

Les Direct Healthcare Professional Communications (DHPC) sont des courriers envoyés aux professionnels de la santé par les firmes pharmaceutiques, afin de les informer de risques potentiels apparus lors de l'utilisation de certains médicaments ainsi que des mesures ou des recommandations pour limiter ces risques. Le but de ce type de communication est d'informer au mieux les professionnels de la santé afin d'améliorer la sécurité d'emploi dans le cadre du bon usage des médicaments. Avant toute diffusion, les firmes doivent soumettre leur projet de DHPC aux autorités compétentes pour approbation.

Ces DHPC sont spécifiquement destinées aux médecins et aux pharmaciens. Les DHPC étant néanmoins accessibles au public, nous demandons aux patients qui auraient des questions après avoir lu ces informations de consulter leur médecin ou leur pharmacien.

## **Information transmise sous l'autorité de l'AFMPS**

### **Communication directe aux professionnels de la santé**

01/12/2020

**Informations importantes concernant Gliolan (acide 5-aminolévulinique, 5-ALA) : mesures à prendre en cas d'intervention chirurgicale retardée et informations sur la fluorescence observée en présence de gliomes de bas grade ou de grade moyen.**

Cher professionnel de la santé,

En accord avec l'Agence européenne du médicament et l'Agence fédérale des médicaments et des produits de santé (AFMPS), la société medac GmbH vous fait part des informations suivantes :

#### **Résumé**

- Des interventions chirurgicales peuvent parfois être retardées ou reportées malgré l'administration de 5-ALA. On ignore totalement combien de temps la fluorescence utile persiste dans les cellules tumorales au-delà de la fenêtre temporelle définie pendant laquelle le contraste est suffisamment fort. Si l'intervention chirurgicale est retardée de plus de 12 heures, elle doit être reprogrammée au lendemain ou ultérieurement. Une nouvelle dose de ce médicament peut être prise 2 à 4 heures avant l'anesthésie.  
Une nouvelle administration de 5-ALA le même jour doit être évitée dans la mesure où l'on ne dispose pas de données sur la sécurité d'emploi d'une dose répétée de 5-ALA ou sur la spécificité de la fluorescence en cas d'administration réitérée le même jour.
- Il est rappelé aux neurochirurgiens, d'une part, que la fluorescence peut être observée en cas de métastases, d'inflammation, d'infections du SNC (abcès fongiques ou bactériens), de lymphome, de modifications réactives ou de tissu nécrotique, sans que cela n'indique la présence de cellules de gliome. Par ailleurs, des tissus non fluorescents dans le champ chirurgical ne permettent pas d'exclure la présence d'une tumeur dans la zone d'infiltration à faible densité chez les patients atteints d'un gliome.

#### **Informations générales**

Gliolan (5-ALA) est indiqué chez les adultes dans la visualisation des tissus malins au cours du traitement chirurgical du gliome malin (grade III et IV de l'OMS). Le 5-ALA est un promédicament qui est métabolisé au niveau intracellulaire en protoporphyrine IX (PPIX), une molécule fluorescente. Comme indiqué dans le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP), le pic plasmatique de PPIX est atteint quatre heures après l'administration orale d'une dose de 20 mg/kg de poids corporel de 5-ALA HCl. Les concentrations plasmatiques de PPIX diminuent rapidement au cours des 20 heures suivant l'administration du produit et ne sont plus du tout détectables 48 heures après l'administration. À la dose orale recommandée de 20 mg/kg de poids corporel, les rapports de fluorescence entre la tumeur et le tissu cérébral normal sont généralement élevés et offrent un contraste suffisamment fort pour permettre la visualisation du tissu tumoral sous une lumière bleue violette pendant au moins 9 heures.

En milieu clinique, des retards empêchant l'accès du patient au bloc opératoire peuvent survenir et le cerveau peut avoir été exposé au 5-ALA en vue de l'identification tissulaire. Ces circonstances

peuvent rendre incertaine la réalisation de l'intervention chirurgicale dans la fenêtre temporelle définie ci-dessus au cours de laquelle le contraste est suffisamment fort. En raison de cette incertitude, l'intervention chirurgicale doit être reprogrammée au lendemain ou ultérieurement si elle est retardée d'au moins 12 heures, auquel cas une nouvelle dose de 5-ALA peut être administrée 2 à 4 heures avant l'anesthésie. Une réadministration de 5-ALA le même jour ne peut pas être envisagée car on ne dispose pas de données sur la sécurité d'emploi d'une réitération précoce de la dose de 5-ALA ou sur la spécificité de la fluorescence.

Veillez noter que Gliolan ne peut pas être utilisé comme un outil pour établir le diagnostic d'un gliome de haut grade, mais il est conçu comme une aide pour effectuer une résection la plus sûre possible. La littérature fait état de certains cas de fluorescence observée dans des cellules de gliomes de bas grade ou de grade moyen. En effet, au cours d'interventions chirurgicales effectuées pour une suspicion de gliome de haut grade, les diagnostics différentiels suivants étaient associés à une fluorescence : inflammation, infection fongique ou bactérienne/abcès, tissu nécrotique, sclérose en plaques et maladie neurodégénérative démyélinisante (La Rocca et al., 2020\*).

La rubrique 4.2 (posologie) du RCP sera actualisée conformément à la notice actuelle destinée à l'information du patient :

*Si l'intervention chirurgicale est retardée de plus de 12 heures, elle doit être reprogrammée au lendemain ou ultérieurement. Une nouvelle dose de ce médicament peut être prise 2 à 4 heures avant l'anesthésie.*

Le paragraphe suivant sera ajouté à la rubrique 4.4 (mises en garde, précautions) du RCP :

*Des résultats faux négatifs et faux positifs peuvent être obtenus avec l'utilisation de 5-ALA pour la visualisation peropératoire d'un gliome malin. Des tissus non fluorescents dans le champ chirurgical ne permettent pas d'exclure la présence d'une tumeur chez les patients atteints d'un gliome. Par ailleurs, il est possible d'observer une fluorescence dans des zones de tissu cérébral anormal (tels que des astrocytes réactifs, des cellules atypiques), de tissu nécrotique, d'inflammation, d'infection (tels que des abcès et des infections fongiques ou bactériennes), de lymphome du SNC ou de métastases d'autres types de cancer.*

La balance bénéfique/risque de Gliolan reste positive.

L'obligation pour les neurochirurgiens de suivre une formation avant d'utiliser Gliolan reste inchangée.

### **Notification des effets indésirables**

Les professionnels de la santé sont invités à notifier les effets indésirables liés à l'utilisation de Gliolan (acide 5-aminolévulinique) à la division Vigilance de l'AFMPS. La notification peut se faire de préférence en ligne via [www.notifieruneffetindesirable.be](http://www.notifieruneffetindesirable.be), sinon à l'aide de la « fiche jaune papier » disponible sur demande à l'AFMPS ou imprimable à partir du site internet de l'AFMPS [www.afmps.be](http://www.afmps.be). La « fiche jaune papier » remplie peut être envoyée par la poste à l'adresse AFMPS - Division Vigilance - Eurostation II- Place Victor Horta 40/40- 1060 Bruxelles, par fax au numéro 02/528 40 01, ou encore par email à [adr@afmps.be](mailto:adr@afmps.be).

Les effets indésirables liés à l'utilisation de Gliolan (acide 5-aminolévulinique) peuvent également être notifiés à l'adresse suivante :

medac GmbH  
Service de pharmacovigilance  
Theaterstr. 6  
22880 Wedel  
Allemagne  
Email : [drugsafety@medac.de](mailto:drugsafety@medac.de)  
[www.medac.de](http://www.medac.de)  
Tél: 0049 (0)4103 8006 -777  
Fax: 0049 (0)4103 8006 -9130

### **Demande d'informations complémentaires**

Pour toutes questions ou informations complémentaires concernant l'utilisation de Gliolan, vous pouvez contacter :

Lamepro B.V.  
Tél. : 0031 76 56 00 030  
Email : [safety@lamepro.nl](mailto:safety@lamepro.nl)

Cordialement

Dr. med. Barbara Jogereit  
EU QPPV  
medac GmbH

\* La Rocca G, Sabatino G, Menna G, Altieri R, Ius T, Marchese E, et al. 5-Aminolevulinic Acid False Positives in Cerebral Neuro-Oncology: Not All That Is Fluorescent Is Tumor. A Case-Based Update and Literature Review. *World Neurosurg.* 2020;137:187-193. PMID: 32058110