

La Direction des laboratoires et de l'imagerie médicale (DLIM) et la Direction de cancérologie (DC) du ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS) ont demandé à l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) d'évaluer l'élargissement du nombre de variants actuellement recherchés par le génotypage de *DPYD*, comme inscrit au *Répertoire québécois et système de mesure des procédures de biologie médicale*.

Recommandation



Introduction au Répertoire

L'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande à la ministre d'élargir le génotypage du gène de la dihydropyrimidine déshydrogénase (*DPYD*), présent au *Répertoire québécois et système de mesure des procédures de biologie médicale* pour le dépistage du déficit de la dihydropyrimidine déshydrogénase (DPD) avant une chimiothérapie à base de fluoropyrimidines, en ajoutant, aux 4 variants déjà présents les variants suivants : c.557A>G, c.868A>G, c.2279C>T, c.299_302del, c.703C>T, c.1314T>G, c.1475C>T, c.1774C>T, c.2639G>T.

Précisions accompagnant la recommandation

L'INESSS propose de considérer les éléments suivants pour optimiser le déploiement du test et encadrer son utilisation :

- La diffusion de la modification, advenant l'introduction au *Répertoire québécois et système de mesure des procédures de biologie médicale*, auprès de toutes les parties prenantes concernées.
- L'harmonisation, à l'échelle provinciale, des variants de *DPYD* actuellement analysés avec ceux ajoutés conformément à la position de l'Association for Molecular Pathology Pharmacogenomics Working Group (AMP PGx) (Pratt *et al.*, 2024) :
 - Tiers 1 : c.1905+1G>A, c.2846A>T, c.1679T>G, c.1129-5923C>G; c.1236G>A, c.557A>G, c.868A>G, c.2279C>T;
 - Tiers 2 : c.299_302del, c.703C>T, c.1314T>G, c.1475C>T, c.1774C>T, c.2639G>T;
 - L'AMP PGx suggère de cibler directement le variant intronique causal c.1129-5923C>G, plutôt que le variant exonique c.1236G>A (Pratt *et al.*, 2024).
- L'inclusion dans le rapport d'analyse des éléments suivants :
 - L'interprétation fonctionnelle des variants de *DPYD* détectés quant à l'activité de la DPD, et l'ajustement posologique des fluoropyrimidines selon le génotype identifié;
 - La précision selon laquelle les variants du Tiers 1 (à l'exception des 4 variants actuellement analysés) et du Tiers 2 présentent un niveau de preuve limité quant à l'association entre le génotype et le risque de toxicités graves liées aux fluoropyrimidines;
 - La mention indiquant qu'un résultat négatif du génotypage de *DPYD* (absence de variants ciblés détectés) n'exclut pas le risque de toxicités graves liées aux fluoropyrimidines.
- La conformité du test aux exigences de la norme ISO 15189.

1	2	3	ANNEXES
<u>Recommandation</u>	<u>Évaluation par dimension</u>	<u>Comités et consultations</u>	<u>Méthodologie</u>
▶ Précisions accompagnant la recommandation ▶ Délibération ▶ Constat et incertitudes	▶ Populationnelle ▶ Clinique ▶ Socioculturelle ▶ Organisationnelle ▶ Économique	▶ Comité consultatif ▶ Lecteur externe ▶ Comité délibératif ▶ Déclaration d'intérêts et de rôles	

Délibération du Comité délibératif permanent – Remboursement et accès

La délibération est basée sur l'évaluation globale de la valeur, y compris la perspective de cliniciens, de professionnels de laboratoires et d'associations de patients.

En tenant compte de l'ensemble des [constats et des incertitudes](#) présentés, les membres du Comité sont unanimement d'avis que le génotypage de *DPYD*, présent au *Répertoire québécois et système de mesure des procédures de biologie médicale* pour le dépistage du déficit de la DPD avant une chimiothérapie à base de fluoropyrimidines, devrait être élargi afin d'inclure l'ensemble des variants du Tiers 1 et du Tiers 2, comme établi par l'Association for Molecular Pathology Clinical Practice Committee's Pharmacogenomics (AMP PGx) (Pratt *et al.*, 2024).

Le Comité reconnaît que les données disponibles demeurent limitées quant à l'ampleur du bénéfice clinique et à l'efficacité associés au génotypage élargi pour le dépistage du déficit de la DPD avant une chimiothérapie à base de fluoropyrimidines. Or, les membres reconnaissent le besoin de santé important et les conséquences cliniques des toxicités graves ainsi que leurs impacts associés, même si elles demeurent rares.

Les membres sont d'avis que l'élargissement du génotypage de *DPYD* aux variants des Tiers 1 et 2 permettrait d'identifier davantage de personnes à risque de développer des toxicités graves associées aux fluoropyrimidines, bien qu'il ne permette pas, à lui seul, de tous les prévenir. Ils soulignent que les recommandations d'ajustement posologique sont disponibles pour ces variants, bien que le niveau de preuve concernant le risque de toxicités graves associées aux fluoropyrimidines soit faible pour certains variants. De plus, certains membres considèrent que l'élargissement du génotypage de *DPYD* aux variants des Tiers 1 et 2 permettrait de mieux adapter les soins à la diversité génétique de la population québécoise, et ainsi de renforcer la sécurité des traitements pour l'ensemble de la population. Par ailleurs, les membres considèrent que cet élargissement pourrait présenter un intérêt économique compte tenu des coûts importants associés à la gestion des toxicités graves. Les membres expriment toutefois des inquiétudes quant à l'utilisation du séquençage de nouvelle génération (SNG) qui pourrait allonger les temps de réponse par rapport aux tests d'amplification des acides nucléiques (TAAN), et ainsi retarder le début des traitements.

Les membres considèrent que l'analyse complète du gène *DPYD* par séquençage n'est pas justifiée en raison du risque d'identification de variants de signification incertaine, de l'incertitude clinique entourant les décisions cliniques lorsqu'il n'y a pas d'ajustement posologique associé aux variants détectés, et du risque de sous-dosage des fluoropyrimidines.

Des membres du Comité rappellent l'importance de mettre à jour l'outil clinique sur le risque associé aux toxicités graves des chimiothérapies à base de fluoropyrimidines pour guider l'ajustement posologique selon les résultats du génotypage de *DPYD* élargi à tous les variants du Tiers 1 et à ceux du Tiers 2.

CONSTATS ET INCERTITUDES

Les constats et les incertitudes sont issus de l'analyse des données scientifiques ainsi que des données contextuelles et expérientielles. Ils servent d'assise à la délibération. Pour connaître le détail des méthodes de recension de la littérature et de consultation, y compris la gestion des conflits d'intérêts et de rôles, veuillez vous référer aux annexes.



Dimension populationnelle

- Les fluoropyrimidines sont des chimiothérapies administrées pour traiter plusieurs types de cancers, surtout les cancers digestifs.
- Généralement bien tolérées, les fluoropyrimidines peuvent entraîner des toxicités graves. Au Québec, le génotypage des 4 variants de *DPYD* est utilisé pour évaluer le risque de survenue de ces toxicités et adapter la posologie.
- Le gène *DPYD* code pour l'enzyme DPD impliquée dans le métabolisme des fluoropyrimidines. La présence d'un variant *DPYD* n'entraîne pas nécessairement une diminution cliniquement significative de l'activité enzymatique de la DPD. La fréquence des variants de *DPYD* varie selon l'origine ethnique.
- Un résultat négatif de génotypage de *DPYD* n'exclut pas la survenue de toxicités graves. Le risque de toxicités associées aux fluoropyrimidines dépend aussi d'autres facteurs cliniques.
- L'AMP PGx propose une liste de 13 variants de *DPYD* répartis en 2 tiers :
 - Le Tiers 1 (7 variants) constitue l'ensemble minimal de variants à inclure en pratique clinique, basé notamment sur l'effet fonctionnel établi et la fréquence élevée ($\geq 0,1\%$);
 - Le Tiers 2 (6 variants) regroupe des variants dont l'inclusion est facultative en raison d'un niveau de preuve limité de l'effet fonctionnel et d'une fréquence plus faible ($\geq 0,01\%$).
- Le génotypage ciblé permet l'analyse d'un nombre limité de variants spécifiques, tandis que le séquençage de nouvelle génération (SNG) permet de détecter l'ensemble des variants des régions analysées, dont des variants de signification incertaine (VSI).
- Le phénotypage mesure directement l'activité enzymatique de la DPD. Il n'est pas limité par l'ascendance des individus. L'absence de consensus sur les méthodes analytiques et les seuils rend difficile son utilisation en clinique. Le phénotypage n'est pas réalisé au Québec.
- Au Québec, le dépistage repose sur un génotypage ciblé des 4 variants les plus fréquents chez les individus d'ascendance européenne (4 des 7 variants du Tiers 1). Environ 7 000 tests de génotypage ciblé de *DPYD* sont réalisés annuellement dans la province.
- Selon les cliniciens et les professionnels de laboratoire consultés, le génotypage des 4 variants de *DPYD* ne permet pas d'évaluer adéquatement le risque de survenue de toxicités graves chez tous les individus et ne reflète pas la diversité génétique de la population québécoise.



Dimension clinique

- Les données concernant la validité et l'utilité cliniques d'un génotypage élargi de *DPYD* ou du phénotypage de la DPD, par rapport au génotypage des 4 variants, sont limitées.
- Le séquençage complet du gène *DPYD* permet d'identifier davantage de variants que le génotypage ciblé. Toutefois, selon l'étude de Moyer (2026), près de 90 % des variants additionnels ne disposent pas de données fonctionnelles démontrant un impact sur l'activité de la DPD, ce qui limite leur utilité pour guider les ajustements posologiques.
- Selon l'étude de Moyer (2026), le génotypage de *DPYD* comprenant les variants des Tiers 1 et 2 identifie la plupart des personnes porteuses de variants cliniquement exploitables, pour lesquels des recommandations d'ajustements posologiques sont disponibles.
- L'INESSS a estimé le rendement diagnostique de différentes stratégies de génotypage de *DPYD* (variants de Tiers 1, de Tiers 1 et 2 et séquençage complet) à partir des données d'une étude (Moyer *et al.*, 2026). Comparativement au génotypage des 4 variants, ces approches pourraient identifier respectivement 20 à 30 personnes supplémentaires. Ces estimations, à interpréter avec prudence, reposent sur une cohorte multiethnique sans données démographiques sur la population, ce qui limite leur transférabilité à la population québécoise.



Dimension organisationnelle

- Actuellement, le génotypage des 4 variants de *DPYD* est effectué par approches ciblées, soit TAAN (qPCR TaqMan^{MC}) ou par SNaPshot^{MC} au Québec.
- Les méthodes de génotypage de *DPYD* actuellement employées (TAAN ou SNaPshot^{MC}) offrent des temps de réponse qui répondent au besoin clinique. L'adoption du SNG du gène complet ou d'une région étendue de *DPYD* pourrait augmenter le temps de réponse.
- Contrairement au SNG du gène *DPYD*, les approches ciblées actuelles nécessitent des étapes de validation et de développement complexes qui doivent être répétées advenant l'ajout de nouveaux variants recommandés pour le génotypage.
- Selon les laboratoires des grappes désignées, le choix de l'approche analytique, advenant un élargissement du génotypage de *DPYD*, dépendrait notamment du nombre de variants, des ressources des laboratoires et de la capacité de conserver un temps de réponse cliniquement opportun.

- Le phénotypage de la DPD présente des contraintes préanalytiques qui limitent sa faisabilité dans le contexte québécois.
- L'accès à l'antidote triacétate d'uridine par le Programme d'accès spécial (PAS) de Santé Canada peut entraîner des délais administratifs et compromettre son administration dans la fenêtre requise de 96 heures suivant la fin de la dernière dose de fluoropyrimidines.



Dimension socioculturelle

- Le génotypage de *DPYD* est recommandé avant un traitement à base de fluoropyrimidines par plusieurs agences réglementaires, agences d'évaluation des technologies de la santé et sociétés savantes.
- Le phénotypage de l'activité enzymatique de la DPD est principalement utilisé en France, en cohérence avec les recommandations de la Haute Autorité de Santé (HAS).
- Selon les résultats d'un sondage de l'Agence des médicaments du Canada (AMC) publié en 2025, le génotypage de *DPYD* est réalisé dans 7 provinces canadiennes. Certaines approches incluent l'analyse de variants additionnels du Tiers 1, comparativement à la stratégie des 4 variants appliquée au Québec. Le phénotypage de la DPD n'est pas réalisé au Canada.
- Selon les cliniciens consultés, la stratégie actuelle (génotypage des 4 variants les plus fréquents chez les populations d'ascendance européenne) ne reflète pas la diversité génétique de la population québécoise.
- Les résultats des tests visant à évaluer le déficit de la DPD doivent être obtenus en temps opportun pour ne pas retarder le début d'une chimiothérapie à base de fluoropyrimidines.
- Une association de patients souligne l'importance d'une explication claire des objectifs et des résultats du génotypage de *DPYD* ainsi que la nécessité que les variants inclus dans le génotypage de *DPYD* reflètent la diversité de la population québécoise.



Dimension économique

- Aucune étude permettant d'évaluer l'efficacité du génotypage élargi de *DPYD* par rapport au génotypage des 4 variants n'a été repérée dans la documentation scientifique.
- Compte tenu de l'incapacité à quantifier avec justesse les bénéfices cliniques, l'INESSS ne peut pas statuer sur l'efficacité du génotypage élargi de *DPYD*. Des coûts supplémentaires sont toutefois anticipés suivant son introduction éventuelle au *Répertoire*.
- Des coûts supplémentaires d'environ 2,4 M\$ sont à prévoir pour le total des 3 premières années, soit environ 800 k\$ annuellement, si les laboratoires des grappes actuellement désignées pour effectuer le génotypage des 4 variants de *DPYD* réalisent le génotypage élargi (Tiers 1 et Tiers 2) par SNaPshot^{MC} ou par TAAN (qPCR), à l'exception d'une grappe qui pourrait le réaliser par SNG.

Recommandation à la ministre

La [Recommandation](#) figure au début de cet avis.

ÉVALUATION

L'INESSS appuie ses recommandations sur les propositions du [Comité délibératif permanent – Remboursement et accès](#). L'ensemble des données a été mobilisé et intégré selon les 5 dimensions de la valeur de l'[Énoncé de principes et fondements éthiques : cadre d'appréciation de la valeur des interventions en santé et en services sociaux](#). La méthodologie se trouve dans les [annexes](#).

L'Institut assume l'entière responsabilité de la forme et du contenu définitifs de ce document. Il ne reflète pas forcément les opinions des personnes consultées aux fins de son élaboration.

Contexte

En 2017, l'INESSS a recommandé d'introduire l'analyse de *DPYD* au [Répertoire québécois et système de mesure des procédures de biologie médicale](#), ci-après nommé *Répertoire* (INESSS, 2017). Cette analyse est réalisée dans le contexte de l'évaluation du risque de toxicités associées aux fluoropyrimidines. En 2019, l'INESSS a mis à jour ses recommandations sur le génotypage de *DPYD* (INESSS, 2019a). La même année, l'INESSS a aussi produit un avis portant sur les stratégies pour réduire le risque de toxicités graves associées à un déficit de la dihydropyrimidine déshydrogénase (DPD), une enzyme codée par le gène *DPYD* (INESSS, 2019b). Une fiche-synthèse et un outil clinique proposant des ajustements posologiques en fonction des résultats du génotypage de *DPYD* accompagnaient cette publication.

À la suite de la publication des recommandations sur le génotypage de *DPYD* par l'Association for Molecular Pathology Pharmacogenomics Working Group¹ (ci-après nommées recommandations de l'AMP PGx) (Pratt *et al.*, 2024), la Direction des laboratoires et de l'imagerie médicale (DLIM) et la Direction de cancérologie (DC) du ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS) ont demandé à l'INESSS d'évaluer l'élargissement du nombre de variants recherchés par le génotypage de *DPYD*, comme inscrit au *Répertoire*.

La présente évaluation porte sur l'élargissement du nombre de variants du gène *DPYD*. Le mandat comprend aussi l'examen des différentes approches analytiques de génotypage et de l'intérêt du recours au phénotypage de la DPD ([Tableau 1](#)).

¹ American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG), Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC), College of American Pathologists (CAP), Dutch Pharmacogenetics Working Group (DPWG) du Royal Dutch Pharmacists Association, European Society for Pharmacogenomics and Personalized Therapy (ESPT), Pharmacogenomics Knowledgebase (PharmGKB), Pharmacogene Variation (PharmVar) Consortium (Pratt *et al.*, 2024).

Tableau 1 **Caractéristiques de l'objet d'évaluation**

Objectifs	▪ Élargir le génotypage de <i>DPYD</i> à d'autres variants (ci-après nommé génotypage élargi de <i>DPYD</i>) ▪ Comparer les approches analytiques de génotypage par TAAN et SNG ▪ Examiner la mesure de l'activité enzymatique de la DPD (ci-après nommée phénotypage de la DPD)
Population ciblée	▪ Personnes atteintes d'un cancer pour lesquelles un traitement à base de fluoropyrimidines est envisagé
Intervention	▪ Génotypage élargi de <i>DPYD</i> par TAAN ou SNG ▪ Phénotypage de la DPD
Comparateurs d'intérêt	▪ Approche actuelle de génotypage de <i>DPYD</i> (code au <i>Répertoire</i> 65036*) : variants c.1905+1G>A, c.2846A>T, c.1679T>G, c.1236G>A (TAAN) ▪ VP : 33

Sigles et acronymes : DPD : enzyme dihydropyrimidine déshydrogénase; *DPYD* : gène de la dihydropyrimidine déshydrogénase; SNG : séquençage de nouvelle génération; TAAN : test d'amplification des acides nucléiques; VP : valeur pondérée.

* Analyse de hiérarchie suprarégionale. Les grappes de l'Estrie, Montréal – CUSM, Montréal – CHUM et de la Capitale-Nationale sont désignées.

La démarche d'évaluation comprend une revue rapide de la documentation scientifique et de la littérature grise, la consultation des parties prenantes ainsi qu'une analyse de l'impact budgétaire. La méthodologie déployée pour réaliser cette évaluation est décrite aux annexes A à F.

Dimension populationnelle

Description sommaire des conditions cliniques

Utilisation des fluoropyrimidines en oncologie et toxicités associées

Les fluoropyrimidines sont des chimiothérapies qui servent au traitement de tumeurs solides, notamment des cancers digestifs. Elles sont administrées par voie orale (capécitabine) ou intraveineuse (5-fluorouracile [5-FU]) (INESSS, 2019b).

Bien qu'elles soient généralement bien tolérées, les fluoropyrimidines peuvent causer des toxicités graves chez près d'un tiers des personnes traitées. Une issue fatale pourrait survenir dans environ 1 % des cas de toxicités graves (Arrive *et al.*, 2023; De Metz *et al.*, 2024; Salama *et al.*, 2025). Au Québec, l'ajustement posologique basé sur le génotypage de 4 variants du gène *DPYD* (ci-après nommé génotypage des 4 variants) est mis en place avant le début du traitement afin d'évaluer le risque de survenue de toxicités graves.

En cas d'intoxication aux fluoropyrimidines, il existe un antidote, soit le triacétate d'uridine (Vistogard^{MC}) qui est administré par voie orale. Il n'est pas commercialisé au Canada. L'accès au triacétate d'uridine est possible par le biais du [Programme d'accès spécial \(PAS\)](#) de Santé Canada.

Données sur les intoxications aux fluoropyrimidines

En 2014, la Loi Vanessa, visant à protéger les Canadiens contre les drogues dangereuses a été adoptée (Santé Canada, 2023). Le [Programme Canada Vigilance](#) a été mis en place pour recueillir les déclarations spontanées d'effets indésirables associés aux produits de santé, soumises par des professionnels de la santé, des consommateurs, des fabricants ou des distributeurs. Ces données sont disponibles pour consultation, mais ne permettent pas d'établir la causalité des effets indésirables rapportés, ni d'en estimer l'incidence (Santé Canada, 2022). Dans ce contexte, Santé Canada a publié en 2025 un avis *InfoVigilance* concernant l'innocuité des fluoropyrimidines chez les personnes présentant un déficit de la DPD. Entre le 1^{er} janvier 2019 et le 5 février

2025, 10 cas de toxicités graves associées aux fluoropyrimidines ont été rapportés, parmi lesquels 6 concernaient des événements qui avaient entraîné un décès (Santé Canada, 2025).

Le Centre antipoison du Québec (CAPQ) a recensé 23 cas en lien avec une suspicion d'intoxication aux fluoropyrimidines entre le 1^{er} février 2019 et le 29 avril 2026 au Québec. Ces données reflètent le nombre de cas consignés dans la base de données du CAPQ, sans préciser le contexte de la surdose ou de l'erreur, ni le statut *DPYD* de la personne concernée. Parmi ces 23 cas, 3 étaient des intoxications graves et 1 décès a été rapporté². Les données du CAPQ portent sur les cas signalés et ne reflètent pas nécessairement l'ensemble des cas d'intoxication nécessitant la prise de l'antidote.

Rôle du gène *DPYD* et de la *DPD* dans le métabolisme des fluoropyrimidines

Le gène *DPYD* code pour la *DPD*, une enzyme responsable du métabolisme d'environ 80 % de la dose administrée de fluoropyrimidines (De Luca *et al.*, 2022; Larrue *et al.*, 2024; Salama *et al.*, 2025). Un déficit de la *DPD* réduit l'élimination des fluoropyrimidines, ce qui favorise l'accumulation du médicament et augmente le risque de toxicités graves. À ce jour, plusieurs centaines de variants de *DPYD* ont été identifiés. Certains sont associés à une activité réduite ou à une absence d'activité de la *DPD* (De Metz *et al.*, 2024; Ockeloen *et al.*, 2023; Salama *et al.*, 2025).

Le déficit de la *DPD* est une condition génétique autosomique récessive. Il est caractérisé par une pénétrance incomplète et une expressivité variable. La présence d'un variant *DPYD* pathogénique ou probablement pathogénique (P/PP) n'entraîne pas nécessairement une altération cliniquement significative de l'activité enzymatique de la *DPD* (Moyer *et al.*, 2026). Cela limite l'interprétation clinique des variants, particulièrement en pharmacogénomique.

Le risque de toxicités graves associées aux fluoropyrimidines ne dépend pas uniquement du statut *DPYD*. D'autres facteurs, tels que l'âge, la fonction hépatique, le taux de filtration glomérulaire et la présence de comorbidités, peuvent également contribuer à la survenue de toxicités (Arrive *et al.*, 2023; De Mattia *et al.*, 2022; De Metz *et al.*, 2024). Ainsi, un résultat négatif au génotypage de *DPYD* ne peut exclure à lui seul la survenue de toxicités graves.

Détermination du risque de toxicités associée aux fluoropyrimidines par génotypage de *DPYD*

Le génotypage ciblé de variants de *DPYD* est l'approche la plus courante pour évaluer le risque de toxicités graves, tandis que le phénotypage est moins répandu (AMC, 2025).

Méthodes de génotypage de *DPYD*

Le génotypage de *DPYD* peut être réalisé par différentes méthodes, notamment par un test d'amplification des acides nucléiques (TAAN) (p. ex. qPCR, SNaPshot^{MC}) ou par séquençage de nouvelle génération (SNG) partiel ou complet du gène. Les TAAN ciblent des variants spécifiques, alors que le SNG permet de détecter tous les variants P/PP ainsi que les variants de signification incertaine (VSI) situés dans les exons et les introns séquencés. Il est également possible de limiter l'analyse aux positions des variants d'intérêt plutôt qu'à l'ensemble des séquences produites.

Recommandations de l'AMP PGx pour le génotypage de *DPYD*

L'AMP PGx propose une liste de variants de *DPYD* pour un génotypage élargi, structurée en 2 tiers ([Tableau 2](#)) (Pratt *et al.*, 2024).

² Le Centre antipoison du Québec (CAPQ) répond à la population et aux professionnels de la santé qui font face à une situation urgente d'empoisonnement. Les données présentées ont été communiquées par le CAPQ, en date du 29 avril 2026.

Tableau 2 **Recommandations de l'Association for Molecular Pathology Clinical Practice Committee's Pharmacogenomics (AMP PGx) pour le génotypage de *DPYD***

	Variants (autre nom) *	Ascendance : fréquence allélique la plus élevée (%)	Activité enzymatique DPD prédite †	Niveau de preuve entre génotype et toxicité ‡
TIERS 1	c.1905+1G>A (<i>DPYD</i> *2A; rs3918290)	Moyen-Orient, Asie du Sud, Europe (non Finlande) : 0,3 - 0,5	Absente	Élevé
	c.1679T>G (<i>DPYD</i> *13; rs55886062)	Europe (non Finlande) : 0,08	Absente	Élevé
	c.1129-5923C>G; c.1236G>A (HapB3; rs75017182, rs56038477)	Moyen-Orient : 2,4 Europe (non Finlande) : 2,1 Asie du Sud : 1,6	Diminuée	Élevé
	c.2846A>T (rs67376798)	Europe (non Finlande) : 0,6	Diminuée	Élevé
	c.557A>G (rs115232898)	Afrique : 2,1	Diminuée	Limité
	c.868A>G (rs146356975)	Afrique : 0,2	Diminuée	Inconnu
	c.2279C>T (rs112766203)	Asie du Sud : 0,5	Diminuée	Inconnu
TIERS 2	c.299_302del (<i>DPYD</i> *7; rs72549309)	Europe (non Finlande) : 0,015	Absente	Limité
	c.703C>T (<i>DPYD</i> *8; rs1801266)	Asie du Sud : 0,03	Absente	Limité
	c.1314T>G (rs186169810)	Asie de l'Est : 0,05	Diminuée	Inconnu
	c.1475C>T (rs72549304)	Asie du Sud : 0,02 Afrique : 0,01	Absente	Inconnu
	c.1774C>T (rs59086055)	Asie de l'Est : 0,08	Absente	Limité
	c.2639G>T (rs55674432)	Asie du Sud : 0,08	Absente	Inconnu

Sigles et acronymes : DPD : enzyme dihydropyrimidine déshydrogénase; *DPYD* : gène de la dihydropyrimidine déshydrogénase.

Source : Adapté de (Pratt *et al.*, 2024)

* Les variants en gris sont ceux déjà inclus dans la stratégie actuelle de génotypage de *DPYD* au Québec (c.1905+1G>A (*DPYD**2A), c.1679T>G, c.1129-5923C>G; c.1236G>A et c.557A>G).

† Effet prédit du variant *DPYD* sur la fonction de l'enzyme DPD selon le Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) et le Dutch Pharmacogenetics Working Group (DPWG) (Amstutz *et al.*, 2018; Lunenburg *et al.*, 2020).

‡ Niveau de preuve de l'association entre le génotype de *DPYD* et la toxicité aux fluoropyrimidines selon le CPIC et le DPWG (Amstutz *et al.*, 2018; Lunenburg *et al.*, 2020).

Les fréquences alléliques rapportées correspondent aux valeurs les plus élevées observées selon l'ascendance (Pratt *et al.*, 2024). Cependant, l'absence de données concernant certaines populations ne signifie pas que ces variants y sont absents, mais reflète plutôt le manque de données relatives à ces variants dans ces populations (Hernandez *et al.*, 2024; Li *et al.*, 2023).

Selon l'AMP PGx, les variants du Tiers 1 ont un effet fonctionnel bien établi, une fréquence allélique $\geq 0,1$ % et du matériel de référence disponible pour valider la méthode (c.-à-d., cellule ou ADN dont le génotype est connu et certifié) (Tableau 3). L'AMP PGx souligne que certains variants du Tiers 2, ou d'autres variants, pourraient éventuellement être reclassés à la lumière de nouvelles données d'utilité clinique.

Tableau 3 **Critères de classification des variants en 2 tiers de l'AMP PGx**

Critères *	Tiers 1	Tiers 2
Effet fonctionnel	Bien établi	Limité/incomplet
Fréquence	$\geq 0,1$ %	$\geq 0,01$ % (souvent plus rare)
Matériel de référence	Disponible	Incertain

Source : Adapté de (Pratt *et al.*, 2024)

* Un variant doit répondre à tous ces critères afin d'être classé comme Tiers 1. Un variant doit répondre à au moins un des critères du Tiers 1 pour être classé comme Tiers 2 (Pratt *et al.*, 2024).

Les 4 variants de *DPYD* actuellement dépistés au Québec sont les plus fréquents observés dans la population d'ascendance européenne. Ils se trouvent parmi les variants du Tiers 1.

Les approches de génotypage par TAAN ciblent généralement le variant c.1236G>A qui est situé dans une région exonique du gène, plutôt que le variant causal c.1129-5923C>G qui est situé dans une région intronique. Toutefois, l'utilisation du variant c.1236G>A peut entraîner, dans de rares cas, des faux positifs conduisant à une mauvaise prédiction de l'effet sur la fonction enzymatique de la DPD (Gil-Rodriguez *et al.*, 2025; Turner *et al.*, 2024). L'AMP PGx suggère de cibler directement le variant causal c.1129-5923C>G qui est situé dans une région intronique, plutôt que le variant c.1236G>A qui est situé dans une région exonique du gène (Pratt *et al.*, 2024). Selon les professionnels de laboratoire consultés, le génotypage du variant intronique c.1129-5923C>G a été adopté par certains laboratoires québécois.

Ajustement posologique des traitements à base de fluoropyrimidines en fonction du génotype de *DPYD*

Le Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) et le Dutch Pharmacogenetics Working Group (DPWG) du Royal Dutch Pharmacists Association (Amstutz *et al.*, 2018; Lunenburg *et al.*, 2020) ont élaboré des recommandations pour guider la posologie des fluoropyrimidines à partir du génotype de *DPYD*. L'ajustement posologique repose sur un indice d'activité qui est attribué aux variants de *DPYD* en fonction de la prédiction de leur effet sur l'activité enzymatique de la DPD ([Annexe G](#)).

Détermination du risque de toxicités associées aux fluoropyrimidines par phénotypage de la DPD

Méthodes de phénotypage de l'activité enzymatique de la DPD

Outre le génotypage de *DPYD*, le déficit de la DPD et le risque de toxicités graves peuvent être évalués par le phénotypage de l'activité enzymatique de la DPD selon 3 approches : 1) la mesure *ex vivo* de la fonction de la DPD dans les cellules mononucléaires du sang périphérique (PBMC), 2) le dosage de l'uracile plasmatique, ou 3) la mesure du ratio de dihydrouracile à l'uracile (UH₂/U) par chromatographie liquide (Deac *et al.*, 2020).

Le phénotypage permet de mesurer l'activité enzymatique de la DPD. Cependant, la mesure des niveaux d'uracile peut être influencée par des facteurs externes, notamment la fonction hépatique et la présence de métastases (Arrive *et al.*, 2023). Par ailleurs, les seuils d'uracilémie employés pour identifier un déficit de la DPD ne font pas consensus (Arrive *et al.*, 2023; De Metz *et al.*, 2024). Les données disponibles ne montrent pas de corrélation entre la mesure de l'uracile avant traitement et l'activité de la DPD. De plus, la valeur prédictive de l'uracilémie pour les cas de toxicités graves demeure incertaine (de With *et al.*, 2022; Hodroj *et al.*, 2021).

Selon les cliniciens et les professionnels de laboratoire consultés, le phénotypage n'est pas réalisé en pratique clinique au Québec.

Situation actuelle

Dépistage du déficit de la DPD et ajustement posologique au Québec

Au Québec, le dépistage du déficit de la DPD est réalisé avant l'administration d'un traitement à base de fluoropyrimidines. Il repose sur un génotypage effectué par TAAN qui détecte 4 variants de *DPYD* (c.1905+1G>A, c.2846A>T, c.1679T>G et c.1236G>A; c.1129-5923C>G) (INESSS, 2019a).

Un profil de métaboliseur, qui reflète l'activité prédite de la DPD, peut être établi en fonction des variants de *DPYD* détectés. Ce profil est employé pour adapter la dose initiale d'un traitement à base de fluoropyrimidines destiné aux personnes à risque accru de toxicités graves. L'INESSS a publié un outil clinique pour guider ces ajustements posologiques (2019b).

Volume d'analyses et coûts du dépistage

Le génotypage de *DPYD* est une analyse de hiérarchie suprarégionale. Les grappes de l'Estrie, de Montréal – CUSM, de Montréal – CHUM et de la Capitale-Nationale sont désignées. Le nombre d'analyses effectuées de 2023 à 2026 est présenté au [tableau 4](#). Selon les cliniciens consultés, les besoins en termes d'analyses devraient demeurer stables, hormis ceux liés à l'évolution des pratiques cliniques en oncologie.

Tableau 4 Nombre d'analyses de génotypage de *DPYD* (4 variants) effectuées de 2023 à 2026 au Québec et coûts associés

Nombre d'analyses pour le génotypage de <i>DPYD</i> *		Années			Total
		2023-2024	2024-2025	2025-2026	
Code 65036	Nombre d'analyses	6 817	7 226	7 054	21 097
	Coûts †	245 412 \$	231 232 \$	232 782 \$	709 426 \$

Sigles et acronymes : *DPYD* : gène de la dihydropyrimidine déshydrogénase.

* L'information en lien avec les analyses au *Répertoire* est tirée des données du système de Centralab du MSSS (consulté en date du 12 mai 2026).

† Les coûts sont calculés selon la valeur pondérée (VP) de l'analyse au *Répertoire*. Celle-ci était de 36 en 2023-2024, de 32 en 2024-2025 et de 33 en 2025-2026.

Des envois hors Québec ont été faits pour le génotypage de *DPYD* ([Tableau 5](#)). Les cliniciens consultés indiquent que ces envois visaient principalement le séquençage complet du gène *DPYD* chez des personnes qui avaient présenté des signes importants de toxicité suivant la prise de fluoropyrimidines, malgré un résultat négatif au génotypage des 4 variants. Aucune analyse de phénotypage de la DPD n'a été recensée dans les envois hors Québec.

Tableau 5 Nombre d'envois hors Québec pour le génotypage de *DPYD* de 2022 à 2025 et coûts associés

Génotypage de <i>DPYD</i> *	Années			Total
	2022-2023	2023-2024	2024-2025	
Nombre d'analyses	8	5	2	15
Coûts †	9 166 \$	4 805 \$	2 328 \$	16 300 \$
Temps de réponse (jours) ‡	29 (21-34)	8 (3-21)	18 (15-25)	Moyenne : 22

Sigles et acronymes : *DPYD* : gène de la dihydropyrimidine déshydrogénase.

* L'information en lien avec les envois hors Québec est transmise à l'INESSS par le MSSS. Elle est tirée des données de compilation des demandes d'autorisation pour des analyses de biologie médicale non disponibles au Québec (consulté le 1^{er} avril 2026).

† Le coût des envois hors Québec varie selon les laboratoires externes.

‡ Le temps de réponse représente le temps moyen en jours compris entre l'envoi du spécimen et la réception du rapport par le prescripteur. Les délais minimaux et maximaux sont présentés entre parenthèses.

Besoin de santé

Le test de génotypage de *DPYD* utilisé au Québec cible les 4 variants les plus fréquents chez les individus d'ascendance européenne. Or, la fréquence des variants du gène *DPYD* varie selon l'origine ethnique (Chan *et al.*, 2024).

Selon les cliniciens et les professionnels de laboratoire consultés, le génotypage de ces 4 variants ne permet pas d'évaluer adéquatement le risque de survenue de toxicités graves chez tous les individus et ne reflète pas la diversité génétique de la population québécoise.

Dimension clinique

La validité clinique et l'utilité clinique du génotypage des 4 variants actuellement inscrits au *Répertoire* sont reconnues (INESSS, 2019a, 2020a, 2020b). Dans le contexte de ces travaux, l'évaluation de la validité clinique et de l'utilité clinique concerne le génotypage élargi de *DPYD* et le phénotypage de la DPD.

Revue de la documentation scientifique

L'INESSS a réalisé une revue rapide de la littérature scientifique et grise (Annexes B à E). À la suite de cette recherche documentaire, la revue rapide de l'Agence des médicaments du Canada (AMC), qui porte sur les tests de dépistage d'un déficit de la DPD chez des personnes traitées par 5-FU ou par capécitabine (AMC, 2025), a été retenue comme point de départ de ces travaux. La revue de l'AMC inclut une revue de la littérature portant sur la validité et l'utilité cliniques (jusqu'en 2025³) qui répond aux critères de sélection et a été jugée de bonne qualité méthodologique. Une étude observationnelle rétrospective qui rapporte le rendement diagnostique de différentes stratégies de génotypage de *DPYD* (Moyer *et al.*, 2026) a aussi été retenue.

Limites des publications retenues

L'AMC (2025) emploie plusieurs comparateurs (aucun dépistage, génotypage, phénotypage) pour les questions touchant la validité clinique et l'utilité clinique. Cela constitue une limite par rapport à la présente évaluation qui repose plutôt sur un seul comparateur, soit le génotypage actuel des 4 variants. Quant à l'étude de Moyer et ses collaborateurs (2026), l'absence de données démographiques (p. ex. ascendance, pays d'origine) et de données cliniques (p. ex. toxicités, comorbidités) des individus de leur cohorte limite la transférabilité des résultats au contexte québécois.

Validité clinique

La validité clinique d'un test repose sur sa sensibilité et sa spécificité pour détecter une condition clinique au sein d'une population donnée (NCI, 2026). Dans ce contexte, la validité clinique d'un test pour détecter un déficit de la DPD correspond à la capacité du test à détecter des variants associés à la survenue de toxicités graves liées aux fluoropyrimidines.

Génotypage élargi de *DPYD*

Selon l'AMC, la validité clinique du génotypage des 4 variants est démontrée. Leur présence est associée à un risque accru de toxicités graves, d'hospitalisations et de mortalité. Bien qu'il présente une spécificité élevée, le génotypage des 4 variants possède une sensibilité limitée, puisqu'il ne permet pas d'identifier toutes les personnes à risque de toxicités graves (AMC, 2025).

Rendement diagnostique du génotypage élargi

L'étude rétrospective de Moyer et ses collaborateurs (2026) a été menée auprès de 7 003 personnes issues d'une cohorte multiethnique. Elle avait les objectifs suivants :

- Estimer le rendement diagnostique de différentes stratégies de génotypage de *DPYD* appliquées en pratique clinique :
 - le génotypage des 4 variants;
 - le génotypage des variants des Tiers 1 et 2 de l'AMP PGx;
 - le séquençage complet du gène.

³ Revue rapide fondée sur les données de la littérature disponibles en date du 4 mars 2025 (AMC, 2025).

- Caractériser les types de variants identifiés par le séquençage complet, soit les variants P/PP et les VSI ([Tableau 6](#)).

Tableau 6 Rendement diagnostique des différentes stratégies de génotypage de *DPYD* dans une cohorte multiethnique de 7 003 personnes

Stratégie de génotypage de <i>DPYD</i>	Types de variants identifiés	Rendement diagnostique, % (n)	Gain par rapport à la stratégie précédente *	
			Types de variants identifiés	Rendement diagnostique, % (n)
4 variants	4 variants les plus fréquents	8,67 (607)	-	-
Tiers 1 de l'AMP PGx	7 variants du Tiers 1	9,30 (651)	+ 3 variants	+ 0,63 (44)
Tiers 1 et 2 de l'AMP PGx	7 variants du Tiers 1 + 6 variants du Tiers 2	9,44 (661)	+ 6 variants	+ 0,14 (10)
Gène complet	Tous les variants P/PP	10,40 (728)	+ 34 variants P/PP	+ 0,96 (67)
	Tous les variants P/PP + VSI	12,79 (896)	+ 134 variants VSI	+ 2,39 (168)

Sigles et acronymes : *DPYD* : gène de la dihydropyrimidine déshydrogénase; n : nombre de porteurs de variants *DPYD*; P/PP : variant pathogénique ou probablement pathogénique; VSI : variant de signification incertaine.

Source : Adapté de (Moyer *et al.*, 2026)

* Le nombre de variants et le rendement diagnostique additionnels sont calculés par rapport à la stratégie de la ligne précédente.

Comparativement au génotypage des 4 variants, qui identifie 607 porteurs (8,67 %), la stratégie du Tiers 1 a permis l'identification additionnelle de 44 porteurs (9,30 %) de variants, la stratégie des Tiers 1 et 2 l'identification additionnelle de 54 porteurs (9,44 %) de variants, et le séquençage complet du gène l'identification additionnelle de 121 porteurs (10,44 %) de variants P/PP. Le séquençage complet du gène *DPYD* a aussi permis d'identifier des VSI chez 168 personnes, portant le rendement diagnostique de tous les variants (P/PP et VSI inclus) à 12,79 % (Moyer *et al.*, 2026) ([Tableau 6](#)).

Comparativement au génotypage des 4 variants, la stratégie du Tiers 1 permet l'identification additionnelle de 3 variants, la stratégie des Tiers 1 et 2 l'identification additionnelle de 9 variants, et le séquençage complet du gène l'identification additionnelle de 43 variants P/PP ([Tableau 6](#)).

Parmi les 34 variants P/PP supplémentaires détectés par le séquençage complet du gène par rapport au génotypage des variants des Tiers 1 et 2, seuls 4 avaient une fonction de la protéine de la DPD prédite par le CPIC, soit une absence de fonction (Moyer *et al.*, 2026). Ainsi, les auteurs mentionnent que pour la majorité des variants P/PP (30/34) détectés par le génotypage complet du gène *DPYD*, aucune preuve d'un effet fonctionnel sur la protéine DPD n'est disponible dans la littérature. Par conséquent, ils soulignent que l'absence de données sur l'interprétation de ces variants P/PP limite la portée de leur utilisation pour guider les ajustements posologiques (Moyer *et al.*, 2026).

Selon les auteurs, le génotypage ciblé, en particulier lorsqu'il inclut les variants des Tiers 1 et 2, détecte la plupart des personnes porteuses de variants cliniquement exploitables, pour lesquels des recommandations d'ajustements posologiques sont disponibles (Moyer *et al.*, 2026).

Transposition du rendement diagnostique au contexte québécois

Selon les professionnels de laboratoire consultés, le rendement diagnostique du génotypage des 4 variants de *DPYD* est d'environ 3,5 %⁴. Appliqué au volume d'analyses de génotypage des 4 variants réalisées au Québec de 2023 à 2026 ([Tableau 4](#)), ce rendement correspond approximativement à 246 personnes par année. Une extrapolation des données de Moyer et ses collaborateurs (2026) au contexte québécois a été réalisée afin

⁴ Le rendement diagnostique d'environ 3,5 % pour le génotypage des 4 variants de *DPYD* est basé sur une année et provient des données fournies par des laboratoires de 2 des 4 grappes désignées pour faire l'analyse au Québec.

d'estimer le nombre de personnes supplémentaires qui seraient identifiées comme porteuses de variants de *DPYD* grâce au génotypage élargi ([Tableau 7](#)).

Tableau 7 **Extrapolation des données de rendement diagnostique du génotypage élargi de *DPYD* d'une cohorte multiethnique au contexte québécois**

Stratégie de génotypage de <i>DPYD</i>	Types de variants identifiés	Rendement diagnostique, % (n)	Gain de rendement diagnostique par rapport à la stratégie précédente, % (n) *
4 variants	4 variants les plus fréquents	3,50 (246)	-
Tiers 1 de l'AMP PGx	7 variants du Tiers 1	3,75 (264)	+ 0,25 (+ 18)
Tiers 1 et 2 de l'AMP PGx	7 variants du Tiers 1 + 6 variants du Tiers 2	3,81 (268)	+ 0,06 (+ 4)
Gène complet	Tous les variants P/PP	4,20 (295)	+ 0,39 (+ 27)
	Tous les variants P/PP + VSI	5,16 (363)	+ 0,96 (+ 68)

Signes et acronymes : *DPYD* : gène de la dihydropyrimidine déshydrogénase; n : nombre de porteurs de variants *DPYD*; P/PP : variant pathogénique ou probablement pathogénique; VSI : variant de signification incertaine.

* Le nombre de variants et le rendement diagnostique additionnel sont calculés par rapport à la stratégie de la ligne précédente. Afin d'extrapoler les résultats de l'étude par Moyer et ses collaborateurs (2026) au contexte québécois, le rendement diagnostique additionnel estimé dans cette étude a été ajusté proportionnellement, en appliquant un facteur de réduction de 2,47 basé sur le rapport des rendements du génotypage des 4 variants (8,67 vs 3,50 %) dans l'étude de Moyer (2026) et au Québec, respectivement.

Plus précisément, comparativement au génotypage des 4 variants, le recours aux variants du Tiers 1 permettrait l'identification additionnelle de 18 porteurs (3,75 %), l'inclusion des variants des Tiers 1 et 2 l'identification additionnelle de 22 porteurs (3,81 %) et le séquençage complet du gène l'identification additionnelle de 49 porteurs (4,20 %) de variants P/PP. Le séquençage complet du gène *DPYD* permettrait d'identifier des VSI chez 68 personnes, portant le rendement diagnostique de tous les variants (P/PP et VSI inclus) à 5,16 % ([Tableau 7](#)).

Ces estimations reposent sur la cohorte multiethnique de Moyer et ses collaborateurs (2026) qui regroupe des personnes issues d'ascendances diverses. Or, l'absence d'information clinique sur les individus limite la transférabilité à la population québécoise. Les estimations des rendements diagnostiques extrapolés doivent être interprétées avec prudence, puisque les contextes de dépistage peuvent être différents.

Phénotypage de la DPD

Selon l'AMC (2025), les données disponibles sur la validité clinique du phénotypage de la DPD sont limitées et hétérogènes. De plus, des incertitudes importantes persistent quant à la capacité du test à identifier de façon fiable les patients à risque de toxicités graves liées aux fluoropyrimidines, notamment en raison de la variabilité des mesures et d'un manque de standardisation des méthodes.

Utilité clinique

L'utilité clinique d'un test fait référence à sa capacité à améliorer le devenir clinique des personnes en fonction d'événements cliniques mesurables, et à guider les décisions et stratégies thérapeutiques (HAS, 2014). Dans ce contexte, l'utilité clinique d'un test pour détecter un déficit de la DPD correspond à sa capacité à influencer sur l'ajustement posologique des traitements à base de fluoropyrimidines pour réduire le risque de toxicités graves.

Génotypage élargi de *DPYD*

Selon l'AMC (2025), aucune étude comparative n'a été repérée pour évaluer l'utilité clinique du génotypage élargi de *DPYD* par rapport au génotypage ciblé des 4 variants usuels. Les données disponibles portent principalement sur l'effet du génotypage ciblé des 4 variants, combiné à un ajustement posologique, qui permet de réduire les cas de toxicités graves et pourrait diminuer la mortalité chez les porteurs de variants. Selon l'AMC, l'absence de

donnée ne permet pas de conclure à propos de l'utilité clinique du génotypage élargi par rapport au génotypage des 4 variants (AMC, 2025).

Phénotypage de la DPD

Selon l'AMC (2025), les données disponibles ne permettent pas de démontrer de façon robuste l'utilité clinique du phénotypage de la DPD. Aucun essai comparatif évaluant les répercussions d'un ajustement posologique guidé par le phénotypage par rapport au génotypage des 4 variants n'a été repéré par l'AMC. Les données disponibles se limitent à des études observationnelles hétérogènes, lesquelles ne permettent pas d'établir un effet sur la réduction des toxicités graves liées aux fluoropyrimidines. L'AMC (2025) considère que les preuves sont insuffisantes pour soutenir l'utilisation du phénotypage comme option alternative ou complémentaire au génotypage des 4 variants.

Perspective des cliniciens

Les cliniciens consultés soulignent qu'advenant un élargissement du génotypage de *DPYD* celui-ci devrait s'accompagner d'un outil clinique permettant l'ajustement posologique en fonction des variants détectés. Selon eux, il pourrait être justifié d'inclure tout variant qui cause une perte de fonction enzymatique de la DPD en raison du risque élevé de toxicités graves qui peut y être associé.

Ils rappellent qu'un résultat négatif, même s'il est obtenu par un génotypage élargi ou complet de *DPYD*, ne peut exclure à lui seul la survenue de toxicités graves. Les décisions relatives à l'ajustement posologique doivent également tenir compte d'autres facteurs cliniques, et une surveillance des effets indésirables demeure nécessaire.

Les cliniciens reconnaissent le potentiel théorique du phénotypage de la DPD, mais ils estiment que les données cliniques ne soutiennent pas son utilisation en pratique clinique au Québec.

Dimension organisationnelle

Cette section présente les considérations organisationnelles associées aux analyses visant à détecter un déficit de la DPD.

Temps de réponse

Dans l'avis sur les stratégies pour réduire le risque de toxicités graves causées par un déficit de la DPD, l'INESSS (2019b) a recommandé un temps de réponse maximal de 7 jours ouvrables, soit l'intervalle entre l'arrivée de l'échantillon au laboratoire et la production du rapport, afin de ne pas retarder le début des traitements.

Selon les cliniciens consultés, ce temps de réponse répond au besoin clinique et permet d'obtenir les résultats, dans la majorité des cas, avant l'instauration d'une chimiothérapie à base de fluoropyrimidines. Un délai avant l'obtention des résultats retarderait l'instauration du traitement. Les cliniciens consultés indiquent que ce temps de réponse doit être maintenu, y compris advenant un élargissement du nombre de variants ciblés par le génotypage de *DPYD*.

Capacité du système : ressources humaines et matérielles

Génotypage par les méthodes TAAN et SNaPshot^{MC}

La plupart des grappes actuellement désignées pour réaliser le génotypage ciblé de *DPYD* utilisent un test d'amplification des acides nucléiques (TAAN). Ce test repose sur une réaction en chaîne par polymérase en temps réel (qPCR) avec des sondes fluorescentes TaqMan^{MC} (INESSS, 2019a, 2020a, 2020b). Cette méthode nécessite toutefois une consommation accrue de réactifs lorsque le nombre de variants augmente (une réaction par variant).

Selon les professionnels de laboratoire consultés, des TAAN multiplex existent et permettent de réduire le nombre de réactions et le temps analytique. Leur validation est cependant plus complexe, et elle est limitée par le nombre de canaux de lecture de fluorescence disponibles sur les plateformes de qPCR ainsi que par les risques d'interférences entre les fluorophores. Advenant l'élargissement du génotypage de *DPYD*, le nombre de réactions TAAN nécessaires pourrait augmenter selon le nombre de variants ciblés.

La méthode SNaPshot^{MC} est une approche multiplexe dont le principe repose sur l'extension d'amorces, qui permet la détection simultanée de plusieurs variants dans une même réaction (INESSS, 2014). Elle requiert de l'équipement spécialisé (p. ex. séquenceur à capillaire) qui n'est pas disponible dans tous les laboratoires. Une des grappes désignées pour le génotypage de *DPYD* applique cette méthode.

Selon les professionnels de laboratoire consultés, des étapes de développement et de validation seraient nécessaires advenant l'élargissement du nombre de variants à analyser. Une fois validées, les méthodes TAAN ou SNaPshot^{MC} permettraient de conserver un temps de réponse comparable à celui de la pratique actuelle. Toute modification ultérieure des variants ciblés (ajout de nouveaux variants) nécessiterait de reprendre les étapes de développement et de validation de ces analyses. Les professionnels pourraient recourir à des trousseaux commerciales ou à des méthodes analytiques développées et validées localement.

Génotypage par séquençage de nouvelle génération (SNG)

Le séquençage du gène complet ou d'une région étendue de *DPYD* par SNG facilite l'intégration rapide de nouveaux variants, advenant que leur utilité clinique soit démontrée (AMC, 2025). Il permet également le dépistage des variants rares si l'analyse est étendue à l'ensemble du gène. Actuellement, aucun des laboratoires des grappes désignées pour le génotypage de *DPYD* n'emploie une approche par SNG.

L'analyse du gène complet mène à la découverte de VSI, ou de variants P/PP, lesquels pourraient n'avoir aucune recommandation posologique établie (Moyer *et al.*, 2026). Selon certains cliniciens et professionnels de laboratoire consultés, seuls les variants pour lesquels un ajustement posologique est établi devraient être rapportés, notamment pour assurer la cohérence de l'interprétation des résultats à l'échelle de la province.

Les professionnels de laboratoire consultés estiment que le temps de réponse du SNG pourrait excéder le temps de réponse actuel du TAAN (environ 7 jours), ce qui risquerait de retarder l'instauration d'une chimiothérapie. Selon les professionnels de laboratoire consultés, l'intégration du gène *DPYD* à des panels déjà réalisés de façon routinière pourrait contribuer à réduire les délais associés à cette approche. Néanmoins, le temps requis pour l'interprétation des résultats issus d'un panel de SNG serait supérieur à celui observé pour une analyse par TAAN ou SNaPshot^{MC}.

Le [tableau 8](#) compare les méthodes de génotypage actuellement employées (TAAN ou SNaPshot^{MC}) avec le SNG.

Tableau 8 Comparaison des méthodes pour le génotypage de *DPYD*

Paramètres	Méthodes analytiques	
	TAAN ou SNaPshot ^{MC}	SNG
Temps de réponse	< 7 jours	5-10 jours
Détection des variants rares, de variants P/PP et VSI *	Non	Oui †
VP †	Environ 50 à 100	Environ 260
Complexité de l'optimisation et validation (mise en production initiale) ‡	Élevée Complexité proportionnelle au nombre de variants ciblés	Faible Ajout du gène <i>DPYD</i> à un panel en génomique constitutive
Complexité de l'actualisation des cibles ‡	Élevée Nécessite la validation et l'optimisation de nouvelles cibles	Faible Rapide (les nouvelles cibles seraient rapportées)
Besoin relatif en ressources matérielles et informatiques ‡	Faible	Élevé

Sigles et acronymes : *DPYD* : gène de la dihydropyrimidine déshydrogénase; P/PP : variant pathogène ou probablement pathogène; SNG : séquençage de nouvelle génération; TAAN : test d'amplification des acides nucléiques; VP : valeur pondérée; VSI : variant de signification incertaine.

* Le séquençage du gène *DPYD* par SNG pourrait mener à la découverte de VSI. Il serait possible de rapporter seulement les variants pour lesquels un ajustement posologique est établi.

† Le nombre de réactions TAAN ou SNaPshot^{MC} dépend de la quantité de variants ciblés. Le coût des méthodes actuelles est basé sur un nouveau calcul de la VP pour le génotypage de *DPYD* et de la VP d'une analyse par SNaPshot^{MC} au *Répertoire*. Le coût de l'analyse par SNG est basé sur les consultations avec les professionnels de laboratoire. L'aspect économique est détaillé dans la dimension économique de ce rapport.

‡ Les termes *faible* et *élevé* reposent sur une comparaison qualitative des méthodes actuelles (TAAN ou SNaPshot^{MC}) et du SNG. Cette information est issue de consultations avec les professionnels de laboratoire des grappes désignées pour réaliser le génotypage de *DPYD*.

Perspective des laboratoires des grappes désignées pour le génotypage de *DPYD*

Les quatre grappes désignées pour réaliser le génotypage de *DPYD* ont été consultées dans le cadre de ces travaux. Certaines privilégient le SNG pour sa flexibilité accrue et sa capacité d'adaptation en cas d'ajouts de variants ultérieurement, comparativement aux méthodes TAAN ou SNaPshot^{MC}. Toutefois, selon certains professionnels de laboratoire des grappes désignées, l'utilisation du SNG pour un nombre restreint de variants ciblés soulève des questions quant à sa pertinence organisationnelle et économique.

Selon certains professionnels de laboratoire des grappes désignées, plusieurs laboratoires font face à des contraintes limitant l'implantation d'une analyse par SNG, notamment en matière d'équipements (p. ex. les plateformes de séquençage, le système automatisé de pipetage pour la préparation des librairies), de ressources humaines et d'infrastructures informatiques nécessaires au stockage et à l'analyse des données. Seule une grappe désignée pour le génotypage de *DPYD* serait actuellement prête à le réaliser par SNG.

Selon les professionnels de laboratoire consultés, il serait difficile d'ajuster l'analyse des variants de *DPYD* selon l'ascendance de la personne, puisque cette information n'est pas disponible sur les requêtes. Par ailleurs, l'autoidentification de l'ascendance par les personnes peut être incertaine ou incomplète.

Trousses homologuées par Santé Canada

Une trousse homologuée par Santé Canada a été repérée avec l'outil de recherche [MDALL](#) pour le génotypage de *DPYD* (TAAN), soit [Yourgene^{MC} *DPYD*](#) de la compagnie Yourgene Health. Cette trousse cible 4 variants, soit c.1905+1G>A, c.1679T>G, c.2846A>T et l'haplotype B3 (c.1129-5923C>G, c.1236G>A et c.483+18G>A). Ce fabricant de trousse indique que l'AMP PGx recommande l'élargissement du génotypage de *DPYD* à d'autres variants (Tiers 1 et 2) (Pratt *et al.*, 2024), et qu'une nouvelle trousse conforme à ces recommandations est en cours de développement.

Phénotypage de la DPD

Les approches analytiques pour le phénotypage enzymatique comportent des contraintes organisationnelles importantes. La mesure de l'activité de la DPD dans les PBMC nécessite l'usage d'un marquage radioactif, ce qui limite le déploiement de cette méthode dans la pratique clinique (HAS, 2023; Hodroj *et al.*, 2021). Les dosages sanguins de l'uracile ou de l'UH₂ exigent par ailleurs une analyse rapide des échantillons en raison de l'instabilité des analytes (Maillard *et al.*, 2023). À cet égard, en 2023, la HAS a mis à jour ses recommandations relatives aux conditions préanalytiques, fixant un délai maximal de 1 heure à température ambiante ou de 4 heures à 4 °C entre le prélèvement et la centrifugation des échantillons (HAS, 2023).

Perspective des laboratoires des grappes désignées pour le phénotypage de la DPD

Selon les cliniciens consultés, ces exigences préanalytiques strictes limitent la faisabilité du phénotypage dans le contexte québécois. Les délais d'acheminement des spécimens pourraient ne pas être compatibles avec ces contraintes, ce qui impliquerait le déplacement des patients vers les grappes désignées, une situation jugée peu réaliste. Ils sont d'avis que, dans le contexte actuel, les limites méthodologiques et organisationnelles restreignent l'utilité et l'implantation du phénotypage de la DPD en pratique clinique.

Accès à l'antidote triacétate d'uridine pour traiter une intoxication aux fluoropyrimidines

Le triacétate d'uridine (Vistogard^{MC}) n'est pas commercialisé au Canada. Aux États-Unis, le Vistogard^{MC} est indiqué selon la [Food and Drug Administration](#) (FDA) à la suite d'un surdosage de 5-FU ou de capécitabine, indépendamment de la présence de symptômes, ou chez les personnes qui présentent une toxicité précoce, grave ou mettant la vie en danger au cours des 96 heures suivant la fin de l'administration du 5-FU ou de la capécitabine (FDA, 2026).

Au Québec, l'accès au triacétate d'uridine est possible via le [Programme d'accès spécial \(PAS\)](#) de Santé Canada. Une demande axée sur le patient doit être présentée par le clinicien lorsqu'un surdosage ou qu'une toxicité grave liée au 5-FU ou à la capécitabine se présente chez une personne. Le coût des médicaments accessibles par l'intermédiaire du PAS est déterminé par le fabricant.

Selon les cliniciens consultés, certains établissements ont pu obtenir l'antidote en temps opportun dans des cas de toxicités graves. Ils affirment que les délais d'approvisionnement, le coût et les frais de transport peuvent toutefois varier selon le moment de la demande, notamment en dehors des heures normales de travail.

Compte tenu du risque de toxicités potentiellement fatales et de la nécessité d'administrer le triacétate d'uridine dans un délai maximal de 96 heures, l'accès à l'antidote peut poser des défis logistiques et administratifs pour les établissements. Son efficacité et sa sécurité n'ayant pas été établies au-delà de ce délai, les cliniciens consultés estiment qu'un accès anticipé par une demande d'utilisation ultérieure pourrait réduire les délais en cas de toxicités graves. L'INESSS a communiqué avec Santé Canada pour faire part de ce besoin dans le cadre de ces travaux. Selon Santé Canada, le médicament entreposé dans un dépôt canadien choisi par le fabricant permet une livraison rapide.

Dimension socioculturelle

Position des organisations d'intérêt

L'agence réglementaire European Medicines Agency (EMA) recommande un dépistage du déficit de la DPD avant tout traitement à base de fluoropyrimidines, soit par génotypage de *DPYD*, soit par phénotypage de l'activité enzymatique de la DPD (2020). Dans ce contexte, la Haute Autorité de Santé (HAS) française privilégie le phénotypage, plus précisément la mesure de l'uracilémie (2023).

Les lignes directrices de l'European Society for Medical Oncology (ESMO) indiquent qu'en cas de cancer du côlon localisé, un test pour détecter un déficit de la DPD devrait être réalisé avant l'instauration d'un traitement aux fluoropyrimidines. L'ESMO souligne que le déficit de la DPD peut être évalué avec une approche par

génotypage ou par phénotypage, en mesurant l'uracilémie. Cette société indique que les principaux variants pathogènes de *DPYD* identifiés par génotypage sont les 4 variants les plus fréquemment observés (Argiles *et al.*, 2020).

En 2025 et 2026, l'agence réglementaire américaine FDA a publié des mises en garde concernant la capécitabine et les injections de 5-FU, respectivement, soulignant le risque associé à un déficit de la DPD. Elle recommande de réaliser un génotypage de *DPYD* avant le début des traitements, à moins que l'instauration immédiate d'un traitement ne soit nécessaire (FDA, 2026). Elle ne précise toutefois pas quels variants cibler ni quelle méthode employer.

Les lignes directrices du National Comprehensive Cancer Network (NCCN)⁵ reconnaissent que les variants de *DPYD* les plus fréquents et les mieux caractérisés sont c.1905+1G>A, c.1679T>G, c.2846A>T et c.1236G>A. Le NCCN précise qu'un résultat négatif à un génotypage ciblé n'exclut pas la survenue de toxicités. Il souligne par ailleurs que le séquençage complet, bien qu'exhaustif, peut conduire à l'identification de VSI sans recommandation posologique établie. La décision de réaliser un test de *DPYD* doit donc être individualisée, en tenant compte de l'équilibre entre la réduction du risque de toxicités graves, parfois létales, et le risque de sous-dosage du traitement.

Les lignes directrices de l'American Society of Clinical Oncology (ASCO) sur les cancers de la jonction gastro-œsophagienne indiquent qu'un génotypage de *DPYD* devrait être réalisé avant d'instaurer un traitement à base de fluoropyrimidines (Hertz et Venook, 2026; Shah *et al.*, 2026).

Portrait pancanadien du dépistage d'un déficit de la DPD

Dans la revue rapide de l'AMC publiée en 2025, les provinces et territoires canadiens ont été sondés afin d'établir un portrait pancanadien du dépistage d'un déficit de la DPD (AMC, 2025). Le génotypage de *DPYD* est réalisé dans 7 provinces canadiennes, soit l'Alberta, la Colombie-Britannique, le Manitoba, le Nouveau-Brunswick, l'Ontario, la Saskatchewan et le Québec. L'information présentée ci-bas est issue de la revue rapide de l'AMC, de la littérature et des consultations réalisées ([Tableau 9](#)).

⁵ Les lignes directrices de pratiques cliniques du NCCN des sites tumoraux suivants renvoient à celles sur le cancer du côlon pour obtenir plus d'information sur les analyses de *DPYD* et le risque de toxicités associées aux fluoropyrimidines : carcinome anal, néoplasies et cancer de l'appendice, adénocarcinome ampullaire, adénocarcinome pancréatique, adénocarcinome de l'intestin grêle, thymomes et carcinomes thymiques, cancers des voies biliaires, du sein, de la vessie, du col de l'utérus, de l'œsophage et de la jonction œsophagique, gastrique, de la tête et du cou, de l'ovaire, de la trompe de Fallope, péritonéal primitif, du pénis, du rectum, du vagin et de la vulve (NCCN, 2026).

Tableau 9 **Portrait pancanadien du génotypage de *DPYD***

Variant (autre nom) *		Provinces et territoires canadiens										
		QC	AB †	CB ‡	MB §	NB ‡	ON	SK ‡	TNL ¶	ÎPE **	NE **	3T **
TIERS 1	c.1905+1G>A (DPYD*2A; rs3918290)	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓			
	c.1679T>G (DPYD*13; rs55886062)	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓			
	c.1129-5923C>G et/ou c.1236G>A (HapB3; rs75017182, rs56038477)	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓			
	c.2846A>T (rs67376798)	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓			
	c.557A>G (rs115232898)		✓	✓			✓					
	c.868A>G (rs146356975)		✓				✓					
	c.2279C>T (rs112766203)		✓	✓			✓					

Sigles et acronymes : AB : Alberta; CB : Colombie-Britannique; *DPYD* : gène de la dihydropyrimidine déshydrogénase; ÎPE : Île-du-Prince-Édouard; MB : Manitoba; NB : Nouveau-Brunswick; NE : Nouvelle-Écosse ; ON : Ontario; QC : Québec; SK : Saskatchewan; TNL : Terre-Neuve-et-Labrador; 3T : les 3 territoires du Canada (Yukon, Territoires du Nord-Ouest, Nunavut).

* Les variants en gris sont ceux déjà inclus dans la stratégie actuelle de génotypage de *DPYD* au Québec (c.1905+1G>A, c.1679T>G, c.1129-5923C>G; c.1236G>A et c.557A>G).

† Cette information est tirée des lignes directrices de Cancer Care Alberta (Bulman *et al.*, 2025).

‡ Cette information est tirée de la revue rapide de l'AMC (2025).

§ Cette information est tirée de notre consultation avec CancerCare Manitoba.

|| Cette information est tirée des lignes directrices de Cancer Care Ontario (Salama *et al.*, 2025). Il y est précisé que les données cliniques soutenant l'effet des variants c.868A>G et c.2279C>T sur la toxicité sont limitées (Salama *et al.*, 2025).

¶ Le génotypage de *DPYD* n'est pas réalisé dans la pratique clinique à Terre-Neuve-et-Labrador. À la demande de cliniciens, ces analyses sont parfois réalisées dans un laboratoire privé, généralement à la suite de cas de toxicités graves associées aux fluoropyrimidines. Cette information est tirée de la revue rapide de l'AMC (2025).

** Les tests pour dépister un déficit de la DPD n'étaient pas offerts à l'Île-du-Prince-Édouard, en Nouvelle-Écosse et dans les 3 territoires (Yukon, Territoires du Nord-Ouest, Nunavut) au moment du sondage de l'AMC (2025).

Au moment où l'AMC a mené son sondage, la Saskatchewan, qui effectue le génotypage des 4 variants, procédait également à la validation du génotypage complet du gène *DPYD*. Ce dernier servirait à examiner la présence d'autres variants lorsque des cas de toxicités graves associées aux fluoropyrimidines sont observés, mais qu'aucun variant commun n'a été détecté. L'INESSS a entrepris des démarches afin de valider cette information, sans obtenir de réponse.

En Colombie-Britannique, le génotypage complet du gène *DPYD* par séquençage complet du génome (WGS) ou par SNG est en cours de développement pour les personnes atteintes d'un cancer, selon nos consultations auprès du laboratoire de génétique et de génomique du cancer de cette province. Dans ce contexte, plusieurs variants de *DPYD* seront rapportés (environ 30 variants), y compris ceux des Tiers 1 et 2.

Aucune province ou territoire canadien n'a rapporté réaliser le phénotypage de la DPD, selon le sondage effectué par l'AMC (2025) et les consultations menées par l'INESSS lors de ces travaux.

Communication de patients, de proches aidants et d'associations de patients

Dans le cadre de cette évaluation, l'INESSS a reçu une communication de l'organisme Colorectal Cancer Canada mentionnant l'importance, pour les patients, d'une explication claire des objectifs et des résultats du génotypage de *DPYD*. L'organisme insiste sur la nécessité que les variants inclus dans le génotypage de *DPYD* reflètent la diversité de la population québécoise, considérant que l'approche actuelle cible principalement des variants observés chez des personnes d'ascendance européenne.

Il rappelle également que la prévention des toxicités associées aux fluoropyrimidines ne repose pas uniquement sur le génotypage. Des événements graves peuvent survenir malgré l'absence de variants détectés. À cet égard, l'organisme souligne l'importance de réagir rapidement en cas de toxicités graves, notamment par une reconnaissance précoce des symptômes par les cliniciens et un accès rapide au triacétate d'uridine.

L'organisme Colorectal Cancer Canada a également partagé avec l'INESSS une revue publiée dans l'*ASCO Educational Book* par un groupe d'experts en oncologie et pharmacogénomique (Kratz *et al.*, 2026). Selon cette revue, les mentions du génotypage de *DPYD* par l'agence réglementaire FDA ainsi que par les sociétés savantes NCCN et ASCO ont contribué à l'expansion de l'utilisation et de la couverture des analyses génétiques du gène *DPYD* aux États-Unis (Kratz *et al.*, 2026). Dans cette revue, les tests de *DPYD* se distinguent selon leur couverture : les tests complets qui incluent l'ensemble des Tiers 1 et 2, les tests intermédiaires qui incluent tous les variants du Tiers 1 et certains du Tiers 2, les tests minimaux qui se limitent aux variants du Tiers 1 et les tests dits historiques qui comprennent les 4 variants les plus fréquemment observés (Kratz *et al.*, 2026).

Communication de fabricant

Au cours de ces travaux, l'INESSS n'a pas reçu de communication de fabricant de trousse de biologie moléculaire.

Considérations éthiques et sociétales

Les orientations prioritaires du Programme québécois de cancérologie pour 2023-2030 comprennent un accès équitable, standardisé et en temps opportun aux analyses moléculaires à visée thérapeutique (MSSS, 2023). Selon les cliniciens consultés, toute modification au génotypage de *DPYD* doit préserver un temps de réponse compatible avec l'instauration rapide des traitements. Ils soulignent également l'importance d'une standardisation des variants ciblés dans l'ensemble des grappes désignées. Selon eux, l'inclusion de variants additionnels afin de mieux refléter la diversité génétique de la population québécoise comporte des considérations sociétales. En effet, une offre de dépistage limitée aux 4 variants les plus fréquemment observés dans la population européenne ne permet pas d'évaluer adéquatement le risque de toxicités graves liées aux fluoropyrimidines pour certains groupes de personnes (Pratt *et al.*, 2024).

Dimension économique

Efficience

Revue de la documentation scientifique

La recherche de la documentation scientifique économique n'a pas permis de recenser d'étude portant sur l'évaluation de l'efficience du génotypage élargi de *DPYD* par rapport au génotypage des 4 variants par TAAN ou SNaPshot^{MC}. Aucune documentation n'a été retenue concernant l'efficience du phénotypage de l'activité de l'enzyme DPD chez cette population.

Dans son récent rapport, l'AMC rapportait qu'aucune donnée concernant l'efficience d'un génotypage élargi à d'autres variants de *DPYD* ou du phénotypage de l'activité de l'enzyme DPD n'avait été recensée (2025).

Efficience – INESSS

L'INESSS ne peut pas évaluer l'efficience des analyses proposées. En effet, ni les coûts ni les résultats cliniques dérivés des avantages pour la santé du génotypage élargi de *DPYD* ou du phénotypage de l'activité de l'enzyme DPD ne peuvent être quantifiés avec justesse. Par ailleurs, compte tenu des constats émis quant au phénotypage de l'activité de l'enzyme DPD, aucune évaluation économique de cette analyse ne sera effectuée. Toutefois, les bénéfices de santé et les coûts relatifs au génotypage de *DPYD* sont discutés dans les sous-sections suivantes.

Les bénéfices de santé

Selon les cliniciens consultés, comparativement au génotypage des 4 variants, le génotypage élargi de *DPYD* pourrait permettre d'optimiser le traitement de quelques personnes supplémentaires annuellement qui reçoivent des fluoropyrimidines, d'en limiter les toxicités potentiellement graves ainsi que les soins nécessaires à la gestion de celle-ci. Il pourrait possiblement permettre d'éviter des décès, bien qu'ils soient rares.

Les coûts

Selon les cliniciens et les professionnels de laboratoire consultés, la pratique clinique actuelle et le besoin de santé défini précédemment, si le génotypage élargi de *DPYD* était introduit au *Répertoire*, il remplacerait la totalité des tests de génotypage des 4 variants figurant au *Répertoire* sous le code 65036.

En 2025-2026, la valeur pondérée (VP) du génotypage des 4 variants de *DPYD* par TAAN était de 33. Les professionnels de laboratoire consultés estiment que cette VP est sous-estimée. De nouveaux calculs ont été obtenus de 2 des 4 grappes désignées par le MSSS, suggérant plutôt une VP actuelle de 50,36. Celle-ci a été retenue dans les analyses de sensibilité. Différentes approches analytiques pourraient être mises en place advenant l'introduction au *Répertoire* du génotypage élargi de *DPYD*. Selon les professionnels de laboratoire consultés :

- Une VP de 33 a été retenue pour la réalisation du génotypage élargi de *DPYD* par TAAN (Tiers 1). Pour couvrir l'ensemble des 13 variants (Tiers 1 et 2), elle est estimée à environ 66;
- Une VP de 54 a été estimée pour la réalisation du génotypage élargi de *DPYD* par SNaPshot^{MC} (Tiers 1). Cette VP est estimée à partir du code 55400 au *Répertoire*, une analyse similaire par SNaPshot^{MC}. Si 2 réactions indépendantes sont requises pour couvrir l'ensemble des 13 variants (Tiers 1 et 2), la VP est estimée à environ 108;
- Une VP de 262,87 a été retenue pour la réalisation du génotypage élargi de *DPYD* (Tiers 1 et 2) par SNG. Elle a été obtenue de l'une des 4 grappes désignées pour la réalisation du génotypage de *DPYD*;
- En plus de la VP, les coûts suivants devraient être considérés advenant un élargissement du génotypage :
 - Les coûts liés à l'acquisition d'équipements et à leur entretien. Notons que la méthode SNaPshot^{MC} requiert un séquenceur par électrophorèse capillaire, un appareil dont certains laboratoires pourraient ne pas disposer;
 - Les coûts liés au transport des échantillons;
 - Les coûts liés au développement et à la validation des analyses.

Bien que l'introduction au *Répertoire* du génotypage élargi de *DPYD* puisse engendrer des coûts supplémentaires pour le MSSS par rapport à la situation actuelle, selon les cliniciens consultés, le recours au génotypage élargi pourrait réduire les coûts en fluoropyrimidines (impact négligeable), les coûts en hospitalisation et ceux engendrés par la gestion des cas de toxicités graves.

Analyse d'impact budgétaire

Une analyse d'impact budgétaire prenant en considération les coûts liés au génotypage élargi de *DPYD* chez les personnes recevant un traitement à base de fluoropyrimidines a été réalisée. Les coûts liés aux tests présentés ci-après sont projetés sur un horizon temporel de 3 ans selon la perspective du système de soins de santé québécois.

L'analyse présente le différentiel de coûts entre deux scénarios, soit 1) le scénario *statu quo* selon lequel le génotypage des 4 variants par TAAN (code 65036) est maintenu et 2) le nouveau scénario selon lequel le

génométypage élargi de *DPYD* est introduit au *Répertoire* en remplacement du génométypage actuel. Les résultats de l'analyse d'impact budgétaire figurent au [tableau 10](#).

À la suite des consultations effectuées, 6 différents scénarios, dont un scénario de référence (le plus probable) et 5 scénarios secondaires, ont été réalisés afin de représenter les diverses possibilités de génométypage élargi de *DPYD* (méthodes et variants d'intérêt). Les principales hypothèses formulées aux fins de l'analyse sont mentionnées ci-dessous et les intrants cliniques et économiques ainsi que les sources d'information sont présentés à l'[annexe H](#).

Approche clinico-administrative pour évaluer les coûts liés au génométypage élargi de *DPYD*

Au regard des données extraites de la base de données provinciale Centralab, 6 817, 7 226 et 7 054 analyses de génométypage des 4 variants (code 65036 au *Répertoire*) ont été réalisées en 2023-2024, 2024-2025 et 2025-2026, respectivement ([Tableau 10](#)).

Selon les cliniciens consultés, le nombre d'analyses de génométypage élargi de *DPYD* attendu au cours des 3 prochaines années devrait suivre la tendance, relativement stable, observée au cours des dernières années concernant le nombre d'analyses de génométypage des 4 variants par TAAN.

- Ainsi, 7 181, 7 247 et 7 312 analyses de génométypage élargi de *DPYD* sont anticipées au cours de chacune des 3 prochaines années advenant son introduction au *Répertoire*.

L'introduction du génométypage élargi de *DPYD* au *Répertoire* entraînerait, au cours des prochaines années, le remplacement du génométypage actuel des 4 variants par TAAN.

Si une approche analytique par SNG du gène complet est disponible au Québec, il est anticipé qu'aucune analyse ne serait envoyée hors Québec advenant l'introduction au *Répertoire* du génométypage élargi de *DPYD*. Plus d'information à ce sujet est présentée au [tableau 4](#).

Il est anticipé que 50 % des analyses seraient réalisées pour les besoins des grappes actuellement désignées, donc aucun coût de transport n'est considéré pour ces tests. Pour les 50 % restants, la majorité (60 %) pourrait nécessiter un transport intragrappe et une minorité (40 %) un transport intergrappe.

Selon les cliniciens et les professionnels de laboratoire consultés, les scénarios suivants sont envisagés advenant l'introduction au *Répertoire* du génométypage élargi de *DPYD* :

- 1- Génométypage élargi de *DPYD* par SNG par une seule grappe dès l'an 1 et par SNaPshot^{MC} par les autres grappes (variants du Tiers 1 et du Tiers 2)⁶.
- 2- Génométypage élargi de *DPYD* par SNG par tous les laboratoires des grappes désignées. Seuls les variants des Tiers 1 et 2 sont rapportés.
- 3- Génométypage élargi aux variants du Tiers 1 par SNaPshot^{MC} par tous les laboratoires des grappes désignées.
- 4- Génométypage élargi aux variants des Tiers 1 et 2 par SNaPshot^{MC} par tous les laboratoires des grappes désignées.
- 5- Génométypage élargi aux variants du Tiers 1 par TAAN par tous les laboratoires des grappes désignées.
- 6- Génométypage élargi aux variants des Tiers 1 et 2 par TAAN par tous les laboratoires des grappes désignées.

⁶ À la suite des consultations effectuées avec les professionnels de laboratoire des grappes actuellement désignées, il est possible que l'un d'eux développe une approche de génométypage par TAAN plutôt que par SNaPshot^{MC} advenant l'élargissement du nombre de variants de *DPYD* à analyser.

Tableau 10 Résultats de l'analyse d'impact budgétaire pour le génotypage élargi de *DPYD* chez les personnes recevant un traitement à base de fluoropyrimidines

	AN 1	AN 2	AN 3	TOTAL
Scénario <i>statu quo</i> : sans l'ajout du génotypage élargi de <i>DPYD</i> au Répertoire; maintien du génotypage des 4 variants par TAAN				
Nombre d'analyses de génotypage	7 181	7 247	7 312	21 740
Coûts	259 665 \$	262 033 \$	264 402 \$	786 100 \$
Nouveaux scénarios : ajout du génotypage élargi de <i>DPYD</i> au Répertoire				
Scénario de référence				
1- Génotypage élargi par SNG (1 seule grappe) et génotypage élargi par SNaPshot ^{MC} aux variants du Tiers 1 et du Tiers 2 (les autres grappes)				
Nombre d'analyses de génotypage – SNG	1 550	1 550	1 550	4 650
Coûts	407 449 \$	407 449 \$	407 449 \$	1 222 346 \$
Nombre d'analyses de génotypage – SNaPshot ^{MC}	5 631	5 697	5 762	17 090
Coûts	608 148 \$	615 276 \$	622 296 \$	1 845 720 \$
Impact net *	778 624 \$	783 574 \$	788 449 \$	2 350 646 \$
Analyses de sensibilité †	Sur 3 ans, coûts les plus faibles		1 504 413 \$	
	Sur 3 ans, coûts les plus élevés		3 384 930 \$	
Scénarios secondaires				
2- Génotypage élargi par SNG (variants du Tiers 1 et du Tiers 2 rapportés uniquement)				
Nombre d'analyses de génotypage	7 181	7 247	7 312	21 740
Coûts	1 910 361 \$	1 927 919 \$	1 945 211 \$	5 783 492 \$
Impact net *	1 650 696 \$	1 665 886 \$	1 680 809 \$	4 997 392 \$
Analyses de sensibilité †	Sur 3 ans, coûts les plus faibles		3 198 331 \$	
	Sur 3 ans, coûts les plus élevés		7 196 244 \$	
3- Génotypage élargi aux variants du Tiers 1 par SNaPshot ^{MC}				
Nombre d'analyses de génotypage	7 181	7 247	7 312	21 740
Coûts	413 465 \$	418 135 \$	422 751 \$	1 254 350 \$
Impact net *	153 800 \$	156 101 \$	158 349 \$	468 250 \$
Analyses de sensibilité †	Sur 3 ans, coûts les plus faibles		317 629 \$	
	Sur 3 ans, coûts les plus élevés		655 396 \$	
4- Génotypage élargi aux variants du Tiers 1 et du Tiers 2 par SNaPshot ^{MC}				
Nombre d'analyses de génotypage	7 181	7 247	7 312	21 740
Coûts	801 239 \$	809 473 \$	817 599 \$	2 428 310 \$
Impact net *	541 574 \$	547 439 \$	553 197 \$	1 642 210 \$
Analyses de sensibilité †	Sur 3 ans, coûts les plus faibles		1 068 964 \$	
	Sur 3 ans, coûts les plus élevés		2 345 898 \$	
5- Génotypage élargi aux variants du Tiers 1 par TAAN				
Nombre d'analyses de génotypage	7 181	7 247	7 312	21 740
Coûts	396 104 \$	399 743 \$	403 330 \$	1 199 177 \$
Impact net *	136 439 \$	137 710 \$	138 928 \$	413 077 \$
Analyses de sensibilité †	Sur 3 ans, coûts les plus faibles		278 108 \$	
	Sur 3 ans, coûts les plus élevés		581 096 \$	
6- Génotypage élargi aux variants du Tiers 1 et du Tiers 2 par TAAN				
Nombre d'analyses de génotypage	7 181	7 247	7 312	21 740
Coûts	769 516 \$	625 849 \$	631 464 \$	2 026 830 \$

	AN 1	AN 2	AN 3	TOTAL
Impact net *	462 456 \$	315 989 \$	318 803 \$	1 097 249 \$
Analyses de sensibilité †	Sur 3 ans, coûts les plus faibles		1 001 616 \$	
	Sur 3 ans, coûts les plus élevés		2 208 982 \$	

Sigles et acronymes : *DPYD* : gène de la dihydropyrimidine déshydrogénase; TAAN : test d'amplification des acides nucléiques; SNG : séquençage de nouvelle génération.

* L'impact net correspond au différentiel du scénario dans lequel les analyses sont ajoutées au *Répertoire* et du scénario *statu quo* (sans l'ajout des analyses).

† Les analyses de sensibilité présentant les coûts les plus faibles considèrent une réduction de 20 % du nombre d'analyses et de 20 % de la VP, alors que celle présentant les coûts les plus élevés considère plutôt une augmentation de 20 % du nombre d'analyses et de 20 % de la VP.

* Les coûts en cours de développement et de validation devraient toutefois être considérés advenant l'ajout de variants au génotypage de *DPYD*.

Selon les hypothèses retenues, l'introduction éventuelle au *Répertoire* du génotypage élargi de *DPYD* pour les personnes recevant un traitement à base de fluoropyrimidines pourrait entraîner des coûts supplémentaires variables en fonction de l'approche analytique choisie. En effet, la réalisation du génotypage des variants du Tiers 1 par TAAN demeure l'approche la moins coûteuse. Le génotypage élargi aux variants du Tiers 1 par SNaPshot^{MC} constitue la seconde approche la moins coûteuse (468 k\$ pour le total des 3 premières années). Notons que l'utilisation du TAAN et du SNaPshot^{MC} requiert toutefois, selon les professionnels de laboratoire consultés, un investissement en développement et en validation des analyses. Aussi, selon le nombre de réactions requises, les coûts de ces deux approches pourraient être similaires. L'approche par SNG est la plus coûteuse (environ 5 M\$ pour le total des 3 premières années).

Selon les consultations réalisées auprès des professionnels de laboratoire des grappes désignées pour effectuer le génotypage de *DPYD*, advenant un élargissement de celui-ci (Tiers 1 et Tiers 2), il est anticipé qu'il soit majoritairement réalisé par SNaPshot^{MC} et par TAAN (qPCR). Cependant, ces laboratoires pourraient éventuellement réaliser le génotypage élargi par SNG. Une seule grappe désignée serait en mesure de mettre en place le génotypage par SNG dès l'an 1. Ainsi, selon cette perspective et en considérant le nombre d'analyses respectivement réalisées par chacune des grappes actuellement désignées, des coûts supplémentaires d'environ 2,4 M\$ seraient engendrés pour le total des 3 premières années, soit environ 800 k\$ annuellement suivant l'introduction éventuelle du génotypage élargi au *Répertoire*. Selon les cliniciens consultés, ces coûts pourraient être mitigés par une réduction des coûts liés à la gestion des cas de toxicités graves, en particulier chez les personnes qui ont besoin d'une hospitalisation.

Recommandation à la ministre

La [recommandation](#) figure au début de cet avis.

RÉFÉRENCES

- Agence des médicaments du Canada. (2025, 28 juillet). *Les tests de dépistage d'un déficit de la dihydropyrimidine déshydrogénase chez les personnes recevant du 5-fluorouracile ou de la capecitabine*. <https://www.cda-amc.ca/fr/les-tests-de-depistage-dun-deficit-de-la-dihydropyrimidine-deshydrogenase-chez-les-personnes>
- Amstutz, U., Henricks, L. M., Offer, S. M., Barbarino, J., Schellens, J. H. M., Swen, J. J., Klein, T. E., McLeod, H. L., Caudle, K. E., Diasio, R. B. et Schwab, M. (2018). Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) Guideline for Dihydropyrimidine Dehydrogenase Genotype and Fluoropyrimidine Dosing: 2017 Update. *Clin Pharmacol Ther*, 103(2), 210-216. <https://doi.org/10.1002/cpt.911>
- Argiles, G., Tabernero, J., Labianca, R., Hochhauser, D., Salazar, R., Iveson, T., Laurent-Puig, P., Quirke, P., Yoshino, T., Taieb, J., Martinelli, E. et Arnold, D. (2020). Localised colon cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*, 31(10), 1291-1305. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.06.022>
- Arrive, C., Fonrose, X., Thomas, F., Roth, G., Jacquet, E., Brice, A., Chirica, C., Farneti, D., Frenoux, C., Stanke-Labesque, F. et Gautier-Veyret, E. (2023). Discrepancies between dihydropyrimidine dehydrogenase phenotyping and genotyping: What are the explanatory factors? *Br J Clin Pharmacol*, 89(8), 2446-2457. <https://doi.org/10.1111/bcp.15715>
- Bulman, D., Dehar, N., Henning, J., Krause, V., Maj, D., Mycek, J., Reuther, D., Vanderploeg, R. et Cancer Care Alberta (2025). *Adaptation of Ontario Health (Cancer Care Ontario) Guidance Material. Fluoropyrimidine Treatment in Patients with Dihydropyrimidine Dehydrogenase (DPD) Deficiency*. www.ahs.ca/guru
- Chan, T. H., Zhang, J. E. et Pirmohamed, M. (2024). DPYD genetic polymorphisms in non-European patients with severe fluoropyrimidine-related toxicity: A systematic review. *Br J Cancer*, 131(3), 498-514. <https://doi.org/10.1038/s41416-024-02754-z>
- De Luca, O., Salerno, G., De Bernardini, D., Torre, M. S., Simmaco, M., Lionetto, L., Gentile, G. et Borro, M. (2022). Predicting Dihydropyrimidine Dehydrogenase Deficiency and Related 5-Fluorouracil Toxicity: Opportunities and Challenges of DPYD Exon Sequencing and the Role of Phenotyping Assays. *Int J Mol Sci*, 23(22). <https://doi.org/10.3390/ijms232213923>
- De Mattia, E., Silvestri, M., Polesel, J., Ecça, F., Mezzalana, S., Scarabel, L., Zhou, Y., Roncato, R., Lauschke, V. M., Calza, S., Spina, M., Puglisi, F., Toffoli, G. et Cecchin, E. (2022). Rare genetic variant burden in DPYD predicts severe fluoropyrimidine-related toxicity risk. *Biomed Pharmacother*, 154, 113644. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2022.113644>
- De Metz, C., Hennart, B., Aymes, E., Cren, P. Y., Martignone, N., Penel, N., Barthoulot, M. et Carnot, A. (2024). Complete DPYD genotyping combined with dihydropyrimidine dehydrogenase phenotyping to prevent fluoropyrimidine toxicity: A retrospective study. *Cancer Med*, 13(6). <https://doi.org/10.1002/cam4.7066>
- de With, M., Knikman, J., de Man, F. M., Lunenburg, C., Henricks, L. M., van Kuilenburg, A. B. P., Maring, J. G., van Staveren, M. C., de Vries, N., Rosing, H., Beijnen, J. H., Pluim, D., Modak, A., Imholz, A. L. T., van Schaik, R. H. N., Schellens, J. H. M., Gelderblom, H., Cats, A., Guchelaar, H. J., . . . Meulendijks, D. (2022). Dihydropyrimidine Dehydrogenase Phenotyping Using Pretreatment Uracil: A Note of Caution Based on a Large Prospective Clinical Study. *Clin Pharmacol Ther*, 112(1), 62-68. <https://doi.org/10.1002/cpt.2608>
- Deac, A. L., Burz, C. C., Bocse, H. F., Bocsan, I. C. et Buzoianu, A. D. (2020). A review on the importance of genotyping and phenotyping in fluoropyrimidine treatment. *Med Pharm Rep*, 93(3), 223-230. <https://doi.org/10.15386/mpr-1564>
- European Medicines Agency. (2020, 30 avril). *EMA recommendations on DPD testing prior to treatment with fluorouracil, capecitabine, tegafur and flucytosine*. https://www.ema.europa.eu/en/documents/press-release/ema-recommendations-dpd-testing-prior-treatment-fluorouracil-capecitabine-tegafur-and-flucytosine_en.pdf

- Food and Drugs Administration. (2026). Safety labeling update for capecitabine and fluorouracil (5-FU) on risks associated with dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD) deficiency. <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/safety-labeling-update-capecitabine-and-fluorouracil-5-fu-risks-associated-dihydropyrimidine>
- Gil-Rodriguez, A., Recarey-Rama, S., Fernandez Montes, A., Rodriguez-Viyuela, A., Barros, F., Carracedo, A. et Maronas, O. (2025). A Lack of Complete Linkage Disequilibrium Between c.1236G>A and c.1129-5923C>G HapB3 Variants of DPYD: A Call to Revise European Pharmacogenetic Guidelines. *Int J Mol Sci*, 26(17). <https://doi.org/10.3390/ijms26178136>
- Haute Autorité de Santé. (2014). Test compagnon associé à une thérapie ciblée : définitions et méthode d'évaluation. *Guide méthodologique*. https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2014-04/guide_meth_court_test_cpagnon_vd.pdf
- Haute Autorité de Santé. (2023). *Recherche de déficit en dihydropyrimidine déshydrogénase en vue de prévenir certaines toxicités sévères survenant sous traitement comportant des fluoropyrimidines*. https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2018-12/recherche_dun_deficit_en_dihydropyrimidine_deshydrogenase_visant_a_prevenir_certaines_toxicites_severes_associees_aux_traite.pdf
- Hernandez, S., Hindorff, L. A., Morales, J., Ramos, E. M. et Manolio, T. A. (2024). Patterns of pharmacogenetic variation in nine biogeographic groups. *Clin Transl Sci*, 17(9). <https://doi.org/10.1111/cts.70017>
- Hertz, D. L. et Venook, A. P. (2026). Ending the Controversy Around Pretreatment Dihydropyrimidine Dehydrogenase (DPD/DPYD) Testing Heightens the Controversy Over Appropriate Fluoropyrimidine Dosing. *J Clin Oncol*, 44(13), 1182-1185. <https://doi.org/10.1200/JCO-25-02629>
- Hodroj, K., Barthelemy, D., Lega, J. C., Grenet, G., Gagnieu, M. C., Walter, T., Guittou, J. et Payen-Gay, L. (2021). Issues and limitations of available biomarkers for fluoropyrimidine-based chemotherapy toxicity, a narrative review of the literature. *ESMO Open*, 6(3). <https://doi.org/10.1016/j.esmoop.2021.100125>
- Hong, Q. N., Pluye, P., Fàbregues, S., Bartlett, G., Boardman, F., Cargo, M., Dagenais, P., Gagnon, M. P., Griffiths, F., Nicolau, B., O'Cathain, A., Rousseau, M. C. et Vedel, I. (2019). Improving the content validity of the mixed methods appraisal tool: A modified e-Delphi study. *J Clin Epidemiol*, 111, 49-59. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2019.03.008>
- Institut d'excellence en santé et en services sociaux. (2014). *Quatre maladies récessives du Saguenay-Lac-Saint-Jean, Recherche de mutations*. https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Analyse_biomedicale/Avril_2015/Avis_au_Ministre_analyses_biologie_medicale_separes-2.pdf
- Institut d'excellence en santé et en services sociaux. (2017). Génotypage de la mutation DPYD*2a du gène de la dihydropyrimidine déshydrogénase (DPYD) par PCR en temps réel. https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Analyse_biomedicale/Fevrier_2017/01-Genotypage_mutation_DPYD-2A.pdf
- Institut d'excellence en santé et en services sociaux. (2019a). Génotypage de la dihydropyrimidine déshydrogénase DPYD (4 variations pathogéniques). https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Analyse_biomedicale/Septembre_2019/INESSS_DPYD.pdf
- Institut d'excellence en santé et en services sociaux. (2019b). *Traitements à base de fluoropyrimidines : Meilleures stratégies pour réduire le risque de toxicités sévères causées par une déficience en dihydropyrimidine déshydrogénase*. <https://www.inesss.qc.ca/publications/repertoire-des-publications/publication/traitements-a-base-de-fluoropyrimidines-meilleures-strategies-pour-reduire-le-risque-de-toxicites-severes-causees-par-une-deficience-en-dihydropyrimidine-deshydrogenase.html>
- Institut d'excellence en santé et en services sociaux. (2020a). *Génotypage de la Dihydropyrimidine déshydrogénase DPYD (4 variations pathogéniques), CHUS*. https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Analyse_biomedicale/Mars_2020/INESSS_DPYD_Genotypage_CHUS.pdf

- Institut d'excellence en santé et en services sociaux. (2020b). *Génotypage de la Dihydropyrimidine déshydrogénase DPYD (4 variations pathogéniques)*, CUSM. https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Analyse_biomedicale/Mars_2020/INESSS_Genotypage_DPYD_CUSM.pdf
- National Cancer Institute. (2026, 29 mai). *NCI Dictionary of Genetics Terms*. <https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/genetics-dictionary>
- Kratz, J., Merritt, K., Jorgensen, J., Kanji, C., Quinones, L. A. et Hertz, D. L. (2026). Importance of and Strategies for Implementing *DPYD* Testing to Prevent Severe Fluoropyrimidine Chemotherapy Toxicity in Health Care Systems. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*, 46(3). <https://doi.org/10.1200/EDBK-26-521184>
- Larrue, R., Fellah, S., Hennart, B., Sabaouni, N., Boukrout, N., Van der Hauwaert, C., Delage, C., Cheok, M., Perrais, M., Cauffiez, C., Allorge, D. et Pottier, N. (2024). Integrating rare genetic variants into *DPYD* pharmacogenetic testing may help preventing fluoropyrimidine-induced toxicity. *Pharmacogenomics J*, 24(1). <https://doi.org/10.1038/s41397-023-00322-x>
- Li, B., Sangkuhl, K., Whaley, R., Woon, M., Keat, K., Whirl-Carrillo, M., Ritchie, M. D. et Klein, T. E. (2023). Frequencies of pharmacogenomic alleles across biogeographic groups in a large-scale biobank. *Am J Hum Genet*, 110(10), 1628-1647. <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2023.09.001>
- Lunenborg, C., van der Wouden, C. H., Nijenhuis, M., Crommentuijn-van Rhenen, M. H., de Boer-Veger, N. J., Buunk, A. M., Houwink, E. J. F., Mulder, H., Rongen, G. A., van Schaik, R. H. N., van der Weide, J., Wilffert, B., Deneer, V. H. M., Swen, J. J. et Guchelaar, H. J. (2020). Dutch Pharmacogenetics Working Group (DPWG) guideline for the gene-drug interaction of *DPYD* and fluoropyrimidines. *Eur J Hum Genet*, 28(4), 508-517. <https://doi.org/10.1038/s41431-019-0540-0>
- Maillard, M., Launay, M., Royer, B., Guillon, J., Gautier-Veyret, E., Broutin, S., Tron, C., Le Louedec, F., Ciccolini, J., Richard, D., Alarcón, H., Haufroid, V., Tafzi, N., Schmitt, A., Etienne-Grimaldi, M. C., Narjoz, C., Thomas, F. et Groupe de Pharmacologie Clinique, O. (2023). Quantitative impact of pre-analytical process on plasma uracil when testing for dihydropyrimidine dehydrogenase deficiency. *Br J Clin Pharmacol*, 89(2), 762-772. <https://doi.org/10.1111/bcp.15536>
- Ministère de la Santé et des Services sociaux. (2023). *Orientations prioritaires 2023-2030 du Programme québécois de cancérologie*. <https://publications.msss.gouv.qc.ca/msss/document-003659/>
- Moyer, A. M., Lundquist, E., Thoreson, E. K., Kluge, M. L., Kotzer, K. E., Love, E. M., Glessner, H. L., Arneson, S. K., Langman, L. J., Baudhuin, L. M. et Black, J. L. (2026). *DPYD* Sequencing Identifies More Clinically Relevant Variants as Compared to Targeted Genotyping. *Clin Chem*. <https://doi.org/10.1093/clinchem/hvag007>
- National Comprehensive Cancer Network. (2026). *NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology : Colon Cancer. Version 2.2026-April 7, 2026*. <https://www.nccn.org/home>
- Ockeloen, C. W., Raaijmakers, A., Hijmans-van der Vegt, M., Bierau, J., de Vos-Geelen, J., Willemsen, A. E., van den Bosch, B. J. et Coenen, M. J. (2023). Potential added value of combined *DPYD*/*DPD* genotyping and phenotyping to prevent severe toxicity in patients with a *DPYD* variant and decreased dihydropyrimidine dehydrogenase enzyme activity. *J Oncol Pharm Pract*, 29(1), 5-13. <https://doi.org/10.1177/10781552211049144>
- Pratt, V. M., Cavallari, L. H., Fulmer, M. L., Gaedigk, A., Hachad, H., Ji, Y., Kalman, L. V., Ly, R. C., Moyer, A. M., Scott, S. A., Turner, A. J., van Schaik, R. H. N., Whirl-Carrillo, M. et Weck, K. E. (2024). *DPYD* Genotyping Recommendations: A Joint Consensus Recommendation of the Association for Molecular Pathology, American College of Medical Genetics and Genomics, Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium, College of American Pathologists, Dutch Pharmacogenetics Working Group of the Royal Dutch Pharmacists Association, European Society for Pharmacogenomics and Personalized Therapy, Pharmacogenomics Knowledgebase, and Pharmacogene Variation Consortium. *J Mol Diagn*, 26(10), 851-863. <https://doi.org/10.1016/j.jmoldx.2024.05.015>
- Salama, S., Gallo-Hershberg, D., Forbes, L. et Panel, D. E. (2025). *Fluoropyrimidine Treatment in Patients with Dihydropyrimidine Dehydrogenase (DPD) Deficiency*. <https://www.cancercareontario.ca/en/guidelines-advice/types-of-cancer/73951>

- Santé Canada. (2022). *Programme Canada Vigilance*. <https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/programme-canada-vigilance.html>
- Santé Canada. (2023). *Loi visant à protéger les Canadiens contre les drogues dangereuses (Loi de Vanessa) : questions et réponses sur le site Web*. <https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/legislation-lignes-directrices/questions-reponses-sujet-loi-visant-protoger-canadiens-contre-drogues-dangereuses-loi-vanessa.html>
- Santé Canada. (2025). InfoVigilance sur les produits de santé: mars 2025, Fluoropyrimidines systémiques et toxicité grave chez les patients présentant un déficit en dihydropyrimidine déshydrogénase. <https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/infovigilance-produits-sante/mars-2025.html>
- Shah, M. A., Kennedy, E. B., Deighton, D., Jhawer, M., Kadakia, K. C., Mukherjee, S., Nevala-Plagemann, C., Saeed, A., Schneider, B. J., Semrad, T., Shitara, K., Tenner, L., Uboha, N. V., Vincelli, M., Zohrabyan, D. et Rajdev, L. (2026). Immunotherapy and Targeted Therapy for Advanced Gastroesophageal Cancer: ASCO Guideline Update. *J Clin Oncol*, 44(12), 1145-1165. <https://doi.org/10.1200/JCO-25-02958>
- Turner, A. J., Haidar, C. E., Yang, W., Boone, E. C., Offer, S. M., Empey, P. E., Haddad, A., Tahir, S., Scharer, G., Broeckel, U. et Gaedigk, A. (2024). Updated *DPYD* HapB3 haplotype structure and implications for pharmacogenomic testing. *Clin Transl Sci*, 17(1). <https://doi.org/10.1111/cts.13699>
- Whiting, P., Savović, J., Higgins, J. P., Caldwell, D. M., Reeves, B. C., Shea, B., Davies, P., Kleijnen, J. et Churchill, R. (2016). ROBIS: A new tool to assess risk of bias in systematic reviews was developed. *J Clin Epidemiol*, 69, 225-234. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2015.06.005>

SIGLES ET ACRONYMES

AMC	Agence des médicaments du Canada
AMP PGx	Association for Molecular Pathology Clinical Practice Committee's Pharmacogenomics
ASCO	American Society of Clinical Oncology Panel
CAP	College of American Pathologists
CAPQ	Centre antipoison du Québec
CPIC	Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium
CHUM	Centre hospitalier de l'Université de Montréal
CUSM	Centre universitaire de santé McGill
DLIM	Direction des laboratoires et de l'imagerie médicale
DPD	Enzyme dihydropyrimidine déshydrogénase
DPYD	Gène de la dihydropyrimidine déshydrogénase
DPWG	Dutch Pharmacogenetics Working Group
EMA	European Medicines Agency
ESMO	European Society for Medical Oncology
ESPT	European Society for Pharmacogenomics and Personalized Therapy
HAS	Haute Autorité de Santé
INESSS	Institut national d'excellence en santé et en services sociaux
MDALL	Medical Devices Active License Listing
MSSS	Ministère de la Santé et des Services sociaux
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
PAS	Programme d'accès spécial
PBMC	Cellules mononucléaires du sang périphérique (de l'anglais <i>peripheral blood mononuclear cell</i>)
PharmGKB	Pharmacogenomics Knowledgebase
PharmVar	Pharmacogene Variation
P/PP	Pathogène ou probablement pathogène
SNG	Séquençage de nouvelle génération
TAAN	Test d'amplification des acides nucléiques
UH ₂ /U	Ratio dihydrouracile à l'uracile
FDA	Food and Drug Administration
VP	Valeur pondérée
VSI	Variant de signification incertaine
WGS	Séquençage complet du génome (de l'anglais <i>whole genome sequencing</i>)
5-FU	5-fluorouracile

COMITÉS ET CONSULTATIONS

Comité consultatif

Pour ce rapport, les membres du comité consultatif sont :

Audrey Champagne, biochimiste clinique, service de biologie médicale, Santé Québec Chaudière-Appalaches

Karine Almanric, B. Pharm., M. Sc., BCOP, pharmacienne, coordonnatrice soins pharmaceutiques en oncologie, Hôpital de la Cité-de-la-Santé, Santé Québec Laval

Marie-Andrée Fournier, Pharm. D., M. Sc., BCOP, pharmacienne en oncologie et coadjointe aux soins pharmaceutiques, Santé Québec – CHUM

Consultation *ad hoc*

Benoit Samson, M.D., hématologue et oncologue, Hôpital Charles-Le Moyne, Santé Québec Montérégie-Centre

Lectrice externe

Pour ce rapport, la lectrice externe est :

Francine Aubin, M.D., FRCPC, hémato-oncologue, professeure agrégée de clinique, Faculté de médecine, directrice du programme d'oncologie, Université de Montréal, service d'hémo-oncologie, Santé Québec – CHUM

Comité délibératif permanent – Remboursement et accès

Président

Luc Poirier, B. Pharm., M. Sc., FOPQ, pharmacien d'établissement de santé

Vice-présidente

Geneviève Soucy, M.D., microbiologiste médicale et infectiologue, médecin-conseil CNESST

Membres

Danuta Balicki, M.D., Ph. D., FRCPC, hémato-oncologue

David Bloom, M.D., FRCPC, ABPN, psychiatre, Institut universitaire en santé mentale Douglas, Santé Québec Ouest-de-l'Île-de-Montréal – Universitaire, professeur adjoint, Faculté de médecine, Université McGill

Alexis Charest-Marcotte, M.D., M. Sc., hémato-oncologue, Hôpital Pierre-Le Gardeur, Santé Québec Lanaudière

Nicolas Dugré, Pharm. D., M. Sc., BCACP, pharmacien, Santé Québec Nord-de-l'Île-de-Montréal – Universitaire, professeur agrégé de clinique, Faculté de pharmacie, Université de Montréal

France Dumont, M. Sc., directrice générale et secrétaire de l'Ordre des technologues en imagerie médicale, en radio-oncologie et en électrophysiologie médicale du Québec

Lia Gentil, M.D., Ph. D., médecin de famille et médecin-conseil en santé publique, Santé Québec Baie-James

Emily Gibson McDonald, M.D., M. Sc., FRCPC, interniste, Santé Québec – CUSM, professeure adjointe, Département de médecine, Université McGill

Geneviève Giroux, B. Pharm., M. Sc., MBA, pharmacienne en établissement de santé et pharmacienne communautaire

Béatrice Godard, Ph. D., professeure titulaire, Département de médecine sociale et préventive, École de santé publique, Université de Montréal

Alex Halme, Pharm. D., M.D., FRCPC, interniste gériatre, Santé Québec Gaspésie – Hôpital de Sainte-Anne-des-Monts

Maude Laberge, Ph. D., professeure agrégée, Faculté de médecine, Université Laval

Christian Lavallée, M.D., M. Sc., FRCPC, directeur médical, grappe Optilab Montréal-CHUM

Éric Lepage, M. Sc., FOPQ, pharmacien

Yannick Mélançon Laître, inf. B. Sc., M. Sc.(A), IPSPL, infirmier praticien spécialisé en soins de première ligne, GMF Berthier St-Jacques, Santé Québec Lanaudière

Miruna Minea-Burga, MMAI, M. Sc., M. Adm., économiste

Pauline Morin, responsable de l'évaluation éthique continue, Bureau de la conduite responsable en recherche, Université de Montréal

Claude Pérusse, M. Sc., MAP, physicien, conseiller à la Direction des services techniques, Santé Québec Montérégie-Centre

Daniel Rizzo, M.D., CCMF (MU), FCMF, B. Pharm., Dip. Sport Med., médecin de famille, Médecin de la Capitale, Urgence, Santé Québec – CHU de Québec – Université Laval, professeur agrégé de médecine, Faculté de médecine, Université Laval

Mireille Schnitzer, Ph. D., professeure titulaire en biostatistique, Université de Montréal

Sara Soldera, M.D., FRCPC, oncologue médicale, Centre du cancer des Cèdres, Santé Québec – CUSM, professeure adjointe, Université McGill

Eddy Szczerbinski, membre citoyen

André Dion, membre citoyen

Autres contributions

L'Institut tient aussi à remercier les personnes suivantes qui ont contribué à la préparation de ce rapport en fournissant des informations, des conseils clés et des données en contexte réel :

Cyndia Charfi, Ph. D., spécialiste clinique en biologie médicale, grappe Optilab Montréal-CHUM, Santé Québec – CHUM

Sébastien Chénier, M.D., médecin généticien, Santé Québec Estrie – CHUS

Jérôme Ducournau, chef de service, laboratoire de biologie moléculaire, centre des prélèvements et secteur administratif, grappe Optilab Montréal-CHUM, Santé Québec – CHUM

Marc Geirnaert, Directeur, programme provincial des médicaments en oncologie, CancerCare Manitoba

Audrée Elliott, B. Pharm., M. Sc., DABAT, pharmacienne, Santé Québec Capitale-Nationale – Universitaire, Centre antipoison du Québec (CAPQ)

Yves Giguère, M.D., Ph. D., FRCPC, médecin spécialiste en biochimie médicale, directeur médical de la Grappe Capitale-Nationale, chef du département de médecine de laboratoire, Santé Québec – CHU de Québec – Université Laval, directeur du Programme québécois de dépistage néonatal sanguin (PQDNS), chercheur clinicien – Axe Reproduction, santé de la mère et de l'enfant, Centre de recherche, Santé Québec – CHU de Québec – Université Laval, professeur titulaire, Département de biologie moléculaire, de biochimie médicale et de pathologie, Faculté de médecine, Université Laval

Andrea Liliam Gomez Corredor, Ph. D., FCCMG, DABMGG, généticienne moléculaire certifiée, spécialiste clinique en biologie médicale, laboratoire de diagnostic moléculaire, Santé Québec – CUSM

Serge Gravel, Ph. D., spécialiste clinique en biologie médicale, professeur associé, service de génétique médicale, Santé Québec Estrie – CHUS

Christian Lavallée, M.D., M. Sc., FRCPC, directeur médical, grappe Optilab Montréal-CHUM

Harold Olney, M.D., hématalogue-oncologue, Santé Québec – CHUM

Guy Rouleau, OC, OQ, M.D., Ph. D., FRCPC, FRSC, directeur du Neuro (Institut-hôpital neurologique de Montréal), directeur du Département de neurologie et de neurochirurgie, Université McGill, directeur du Département de neuroscience, Santé Québec – CUSM

D^r François Rousseau M.D., M.Sc., FRCPC, FCAHS, médecin spécialiste en biochimie médicale, Service de biochimie médicale, Département de médecine de laboratoire, Santé Québec – CHU de Québec – Université Laval, professeur titulaire, Département de Biologie moléculaire, biochimie médicale et pathologie, Faculté de Médecine, Université Laval, chercheur au Centre de recherche, Santé Québec – CHU de Québec – Université Laval

Maude St-Onge, M.D., Ph. D., FRCPC, directrice médicale du CAPQ, toxicologue, clinicienne-chercheuse, VITAM, Santé Québec Capitale-Nationale – Universitaire, professeure agrégée, Département de médecine familiale et d'urgence et Département d'anesthésiologie et de soins intensifs, Faculté de médecine, Université Laval, intensiviste et urgentologue, chercheure-clinicienne pour l'Axe santé des populations et pratiques optimales en santé, Centre de recherche, Santé Québec – CHU de Québec – Université Laval

Sean Young, Ph. D., DABMGG FCCMG FACMG, professeur agrégé de clinique, University of British Columbia (UBC), Département de pathologie et de médecine de laboratoire, généticien moléculaire, laboratoire de génétique et de génomique du cancer, BC Cancer

Déclaration d'intérêts et de rôles

Pour l'ensemble des personnes rencontrées, les conflits d'intérêts et de rôles ont été déclarés et gérés conformément à la Politique de prévention, d'identification, d'évaluation et de gestion des conflits d'intérêts et de rôles des collaborateurs de l'INESSS.

Certains cliniciens ont déclaré des intérêts financiers pour des honoraires versés par des compagnies pharmaceutiques pour la participation à des comités-conseils. Aucune de ces activités n'était en lien avec le sujet du présent document.

Christian Lavallée, membre du Comité délibératif permanent - Remboursement et accès, a été consulté dans le cadre de ces travaux à titre de directeur médical de la grappe Optilab Montréal-CHUM. Le laboratoire de biologie moléculaire de Santé Québec – CHUM est désigné pour réaliser le génotypage du gène *DPYD*.

Les auteurs de ce rapport déclarent n'avoir aucun conflit d'intérêts. Aucun financement externe n'a été obtenu pour la réalisation de cet avis.

Responsabilité

L'Institut assume l'entière responsabilité de la forme et du contenu définitifs de ce document. Les conclusions et les recommandations ne reflètent pas forcément les opinions des personnes consultées lors de la réalisation de ces travaux.

Le contenu de cette publication a été rédigé et édité par l'INESSS.

Membres de l'équipe de projet

Direction de l'évaluation des médicaments et des technologies à des fins de remboursement

Auteures et auteur principaux

Annie Dubé, Ph. D.

Emilie Boutet, Ph. D.

Simon Bélanger, M. Sc., M.B.A

Collaboratrice interne

Maude Bachand-Fournier, Pharm. D., M. Sc., BCOP

Coordonnatrice scientifique

Catherine Gravel, M. Sc.

Coordonnateur économique

Patrick Dufort, M.A.

Directrice adjointe – volet innovation et biologie médicale et génomique

Mélanie Martin, Ph. D.

Directrice

Mélanie Caron, Pharm. D., ICD.D

Soutien administratif

Lourdes Michaela Gazemar

Mélissa Gagnon

Bureau – Méthodes, données et éthique

Unité – Science de l'information

Coordonnatrice scientifique

Catherine Olivier, Ph. D.

Repérage de l'information scientifique

Renaud Lussier, Ph. D., M.S.I.

Soutien documentaire

Bin Chen, techn. docum.

Technicienne principale et technicien à l'édition

Nathalie Vanier

Jean Talbot

Avec la collaboration de Littera Plus, révision linguistique

Dépôt légal

Bibliothèque et Archives nationales du Québec, 2026

ISBN 978-2-555-04300-8 (PDF)

Tous droits réservés

© Gouvernement du Québec, 2026

Le contenu de cette publication a été rédigé et édité par l'INESSS. Ce document peut être utilisé, reproduit, imprimé, partagé et communiqué, en tout ou en partie, à des fins non commerciales, éducatives ou de recherche uniquement, à condition que l'INESSS soit dûment mentionné comme source. Les photos, images, figures ou citations peuvent être associées à des droits d'auteur spécifiques et nécessitent une autorisation de la part de l'INESSS avant utilisation. Tout autre usage de cette publication, y compris sa modification en tout ou en partie ou visant des fins commerciales, doit faire l'objet d'une autorisation préalable de l'INESSS. Une autorisation peut être obtenue en formulant une demande à droitdauteur@inesss.qc.ca.

Pour citer ce document : Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (2026). Détection du déficit de la dihydropyrimidine déshydrogénase avant une chimiothérapie à base de fluoropyrimidines. Québec, Qc : INESSS. 48 p.

L'Institut remercie les membres de son personnel qui ont contribué à l'élaboration du présent document.



ANNEXE A

Méthode d'évaluation

Les annexes n'ont pas fait l'objet d'une révision linguistique.

L'utilisation de l'outil d'intelligence artificielle (IA) générative Microsoft 365 Copilot Chat dans cet avis s'est faite conformément aux [Balises sur l'utilisation responsable de l'IA](#) de l'INESSS. L'IA n'a pas remplacé l'expertise scientifique ou le jugement professionnel.

Questions d'évaluation

La démarche d'évaluation comprend une revue de la documentation scientifique, une recherche de la littérature grise et des consultations menées auprès de cliniciens et autres parties prenantes. Les questions d'évaluation présentées dans le [tableau A-1](#) ont été formulées pour répondre au présent mandat.

Tableau A-1 Questions d'évaluation

DIMENSION DE VALEUR	QUESTIONS D'ÉVALUATION
 POPULATIONNELLE Contribuer à un meilleur état de santé et de bien-être pour la population dans un souci d'équité	▪ Quelle est la population visée par le test de détection du déficit de la DPD avant une chimiothérapie à base de fluoropyrimidines? ▪ Quel est le besoin de santé de la population visée? Existe-t-il des tests disponibles qui répondent à ce besoin? ▪ Quelle sera l'influence du résultat de ce test sur l'accessibilité à certains soins ou services pour la population testée?
 CLINIQUE Améliorer la santé et le bien-être des usagers et usagères	▪ Quelle est la validité clinique du génotypage élargi du gène <i>DPYD</i> ou au phénotypage de la DPD pour détecter le déficit de la DPD par rapport au génotypage des 4 variants actuels? ▪ Quelle est l'utilité clinique de l'usage du génotypage élargi du gène <i>DPYD</i> ou au phénotypage de la DPD par rapport au génotypage des 4 variants actuels?
 ORGANISATIONNELLE Contribuer au renforcement du système de santé et de services sociaux	▪ Quels sont les impacts organisationnels, les barrières et les facilitateurs de l'implantation du génotypage élargi de <i>DPYD</i> ou du phénotypage de la DPD dans le parcours de soins et services de la population visée?
 SOCIOCULTURELLE Favoriser le bien commun au sein de la société québécoise, en respect des principes de solidarité, d'autonomie et d'inclusion	▪ Quelles sont les positions ou orientations des agences réglementaires ou gouvernementales, des sociétés savantes et des organismes d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé (ETMIS) sur le recours au génotypage élargi de <i>DPYD</i> ou au phénotypage de la DPD, pour détecter un déficit de la DPD?

DIMENSION DE VALEUR	QUESTIONS D'ÉVALUATION
 ÉCONOMIQUE Optimiser l'utilisation des ressources pour leur gestion responsable et durable	▪ L'usage du génotypage élargi de <i>DPYD</i> est-il une approche efficiente par rapport à la situation actuelle? ▪ Quel serait l'impact budgétaire lié à l'introduction au <i>Répertoire</i> d'une nouvelle analyse portant sur l'élargissement du nombre de variants de <i>DPYD</i>?

Sigles et acronymes : DPD : enzyme dihydropyrimidine déshydrogénase; *DPYD* : gène de la dihydropyrimidine déshydrogénase.

Données issues de la documentation scientifique et de la littérature grise

Stratégie de repérage de l'information et de la sélection des publications

Une revue rapide de la littérature scientifique et de la littérature grise a été réalisée. Les stratégies de recherche de littérature ont été élaborées en collaboration avec un conseiller en information scientifique (bibliothécaire).

Les bases de données bibliographiques MEDLINE, Embase et une base EBM Reviews (Cochrane Database of Systematic) ont été interrogées le 30 janvier 2026. Les documents publiés en français et en anglais à partir de 2020 ont été considérés. La stratégie élaborée pour chacune des bases de données bibliographiques se trouve respectivement à l'[annexe B](#).

D'autres sources spécialisées, dont des sources de littérature grise, ont été consultées : sites Web d'agences réglementaires et gouvernementales, d'organismes d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé (ÉTMIS), d'associations professionnelles et de sociétés savantes. La liste se trouve à l'[annexe C](#).

Enfin, les méthodes de recherche suivantes ont également été utilisées : moteurs de recherche, recherche par références, recherche manuelle de références auprès d'experts et dans des bibliographies.

Une mise à jour de la recherche documentaire a été effectuée le 15 avril 2026 afin de repérer, avant la parution de cet avis, des publications récentes. Une vigie a été effectuée jusqu'à la fin du projet.

Sélection des publications

Les critères de sélection des publications figurent à l'[annexe D](#). Une professionnelle scientifique a procédé à une présélection des publications en lisant les titres et les résumés, puis à la sélection en lisant au complet les publications retenues. Une validation de la sélection a été faite par un second professionnel sur au moins 10 % des publications. Un diagramme de flux relatant la démarche de recherche documentaire est présenté à l'[annexe E](#).

Extraction des données

L'extraction de l'information pertinente, issue des publications sélectionnées, a été réalisée par une professionnelle scientifique, puis vérifiée par une seconde. Les tableaux d'extraction sont disponibles sur demande.

Évaluation de la qualité méthodologique

L'évaluation de la qualité des publications sélectionnées a été effectuée indépendamment par deux professionnelles scientifiques, à l'aide d'instruments validés ([Annexe F](#)). Les désaccords ont été résolus par consensus.

Évaluation économique

Une revue rapide de la documentation scientifique a été effectuée afin de repérer des données relatives à l'efficacité du génotypage élargi du gène *DPYD* par rapport à la pratique actuelle. La stratégie de recherche figure à l'[annexe B](#). D'autres sources, incluant la consultation de professionnels de laboratoire, de cliniciens impliqués dans le suivi des personnes recevant un traitement à base de fluoropyrimidines et les données épidémiologiques et clinico-administratives, ont aussi été utilisées.

Une analyse d'impact budgétaire qui tient compte des coûts liés à l'introduction au *Répertoire* de cette analyse a été réalisée. Les coûts ont été projetés sur un horizon de trois ans selon la perspective du système de soins de santé québécois. Les enjeux qui pourraient avoir une incidence sur la portée des constats de la dimension économique sont aussi présentés.

Consultations des parties prenantes

Les informations et les perspectives des parties prenantes consultées ont été résumées sous une forme narrative. Un comité consultatif a été formé et rassemblait un médecin spécialisé en hémato-oncologie (consultation ad hoc), deux pharmaciennes, et une biochimiste clinique. D'autres parties prenantes (biochimistes cliniques, spécialistes en biologie médicale, pharmaciens en oncologie, généticiens, et hémato-oncologues) ont également été consultées.

Les fabricants de tests, les professionnels de la santé ainsi que les associations de patients avaient la possibilité d'exprimer leur avis sur la pertinence du test à partir de la page [Faire un commentaire sur un test](#) du site Web de l'INESSS. L'INESSS a reçu une communication de la part de Colorectal Cancer Canada, une association de patients pour les personnes atteintes de ce type de cancer.

Accompagnement scientifique

Une validation scientifique du document a été effectuée par les personnes responsables de la coordination scientifique et la direction. Le document a fait l'objet d'une lecture externe par une hémato-oncologue.

Déclaration et gestion des conflits d'intérêts et de rôles

Les collaborateurs ont dû déclarer les intérêts personnels et les différentes activités professionnelles ou les rôles qui les placent dans une situation propice au développement de conflits au moyen d'un formulaire standardisé de l'INESSS. Les déclarations ont fait l'objet d'une évaluation par la direction afin de déterminer les modalités de gestion à appliquer selon les situations déclarées. Les conflits d'intérêts et de rôles sont divulgués dans les pages liminaires de l'avis.

Formulation des recommandations

L'ensemble des données scientifiques, contextuelles et expérientielles a été interprété et apprécié selon les cinq dimensions de [l'Énoncé de principes et fondements éthiques - Cadre d'appréciation de la valeur des interventions en santé et en services sociaux](#) de l'INESSS. Les constats et incertitudes issus de cette démarche ont servi à guider le processus de délibération du Comité délibératif permanent – Remboursement et accès de l'INESSS.

ANNEXE B

Stratégie de repérage de l'information scientifique

Tableau B-1 Bases de données bibliographiques

MEDLINE (Ovid)	
Segment : ALL 1946 au 15 avril 2026	
Date du repérage : 30 janvier 2026	
Limites : 2020- ; anglais, français	
Dernière mise à jour : 15 avril 2026	
#	Requêtes
1	"Dihydrouracil Dehydrogenase (NADP)"/ge,me
2	((dihydropyrimidine dehydrogenase* OR dihydrothymine dehydrogenase* OR dihydrouracil dehydrogenase* OR (dihydrouracil ADJ2 oxidoreductase) OR dpd OR dpyd OR nad? OR uracil reductase) ADJ3 (genotyp* OR phenotyp* OR test OR testing OR tests)).ti, bt, ab, kf
3	OR/1-2
4	Dihydropyrimidine Dehydrogenase Deficiency/
5	((((dihydropyrimidine dehydrogenase* OR dihydrothymine dehydrogenase* OR dihydrouracil dehydrogenase* OR (dihydrouracil ADJ2 oxidoreductase) OR dpd OR dpyd OR nad? OR uracil reductase) ADJ3 deficien*) OR dihydropyrimidinuria* OR familial pyrimidemia* OR familial pyrimidinemia* OR (hereditar* ADJ3 thymine-uraciluria*)).ti, bt, ab, kf
6	OR/4-5
7	Genetic Testing/ OR Genotype/ OR Genotyping Techniques/ OR Pharmacogenetics/ OR Pharmacogenomic Testing/ OR Pharmacogenomic Variants/ OR Phenotype/
8	((genetic* ADJ3 (analys* OR analyz* OR assess* OR evaluation* OR test OR tests OR testing)) OR genotyp* OR phenotyp* OR pharmacogenetic* OR pharmaco-genetic* OR pharmacogenomic* OR pharmaco-genomic*).ti, bt, ab, kf
9	OR/7-8
10	Capecitabine/
11	(apecitab* OR atubri* OR cacit* OR capcel* OR capebina* OR capecel* OR capec#tabin* OR capecitalox* OR capecite* OR capegard* OR capezam* OR capibine* OR capicet* OR capiibine* OR capnat* OR capoda* OR capostat* OR capsy* OR captabin* OR capxcel* OR caxeta* OR cerex* OR citabin* OR coloxet* OR ecansya* OR kapetral* OR naprocap* OR preveloda* OR r 340* OR r340* OR rg 340* OR rg340* OR ro 09 1978* OR ro 091978* OR ro09 1978* OR ro091978* OR xabine* OR xalvobin* OR xecap* OR xelazor* OR xelcip* OR xelocel* OR xeloda* OR zerectum* OR zocitab*).ti, bt, ab, kf
12	(5-fluoropyrimidine* OR 5-fluorouracil* OR 5-fu OR fluoropyrimidine*).ti, bt, ab, kf
13	OR/10-12
14	Consensus/ OR exp Consensus Development Conference/ OR exp Consensus Development Conferences as Topic/ OR exp Guideline/ OR exp Guidelines as Topic/ OR ((algorithm* AND (assessment* OR intervention* OR pharmacotherap* OR therap* OR treatment*)) OR (care ADJ2 (path OR paths OR pathway OR pathways OR map OR maps OR plan OR plans)) OR consensus* OR cpg OR cpgs OR ((critical OR clinical OR practice) ADJ2 (path OR paths OR pathway OR pathways OR protocol*)) OR guidance* OR guideline* OR guide line* OR policy statement* OR position paper* OR position statement* OR practical guide* OR practice parameter* OR recommendat*).ti, bt, ab, kf
15	(3 OR 6) AND 14
16	(3 OR (6 AND 9)) AND 13
17	15 OR 16
18	Comment/ OR Editorial/ OR Letter/ OR (comment* OR editorial* OR letter*).ti
19	17 NOT 18

Embase (Ovid)	
Segment : 1974 to 15 avril 2026	
Date du repérage : 30 janvier 2026	
Limites : 2020- ; anglais, français	
Dernière mise à jour : 15 avril 2026	
#	Requêtes
1	*Dihydropyrimidine Dehydrogenase/ OR *Dihydrouracil Dehydrogenase/
2	((dihydropyrimidine dehydrogenase* OR dihydrothymine dehydrogenase* OR dihydrouracil dehydrogenase* OR (dihydrouracil ADJ2 oxidoreductase) OR dpd OR dpyd OR nad? OR uracil reductase) ADJ3 (genotyp* OR phenotyp* OR test OR testing OR tests)).ti, bt, ab, kf
3	OR/1-2
4	*Dihydropyrimidine Dehydrogenase Deficiency/
5	(((((dihydropyrimidine dehydrogenase* OR dihydrothymine dehydrogenase* OR dihydrouracil dehydrogenase* OR (dihydrouracil ADJ2 oxidoreductase) OR dpd OR dpyd OR nad? OR uracil reductase) ADJ3 deficien*) OR dihydropyrimidinuria* OR familial pyrimidemia* OR familial pyrimidinemia* OR (hereditar* ADJ3 thymine-uraciluria*))).ti, bt, ab, kf
6	OR/4-5
7	*Genotype/ OR *Genotyping/ OR *Pharmacogenetic Testing/ OR *Pharmacogenetic Variant/ OR *Pharmacogenetics/ OR *Phenotype/
8	((genetic* ADJ3 (analys* OR analyz* OR assess* OR evaluation* OR test OR tests OR testing)) OR genotyp* OR phenotyp* OR pharmacogenetic* OR pharmaco-genetic* OR pharmacogenomic* OR pharmaco-genomic*).ti, bt, ab, kf
9	OR/7-8
10	*Capecitabine/
11	(apecitab* OR atubri* OR cacit* OR capcel* OR capebina* OR capecel* OR capec#tabin* OR capecitalox* OR capecite* OR capegard* OR capezam* OR capibine* OR capicet* OR capiibine* OR capnat* OR capoda* OR capostat* OR capsy* OR captabin* OR capxcel* OR caxeta* OR cerex* OR citabin* OR coloxet* OR ecansya* OR kapetral* OR naprocap* OR preveloda* OR r 340* OR r340* OR rg 340* OR rg340* OR ro 09 1978* OR ro 091978* OR ro09 1978* OR ro091978* OR xabine* OR xalvobin* OR xecap* OR xelazor* OR xelcip* OR xelocel* OR xeloda* OR zerectum* OR zocitab*).ti, bt, ab, kf
12	(5-fluoropyrimidine* OR 5-fluorouracil* OR 5-fu OR fluoropyrimidine*).ti, bt, ab, kf
13	OR/10-12
14	Consensus/ OR Consensus development/ OR Practice Guideline/ OR ((algorithm* AND (assessment* OR intervention* OR pharmacotherap* OR therap* OR treatment*)) OR (care ADJ2 (path OR paths OR pathway OR pathways OR map OR maps OR plan OR plans)) OR consensus* OR cpg OR cpgs OR ((critical OR clinical OR practice) ADJ2 (path OR paths OR pathway OR pathways OR protocol*)) OR guidance* OR guideline* OR guide line* OR policy statement* OR position paper* OR position statement* OR practical guide* OR practice parameter* OR recommendat*).ti, bt, ab, kf
15	(3 OR 6) AND 14
16	(3 OR (6 AND 9)) AND 13
17	15 OR 16
18	Editorial/ OR Letter/ OR (comment* OR editorial* OR letter*).ti
19	(Conference Abstract OR Conference Paper OR Conference Review).pt OR (conference OR congress OR meeting abstract OR poster OR "structured abstract").ti
20	17 NOT (18 OR 19)
21	limit 20 to "remove clinical trial (clinicaltrials.gov) records"

EBM Reviews – Cochrane Database of Systematic Reviews (Ovid)**Segment** : 2005 to 15 avril 2026**Date du repérage** : 30 janvier 2026**Limites** : 2020- ; anglais, français**Dernière mise à jour** : 15 avril 2026

#	Requêtes
1	((dihydropyrimidine dehydrogenase* OR dihydrothymine dehydrogenase* OR dihydrouracil dehydrogenase* OR (dihydrouracil ADJ2 oxidoreductase) OR dpd OR dpyd OR nad? OR uracil reductase) ADJ3 (genotyp* OR phenotyp* OR test OR testing OR tests)).ti,ab,kw
2	((((dihydropyrimidine dehydrogenase* OR dihydrothymine dehydrogenase* OR dihydrouracil dehydrogenase* OR (dihydrouracil ADJ2 oxidoreductase) OR dpd OR dpyd OR nad? OR uracil reductase) ADJ3 deficien*) OR dihydropyrimidinuria* OR familial pyrimidemia* OR familial pyrimidinemia* OR (hereditar* ADJ3 thymine-uraciluria*)).ti,ab,kw
3	((genetic* ADJ3 (analys* OR analyz* OR assess* OR evaluation* OR test OR tests OR testing)) OR genotyp* OR phenotyp* OR pharmacogenetic* OR pharmaco-genetic* OR pharmacogenomic* OR pharmaco-genomic*).ti,ab,kw
4	(apecitab* OR atubri* OR cacit* OR capcel* OR capebina* OR capecel* OR capec#tabin* OR capecitalox* OR capecite* OR capegard* OR capezam* OR capibine* OR capicet* OR capiibine* OR capnat* OR capoda* OR capostat* OR capsy* OR captabin* OR capxcel* OR caxeta* OR cerex* OR citabin* OR coloxet* OR ecansya* OR kapetral* OR naprocap* OR preveloda* OR r 340* OR r340* OR rg 340* OR rg340* OR ro 09 1978* OR ro 091978* OR ro09 1978* OR ro091978* OR xabine* OR xalvobin* OR xecap* OR xelazor* OR xelcip* OR xelocel* OR xeloda* OR zerectum* OR zocitab*).ti,ab,kw
5	(5-fluoropyrimidine* OR 5-fluorouracil* OR 5-fu OR fluoropyrimidine*).ti,ab,kw
6	(1 OR (2 AND 3)) AND (4 OR 5)

ANNEXE C

Repérage de l'information issue de la littérature grise

Tableau C-1 Liste des sources consultées pour le repérage de la littérature grise

Sites Web d'agences réglementaires ou gouvernementales, de sociétés savantes et d'organismes d'ÉTMIS
Date de consultation : 30 janvier 2026
Accelerating Change Transformation Team (ACTT, Alberta)
Agence des médicaments du Canada /Canada's Drug Agency (AMC/CDA)
Alberta Health Services (AHS)
Association for Clinical Genomic Science (ACGS)
Association for Molecular Pathology (AMP)
American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG)
American Society of Clinical Oncology (ASCO)
BCGuidelines.ca (Colombie-Britannique)
Bibliothèque Zotero (ÉTMIS – Québec)
College of American Pathologists (CAP)
European Medicines Agency (EMA)
Evaluation of Genomic Applications in Practice and Prevention (EGAPP)
European Society for Medical Oncology (ESMO)
Food and Drug Administration (FDA, États-Unis)
Haute Autorité de Santé (HAS, France)
Health Quality Ontario (HQO)
Institute of Health Economics (IHE, Alberta)
International Network for Agencies for Health Technology Assessment (INAHTA)
National Cancer Institute (NIH)
National Comprehensive Cancer Network (NCCN)
National Health Services (NHS, Royaume-Uni)
National Institute for Health and Care Excellence (NICE, Royaume-Uni)
Royal College of Pathologists (RCP, Royaume-Uni)
Santé Canada
Santécom (bibliothèque virtuelle)
Scottish Health Technologies Group (SHTG, Écosse)
Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN, Écosse)

Sigles et acronymes : ÉTMIS : évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé.

ANNEXE D

Critères de sélection des publications

Les études ont été sélectionnées selon les critères PICO (Population, Intervention, Comparateur, Résultat d'intérêt [de l'anglais *Outcomes*]) présentés dans le [tableau D-1](#).

Tableau D-1 Critères de sélection des publications

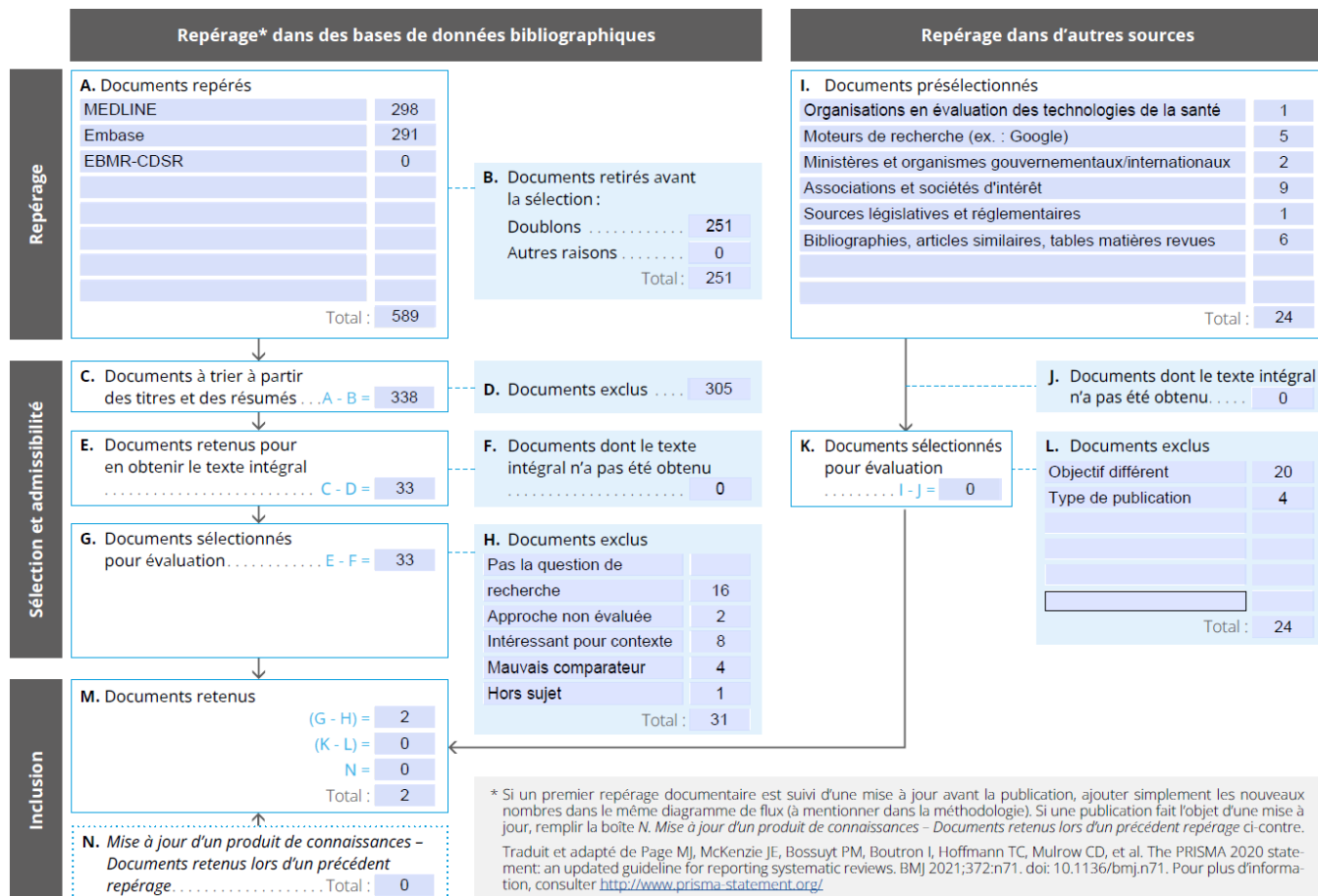
INCLUSIONS	Population	Personnes atteintes de cancer pour lesquelles un traitement à base de fluoropyrimidines est envisagé
	Intervention	Toutes méthodes pertinentes de génotypage du gène <i>DPYD</i> ou de phénotypage de la protéine DPD
	Comparateur	Test au <i>Répertoire</i> : Génotypage par TAAN pour tester les 4 variants de <i>DPYD</i> c.1905+1G>A, c.2846A>T, c.1679T>G, c.1236G>A
	Paramètres d'intérêt (<i>outcomes</i>)	▪ Pertinence de détecter des variants additionnels du gène <i>DPYD</i> (p. ex., fréquence des variants de <i>DPYD</i> dans la population, recommandations de sociétés savantes) ▪ Capacité des analyses à identifier un déficit en DPD associé aux fluoropyrimidines (p. ex., rendements diagnostiques des analyses de génotypage et de phénotypage) ▪ Capacité des analyses à réduire les événements de toxicité liés aux fluoropyrimidines (p. ex., survenue d'événements indésirables graves, mortalité, séjour hospitalier, adaptation des traitements, efficacité des traitements) ▪ Impacts de la recherche élargie de variants <i>DYPD</i> ou de l'implantation du phénotypage de la DPD sur le parcours de soins des personnes concernées ou sur l'offre de service et l'organisation des laboratoires ▪ Efficience des différentes approches permettant le génotypage du gène <i>DPYD</i> et le phénotypage de la protéine DPD par toutes méthodes analytiques jugées pertinentes ▪ Impact budgétaire de l'introduction au <i>Répertoire</i> de la recherche de nouveaux variants du gène <i>DPYD</i> ou du phénotypage de la protéine DPD par toutes méthodes analytiques jugées pertinentes
	Types de publications	▪ Revue systématique avec ou sans méta-analyse ▪ Rapport d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé (ÉTMIS) ▪ Guides de pratique clinique (GPC) ▪ Études primaires
	Langues	Français, anglais
	Période de recherche	5 ans
EXCLUSIONS	Population	Personnes pour lesquelles un traitement à base de fluoropyrimidines n'est pas envisagé
	Types de publications	Revue narrative, rapport de thèse, résumé de conférence, étude de cas

Sigles et acronymes : DPD : enzyme dihydropyrimidine déshydrogénase; *DPYD* : gène de la dihydropyrimidine déshydrogénase; SNG : séquençage de nouvelle génération; TAAN : test d'amplification des acides nucléiques.

ANNEXE E

Sélection des publications cliniques et économiques

Figure E-1 Diagramme de flux de type PRISMA



ANNEXE F

Évaluation de la qualité méthodologique des publications retenues

Tableau F-1 Évaluation de la qualité méthodologique d'une évaluation des technologies de la santé selon la grille ROBIS

(AMC, 2025)	
Domaines	Risque de biais
Domaine 1. Critères d'admissibilité à l'étude	Faible
Domaine 2. Identification et sélection des études	Faible
Domaine 3. Collecte de données et évaluation de l'étude	Faible
Domaine 4. Synthèse et conclusions	Faible
Risque de biais de la revue	Faible

Source : (Whiting *et al.*, 2016)

Note : Le risque de biais est évalué comme *faible*, *élevé* ou *incertain*. Si toutes les réponses aux questions d'un domaine sont répondues par *oui*, le risque de biais est considéré comme faible. Si la réponse à l'une de ces questions est *non*, un risque de biais existe. La catégorie *incertain* ne doit être utilisée que lorsque les données rapportées sont insuffisantes pour permettre une évaluation.

Tableau F-2 Évaluation de la qualité méthodologique d'une étude quantitative descriptive selon la grille MMAT

(Moyer <i>et al.</i> , 2026)	
Critères d'évaluation méthodologique	Qualité
Pertinence de la stratégie d'échantillonnage	Bonne
Représentativité de la population cible	Faible
Mesures appropriées	Bonne
Risque de biais de non-réponse	Bonne
Analyse statistique appropriée	Bonne

Source : (Hong *et al.*, 2019)

Note : La qualité méthodologique de chaque critère est jugée *bonne* avec un score global fixé arbitrairement à 75 % ou plus; de qualité *modérée* avec un score global de 50 à 74 %; de *faible* qualité avec un score global de 25 à 49 %; et de *très faible* qualité avec un score global de moins de 25 %.

ANNEXE G

Indice d'activité de la DPD en fonction du génotype de *DPYD*

Ajustement posologique des traitements à base de fluoropyrimidines en fonction du génotype de *DPYD* (Amstutz *et al.*, 2018; Lunenburg *et al.*, 2020) :

- 1) Un indice d'activité est attribué à chaque variant *DPYD* selon son effet prédit sur l'activité enzymatique de la protéine DPD :
 - protéique normale : indice d'activité 1,0;
 - protéique diminuée : indice d'activité 0,5;
 - protéique absente : indice d'activité 0.
- 2) Si plusieurs variants, les 2 variants qui ont les indices d'activité les plus faibles sont retenus.
- 3) Leurs indices d'activité sont additionnés pour déterminer l'indice d'activité combiné.
- 4) Pour chaque indice d'activité combiné, un profil métaboliseur est associé, lequel mène à l'ajustement posologique à considérer :
 - indice d'activité 2,0 : métaboliseur normal;
 - indice d'activité 1,5 ou 1,0 : métaboliseur intermédiaire;
 - indice d'activité 0,5 ou 0 : métaboliseur lent.
- 5) Le profil métabolique ainsi établi dicte l'ajustement posologique à considérer :
 - métaboliseur normal : dose standard;
 - métaboliseur intermédiaire avec indice d'activité combiné 1,5 : dose réduite de 25-50 %;
 - métaboliseur intermédiaire avec indice d'activité combiné 1,0 : dose réduite de 50-75 %;
 - métaboliseur lent avec indice d'activité combiné 0,5 : éviter si possible, ou sinon dose réduite d'au moins 75 %;
 - métaboliseur lent avec indice d'activité combiné 0 : éviter.

Exemple :

- 3 variants sont détectés et leurs indices d'activité sont 0, 0,5 et 0,5;
- les 2 indices d'activité les plus faibles sont 0 et 0,5;
- la somme de ces 2 indices d'activité est $0 + 0,5 = 0,5$;
- l'indice d'activité combiné est alors de 0,5, ce qui correspond à un profil métaboliseur lent; la dose initiale de fluoropyrimidines doit être évitée si possible, ou sinon réduite ([Tableau G-1](#)).

Tableau G-1 **Activité enzymatique de la DPD prédite par le génotype de *DPYD***

Pour chaque variant du génotypage		Basé sur les 2 variants ayant le plus faible indice d'activité		
Activité protéique déduite	Indice d'activité	Indice d'activité combiné *	Profil métabolique attribué	Ajustement posologique
Normale	1,0	2,0	Normal	Dose standard
Diminuée	0,5	1,5	Intermédiaire	Réduire de 25-50 %
		1,0		Réduire de 50-75 %
Absente	0	0,5 †	Lent	Éviter, ou réduire de +75 %
		0		Éviter

Source : Adapté de (Amstutz *et al.*, 2018; INESSS, 2019b; Lunenburg *et al.*, 2020)

* L'indice d'activité combiné correspond à la somme des indices d'activité du variant ayant l'activité la plus faible. S'il y a plus de 2 variants, il convient de retenir les 2 qui ont le plus faible indice d'activité. Pour plus de détails sur les ajustements posologiques, l'outil clinique et le rapport correspondant de l'INESSS peuvent être consultés (INESSS, 2019b).

† Le DPWG juge que dans cette situation, le génotype ne permet pas de prédire avec précision l'effet des variants sur l'activité de l'enzyme DPD; un test complémentaire de phénotypage est alors recommandé (Lunenburg *et al.*, 2020).

ANNEXE H

Intrants cliniques et économiques

Tableau H-1 Intrants cliniques et économiques pour l'analyse d'impact budgétaire de l'introduction au *Répertoire* du génotypage élargi du gène *DPYD* chez les patients recevant un traitement à base de fluoropyrimidines

Item	Valeur	Source
Nombre d'analyses de génotypage des 4 variants (code 65036)		
2023-2024	6 817	Centralab/MSSS
2024-2025	7 226	
2025-2026	7 054	
Nombre d'analyses de génotypage élargi du gène <i>DPYD</i>		
An 1	7 181	INESSS
An 2	7 247	
An 3	7 312	
Pourcentage de remplacement du génotypage des 4 variants dès l'an 1	100 %	Cliniciens et professionnels de laboratoire consultés
Transport		
Pourcentage des échantillons qui ne requièrent pas de transport ; analyse réalisée dans l'une des 4 grappes actuellement désignées	50 %	Cliniciens consultés
Pourcentage des échantillons qui requièrent un transport (60 % intragrappe et 40 % intergrappe)	50 %	
Valeurs pondérées		
TAAN Tiers 1	52,00	Professionnels de laboratoire consultés INESSS
TAAN Tiers 1 et 2	104,00	
SNaPshot^{MC} Tiers 1	54,00	
SNaPshot^{MC} Tiers 1 et 2	108,00	
SNG	262,87	

Sigles et acronymes : *DPYD* : gène de la dihydropyrimidine déshydrogénase; SNG : séquençage de nouvelle génération; TAAN : test d'amplification des acides nucléiques.