

Questions et réponses relatives à l'examen des agents de contraste contenant du gadolinium

L'Agence européenne des médicaments a terminé un examen du risque de fibrose néphrogénique systémique (FNS) chez les patients recevant des agents de contraste contenant du gadolinium. Le comité des médicaments à usage humain (CHMP) de l'Agence a conclu qu'il est nécessaire d'introduire un certain nombre de mesures dans les informations de prescription pour ces médicaments, afin de minimiser le risque de FNS lié à leur utilisation.

Cet examen a été réalisé dans le cadre de saisines au titre de «l'article 31¹» et de «l'article 20²».

Qu'est-ce que les agents de contraste contenant du gadolinium?

Les agents de contraste contenant du gadolinium sont des agents de diagnostic utilisés chez les patients qui doivent passer une IRM (un acte d'imagerie par résonance magnétique). Ils contiennent du gadolinium, un métal du groupe des «terres rares», qui est utilisé comme «agent d'amélioration du contraste» pour rendre l'intérieur du corps plus visible sur un cliché d'IRM. Ces médicaments ne sont utilisés que par des spécialistes de la résonance magnétique. Les patients reçoivent une injection d'agent de contraste juste avant ou pendant l'examen IRM.

Les agents de contraste contenant du gadolinium comprennent neuf principes actifs différents: l'acide gadobénique, le gadobutrol, le gadodiamide, le gadofosveset, l'acide gadopentétique, l'acide gadotérique, le gadotéridol, le gadoversétamide et l'acide gadoxétique.

La plupart de ces médicaments sont autorisés au niveau national. Deux de ces produits, OptiMARK (gadoversétamide) et Vasovist (gadofosveset), ont obtenu une autorisation de mise sur le marché, qui est valide dans toute l'Union européenne (UE).

Quelles étaient les raisons de l'examen des agents de contraste contenant du gadolinium?

Un lien entre l'utilisation d'agents de contraste contenant du gadolinium et la FNS a été observé pour la première fois en janvier 2006, lorsque plusieurs cas de la maladie ont été signalés au Danemark et en Autriche chez des patients ayant des problèmes rénaux, qui ont passé des IRM. La FNS est une maladie rare qui entraîne un épaississement de la peau et des tissus conjonctifs chez les patients présentant de graves problèmes rénaux. Elle peut toucher plusieurs organes, comme le foie, les poumons et le cœur.

En 2007, plusieurs cas de la maladie ont été rapportés et le groupe de travail Pharmacovigilance (PhVWP) du CHMP a mené plusieurs discussions pour déterminer comment le risque de FNS pourrait être réduit.

¹ Article 31 de la directive 2001/83/CE telle que modifiée, saisine au titre de l'intérêt communautaire.

² Article 20 du règlement (CE) n° 726/2004.

En décembre 2007, le groupe scientifique consultatif (SAG) du CHMP sur les diagnostics s'est réuni pour discuter de l'approche du PhVWP. Le SAG était d'accord avec le PhVWP que le risque de développer une FNS dépend du type d'agent de contraste contenant du gadolinium utilisé et a conseillé de classer ces agents en trois groupes:

- **à haut risque:** gadoversétamide (OptiMARK), gadodiamide (Omniscan) et acide gadopentétique (Magnevist, Magnevista et Gado-MRT-ratiopharm);
- **à moyen risque:** gadofosveset (Vasovist), acide gadoxétique (Primovist) et acide gadobénique (MultiHance);
- **à faible risque:** acide gadotérique (Dotarem), gadotéridol (ProHance) et gadobutrol (Gadovist).

Le SAG a également souligné le besoin d'harmoniser les informations de prescription en ce qui concerne l'utilisation de ces agents en particulier dans les groupes à haut risque, comme les femmes enceintes et allaitantes, les enfants, les personnes âgées et les patients recevant une greffe de foie.

En conséquence, en novembre 2008, l'agence danoise de réglementation des médicaments a invité le CHMP à procéder à une évaluation du risque de FNS pour les agents de contraste contenant du gadolinium autorisés par une procédure non centralisée et à recommander des mesures pouvant être prises pour réduire ce risque. En même temps, la Commission européenne a demandé au CHMP d'effectuer la même évaluation pour les agents autorisés dans le cadre de la procédure centralisée.

Quelles données le CHMP a-t-il examinées?

Le CHMP a évalué toutes les informations disponibles sur les risques de FNS liés à l'utilisation d'agents de contraste contenant du gadolinium, en particulier de ceux utilisés chez les patients présentant des problèmes rénaux et les patients recevant une greffe de foie, chez les nouveau-nés et les nourrissons, les personnes âgées et les femmes enceintes ou allaitantes. Il s'agissait de données d'études précliniques et cliniques, ainsi que d'informations fournies par les sociétés qui produisent les médicaments.

Quelles ont été les conclusions du CHMP?

Se fondant sur l'évaluation des données actuellement disponibles et sur la discussion menée en son sein, le CHMP a accepté la classification du SAG des agents de contraste contenant du gadolinium en agents à haut, moyen et faible risque, en fonction de leur risque de provoquer une FNS. Le CHMP reconnaît cependant, que dans le groupe à haut risque, le gadoversétamide et le gadodiamide paraissent présenter un risque supérieur à celui de l'acide gadopentétique, sur la base des propriétés physicochimiques, d'études menées chez des animaux et du nombre de cas de FNS signalés dans le monde entier. Le comité a également conclu qu'un facteur supplémentaire susceptible de contribuer au risque de FNS est la manière dont les médicaments sont utilisés (par exemple, à quelle dose, à quelle fréquence ils sont administrés et pendant combien de temps).

Pour minimiser le risque de FNS, le comité a recommandé plusieurs modifications des informations de prescription de ces médicaments, selon la classification de ces agents dans les différents groupes de risque.

Pour les agents de contraste contenant du gadolinium à haut risque, le CHMP a recommandé de:

- ne pas les utiliser chez les patients présentant de graves problèmes rénaux, chez les patients devant recevoir ou ayant récemment reçu une greffe de foie, ni chez les bébés nouveau-nés âgés de moins de quatre semaines, connus pour avoir des reins immatures;
- de limiter leur dose au minimum recommandé chez les patients ayant des problèmes rénaux modérés, ainsi que chez les nourrissons jusqu'à l'âge d'un an, et de respecter une période d'au moins sept jours entre les examens IRM;
- par précaution, d'interrompre l'allaitement pendant au moins 24 heures après que la patiente a reçu un agent à haut risque;
- de rechercher des problèmes rénaux chez tous les patients à l'aide d'analyses de laboratoire, avant qu'ils reçoivent ces agents.

Pour les agents à moyen et faible risque, le CHMP a recommandé:

- d'ajouter des mises en garde aux informations de prescription pour leur utilisation chez les patients présentant de graves problèmes rénaux et chez ceux recevant une greffe de foie;
- de limiter leur dose au minimum recommandé chez les patients présentant de graves problèmes rénaux, chez les patients devant recevoir ou ayant récemment reçu une greffe de foie, ainsi que chez les nouveau-nés et les nourrissons jusqu'à l'âge d'un an, et de respecter une période d'au moins sept jours entre les examens IRM;
- que la décision de continuer ou d'interrompre l'allaitement pendant au moins 24 heures après un examen IRM doit être prise par le médecin et la mère;
- de rechercher des problèmes rénaux à l'aide d'analyses de laboratoire chez tous les patients avant qu'ils reçoivent ces agents.

De plus, les informations de prescription de tous les agents de contraste contenant du gadolinium doivent inclure:

- une mise en garde indiquant que les personnes âgées peuvent présenter un risque particulier de développer une FNS, parce que leurs reins sont moins aptes à éliminer le gadolinium du corps;
- une formule déclarant qu'il n'y a pas d'élément de preuve indiquant la nécessité de mettre en place une hémodialyse (une technique d'épuration du sang) pour éviter ou pour traiter une FNS chez les patients qui ne sont pas encore dialysés;
- des informations sur les cas de FNS signalés pour chaque agent.

Enfin, le CHMP a recommandé de réaliser des études complémentaires sur la rétention à long terme de gadolinium dans les tissus humains (comme les os), libéré par les agents de contraste contenant du gadolinium.

Une communication contenant les messages clés du présent examen sera diffusée aux médecins au niveau national.

Quelles sont les recommandations pour les patients et les prescripteurs?

- Les agents de contraste contenant du gadolinium restent des agents de diagnostic appropriés pour une utilisation chez les patients devant passer un examen IRM, mais les médecins doivent être conscients du risque de FNS qui y est lié, en particulier chez les patients présentant des problèmes rénaux et dans d'autres groupes à haut risque.
- Ces médicaments ne doivent être utilisés qu'en se conformant aux informations de prescription actualisées.
- Les médecins doivent enregistrer dans le dossier du patient le type et la dose d'agent de contraste utilisé.
- Les patients qui se posent des questions doivent en parler avec leur médecin.

La Commission européenne a publié une décision le 1^{er} juillet 2010.