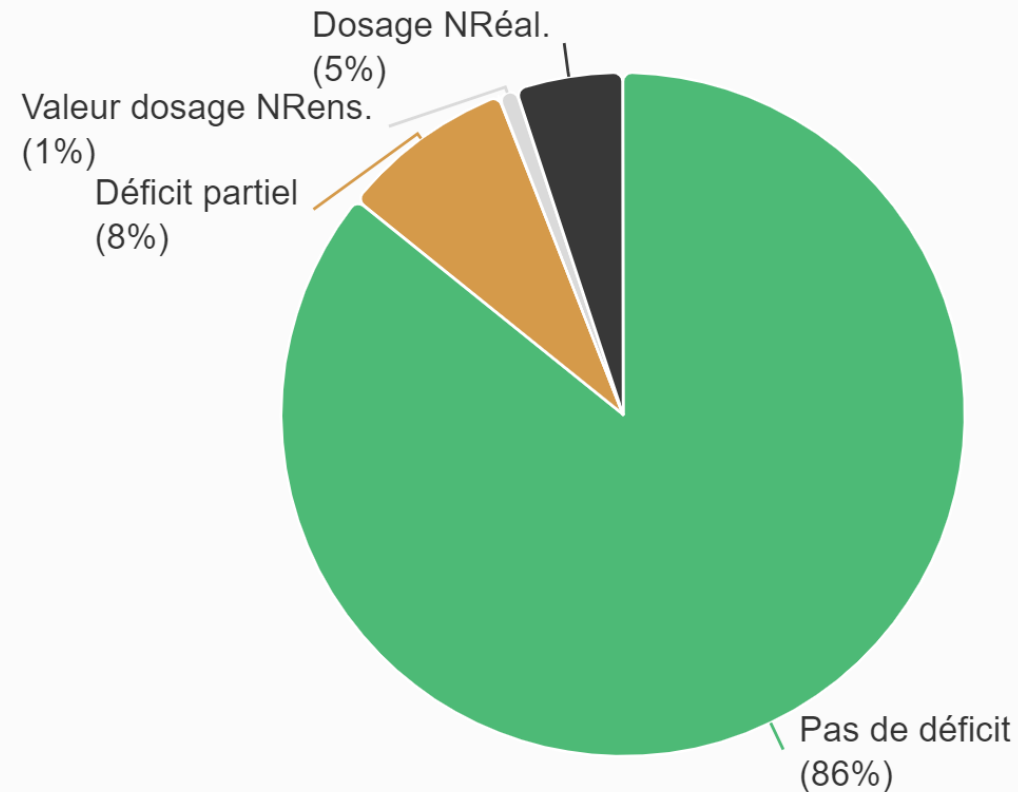
### Proposition 3 du RESOMEDIT

Définir les éventuelles situations d'urgence pour lesquelles l'initiation de traitement ne peut être différée par l'absence de résultat de l'uracilémie



## Résultats du dosage de l'uracilémie

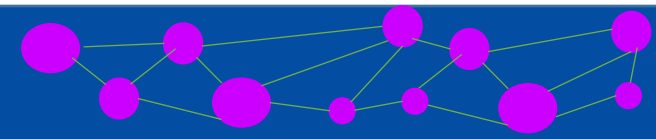
Population étudiée : 11 155 patients représentés (374 établissements)



→ Aucun patient avec un déficit total en DPD objectivé n'a reçu de cure de 5-FU pendant la période de l'audit.

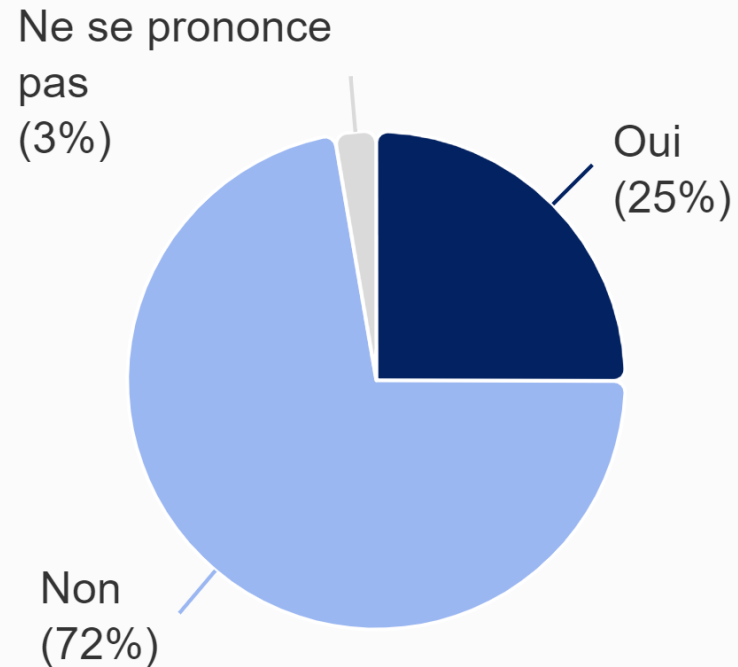
→ Un déficit partiel en DPD est retrouvé chez 8% des patients au minimum, voire 9%.

- Ce taux est légèrement supérieur au taux d'incidence rapporté par la HAS et l'INCa (3 à 8% des patients).

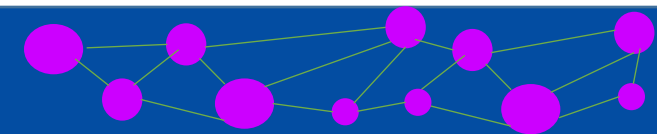


## Adaptation posologique du 5-FU à C1J1

*Population étudiée : 11 155 patients représentés (374 établissements)*

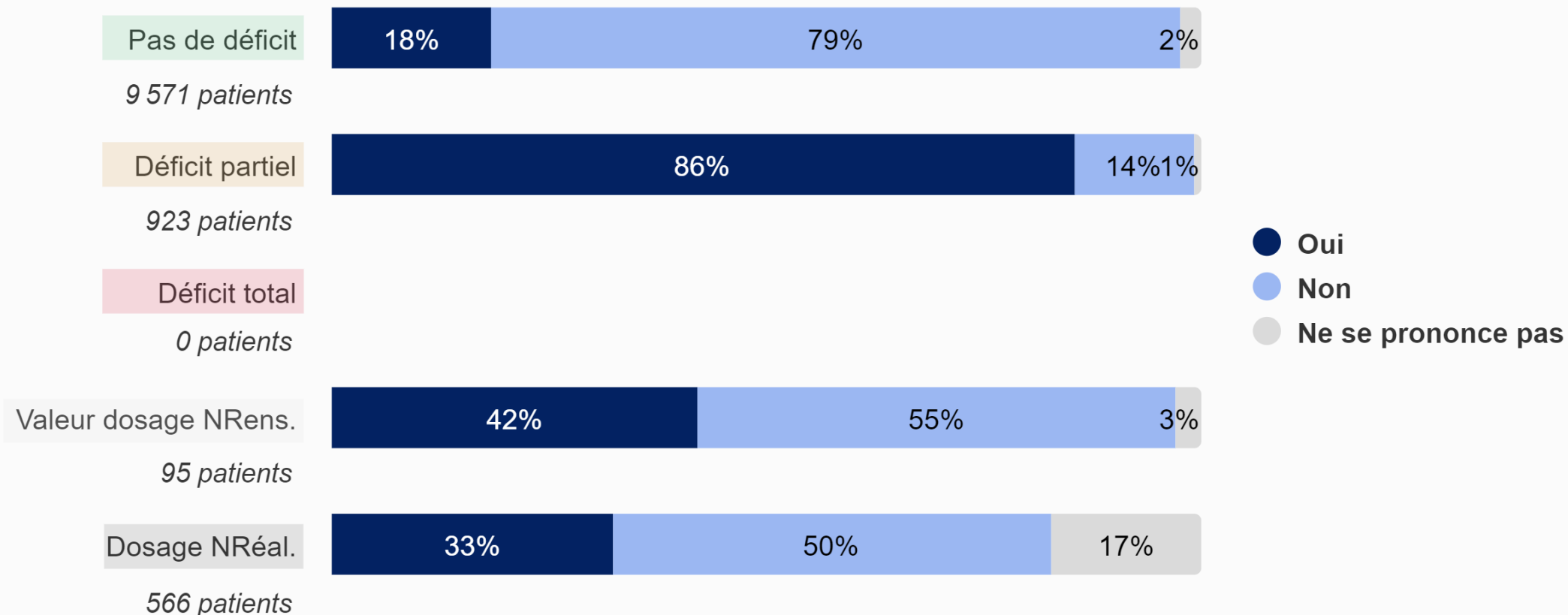


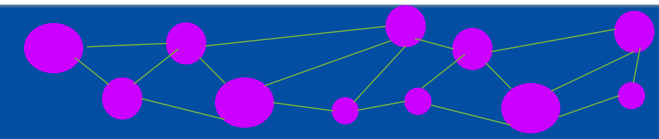
- Une adaptation posologique du 5-FU à C1J1 a concerné 25% des patients, ce qui est supérieur à la proportion de patients avec un déficit partiel en DPD.
- D'autres paramètres entrent donc en ligne de compte dans le choix de ne pas recourir à la dose standard de 5-FU.



## Adaptation posologique à C1J1 selon le résultat de l'uracilémie

Population étudiée : 11 155 patients représentés (374 établissements)

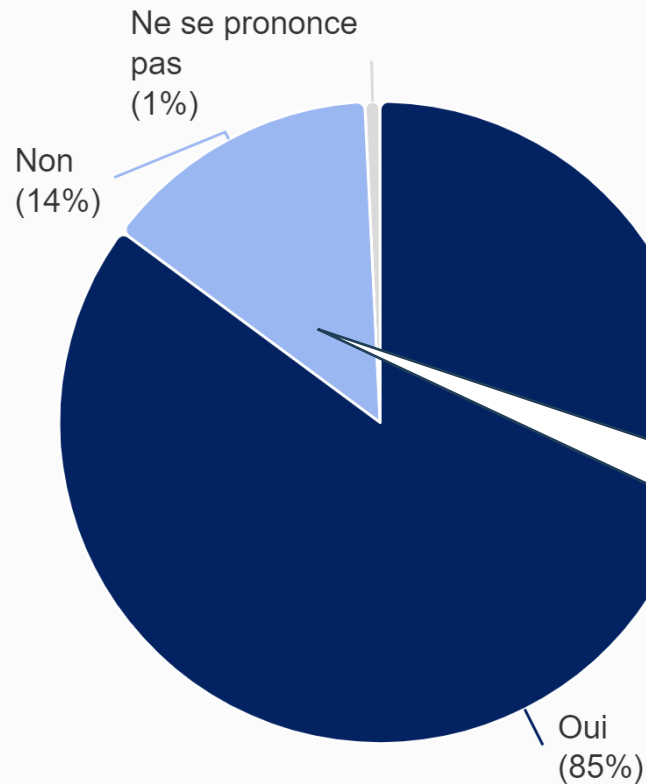




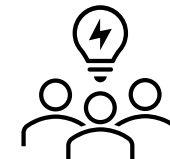
## Adaptation posologique du 5-FU à C1J1, pour les patients en déficit partiel ( $16 \text{ ng/mL} \leq \text{uracilémie} \leq 150 \text{ ng/mL}$ )



Population étudiée : 737 patients représentés (164 établissements)



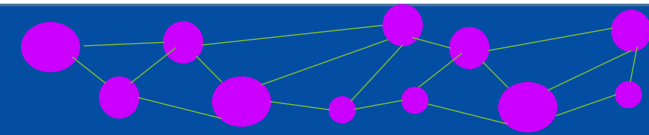
→ 40% des établissements déclarent ne pas avoir de protocole/consensus d'adaptation posologique du 5-FU



### Proposition 5 du RESOMEDIT

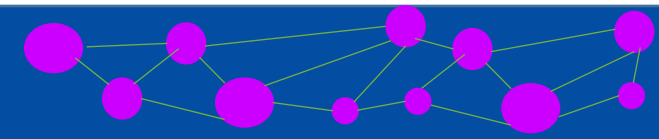
Elaborer des recommandations nationales d'adaptation posologique en prenant compte du statut DPD

Uracilémie comprise entre  $16 \text{ ng/mL}$  et  $18 \text{ ng/mL}$  dans 80% des cas



# Enquête nationale RESOMEDIT relative au dépistage obligatoire d'un déficit en DihydroPyrimidine Déshydrogénase (DPD) avant toute initiation d'un traitement par 5-FU en établissements de santé

## Propositions d'actions nationales



## Propositions du RESOMEDIT pour des actions nationales



### Dosage d'uracilémie

- Dans 5% des cas, le dosage de l'uracilémie n'a pas été réalisé ou demandé.
- La valeur du dosage n'est pas disponible avant le début de la première cure pour au moins 10% des patients ; les établissements le justifient parfois par la mise en œuvre en urgence du traitement.
- **Proposition 3 du RESOMEDIT :** Définir les éventuelles situations d'urgence pour lesquelles l'initiation de traitement ne peut être différée par l'absence de résultat de l'uracilémie.

### Protocole d'adaptation posologique /consensus

- 9% des patients pour lesquels le dosage a été réalisé présentent un déficit partiel en DPD, taux légèrement supérieur au taux d'incidence rapporté par la HAS et l'INCa (3 à 8% des patients).
- Toutefois, 40% des établissements déclarent ne pas avoir de protocole/consensus d'adaptation posologique du 5-FU
- **Proposition 5 du RESOMEDIT :** Elaborer des recommandations nationales d'adaptation posologique selon le statut DPD.



# ELABORATION DE RECOMMANDATIONS NATIONALES DE BONNES PRATIQUES CLINIQUES

## 5FU ET DÉFICIT EN DPD

## ADAPTATIONS POSOLOGIQUES - SITUATIONS D'URGENCES

# Champ de l'expertise et livrable

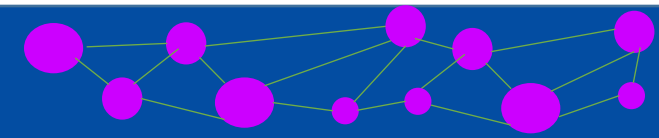
- Co-saisine INCa-ANSM par la DGS le 22 août 2025
- Deux sujets :
  - élaborer des recommandations nationales d'adaptation posologique du 5-FU selon le statut DPD,
  - définir les éventuelles situations d'urgence pour lesquelles l'initiation du traitement par 5-FU ne peut être différée par l'absence de résultat de l'uracilémie.
- un avis d'experts rassemblant les conduites à tenir cliniques élaborées avec le groupe de travail, remis à la DGS qui organisera sa diffusion dans les ES via ses relais habituels

# Méthodologie

- **Avis d'experts associé à une relecture nationale** = groupe de travail pluridisciplinaire rassemblant spécialistes par cancer, pharmaciens hospitaliers, biologistes et représentants d'Omédits et de CRPV
- **Données disponibles** = référentiels et consensus d'adaptation de dose déjà produits par les établissements de santé rassemblés et colligés par les Omédits, quelques publications
- **Les supports écrits de l'expertise :**
  - une synthèse des données disponibles adressée au groupe et un questionnaire pour recueillir l'avis de chaque expert sur les deux questions, préalables aux réunions d'expertise,
  - une trame de l'avis d'experts élaborée à partir des deux supports sus-cités, à faire évoluer en réunions jusqu'à validation définitive des conduites à tenir cliniques par le groupe.

# Livrables et Calendrier prévisionnel

Cadrage, constitution du groupe d'experts et passage en commission des expertises INCa	Novembre – Décembre pour commission des expertises de janvier 2026
Synthèse des données et en parallèle, collecte des avis des experts via questionnaire	Novembre 2025 - Janvier 2026
2 ou 3 réunions du groupes (à organiser selon la disponibilité des experts et par cancers)	Février – Mars 2026
Relecture nationale	Avril 2026
Réunion post relecture nationale	Mi-mai 2026
Commission expertise finale	Juin 2026



## Propositions du RESOMEDIT pour des actions nationales



DNS



### Système d'alertes des LAP/LAD

→ 37% des établissements déclarent ne pas avoir de message d'alerte dans leur logiciel sur la nécessité de réaliser le dosage de l'uracilémie).

#### ➤ Proposition 1 du RESOMEDIT :

- S'assurer au niveau national que les éditeurs de logiciels proposent des alertes paramétrables
- Informer les utilisateurs sur l'activation des paramètres de sécurisation de prescription du 5-FU
- Inciter les établissements à disposer de versions actualisées de leur logiciel permettant le paramétrage des alertes

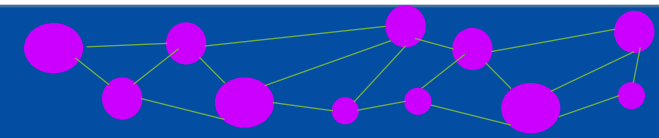
### L'accès du pharmacien au résultat du dosage d'uracilémie

→ La transmission de l'information de réalisation du dosage de l'uracilémie est variable et multiple.

(LAP, DPI, appels téléphoniques, mails, fax, RCP...)

→ 38% des établissements déclarent que la mention « Résultats uracilémie pris en compte » est présente sur la prescription mais cette obligation réglementaire ne peut être considérée comme la pratique la plus sécuritaire en établissement de santé. En effet, l'accès du pharmacien au résultat du dosage de l'uracilémie avant la préparation du 5-FU est à privilégier.

➤ Proposition 2 du RESOMEDIT : Rendre accessible le résultat du dosage de l'uracilémie à tous les acteurs de la prise en charge du patient, au minimum dans le DPI de manière formatée/structurée, dans l'idéal dans les LAP/LAD.



## Propositions du RESOMEDIT pour des actions nationales



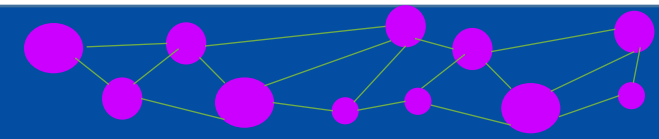
DGS



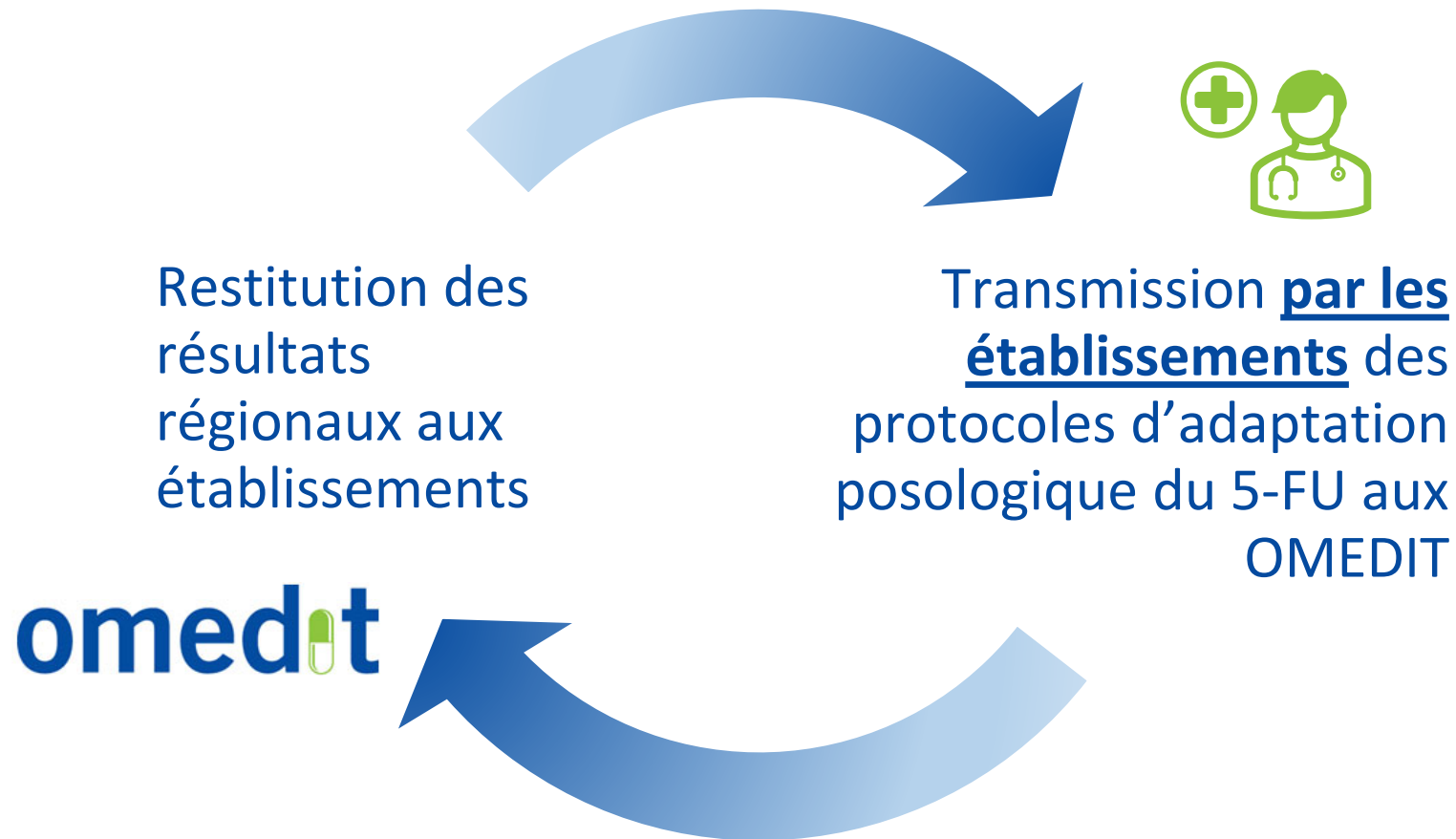
### Délai d'obtention du dosage

- La médiane du délai moyen d'obtention du résultat de l'uracilémie est de 7 jours (moyenne : 6,5 jours), en adéquation avec les recommandations de la HAS et de l'INCa.
- 97% des établissements déclarent un délai moyen de restitution du résultat  $\leq 10$  jours, délai jugé trop long par certains établissements.

- **Proposition 4 du RESOMEDIT :** Analyser le circuit du prélèvement jusqu'à la restitution du résultat au prescripteur et identifier les leviers d'amélioration



Et maintenant, dans nos régions



## A vos questions !





# Enquête nationale

## « 5-FU et dosage de l'uracilémie »

### Webinaire

# Merci