



## Lettre aux professionnels de santé

Janvier 2018

### **Produits de contraste à base de gadolinium et rétention de gadolinium dans le cerveau et dans d'autres tissus : suspension des AMM de l'acide gadopentétique et du gadodiamide utilisés en intraveineux, restriction de l'AMM de l'acide gadobénique à l'imagerie du foie et modification de l'information des autres spécialités maintenues**

*Information destinée aux radiologues, aux spécialistes exerçant en services de médecine nucléaire, aux médecins généralistes, aux pharmaciens hospitaliers et aux pharmaciens d'officine*

Madame, Monsieur, Chère Consœur, Cher Confrère,

En accord avec l'Agence Européenne des Médicaments (EMA) et l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM), les laboratoires listés ci-dessous souhaitent vous faire part des informations suivantes :

#### Résumé

- Une revue par l'Agence Européenne des Médicaments (EMA) a confirmé que de faibles quantités de gadolinium sont retenues dans le tissu cérébral après l'utilisation de produits de contraste à base de gadolinium.
- Une rétention plus importante de gadolinium dans le cerveau a été observée avec les produits linéaires par rapport aux produits macrocycliques.
- À ce jour, il n'existe aucune preuve que la rétention de gadolinium dans le cerveau, quel que soit le produit de contraste, soit nocive pour les patients.
- Comme les risques à long terme de la rétention de gadolinium dans le tissu cérébral sont inconnus, l'EMA recommande **la suspension des AMM des produits de contraste linéaires intraveineux dans l'UE, à l'exception :**
  - **de l'AMM de l'acide gadobénique, qui reste disponible pour l'imagerie du foie uniquement.**
  - **de l'AMM de l'acide gadopentétique, pour l'utilisation intra-articulaire uniquement (Ce médicament n'est néanmoins plus commercialisé en France depuis décembre 2016 et son AMM vient d'être abrogée pour raisons commerciales).**
- Les AMM du produit linéaire intraveineux gadodiamide et des formulations intraveineuses de l'acide gadopentétique sont suspendues **à compter du 15 janvier 2018.**
- **Les produits macrocycliques restent également disponibles, pour les utilisations intraveineuse et intra-articulaire.**
- Il est rappelé aux professionnels de santé qu'ils doivent utiliser des produits de contraste à base de gadolinium uniquement lorsque l'information diagnostique essentielle ne peut être obtenue par l'imagerie sans rehaussement de contraste.

- **La dose la plus faible** permettant un rehaussement de contraste suffisant au diagnostic **doit toujours être utilisée.**

## Informations complémentaires

*Statut des AMM et recommandations concernant les produits de contraste à base de gadolinium autorisés en France*

Produit	Type (formulation)	Statut de l'AMM* au 15 janvier 2018
Artirem ( <i>acide gadotérique</i> )	macrocyclique (intra-articulaire)	maintenue
Dotarem ( <i>acide gadotérique</i> ) et produit générique (Clariscan)	macrocyclique (i.v.)	maintenue
Gadovist ( <i>gadobutrol</i> )	macrocyclique (i.v.)	maintenue
Magnevist ( <i>acide gadopentétique</i> ) **	linéaire (intra-articulaire)	abrogée pour raisons commerciales**
Magnevist ( <i>acide gadopentétique</i> )	linéaire (i.v.)	suspendue
MultiHance ( <i>acide gadobénique</i> )	linéaire (i.v.)	limitée à l'imagerie du foie
Omniscan ( <i>gadodiamide</i> )	linéaire (i.v.)	suspendue
ProHance ( <i>gadotéridol</i> )	macrocyclique (i.v.)	maintenue

\* Pour les produits dont les AMM ont été maintenues, les Résumés des caractéristiques du produit (RCP) ont été actualisés.

\*\* Produit en arrêt de commercialisation en France depuis décembre 2016 et AMM abrogée le 29.12.2017.

### *Éléments de contexte relatifs aux préoccupations concernant la sécurité*

Une revue exhaustive par l'Agence Européenne des Médicaments (EMA) a conclu à la rétention de gadolinium dans le cerveau à la suite de l'utilisation de produits de contraste à base de gadolinium par voie intraveineuse dans le cadre de l'imagerie par résonance magnétique (IRM). Ces dépôts ont été confirmés par des études mesurant les concentrations en gadolinium à l'aide de la spectrométrie de masse et par l'augmentation de l'intensité du signal du tissu cérébral observée en IRM.

Une rétention plus importante de gadolinium dans le cerveau a été observée avec les produits linéaires par rapport aux produits macrocycliques.

Aucune preuve d'un effet nocif pour les patients n'a été mise en évidence et aucun effet neurologique, tel que des troubles cognitifs ou des troubles du mouvement, n'a été attribué à un produit à base de gadolinium, quel qu'il soit. Cependant, les risques à long terme associés à la rétention de gadolinium dans le cerveau sont inconnus, et les données de sécurité à long terme sont limitées.

Considérant l'ensemble des données disponibles, y compris les données portant sur la rétention de gadolinium dans d'autres tissus et les avis de groupes d'experts, l'EMA a émis des recommandations afin de prévenir tout risque qui pourrait être associé à la présence de gadolinium dans le cerveau.

En conséquence, les autorisations de mise sur le marché du produit linéaire intraveineux gadodiamide et des formulations intraveineuses de l'acide gadopentétique sont suspendues.

L'EMA considère que le rapport bénéfice/risque, de l'acide gadobénique, produit linéaire intraveineux, est favorable uniquement en cas d'utilisation dans le cadre de l'imagerie du foie. Ce produit est capté par le foie et peut être utilisé pour l'imagerie des lésions hépatiques faiblement vascularisées, en particulier dans le cadre de l'imagerie en phase tardive, lorsque les produits macrocycliques ne sont pas adaptés. L'autorisation de mise sur le marché de l'acide gadobénique est donc limitée à l'imagerie du foie.

Tous les produits macrocycliques étudiés (gadobutrol, acide gadotérique et gadotéridol) restent autorisés dans leurs indications actuelles.

Dans la mesure où tous les produits de contraste à base de gadolinium peuvent provoquer une rétention de gadolinium, il est conseillé aux professionnels de santé d'utiliser ces produits de contraste uniquement lorsque l'information diagnostique essentielle ne peut être obtenue par l'imagerie sans rehaussement de contraste. De plus, la dose la plus faible permettant un rehaussement de contraste suffisant au diagnostic doit toujours être utilisée.

Les Résumés des Caractéristiques du Produit (RCP) des produits de contraste à base de gadolinium ont été actualisés en conséquence.

### Déclaration des effets indésirables

L'ANSM rappelle que les professionnels de santé doivent déclarer immédiatement tout effet indésirable suspecté d'être dû à un médicament dont ils ont connaissance directement au Centre Régional de Pharmacovigilance dont ils dépendent géographiquement ou via le portail de signalement des événements sanitaires indésirables du ministère chargé de la santé [www.signalement-sante.gouv.fr](http://www.signalement-sante.gouv.fr). Pour plus d'information, consulter la rubrique "Déclarer un effet indésirable" sur le site internet de l'ANSM : <http://ansm.sante.fr>

### Information médicale

Pour toute question ou demande d'information complémentaire concernant l'utilisation des produits de contraste à base de gadolinium, vous pouvez contacter les laboratoires suivants (voir tableau ci-dessous) :

Titulaires AMMs	Contact	Adresses sites internet	Téléphone	Adresse Postale
BAYER HEALTHCARE	Azzedine Boudjadja Directeur Affaires Médicales	<a href="http://www.bayer.fr/">www.bayer.fr/</a> <a href="mailto:infomed.france@bayer.com">infomed.france@bayer.com</a>	N° vert: +33-(0)800 87 54 54	220 Avenue de la Recherche 59120 Loos
Bracco Imaging France	<a href="mailto:Services.ProfessionalEurope@bracco.com">Services.ProfessionalEurope@bracco.com</a>	<a href="mailto:Services.ProfessionalEurope@bracco.com">Services.ProfessionalEurope@bracco.com</a>	00 800 467 433 77	7, place Copernic 91080 Courcouronnes
GE Healthcare	Marie-Agnès Oliva Directeur Affaires Médicales / Responsable Pharmacovigilance	<a href="mailto:InfoMedFrance@ge.com">InfoMedFrance@ge.com</a> <a href="mailto:PharmacovigilanceFrance@ge.com">PharmacovigilanceFrance@ge.com</a>	06 65 87 32 15	24, avenue de l'Europe CS 20529 78 457 Vélizy Villacoublay
GUERBET	Luc Denicourt Responsable Affaires Médicales et Pharmacovigilance	<a href="http://www.guerbet.fr">www.guerbet.fr</a>	01.45.91.50.00	15 rue des Vanesses 93240 Villepinte