

Avril 2012

Questions / Réponses

Protelos : Quelles précautions à prendre lors de l'utilisation de ce médicament après la réévaluation de son rapport bénéfice/risque ?

1. Qu'est ce que Protelos ?
2. Pourquoi ce médicament a-t-il fait l'objet d'une surveillance renforcée ?
3. Qu'est-ce qu'un risque thromboembolique ?
4. Qu'est-ce qu'un syndrome DRESS ?
5. Pourquoi une réévaluation du rapport bénéfice/risque de Protelos ?
6. Quelles sont les conclusions de cette réévaluation du rapport bénéfice/risque de Protelos ?
7. Que doivent faire en pratique les médecins prescrivant Protelos à leurs patientes ?
8. Que doivent faire les patientes traitées par Protelos ?

1. Qu'est-ce que Protelos ?

Protelos (ranélate de strontium) est un médicament indiqué dans le traitement de l'ostéoporose chez la femme, après la ménopause, afin de réduire le risque de fracture au niveau de la colonne vertébrale et de la hanche (col du fémur, notamment).

La dose quotidienne recommandée est de un sachet de 2 g en prise unique par voie orale.

Ce médicament est autorisé dans tous les pays de l'Union Européenne et est commercialisé en France depuis janvier 2006.

En France, 390 000 patientes ont été traitées par ce produit entre janvier 2006 et mars 2010, les médecins généralistes ayant été à l'origine de 78,5 % des prescriptions¹.

2. Pourquoi ce médicament a-t-il fait l'objet d'une surveillance renforcée ?

Deux types d'effets indésirables graves ont été identifiés pour ce médicament : le risque thromboembolique veineux et le risque allergique (syndrome DRESS ou *Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Syndrom*). Le premier a été observé avant même la commercialisation et a fait l'objet d'une précaution d'emploi dans la notice et le résumé des caractéristiques du produit (RCP). Le second a été mis en évidence en 2007 par le dispositif national de pharmacovigilance. Une surveillance renforcée de ce médicament du fait de cas de réactions cutanées allergiques graves a donc été mise en place depuis cette date.

3. Qu'est-ce qu'un risque thromboembolique ?

Il se caractérise par la formation d'un caillot sanguin (thrombus) qui obstrue une veine et s'oppose à la circulation du sang. Cette thrombose peut affecter n'importe quelle partie du système veineux, mais les manifestations les plus fréquentes (« événements thromboemboliques ») sont la thrombose veineuse profonde (TVP), survenant généralement au niveau du membre inférieur, et l'embolie pulmonaire (EP), correspondant au détachement du thrombus de son site de formation et à sa migration dans la circulation veineuse jusqu'à son blocage dans les vaisseaux pulmonaires. L'EP est une complication potentiellement fatale d'une TVP.

4. Qu'est-ce qu'un syndrome DRESS ?

Le syndrome DRESS est une réaction d'hypersensibilité (allergie) grave caractérisée par une éruption cutanée (rash) pouvant être associée à de la fièvre, des ganglions (adénopathies), une augmentation du nombre de certains globules blancs (hyperéosinophilie) et à une atteinte d'un ou plusieurs des organes suivants : foie, rein, poumons. Les manifestations cliniques surviennent généralement entre la 3^{ème} et la 6^{ème} semaine après le début du traitement. Le mécanisme de ce syndrome n'est pas connu.

1 : Rapport Thalès 2 : Protelos a été prescrit à 96 % en médecine libérale, dont 81,5 % par des médecins généralistes, 9,3 % par des rhumatologues, et 7,8 % par des gynécologues (données IMS)

5. Pourquoi une réévaluation du rapport bénéfice/risque de Protelos ?

Malgré les précautions d'emploi indiquées dans la notice et le RCP, les données de pharmacovigilance ont montré la persistance d'effets indésirables graves à type d'accidents thromboemboliques veineux, survenant notamment chez des patientes présentant des facteurs de risque (dont l'âge supérieur à 80 ans). Forte de ces constatations, l'Afssaps a saisi en octobre 2011 l'Agence européenne du médicament (EMA) afin de réévaluer le rapport bénéfice/risque de Protelos.

Par ailleurs, l'Afssaps a adressé une mise en garde aux professionnels de santé leur demandant de ne plus prescrire Protelos chez les patientes présentant des antécédents thromboemboliques et chez celles âgées de plus de 80 ans, dans l'attente des conclusions de cette réévaluation. Quant aux risques cutanés, il était rappelé la nécessité d'arrêter immédiatement le traitement en cas d'éruption cutanée.

6. Quelles sont les conclusions de cette réévaluation du rapport bénéfice/risque de Protelos ?

En rendant ses conclusions en mars 2012, l'EMA a estimé que le rapport bénéfice/risque de Protelos restait positif dans son indication thérapeutique actuelle qui n'est pas modifiée : traitement de l'ostéoporose chez la femme, après la ménopause, afin de réduire le risque de fracture au niveau de la colonne vertébrale et de la hanche.

Par ailleurs, l'EMA a confirmé les recommandations françaises :

- Lors d'un traitement par Protelos, le risque d'événement thromboembolique veineux (ETE) est plus élevé chez les patientes qui ont des antécédents d'ETE et chez celles qui sont immobilisées de façon temporaire ou permanente. Le risque est également plus élevé chez les patientes âgées de plus de 80 ans traitées par Protelos en comparaison à celles sous placebo.
- Le taux de notification en pharmacovigilance des réactions cutanées allergiques sévères (comprenant les DRESS, les syndromes de Stevens-Johnson et la nécrolyse épidermique toxique), est faible. Toutefois les patientes et les professionnels de santé doivent être sensibilisés aux signes évocateurs de ces effets indésirables afin d'arrêter le traitement dès leur apparition. Il convient d'être particulièrement attentif pendant la période qui suit l'instauration du traitement.

7. Que doivent faire en pratique les médecins prescrivant Protelos à leurs patientes ?

- Ils ne doivent plus le prescrire :
 - chez les patientes ayant des antécédents d'accidents thromboemboliques veineux ou souffrant d'accident thromboembolique veineux en évolution, incluant la thrombose veineuse profonde et l'embolie pulmonaire ;
 - chez celles qui sont immobilisées de manière temporaire ou permanente (par exemple en post-chirurgie ou dans le cas d'un alitement prolongé).
- Ils doivent informer les patientes des signes évocateurs des syndromes d'hypersensibilité sévères, tels que les DRESS, les syndromes de Stevens-Johnson et la nécrolyse épidermique toxique. Le risque de survenue de ces manifestations graves est prédominant les premières semaines de traitement (généralement lors des 3 à 6 premières semaines de traitement pour les DRESS).
 - Les signes et les symptômes d'un DRESS incluent une éruption cutanée, de la fièvre, une hyperéosinophilie et des réactions systémiques (adénopathies, atteintes hépatiques, néphropathies interstitielles, pneumopathie interstitielle).
 - Les signes et les symptômes des syndromes de Stevens-Johnson et de la nécrolyse épidermique toxique, incluent une éruption cutanée progressive, souvent bulleuse ou avec des lésions des muqueuses.
- Le traitement doit être arrêté immédiatement en cas de survenue d'une éruption cutanée ou d'autres signes d'hypersensibilité, et sa reprise est alors définitivement contre-indiquée.
- La nécessité de poursuivre le traitement doit être réévaluée lorsque Protelos est prescrit aux patientes de plus de 80 ans, à risque d'ETE.

8. Que doivent faire les patientes traitées par Protelos ?

- Rediscuter avec leur médecin de ce traitement au cours de la prochaine consultation prévue en cas :
 - d'antécédents d'accidents thromboemboliques veineux ou d'un épisode actuel,
 - d'immobilisation temporaire ou permanente (par exemple après une chirurgie ou cas d'alitement prolongé),
 - d'âge supérieur à 80 ans.
- Arrêter immédiatement le traitement et contacter leur médecin dès l'apparition d'une éruption cutanée ou d'autres signes d'allergie grave. Le risque de développer un syndrome DRESS est plus important en début de traitement mais ne peut être exclu au-delà de 6 semaines.
- En cas de doute ou de question relative au Protelos, ne pas hésiter à en parler à son médecin ou à son pharmacien.