INESSS
LE SAVOIR PREND FORME

Statut *DPYD* et risque de toxicités sévères des chimiothérapies à base de 5-FU ou capécitabine

12 novembre 2026

UTILISATEURS CIBLÉS
Professionnels de la santé impliqués dans l'ajustement de la dose initiale des fluoropyrimidines.

OBJECTIF DE L'OUTIL
Guider l'ajustement de la dose initiale de 5-fluorouracile (5-FU) ou de capécitabine selon le génotype *DPYD*.

POPULATION VISÉE
Patients dont le traitement consiste en une chimiothérapie à base de 5-FU ou de capécitabine.

EXCLUSIONS
Sans objet

Cet outil clinique est fourni à titre indicatif et ne remplace pas le jugement du clinicien dans l'exercice des activités qui lui sont réservées par la loi ou par un règlement.

SOMMAIRE

Génotypage *DPYD* 1
Ajustement posologique 2
Valeur de l'indice d'activité de chaque allèle *DPYD* 2
Valeur de l'indice d'activité combiné 2
Dose initiale recommandée 3

RISQUE DE TOXICITÉS SÉVÈRES

Les fluoropyrimidines, comme le 5-FU et la capécitabine, sont des agents de chimiothérapie utilisés pour traiter plusieurs types de cancers. Bien qu'elles soient généralement bien tolérées, les fluoropyrimidines peuvent entraîner des toxicités graves chez près du tiers des personnes traitées. Une issue fatale pourrait survenir dans environ 1 % des cas de toxicités graves.

L'une des causes de cette toxicité est un déficit de la dihydropyrimidine déshydrogénase (DPD). Chez les personnes dont le traitement consiste en une chimiothérapie à base de 5-FU ou de capécitabine, un déficit de la DPD peut provoquer l'accumulation de métabolites actifs et accroître le risque de toxicités sévères.

Cliquez ici pour consulter toutes les productions scientifiques à ce sujet.

GÉNOTYPAGE DE *DPYD*

Le génotypage de *DPYD* permet le dépistage de **13 variants génétiques** qui rendent certains individus à risque de toxicités sévères avec une dose standard de 5-FU ou de capécitabine. Un ajustement de la dose initiale de fluoropyrimidines est recommandé lorsqu'un des variants ciblés est détecté.

Tableau 1. Conséquences du résultat au génotypage de *DPYD*

Résultats	Dose initiale de 5-FU ou de capécitabine	Détails
Négatif : aucun des variants ciblés n'est détecté	Standard	Un risque résiduel de développer une toxicité sévère demeure présent, mais celui-ci est similaire pour l'ensemble des personnes qui ne sont pas porteuses des variants testés.
Positif : un ou plusieurs variants sont détectés	Réduite[a]	Lors des cycles subséquents, la dose est réajustée selon la tolérance de la personne traitée dans le but d'atteindre l'exposition maximale sécuritaire et d'optimiser l'efficacité du traitement.

a. Le traitement devrait être adapté à la capacité métabolique de la personne traitée dans le but de réduire le risque de toxicités sévères.

Antidote : triacétate d'uridine (Vistogard[MC]) accessible via le programme d'accès spécial (PAS) de Santé Canada.
En cas d'urgence, communiquer avec le Centre antipoison du Québec au 1 800 463-5060.
Pour plus d'information, consulter les ressources Web du Groupe d'Étude en Oncologie du Québec (GEOQ).

Québec

AJUSTEMENT POSOLOGIQUE

ÉTAPE 1 : DÉTERMINER LA VALEUR DE L'INDICE D'ACTIVITÉ DE CHAQUE ALLÈLE *DPYD*

L'indice d'activité de chaque allèle est attribué selon les variants *DPYD* détectés, le cas échéant.

Tableau 2. Indice d'activité attribué par allèle *DPYD* détecté[a]

Allèle *DPYD*	Indice d'activité
Sauvage	1,0
Variants	
c.2846A>T	0,5
c.1129-5923C>G; c.1236G>A	0,5[b]
c.557A>G	0,5
c.868A>G	0,5
c.2279C>T	0,5
c.1314T>G	0,5
c.1905+1G>A	0
c.1679T>G	0
c.299_302del	0
c.703C>T	0
c.1475C>T	0
c.1774C>T	0
c.2639G>T	0

1,0 : activité normale; 0,5 : activité diminuée; 0 : inactif

a. Information tirée de l'Association for Molecular Pathology Pharmacogenomics Working Group (AMP PGx) (Pratt et *al.*, 2024)

b. En juillet 2026, le CPIC a attribué un indice d'activité de 0,75 pour le variant c.1129-5923C>G. Cette modification devrait être intégrée à la prochaine mise à jour de ses recommandations. Cependant, la version mise à jour n'était pas disponible lors de la publication de cet outil clinique. Celle-ci devrait être publiée au cours de l'automne 2026.

ÉTAPE 2 : DÉTERMINER LA VALEUR DE L'INDICE D'ACTIVITÉ COMBINÉ

L'indice d'activité combiné (IAC) correspond à la somme des indices d'activité des deux allèles. Lorsque plusieurs variants sont détectés, l'IAC est calculé à partir des deux allèles qui présentent les indices d'activité les plus faibles. À défaut d'information sur la phase allélique, les variants hétérozygotes sont présumés être situés sur des allèles différents (en trans).

IAC = indice d'activité de l'allèle 1 + indice d'activité de l'allèle 2

Tableau 3. Exemples de calculs de l'IAC selon le résultat au génotypage de *DPYD*

Aucun variant détecté (les deux allèles *DPYD* sont de type sauvage)	IAC = 1,0 + 1,0 = 2,0
Un variant hétérozygote associé à une activité diminuée	IAC = 1,0 + 0,5 = 1,5
Un variant homozygote associé à une activité diminuée	IAC = 0,5 + 0,5 = 1,0
Deux variants hétérozygotes, chacun associé à une activité diminuée	
Un variant hétérozygote inactif	IAC = 1,0 + 0 = 1,0
Deux variants hétérozygotes dont un associé à une activité diminuée et l'autre inactif	IAC = 0,5 + 0 = 0,5
Un variant homozygote inactif	IAC = 0 + 0 = 0
Deux variants hétérozygotes inactifs	

ÉTAPE 3 : DÉTERMINER LA DOSE INITIALE RECOMMANDÉE

La valeur de l'IAC permet de déterminer le phénotype DPD attendu et la dose initiale de fluoropyrimidines recommandée.

Tableau 4. Indice d'activité combiné et ajustement posologique initial des fluoropyrimidines[a]

Indice d'activité de l'allèle 1	Indice d'activité de l'allèle 2	Indice d'activité combiné	Phénotype DPD attendu[b]	Dose initiale recommandée
1,0	1,0	2,0	Métaboliseur régulier	✅ Dose standard Un résultat négatif au génotypage d'allèles *DPYD* spécifiques (même combinés) ne peut garantir l'absence d'altération de l'activité DPD ou de toxicités sévères suivant un traitement à base de fluoropyrimidines. La vigilance doit être maintenue lors d'une première exposition aux fluoropyrimidines.
1,0	0,5	1,5	Métaboliseur intermédiaire	⚠ Réduction de la dose standard de 25 à 50 % Les circonstances individuelles de chaque personne traitée devraient être considérées pour déterminer si une approche prudente (réduction[c] de 50 %) ou une approche visant à optimiser l'efficacité malgré un risque de toxicité potentiellement plus élevé (réduction[c] de 25 %) est préférable.
0,5	0,5	1,0	Métaboliseur intermédiaire	⚠ Réduction[c] de la dose standard de 50 %
1,0	0	1,0	Métaboliseur intermédiaire	⚠ Réduction[c] de la dose standard de 50 %
0,5	0	0,5	Métaboliseur lent	❌ Éviter l'utilisation des fluoropyrimidines En l'absence d'une autre option thérapeutique appropriée, une réduction[c] de la dose initiale d'au moins 75 % peut être appliquée (opinion d'experts).
0	0	0	Métaboliseur lent	❌ Éviter l'utilisation des fluoropyrimidines

LÉGENDE

✅ Dose initiale standard recommandée ⚠ Utilisation recommandée avec réduction de la dose initiale ❌ Utilisation non recommandée

a. Information adaptée de Amstutz et *al.*, 2018.

b. Les métaboliseurs sont de type régulier (activité DPD normale avec risque habituel de toxicité), intermédiaire (activité DPD réduite avec risque accru de toxicités sévères ou fatales) ou lent (déficit complet de la DPD avec risque accru de toxicités sévères ou fatales).

c. Lors des cycles subséquents, la dose initiale recommandée doit être réajustée en fonction de la tolérance de chaque personne traitée dans le but d'atteindre l'exposition maximale sécuritaire et d'optimiser l'efficacité du traitement. L'ajustement posologique initial dépend aussi d'autres éléments, y compris le protocole de chimiothérapie et les caractéristiques du patient ou de la patiente.

Les recommandations ont été élaborées à l'aide d'une démarche systématique et sont soutenues par la littérature scientifique ainsi que par le savoir et l'expérience de cliniciens québécois de différents domaines d'expertise et spécialités. Pour plus de détails, consulter inesss.qc.ca.

Pour plus de détails, notamment pour consulter les références, veuillez vous référer au **rapport associé** à cet outil clinique.

Pour toutes questions relatives aux outils cliniques, écrire à **info-outils.cliniques@inesss.qc.ca**.

© Gouvernement du Québec, 2026

Institut national d'excellence en santé et en services sociaux
Québec