Association francophone de défense des victimes du 5-FU et analogues présentant un déficit en DPD

54 rue d'Herzebrock 42500 Chambon-Feugerolles

contact@association-victimes-5-fu.com

https://www.association-victimes-5-fu.com/

ALLIANCE NATIONALE des ASSOCIATIONS de VICTIMES de PRODUITS de SANTÉ

2 rue des Tyrans 13007 Marseille

contact@anavips.fr

www.anavips.fr

Marseille, le 7 novembre 2026

Madame le Dr. Suzette DELALOGE

Présidente de l'INCa

Copies à :

Monsieur le Directeur général – DGS Didier LEPELLETIER

Madame le Pr. Catherine PAUGAM-BURTZ, Directrice Générale de l'ANSM

Madame Marianne DUPERRAY, Directrice à la Direction des recommandations et médicament de l'INCa

Direction collégiale du RésOMéDIT, CHU de Nantes – Hôpital Saint-Jacques, Service de Pharmacie Centrale, 85 Rue Saint-Jacques, 44093 Nantes Cedex 1

Madame la Présidente,

Nous vous remercions pour votre courrier du 20 octobre 2026, en réponse à notre courrier du 25 septembre 2026, adressé au Directeur général de la santé, concernant la proposition de l'INCa relative à l'adaptation des doses de 5-FU en fonction du degré de déficit en DPD.

Votre réponse apporte plusieurs éléments particulièrement intéressants, mais soulève également de nouvelles interrogations.

Nous apprenons ainsi que, dès le 1er juin 2026, votre Institut avait informé la DGS du « fort mécontentement » exprimé par AV5FU concernant la proposition d'adaptation posologique du 5-FU en fonction du degré de déficit en DPD élaborée par l'INCa.

Nous aurions vivement souhaité être informés de ces échanges. Cela nous aurait notamment permis de répondre à l'argument avancé par votre Institut auprès de la DGS, selon lequel les connaissances médicales actuelles seraient insuffisantes pour permettre une adaptation posologique selon un modèle continu.

Nous aurions ainsi pu rappeler que les tests de dépistage du déficit en DPD existent depuis plus d'un quart de siècle et que les travaux de recherche sur l'adaptation posologique en fonction du degré de déficit auraient donc pu être entrepris depuis de nombreuses années.

Nous aurions également pu souligner que les adaptations posologiques proposées par l'INCa reposent majoritairement sur le projet FUDOSE, lequel est encore en phase d'inclusion des patients et ne dispose donc pas, à ce stade, de résultats scientifiques permettant d'en valider les conclusions.

Nous découvrons également que l'INCa aurait alerté la DGS, à la demande d'AV5FU, sur le faible déploiement du suivi thérapeutique pharmacologique (STP). Là encore, nous aurions souhaité être informés de cette démarche, compte tenu de son importance majeure pour notre association et pour les patients que nous représentons.

Concernant la transparence du processus de relecture

Madame la Présidente, comme nous avons pu le constater lors de notre participation à la relecture, nous avons découvert un mode de fonctionnement de l'INCa sensiblement différent de celui de la HAS, notamment en matière de transparence sur la prise en compte des observations et sur l'adhésion des relecteurs aux propositions formulées.

Nous vous invitons à examiner, à cet égard, le document intitulé « Séquençage haut débit ciblé de panels de gènes en pharmacogénétique des traitements des tumeurs malignes solides », pour lequel AV5FU avait été sollicitée en qualité de relectrice.

Concernant la justification scientifique du choix d'une adaptation par seuils

La phrase suivante, figurant dans votre réponse, nous interpelle particulièrement :

« Selon les données disponibles dans la littérature, le mode d'adaptation posologique proposé dans la présente expertise est basé sur des seuils et non sur un modèle continu. »

Cette affirmation soulève deux difficultés.

La première concerne la prise en compte de notre contribution. Vous semblez considérer que cette phrase témoigne de l'intégration des nombreuses observations formulées par AV5FU. En réalité, notre contribution se trouverait ainsi réduite à cinq mots : « non sur un modèle continu ». Nous pourrions certes y voir une question d'ego associatif, mais ce n'est évidemment pas l'essentiel.

La seconde difficulté est beaucoup plus préoccupante : vous invoquez les données de la littérature pour justifier une adaptation posologique reposant sur des seuils, sans préciser que les seuils auxquels vous faites référence concernent un score établi à partir du nombre de mutations du gène DPYD, et non le niveau d'uracilémie.

Il s'agit pourtant de deux approches fondamentalement différentes, et les données bibliographiques relatives au génotypage ne peuvent être assimilées à des données validant une adaptation posologique fondée sur la mesure de l'uracilémie.

Il nous paraît donc indispensable de rappeler la distinction entre ces deux méthodes :

Dans le cas du génotypage, le degré de déficience est déterminé à partir du nombre de mutations identifiées. Cette mesure est, par nature, discrétisée, puisqu'elle repose sur un nombre entier de mutations. Il est donc logique que l'adaptation posologique qui en découle soit elle-même organisée selon des catégories ou des seuils.

Dans le cas du phénotypage, la mesure de l'uracilémie fournit au contraire une valeur continue, permettant d'apprécier le degré de déficience en DPD de manière graduelle. Rien ne justifie donc, par principe, que l'adaptation de la dose de 5-FU soit nécessairement discrétisée. Elle peut être envisagée selon un

modèle continu, comme nous le proposons, ou selon des catégories définies par des seuils, comme le retiennent vos experts.

C'est précisément cette distinction fondamentale qui nous semble insuffisamment prise en compte dans l'argumentation scientifique justifiant les recommandations de l'INCa.

Concernant la position d'AV5FU et la liste des relecteurs

Enfin, Madame la Présidente, vous indiquez que votre manière de procéder n'a jamais fait l'objet de remarques de la part des personnes mobilisées dans le cadre des relectures nationales. Nous n'avons aucune raison de remettre en cause cette affirmation. Il y a toutefois une première fois à tout.

Dans le cas présent, nous considérons que la proposition d'adaptation posologique élaborée par vos experts présente des risques suffisamment importants pour les patients pour que notre association ne puisse en aucun cas être assimilée, même involontairement, à une caution de ces recommandations.

Notre désaccord ne porte pas sur un simple choix méthodologique ou sur une divergence d'appréciation entre experts. Il concerne une proposition qui, selon nous, est susceptible d'avoir des conséquences importantes sur la sécurité des patients traités par 5-FU.

C'est pourquoi nous ne souhaitons prendre aucun risque de voir notre participation à la relecture interprétée comme une adhésion, même implicite, aux conduites à tenir finalement retenues.

En conséquence, nous acceptons votre proposition, à savoir :

« Je vous propose donc, pour répondre à votre demande de rectification, de retirer de la liste des relecteurs nationaux, les noms des deux personnes de votre Association qui ont participé à cette relecture et de mentionner que les relecteurs d'AV-5FU n'ont pas souhaité figurer car l'association est en désaccord avec les conduites à tenir finales retenues par le groupe d'experts ».

Nous vous remercions donc de bien vouloir procéder à cette rectification, afin que la position d'AV5FU soit clairement et sans ambiguïté portée à la connaissance de tous les lecteurs de cette expertise.

Nous vous prions d'agréer, Madame la Présidente, l'expression de nos sincères salutations.

Président AV5FU Administrateur ANAViPS **Alain RIVOIRE**	Le co-Président ANAViPS Président E3M **Didier LAMBERT**	La co-Présidente ANAViPS Présidente R.E.S.I.S.T **Emilie GILLIER**