

Les recommandations HAS pour prévenir les toxicités au 5-FU et analogues sont-elles utiles ou futiles ? La question ne se pose plus

Q1

Laurent Chouchana¹
Fabienne Thomas²
Marie-Anne Lorient³
Vincent Haufroid⁴

¹ Hôpital Cochin, AP HP. Centre – Université de Paris. Pour le Réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance

² Institut Universitaire du Cancer Toulouse – Oncopole). Pour le Groupe de Pharmacologie Clinique Oncologique (GPCO)-Unicancer

³ Hôpital européen Georges-Pompidou, AP-HP. Centre – Université de Paris. Pour le Réseau National de Pharmacogénétique (RNPGx)

⁴ Membre associé du RNPGx (Université catholique de Louvain, Belgique)



Correspondance : M.A. Lorient
marie-anne.lorient@aphp.fr

Suite à la publication de l'éditorial du Pr Pierre Michel (paru dans le numéro de septembre 2019), nous, biologistes pharmacologues, exerçant une activité de pharmacogénétique, de suivi thérapeutique pharmacologique, ou de pharmacovigilance, souhaitons apporter des précisions et corrections au texte publié qui met en cause l'intégrité des professionnels et la pertinence scientifique de nos disciplines.

La prévention des accidents liés aux médicaments est un enjeu majeur de santé publique au regard des coûts humains et économiques engendrés par la prise en charge onéreuse des toxicités sévères qui peuvent parfois conduire au décès du patient. La pharmacogénétique et le suivi thérapeutique pharmacologique s'inscrivent dans une démarche d'amélioration des soins à l'échelle de l'individu avec pour objectif principal de maîtriser l'iatrogénie et d'optimiser la réponse aux médicaments.

Pour autant, à ce jour, les approches méthodologiques proposées (génotypage et/ou phénotypage) ne peuvent prétendre expliquer ou anticiper tous les effets indésirables pouvant survenir au décours d'un traitement. En France, les professionnels impliqués dans le suivi et la personnalisation des traitements médicamenteux se sont regroupés au sein de réseaux (Réseau National de Pharmacogénétique, Groupe de Pharmacologie Clinique Oncolo-

gique-Unicancer) ou de sociétés savantes (Société Française de Pharmacologie et de Thérapeutique, Association Nationale des Praticiens de Génétique Moléculaire) visant à harmoniser la réalisation des tests et l'interprétation des résultats afin de garantir une égalité de prise en charge thérapeutique des patients à l'échelle nationale. Leur mission est également de définir le contexte d'utilisation de ces tests, sous forme de publications collégiales basées sur des hauts niveaux de preuves, pour éviter toute prescription inadaptée. Par ailleurs, le Réseau Français des Centres Régionaux de Pharmacovigilance, présents dans les CHU, est en charge de recueillir, analyser et prévenir les effets indésirables médicamenteux, en lien avec les autorités sanitaires.

Le texte rédigé par le Pr Michel rappelle à juste titre que la médecine de précision n'est pas en réalité une science exacte et qu'elle comporte paradoxalement un certain degré d'imprécision. Le dépistage du déficit en dihydropyrimidine deshydrogenase (DPD) avant traitement par fluoropyrimidines (FP) est cité en exemple pour illustrer les limites, voire les « dérives », de la médecine personnalisée. Il faut rappeler les éléments factuels suivants afin de corriger certains passages et mieux comprendre la démarche qui a abouti au dépistage obligatoire du déficit en DPD :

Pour citer cet article : Chouchana L, Thomas F, Lorient MA, Haufroid V. Les recommandations HAS pour prévenir les toxicités au 5-FU et analogues sont-elles utiles ou futiles ? La question ne se pose plus. Hépatogastro et Oncologie digestive 2019 ; xx : 1-3. doi : 10.1684/hpg.2019.1891

– **Lien prouvé entre déficit en DPD et toxicités sévères aux FP** : Les recommandations de l'INCa/HAS reposent sur l'étude de publications par un comité d'experts comprenant des biologistes, des pharmaciens hospitaliers et des oncologues (incluant des représentants de la FFCD), qui a conduit à établir sans ambiguïté la relation causale entre déficit complet de la DPD et toxicité létale précoce [1]. Nous rappelons ici que l'incidence des toxicités létales sous FP est comprise entre 0,1 % et 1 % (rapport INCa-HAS décembre 2018). Les données de pharmacovigilance française sur les effets indésirables des FP des 5 dernières années sont également limpides : parmi 31 cas déclarés d'effets indésirables graves aux FP chez des patients porteurs d'un déficit en DPD, 10 ont donné lieu à une toxicité létale après la 1^{re} ou 2^e cure de chimiothérapie ; à l'inverse, sur les 50 cas d'effets indésirables graves déclarés chez des patients ne présentant pas de déficit en DPD, aucune toxicité létale n'a été rapportée [2].

– **Choix de la méthode de dépistage** :

La stratégie de dépistage s'est portée sur le phénotypage qui reflète l'activité enzymatique de la DPD quelle que soit l'origine ethnique, plutôt que sur le génotypage. En effet, les 4 variants délétères consensuels du gène *DPYD* ne sont pas présents dans les populations d'origine asiatique et africaine. De plus, même dans les populations caucasiennes, la fréquence allélique de ces variants reste très faible, et leur présence n'explique que 20 % à 30 % des toxicités sévères aux FP (faible sensibilité du génotypage *DPYD*).

– **Adhésion des sociétés médicales** :

Les sociétés cliniques représentées au sein du thésaurus national de cancérologie digestive (FFCD, GERCOR, UNICANCER, SFCD, SFED, SFRO, SNFGE) se sont accordées sur les recommandations émises par l'HAS et de l'INCa [3].

– **Remboursement du test et impact médico-économique** :

Depuis le 2 septembre 2019, le phénotypage de la DPD est pris en charge par l'assurance maladie (Journal Officiel N°202 du 31/08/2019, cotation NABM B120, soit environ 30 €). Plusieurs études récentes [4-6] ont démontré que le génotypage *DPYD* était une approche médico-économiquement pertinente. Le phénotypage, dont le coût analytique est inférieur, et la sensibilité plus élevée que celle du génotypage, devrait donc l'être tout autant, in fine.

– **À propos du lobbying** :

Ces recommandations sont le fruit d'une discussion d'experts sous l'égide de l'INCa et de la HAS qui ont vérifié l'absence totale de conflits d'intérêt. Il ne faut cependant pas écarter le rôle des associations des victimes du 5-FU qui ont poussé les autorités de santé à se positionner devant l'accumulation des preuves du lien existant entre toxicité létale précoce sous FP et déficit en

DPD. Comment pourrait-on reprocher à des familles d'essayer de trouver une explication à une mort prématurée d'un de leurs proches et de constater l'inégalité de prise en charge face à ce risque de toxicité ?

– **Décision unilatérale française** : Certes seule la France a mis en place l'obligation de dépistage du déficit en DPD mais le dossier a été porté à l'EMA (agence européenne du médicament) par l'ANSM en vue de généraliser le dépistage à l'échelle de l'Europe pour compléter l'approche génotypique actuellement proposée dans d'autres pays européens.

La question de la toxicité des anticancéreux ne peut évidemment pas être réglée par un seul test de pharmacogénétique. Le but clairement affiché de cette obligation de dépistage est d'éradiquer les toxicités létales aux FP liées à un déficit complet en DPD. Le coût de ce dépistage paraît dérisoire au regard du coût global de la prise en charge du cancer. Devant les bénéfices attendus pour éviter des drames humains parfaitement prévisibles, la position de dénigrement et de défiance de l'éditorial du Pr Michel vis-à-vis de ce dépistage n'est pas compréhensible. Si les seuils d'uracilémie actuellement proposés, voire la stratégie de dépistage, sont susceptibles d'évoluer dans les années qui viennent en fonction de l'avancée des connaissances, le principe même de ce dépistage (qui vise à identifier les patients ayant un déficit complet) peut difficilement être remis en question. Notre objectif à tous, cliniciens, biologistes, pharmacologues et autorités de santé est de sécuriser les thérapies anti-cancéreuses ce qui ne constitue en rien une démarche contradictoire avec un gain d'efficacité des traitements, ces deux approches ayant pour but ultime l'amélioration de la santé publique et de la prise en charge individuelle des patients.

 Liens d'intérêts :

Q2

Références

- 1 • https://www.has-sante.fr/jcms/c_2892234/fr/des-recommandations-pour-prevenir-certaines-toxicites-severes-des-chimiotherapies-par-fluoropyrimidines.
- 2 • Rapport du comité technique de Pharmacovigilance du 26 février 2019. https://www.anm.sante.fr/var/anm_site/storage/original/application/2be6c77cb2430fbc79934477e9265ca.pdf.
- 3 • Phelip JM, Benhaim L, Bouché O, Christou N, Desolneux G, Dupré A, Léonard D, Michel P, Penna C, Rousseaux B, Tougeron D, Tournigand C. Cancer colorectal métastatique. Thésaurus National de Cancérologie Digestive, Janvier 2019 (<https://www.tncc.org>).
- 4 • Faruque F, Noh H, Hussain A, Neuberger E, Onukwughu E. Economic Value of Pharmacogenetic Testing for Cancer Drugs with Clinically Relevant Drug-Gene Associations : A Systematic Literature Review. *J Manag Care Spec Pharm* 2019 ; 25 : 260-71.
- 5 • Henderson R, Declan French D, Sullivan R, Maughan T, Clarke M, Lawler M. Molecular biomarkers and precision medicine in colorectal cancer : a systematic review of health economic analyses. *Oncotarget* 2019 ; 10 : 3408-23.
- 6 • Henricks LM, Lunenburg CATC, de Man FM, et al. A cost analysis of upfront *DPYD* genotype-guided dose individualisation in fluoropyrimidine-based anti-cancer therapy. *Eur J Cancer* 2019 ; 107 : 60-7.

Questions à l'auteur

Merci de bien vouloir répondre directement dans le texte à l'emplacement concerné aux différentes questions et/ou remarques listées ci-dessous.

Q1 titre en anglais à nous fournir

Q2 en rapport avec l'article. A déclarer par tous les auteurs

UNCORRECTED PROOF