

**Information destinée aux professionnels de santé
et autres partenaires**

**LA FIBROSE SYSTEMIQUE NEPHROGENIQUE :
UNE MALADIE RARE ET INVALIDANTE SUSCEPTIBLE D'AVOIR UN
LIEN AVEC LES CHELATES DE GADOLINIUM**

Villepinte, le 12 août 2009

Toute information significative (ex. publication de résultats d'une nouvelle étude, résultat de l'investigation d'un cas de pharmacovigilance) peut donner lieu à l'émission d'une nouvelle version de ce document.

Qu'est-ce que la fibrose systémique néphrogénique (FSN) ?

La FSN, initialement identifiée en 1997 chez 15 patients dialysés, a été décrite en 2000 (1). Cette maladie rare et hautement invalidante se caractérise par un épaissement cutané étendu avec induration, associé à des papules plus ou moins érythémateuses qui confluent en plaques érythémateuses à brunâtres avec un aspect de "peau d'orange". Des nodules sont parfois décrits. Les patients peuvent développer des contractures articulaires qui les confinent progressivement au fauteuil roulant. Ils souffrent fréquemment de prurit, de causalgie et de douleurs aiguës (2). Les parties du corps les plus fréquemment atteintes sont les extrémités distales (avec une distribution allant des chevilles jusqu'à la partie médiane de la cuisse et des poignets jusqu'à la partie médiane du bras), puis le tronc. Les lésions sont classiquement symétriques. Il est intéressant de noter que le visage et le cou sont presque toujours épargnés (3). La FSN survient toujours chez des patients souffrant d'insuffisance rénale chronique (IRC) sévère ou terminale (débit de filtration glomérulaire estimé ≤ 30 ml/mn/1,73 m²) (1-3), et majoritairement chez ceux dont l'état nécessite un traitement par dialyse (2).

La FSN peut concerner tous les groupes d'âge, et ne semble pas avoir de prédilection particulière pour une zone géographique, une race ou un sexe.

Il n'existe, à ce jour, aucun traitement reconnu pour la FSN. Il a été suggéré qu'une amélioration de la fonction rénale pourrait ralentir l'évolution de la maladie et, dans certains cas, en inverser le cours (2).

Le mécanisme de cette affection hautement invalidante reste inconnu. Les données de la littérature suggèrent une étiologie multifactorielle (4).

A ce jour, un lien entre divers facteurs et la survenue de FSN a été proposé :

(Tableau 1) :

Tableau 1
Facteurs associés à la FSN reconnus ou potentiels

- Insuffisance rénale sévère ou terminale (1-3)
- Dose cumulée de chélate de gadolinium élevée (5)
- Dose élevée d'érythropoïétine (5,6)
- Niveaux élevés de phosphates sériques (5)
- Niveaux élevés de calcium sérique (5)
- Présence concomitante d'un événement pro-inflammatoire (chirurgie, infection, événement vasculaire) (7)
- Interaction avec le métabolisme du fer (4)
- Acidose métabolique (8) (débattu : 7,9)
- Antécédent d'hypothyroïdie (10)

En 2006, deux équipes européennes ont, de manière indépendante, suggéré l'existence d'un lien entre l'administration de chélates de gadolinium utilisés comme agents de contraste pour l'imagerie par résonance magnétique (IRM) et la survenue d'une FSN chez des patients insuffisants rénaux (8,9). De nombreuses analyses rétrospectives ont rapidement suivi, confirmant ce lien temporel (7,11-13).

Le délai d'apparition des symptômes varie de quelques jours à quelques années après l'exposition au chélate de gadolinium. La majorité des cas publiés sont apparus dans un délai de 3 mois (2).

Le lien entre les produits de contraste à base de gadolinium et la FSN est considéré comme probable (8,9,14,15,16). Il est essentiel que les radiologues et les spécialistes suivant des patients insuffisants rénaux chroniques de stades 4 et 5 soient informés de cet effet indésirable potentiel des chélates de gadolinium.

Position actuelle des Autorités de Santé Européennes

En février 2007, le groupe de travail européen de pharmacovigilance (European Pharmacovigilance Working Party – PhVWP) de l'Agence Européenne du Médicament (EMA) a d'abord recommandé aux titulaires d'autorisations de mise sur le marché d'ajouter dans la rubrique 4.4 du Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) des mises en garde à propos de la possibilité de survenue d'une FSN avec des chélates de gadolinium. Guerbet s'est immédiatement conformé à cette demande.

Aucun autre changement n'a été demandé par le PhVWP depuis cette date en ce qui concerne le RCP du gadotérate de méglumine (Dotarem®).

Le 26 juin 2007, la Commission des Médicaments Humains, en collaboration avec le PhVWP, a émis un rapport public d'évaluation déclarant que l'étude des données disponibles mises à jour suggérait que le risque de FSN chez les patients atteints d'insuffisance rénale avancée n'était pas le même pour tous les chélates de gadolinium.

Ce rapport indique que « *les preuves actuelles suggèrent que le risque de déclencher une FSN est lié aux propriétés physico-chimiques des produits de contraste à base de gadolinium qui affectent l'importance de la libération de Gd^{3+} libre du complexe chélaté, et à leurs propriétés pharmaco-cinétiques qui influencent la durée pendant laquelle le produit de contraste reste dans le corps* ».

Il existe deux catégories de chélates de gadolinium généralement reconnues : les molécules macrocycliques où le Gd^{3+} est emprisonné dans la cage pré-organisée du ligand (15), et les molécules linéaires à chaîne ouverte (15). Les chélates de gadolinium se différencient par leurs constantes de stabilité thermodynamique et de stabilité cinétique. De manière générale, des études in vitro ont suggéré que les molécules macrocycliques sont plus stables que les molécules linéaires (17-21).

De plus, le PhvWP recommande que le gadodiamide (Omniscan®) et le gadopentate de méglumine (Magnevist®) soient contre-indiqués chez les patients avec une insuffisance rénale sévère. Chez les patients avec une insuffisance rénale modérée (ie, DFG ou eDFG 30-59 ml/min/1.73m²) ou les nouveaux-nés et les enfants jusqu'à un an, Omniscan® doit être utilisé avec précaution.

Données de Pharmacovigilance Guerbet

Guerbet commercialise le gadotérate de méglumine (Dotarem®), un chélate de gadolinium macrocyclique, ionique, associé à une stabilité thermodynamique et cinétique élevée (15-19).

En matière de FSN, Guerbet a enregistré à ce jour dix cas médicalement confirmés de patients ayant reçu Dotarem® et ayant développé une FSN ultérieurement (tableau 2):

- un cas actuellement en cours d'investigation,
- neuf cas "mixtes" (cas pour lesquels le patient a reçu Dotarem® et au moins un autre chélate de gadolinium). Sur la base des informations disponibles, l'imputabilité à Dotarem® est considérée comme douteuse pour plusieurs raisons telles que le manque de certaines informations de l'histoire médicale du patient, l'injection de chélates de gadolinium linéaires, la chronologie des injections, d'autres facteurs de causalité potentiels tels qu'un événement pro-inflammatoire. Dans ces cas, aucune donnée ne suggère que Dotarem® ait été le facteur essentiel de la survenue de la pathologie.

Par ailleurs Guerbet a enregistré le cas d'un patient ayant développé une FSN après injection de chélates de gadolinium linéaires, et chez qui la maladie s'est aggravée après injection de Dotarem® (tableau 3).

Sur la base des informations disponibles, l'imputabilité à Dotarem® est considérée comme douteuse pour plusieurs raisons telles que l'absence d'information sur la fonction rénale et son évolution au cours du temps, sur la chronologie des événements, sur l'existence d'autres facteurs de causalité potentiels tels qu'un événement pro-inflammatoire.

Tableau 2
Cas pour lesquels la survenue de la FSN pourrait être associée
à une administration de Dotarem®

#	Date du rapport	Survenue De la FSN	Produits associés	Pays
1	2007	2000	Omniscan® or Prohance® (2000), Dotarem® (2000, 2001, 2002)	Suisse
2	2008	2002	Dotarem® (2000), Omniscan® (2002)	Suisse
3	2007	2002	Omniscan® (1997, 2000, 2002), Dotarem® (2002) Omniscan® (2003, 2004, 2005)	Suisse
4	2007	2003	Dotarem® (1999), Omniscan® (2003)	Suisse
5	2008	2004	Omniscan® (2000, 2004), Dotarem® (2002)	Suisse
6	2007	2004	Omniscan® (2003, 2004, 2006), Dotarem® (2003, 2004), Magnevist® (2004, 2005)	France
7	2007	2005	Magnevist® (1999, 2000?), Gadovist® (2000, 2005), Dotarem® (2004, 2005)	Suisse
8	2008	2006	Dotarem® (2003), Omniscan® (2006)	Autriche
9	2009	2006	Chélate de Gadolinium inconnu (1997), Dotarem® (2006)	Danemark
10	2009	2004	Omniscan® (1998), Magnevist® (2002), Dotarem® (2003, 2004)	Autriche

* Les effets indésirables sont gérés en accord avec les standards réglementaires de rapports de Pharmacovigilance, en particulier le Volume 9A des Règles de Gouvernance des Médicaments dans l'Union Européenne – Directives de Pharmacovigilance pour les médicaments à usage humain – Version de Septembre 2008. Les échelles d'évaluation de la causalité utilisées par le Service International de Pharmacovigilance de Guerbet s'appuient sur la méthode française d'imputation applicable en corrélation avec l'imputation internationale (la dénomination « douteux » étant cohérente entre les deux méthodes).

Tableau 3

Cas pour lesquels l'aggravation de la FSN pourrait être associée à une administration de Dotarem®

#	Date du rapport	Survenue De la FSN	Produits associés	Pays
1	2008	1999	Magnevist® (1998), Omniscan® (1999), Dotarem® (2003, 2004)	Autriche

Tous les patients présentaient une insuffisance rénale. Chez neuf patients, la FSN a été confirmée par biopsie cutanée ; un cas n'a pas été biopsié; dans un autre cas, les résultats de la biopsie sont douteux. La date d'apparition de la FSN n'est pas toujours clairement établie par le notificateur.

L'engagement de Guerbet

Guerbet contribue de manière significative à l'amélioration du diagnostic des pathologies majeures (maladies cardiovasculaires, cancer, maladies inflammatoires et neuro-dégénératives).

Nous nous engageons à fournir aux radiologues et aux cardiologues une gamme complète de produits de contraste innovants et efficaces leur permettant de remplir leur mission dans les meilleures conditions pour les patients.

Guerbet a mis en œuvre un programme de recherche en collaboration avec des centres universitaires reconnus, afin de mieux comprendre les mécanismes de la FSN et d'étudier de façon approfondie le rôle des propriétés physico-chimiques des chélates de gadolinium dans sa pathogenèse. Ce programme de recherche comprend une analyse clinique prospective de la tolérance de Dotarem®.

L'un des principes fondamentaux de Guerbet est de collaborer pleinement avec les Autorités de Santé sur toutes les questions de Pharmacovigilance, en toute transparence et en agissant constamment dans l'intérêt du patient. Ceci est particulièrement vrai dans le cas de la FSN, et le restera.

Informations complémentaires sur la FSN et les chélates de gadolinium

Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA)

<http://www.mhra.gov.uk>

European Society of Urogenital Radiology (ESUR)

http://www.esur.org/Nephrogenic_Fibrosis.39.0.html

International Center for Nephrogenic Fibrosing Dermopathy Research (ICNFDR) (Yale University)

<http://www.icnfd.org>

Références bibliographiques

1. Cowper SE, Robin HS, Steinberg SM, Su LD, Gupta S, LeBoit PE. Scleromyxoedema-like cutaneous diseases in renal-dialysis patients. *Lancet* 2000; 356: 1000-1001
2. Cowper SE, Kuo PH, Bucala R. Nephrogenic systemic fibrosis and gadolinium exposure: association and lessons for idiopathic fibrosing disorders. *Arthritis Rheum* 2007; 56: 3173-3175
3. Galan A, Cowper SE, Bucala R. Nephrogenic systemic fibrosis (nephrogenic fibrosing dermopathy). *Curr Opin Rheumatol* 2006; 18: 614-617
4. Swaminathan S, Shah SV. New insights into nephrogenic systemic fibrosis. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18: 2636-2643
5. Marckmann P, Skov L, Rossen K, Heaf JG, Thomsen HS. Case-control study of gadodiamide-related nephrogenic systemic fibrosis. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22: 3174-3178
6. Swaminathan S, Ahmed I, McCarthy JT, Albright RC, Pittelkow MR, Caplice NM, Griffin MD, Leung N. Nephrogenic fibrosing dermopathy and high-dose erythropoietin therapy. *Ann Intern Med* 2006; 145: 234235
7. Sadowski EA, Bennett LK, Chan MR, Wentland AL, Garrett AL, Garrett RW, Djamali A. Nephrogenic systemic fibrosis: risk factors and incidence estimation. *Radiology* 2007; 243: 148-157
8. Grobner T. Gadolinium: a specific trigger for the development of nephrogenic fibrosing dermopathy and nephrogenic systemic fibrosis ? *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21: 1104-1108
9. Marckmann P, Skov L, Rossen K, Dupont A, Damholt MB, Heaf JG, Thomsen HS. Nephrogenic systemic fibrosis: suspected causative role of gadodiamide used for contrast-enhanced magnetic resonance imaging. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 2359-2362
10. Kallen AJ, Jung MA, Cheng S, Hess T, Turabelidze G, Abramova L, Arduino M, Guarner J, Pollack B, Saab G, Patel PR. Gadolinium-containing magnetic resonance imaging contrast and nephrogenic systemic fibrosis: a case-control study. *Am J Kidney Dis* 2008; 51: 966-975

11. Broome DR, Girguis MS, Baron PW, Cottrell AC, Kjellin I, Kirk GA. Gadodiamide-associated nephrogenic systemic fibrosis: why radiologists should be concerned. *Am J Roentgenol* 2007; 188: 586-592
12. Collidge TA, Thomson PC, Mark PB, Traynor JP, Jardine AG, Morris STW, Simpson K, Roditi GH. Gadolinium-enhanced MR imaging and nephrogenic systemic fibrosis: retrospective study of a renal replacement therapy cohort. *Radiology* 2007; 245: 168-175
13. Khurana A, Runge VM, Narayanan M, Greene Jr JF, Nickel AE. Nephrogenic systemic fibrosis. A review of 6 cases temporally related to gadodiamide injection (Omniscan). *Invest Radiol* 2007; 42: 139-145
14. Abraham JL, Thakral C. Tissue distribution and kinetics of gadolinium and nephrogenic systemic fibrosis. *Eur J Radiol* 2008; 66 : 200-207
15. Morcos SK. Extracellular gadolinium contrast agents: differences in stability. *Eur J Radiol* 2008 ; 66 : 175-179
16. Perazella MA., Rodby RA. Gadolinium use in patients with kidney disease: a cause for concern. *Sem Dialysis* 2007 ; vol 20, No 3 (May-June) : 179-185.
17. Wedeking P, Kumar K, Tweedle MF. Dissociation of gadolinium chelates in mice: relationship to chemical characteristics. *Magn Reson Im* 1992; 10: 641-648
18. Caravan P, Ellison JJ, McMurry TJ, Lauffer RB. Gadolinium (III) chelates as MRI contrast agents : structure, dynamics, and applications. *Chem Rev* 1999 ; 99 : 2293-2352
19. Laurent S, Vander Elst L, Copoix F, Muller RN. Stability of MRI paramagnetic contrast media. A proton relaxometric protocol for transmetallation assessment. *Invest Radiol* 2001; 36: 115-122
20. Laurent S, Vander Elst L, Muller RN. Comparative study of the physicochemical properties of six clinical low molecular weight gadolinium contrast agents. *Contrast Med Mol Imaging* 2006; 1: 128-137
21. Frenzel T. Stability of gadolinium-based contrast agents in human serum. *Proc. 20th Annual Meeting of the European Society of Radiology. Eur. Radiol.* 2008; 18 (suppl. 1): B-095.

P 0844 – Octobre 2008