

PUBLIÉ LE 13/09/2024 - MIS À JOUR LE 19/11/2024

# Retour d’information sur le PRAC de septembre 2024 (2–5 septembre)

EUROPE - AVIS DU PRAC

Le comité de pharmacovigilance (PRAC) de l’Agence européenne des médicaments (EMA) recommande de nouvelles mesures pour réduire le risque de méningiome associé aux médicaments à base d’acétate de médroxyprogestérone à fortes doses (oral et injectable ≥ 100 mg).

Le PRAC alerte les professionnels de santé sur l’interprétation des tests de phénotypage du déficit en dihydropyrimidine déshydrogénase (DPD) par la mesure des taux d’uracilémie chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée ou sévère avant d’entamer une chimiothérapie contenant du 5-fluorouracile.

Suite à la réévaluation de la balance bénéfice/risque des médicaments à base de métamizole, le PRAC recommande de mettre en place des mesures pour limiter les conséquences graves de l’agranulocytose, un effet secondaire connu de ces médicaments.

## Médicaments contenant de l’acétate de médroxyprogestérone à fortes doses (oral et injectable ≥ 100 mg) : nouvelles recommandations pour réduire le risque de méningiome

L’acétate de médroxyprogestérone est utilisé dans différentes indications gynécologiques (notamment dans la contraception et le traitement de l'endométriose) et en oncologie.

Les méningiomes sont des tumeurs qui se développent à partir des couches de tissu entourant le cerveau et la moelle épinière (les méninges). En général, ils ne sont pas cancéreux et se développent lentement, mais, selon leur taille ou leur localisation, ils peuvent causer des troubles graves nécessitant parfois une intervention chirurgicale lourde et à risque.

La revue des données issues d'études pharmaco-épidémiologiques (dont celle d’Epi-Phare), de la littérature médicale et de bases de données de pharmacovigilance, a mis en évidence un risque accru de méningiome chez les personnes prenant de fortes doses d'acétate de médroxyprogestérone (sous forme injectable ou comprimé ≥100 mg) pendant plusieurs années.

Le PRAC recommande de ne pas utiliser de médicaments contenant de fortes doses d'acétate de médroxyprogestérone chez les personnes atteintes ou ayant été atteintes d'un méningiome, sauf si ces médicaments sont estimés nécessaires pour le traitement d'un cancer.

Le PRAC recommande également de surveiller l’apparition de symptômes liés au méningiome en cas de traitement par acétate de médroxyprogestérone fortement dosé.
Si un méningiome est diagnostiqué chez une personne traitée pour une indication hors oncologie, le traitement par acétate de médroxyprogestérone à haute dose devra être arrêté.
Si un méningiome est diagnostiqué chez une personne traitée pour une indication oncologique, la poursuite du traitement par acétate de médroxyprogestérone à fortes doses devra être examinée au cas par cas, en tenant compte des bénéfices et des risques individuels.

Une lettre sera envoyée prochainement aux professionnels de santé pour les informer du risque de méningiome associé à l’utilisation des médicaments contenant de fortes doses d’acétate de médroxyprogestérone et de ces nouvelles recommandations du PRAC.

En France, dans l’attente des recommandations du PRAC, nous avions déjà renforcé les conditions de prescription et de délivrance de la spécialité Depo Provera (indication en contraception) dès le 1er juillet 2024. La dispensation de ce médicament n’est possible que sur présentation d’une attestation annuelle d’information co-signée par le prescripteur et la patiente.

Concernant les autres médicaments à base d’acétate de médroxyprogestérone en association avec des œstrogènes,

indiqués dans le traitement hormonal substitutif de la ménopause et la prévention de l'ostéoporose, les données actuelles ne permettent pas d'extrapoler le risque de méningiome observé avec les fortes doses d'acétate de médroxyprogestérone à ces faibles doses. Les recommandations du PRAC ne s'appliquent donc pas aux faibles doses d'acétate de médroxyprogestérone pour le moment.

En France, les médicaments (à forte ou faible dose d'acétate de médroxyprogestérone) concernés sont les suivants :

- Depo Provera 150 mg/3 ml, suspension injectable (intramusculaire profonde)
- Depo Prodasone 500 mg, suspension injectable
- Divina, comprimé
- Duova 1 mg/2,5 mg, comprimé
- Duova 1 mg/5 mg, comprimé
- Duova 2 mg/5 mg, comprimé

**Lire aussi :**

## Médicaments contenant du 5-fluorouracile: le phénotypage du déficit en dihydropyrimidine déshydrogénase (DPD) par la mesure du taux d'uracilémie doit être interprété avec prudence chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée ou sévère

Les médicaments de chimiothérapie contenant du 5-fluorouracile (5-FU) sont utilisés dans le traitement de divers cancers, notamment colorectal, pancréatique, gastrique, du sein, de la tête et du cou. Ils peuvent être associés à des effets indésirables parfois graves, notamment chez certains patients. Ce phénomène peut être la conséquence d'un défaut de fonctionnement de l'enzyme dihydropyrimidine déshydrogénase (DPD), qui permet la décomposition de la thymine et l'uracile. Les patients dont la fonction enzymatique DPD est altérée courent un risque accru de toxicité grave, voire mortelle, lorsqu'ils sont traités par le 5-FU ou l'une de ses prodrogues.

Pour identifier ces patients, il est recommandé au niveau européen de procéder à un test de dépistage du déficit en DPD avant le traitement, malgré les incertitudes concernant la méthode de test optimale. En France, ce dépistage est obligatoire.
Les patients présentant un déficit complet en DPD sont exposés à un risque élevé de toxicité mortelle ou potentiellement mortelle ; ils ne doivent pas être traités par 5-FU ou d'autres médicaments de cette classe (fluoropyrimidines).
Les patients présentant un déficit partiel en DPD sont exposés à un risque accru de toxicité sévère pouvant aller jusqu'au décès. Pour limiter ce risque, une plus faible dose initiale doit être envisagée. Les doses suivantes peuvent être augmentées si le patient ne présente pas de signes de toxicité grave, car l'efficacité d'une dose réduite n'a pas été établie.

Une lettre aux professionnels de santé sera diffusée prochainement pour les alerter sur l'interprétation des tests de déficit en DPD par uracilémie, chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée à sévère. En effet, l'insuffisance rénale peut entraîner une augmentation de l'uracilémie, pouvant fausser le diagnostic du dépistage d'un déficit en DPD. Les résultats des tests doivent donc être interprétés avec prudence chez ces patients afin d'éviter toute perte de chance liée à un sous-dosage du 5-FU ou d'autres fluoropyrimidines.

Par ailleurs, en France, la réflexion quant à la mise à jour des recommandations nationales est engagée, en collaboration avec la HAS et l'INCa.

**Lire aussi :**

## Médicaments contenant du métamizole : finalisation de la réévaluation de la balance bénéfice/risque

Les médicaments à base de métamizole (principe actif également connu sous le nom de noramidopyrine ou dipyrone) restent autorisés dans certains pays de l'Union Européenne pour lutter contre la fièvre et comme antalgique. Ils ne sont plus autorisés en France depuis de nombreuses années en raison de leur profil de sécurité.

Le PRAC a réévalué la balance bénéfice/risque de ces médicaments en raison du risque connu d'agranulocytose (forte et soudaine baisse de globules blancs appelés neutrophiles) et de l'incertitude quant à l'efficacité des mesures mises en place pour le réduire.

L'agranulocytose est un effet secondaire connu du métamizole qui peut survenir à tout moment au cours du traitement ou peu de temps après son interruption, y compris chez des patients qui l'ont utilisé auparavant sans complications. Cet effet indésirable grave n'est pas lié à la dose de métamizole. Les mesures existantes de réduction de ce risque varient d'un pays à l'autre.

Après analyse des données relatives au risque d'agranulocytose, le PRAC a conclu que la balance bénéfice/risque restait positive, mais demande un renforcement des résumés des caractéristiques du produit et des notices pour mieux avertir de ce risque, ainsi qu'une lettre aux professionnels de santé pour les prévenir de ces nouvelles recommandations.

L'ANSM a exprimé sa réserve sur ces conclusions du PRAC, et considère depuis 2004 que la balance bénéfice/risque de ces médicaments est négative au regard du risque rare mais grave d'agranulocytose et de l'existence d'alternatives thérapeutiques.

Deux médicaments restent cependant disponibles en France dans le cadre d'une autorisation d'accès compassionnel, dans des conditions d'utilisation très restreintes afin de réduire les risques liés à la toxicité hématologique du métamizole :

- *Nolotil 2 g/5 ml, solution injectable*, pour le traitement de douleurs viscérales d'origine cancéreuse réfractaires aux antalgiques (paliers I à III), aux corticoïdes et antispasmodiques, après échec des traitements usuels ;
- *Novalgine 500 mg/ml, solution buvable en gouttes*, en cas de fièvre persistante nécessitant un traitement et en l'absence d'alternatives thérapeutiques.

Les informations relatives à ces deux spécialités seront prochainement mises à jour, en lien avec les recommandations du PRAC.

**Lire aussi :**

## En lien avec cette information



PUBLIÉ LE 26/06/2024 - MIS À JOUR LE 29/07/2024

Retour d'information sur le PRAC de juin 2024 (10 – 13 juin)

EUROPE
AVIS DU PRAC



PUBLIÉ LE 28/06/2024 - MIS À JOUR LE 01/07/2024

Progestatifs et risque de méningiome : renforcement des conditions de prescription et de délivrance de Depo Provera 150 mg/3 mL et Colprone 5 mg

SURVEILLANCE
PHARMACOVIGILANCE



PUBLIÉ LE 28/03/2024

Progestatifs et risque de méningiomes intracrâniens : le BMJ publie une étude épidémiologique française

SURVEILLANCE
PHARMACO-ÉPIDÉMIOLOGIE



PUBLIÉ LE 26/09/2023

Chimiothérapies à base de 5-FU ou capécitabine : la recherche d’un déficit en DPD (dihydropyrimidine déshydrogénase) est obligatoire avant tout début de traitement

SURVEILLANCE
PHARMACOVIGILANCE

## Pour en savoir plus

Meeting highlights from the Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) 2-5 Septembre 2024
Médicaments à base de 5-fluorouracile (voie parentérale), capécitabine, tegafur et flucytosine - recommandations européennes concernant la recherche du déficit en dihydropyrimidine déshydrogénase (DPD)