



Lettre aux professionnels de santé

Août 2018

Solutions pour perfusion à base d'hydroxyéthylamidon (HEA) ▼: nouvelles mesures visant à renforcer les restrictions existantes en raison d'un risque accru d'atteinte rénale et de mortalité chez les patients présentant un état critique ou un sepsis.

Information destinée aux anesthésistes-réanimateurs, aux services de pharmacies, aux services d'urgences.

Madame, Monsieur, Chère Conscœur, 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 titulaires des spécialités contenant de l'hydroxyéthylamidon (HEA) souhaitent vous informer de nouvelles mesures visant à renforcer les restrictions existantes de leurs spécialités.

Résumé

- Malgré les restrictions mises en place en 2013, les études d'utilisation (DUS, Drug Utilisation Studies) ont montré que les solutions pour perfusion à base d'HEA sont toujours utilisées chez des patients présentant des contre-indications, telles qu'un sepsis, une insuffisance rénale ou chez les patients de réanimation. Cette utilisation, contre-indiquée, est associée à un risque d'effets indésirables graves et à une augmentation de la mortalité.
- Par ailleurs, les restrictions d'indication ne sont pas non plus pleinement respectées.
- Les solutions pour perfusion à base d'HEA seront soumises à un programme d'accès contrôlé, mis en œuvre par les titulaires des AMM. Seuls les hôpitaux ou centres agréés pourront obtenir ces médicaments. L'agrément imposera que les professionnels de santé prescrivant ou administrant ces médicaments aient suivi une formation obligatoire afin de garantir une utilisation sûre et efficace.
- Les solutions pour perfusion à base d'HEA doivent uniquement être utilisées dans le traitement de l'hypovolémie due à des pertes sanguines aiguës lorsque l'utilisation des cristalloïdes seuls est jugée insuffisante. Ils ne doivent pas être utilisés chez les patients présentant un sepsis, une insuffisance rénale ou chez les patients de réanimation.
- Contre-indications :
 - Sepsis
 - Patients de réanimation (admis en unités de soins intensifs)
 - Insuffisance rénale ou thérapie d'épuration extra-rénale
 - Déshydratation
 - Patients brûlés
 - Hémorragie intracrânienne ou cérébrale
 - Surcharge hydrique, y compris œdème pulmonaire
 - Coagulopathie sévère
 - Insuffisance hépatique sévère

La liste complète peut être consultée dans les documents d'information du produit.

Informations complémentaires

Une augmentation du risque d'atteinte rénale et de mortalité chez les patients présentant un sepsis ou chez les patients de réanimation et ayant reçu des solutions pour perfusion à base d'hydroxyéthylamidon (HEA) dans des études cliniques randomisées de grande taille a conduit à une réévaluation de la sécurité de ces produits, qui s'est achevée en octobre 2013.

L'évaluation de 2013 a limité l'utilisation des solutions pour perfusion à base d'HEA au seul traitement de l'hypovolémie due à des pertes sanguines aiguës lorsque l'utilisation de cristalloïdes seuls est jugée insuffisante. Par ailleurs, de nouvelles contre-indications ont été appliquées aux patients présentant un sepsis, une insuffisance rénale, aux patients de réanimation et les informations du produit ont été mises à jour, en incluant de nouvelles contre-indications et mises en garde. Il a également été demandé aux titulaires des AMM de réaliser des études afin de générer des données supplémentaires pour confirmer le rapport bénéfice/risque au sein des populations autorisées et de mener des études observationnelles afin de démontrer que les nouvelles restrictions étaient respectées dans la pratique clinique.

En octobre 2017, l'EMA a lancé une nouvelle évaluation du rapport bénéfice/risque des solutions pour perfusion à base d'HEA suite aux résultats de deux de ces études observationnelles (études d'utilisation – DUS). Ces données ont soulevé des inquiétudes quant au respect des principales restrictions dans la pratique clinique et quant à l'utilisation du produit chez des populations présentant des contre-indications, dans la mesure où environ 9 % des patients traités par des solutions pour perfusion à base d'HEA étaient des patients de réanimation, environ 5 % à 8 % des patients présentaient une insuffisance rénale et environ 3 % à 4 % des patients présentaient un sepsis.

De nouvelles mesures vont être instaurées pour renforcer l'observance des conditions d'utilisation dans la pratique clinique. Ces mesures incluront une restriction de l'approvisionnement en solutions pour perfusion à base d'HEA aux seuls hôpitaux/centres où les professionnels de santé devant les prescrire ou les administrer auront suivi une formation obligatoire sur les conditions d'utilisation appropriées (programme d'accès contrôlé), ainsi qu'un affichage plus visible des mises en garde sur le conditionnement de ces solutions.

Les médecins ne doivent pas utiliser les solutions pour perfusion à base d'HEA dans des conditions autres que celles stipulées dans l'AMM, qui sont détaillées dans le résumé des caractéristiques du produit (RCP), car cela pourrait provoquer des effets indésirables graves chez leurs patients.

Outre les rappels ci-dessus, merci de noter que les solutions pour perfusion à base d'HEA doivent être utilisées à la dose efficace la plus faible (< 30 ml/kg) et pendant la durée la plus courte possible (< 24 heures). Le traitement doit être guidé par une surveillance hémodynamique continue de manière à arrêter la perfusion dès que les objectifs hémodynamiques appropriés ont été atteints.

Déclaration des effets indésirables

Déclarez immédiatement tout effet indésirable suspecté d'être dû à un médicament auprès de votre Centre Régional de Pharmacovigilance ou sur www.signalement-sante.gouv.fr.

Pour plus d'information sur les médicaments, consultez ansm.sante.fr ou base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr.



▼ Ces médicaments font l'objet d'une surveillance renforcée qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité.

Information médicale

Pour toute question ou demande d'information complémentaire concernant l'utilisation des spécialités à base d'HEA, vous pouvez contacter les laboratoires titulaires AMM des différentes spécialités concernées (voir liste ci-après).

Veillez agréer, Madame, Monsieur, Chère Consœur, Cher Confrère, l'expression de notre considération distinguée.

Liste des spécialités à base d'hydroxyéthylamidon commercialisées en France en juillet 2018 et concernées par cette information

Spécialités	Titulaires d'AMM
ISOVOL 6 %, solution pour perfusion	B. Braun Melsungen 26 rue Armengaud 92210 Saint-Cloud Tél:01.41.10.53.75
RESTORVOL 6 %, solution pour perfusion	B. Braun Melsungen 26 rue Armengaud 92210 Saint-Cloud Tél: 01.41.10.53.75
VOLUVEN, solution pour perfusion	Fresenius Kabi France 5 Place du Marivel 92316 Sèvres Cedex Tél.: 01.41.14.26.00

Les informations complémentaires sont accessibles sur le site de l'ANSM à l'aide du lien suivant : <http://ansm.sante.fr>

Accueil > S'informer > Points d'inform... > Solutions pour perfusion à base d'hydroxyéthylamidon (HEA) ▼ : maintien des AMM sous réserve du strict respect des conditions d'utilisation - Point d'Information

Solutions pour perfusion à base d'hydroxyéthylamidon (HEA) ▼ : maintien des AMM sous réserve du strict respect des conditions d'utilisation - Point d'Information

21/08/2018



La Commission européenne a décidé de mettre en place, en juillet 2018, de nouvelles mesures visant à renforcer le bon usage des HEA, notamment au regard du risque d'atteinte rénale ou de surmortalité chez les patients présentant un sepsis ou un état critique.

Éléments de contexte

En 2012, une réévaluation européenne (arbitrage) des solutions pour perfusion d'hydroxyéthylamidon (HEA) a été initiée suite à la publication d'études cliniques et épidémiologiques[1] comparant la sécurité des différents produits de remplissage utilisés pour traiter les hypovolémies, et ayant montré un taux plus élevé d'atteintes rénales et de mortalité chez les patients traités par des HEA (classe des colloïdes) versus les produits de la classe des cristalloïdes (Chlorure de sodium, Ringer...) dans des situations de sepsis ou d'état critique. Ces études incluaient cependant des groupes hétérogènes de produits et de patients, et comportaient des biais méthodologiques ; de plus, une étude française[11] ne mettait quant à elle en évidence aucune différence entre les différents produits.

Dans ce contexte, par mesure de précaution, la Commission européenne a décidé de restreindre l'indication des HEA aux situations pour lesquelles les cristalloïdes seuls ne sont pas jugés suffisamment efficaces mais aussi de limiter la durée du traitement à 24 heures sans dépasser 30 ml/kg/jour. Des contre-indications et mises en garde supplémentaires ont d'autre part été mises en exergue, notamment en cas d'état critique, de sepsis et d'insuffisance rénale.

La Commission a également demandé la mise en place d'études comparant les données de sécurité et d'efficacité à long terme des HEA par rapport aux cristalloïdes chez des patients nécessitant un remplissage vasculaire dans des situations de chirurgie et de traumatisme, et des études observationnelles d'utilisation visant à contrôler le respect des nouvelles conditions de l'autorisation de mise sur le marché (AMM).

Bilan des mesures mises en place en 2017 et renforcement de la surveillance

Malgré ces restrictions mises en place en 2013, les études d'utilisation ont montré en 2017 que les solutions pour perfusion à base d'HEA étaient toujours utilisées chez certains patients présentant des contre-indications, telles qu'un sepsis, une insuffisance rénale ou chez les patients de réanimation. Sur la base de ces données, la Suède a déclenché un nouvel arbitrage européen et proposé de suspendre les AMM des HEA.

Plusieurs pays européens ont estimé que la balance bénéfique/risque des HEA ne pouvait être évaluée à partir de données observationnelles d'utilisation, en l'absence des résultats des études cliniques demandées en 2013 et actuellement en cours.

En juillet 2018 la Commission européenne a décidé de maintenir les AMM des HEA et de mettre en place de nouvelles mesures de réduction des risques, dont la mesure phare est le programme d'accès contrôlé aux HEA, qui sera mis en place par les titulaires d'AMM d'ici 9 mois.

Une lettre d'information est adressée à l'ensemble des professionnels de santé concernés afin de leur présenter ces nouvelles mesures de réduction des risques et de rappeler le bon usage des HEA.

L'ANSM insiste sur l'importance du strict respect des conditions de l'AMM, garante de la sécurité des patients et de la pérennité de l'accès à ces médicaments.

Lire aussi

- Solutions pour perfusion à base d'hydroxyéthylamidon (HEA) ▼ : nouvelles mesures visant à renforcer les restrictions existantes en raison d'un risque accru d'atteinte rénale et de mortalité chez les patients présentant un état critique ou un sepsis.- Lettre aux professionnels de santé

[I] VISEP (Brunkhorst, 2008) ; 6S (Perner, 2012) ; CHEST (Myburgh, 2012)

[II] CRISTAL (Annane, 2012)