

25 mai 2007

**LETTRE D'INFORMATION DESTINEE AUX PROFESSIONNELS DE SANTE
CONCERNANT L'ASSOCIATION CYSTEAMINE (CYSTAGON) ET SYNDROME DE
TYPE EHLERS-DANLOS**

Cher confrère,

Résumé

Orphan Europe, en accord avec l'Agence Européenne du Médicament (EMA) et l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSAPS), souhaite vous informer de données supplémentaires de sécurité concernant le syndrome de type Ehlers-Danlos survenu chez des patients traités par CYSTAGON® à des doses supérieures aux doses recommandées. Récemment, 3 nouvelles observations de syndrome de type Ehlers-Danlos ont été notifiées. Les caractéristiques de ces observations sont identiques à celles précédemment rapportées. De plus, de nouvelles informations sur les résultats de biopsies ont été reçues. Ces biopsies ont révélé des anomalies du collagène ainsi que des lésions de type angioendothéliomatose. Sur la base de ces informations, les sections 4.2, 4.4 et 4.8 du Résumé des Caractéristiques du Produit européen ont récemment été modifiées.

Information supplémentaire concernant la sécurité d'emploi

Le 22 décembre 2004, nous informions les médecins prescripteurs et les pharmaciens de 3 observations décrivant la survenue de lésions cutanées ecchymotiques localisées sur les coudes de 3 enfants irlandais, non apparentés, âgés de 5, 8 et 10 ans, traités par CYSTAGON®; l'un d'entre eux est décédé en novembre 2004 (avec, à l'IRM, des aspects d'ischémie cérébrale aiguë et de vasculopathie).

Depuis cette date, nous avons été informés de 3 observations identiques, confirmées par un professionnel de santé, survenues en Italie, au Danemark et aux Pays-Bas. Chez les patients ayant eu une biopsie cutanée, l'examen histologique a mis en évidence des anomalies du collagène et des fibres d'élastine, ainsi que des lésions de type angioendothéliomatose.

Les caractéristiques de ces lésions sont identiques à celles observées dans les maladies du tissu conjonctif de type Ehlers-Danlos. La cystéamine a une structure chimique proche de la D-pénicillamine, connue pour interférer potentiellement avec la réticulation de fibres de collagène. Ces modifications ont été décrites au cours des lésions cutanées de type Ehlers-Danlos. Ainsi, une suspicion de mécanisme d'action identique sur le collagène a été évoquée pour la cystéamine.

Les patients atteints étaient traités avec des doses de CYSTAGON[®] supérieures à la dose recommandée (exprimée en mg/kg/jour) pour les enfants âgés de moins de 12 ans. Une réduction de la dose, chez 2 des enfants susmentionnés, a entraîné une régression des lésions cutanées des coudes. Des préoccupations supplémentaires quant à de potentielles lésions osseuses et vasculaires ont été soulevées car des lésions osseuses avancées pourraient ne pas régresser. Pour cette raison, il est recommandé de surveiller régulièrement la peau et d'envisager des explorations radiologiques osseuses si nécessaire.

Information supplémentaire sur les recommandations aux professionnels de santé

En conséquence, considérant la gravité de ces données de sécurité et leurs conséquences sur la dose et la durée d'un traitement par CYSTAGON[®], les recommandations suivantes ont été incluses dans le Résumé des Caractéristiques du Produit :

- « *Chez les enfants jusqu'à l'âge de 12 ans*, la dose de CYSTAGON[®] doit être établie en fonction de la surface corporelle (g/m²/jour). La dose recommandée est de 1,30 g/m²/jour, exprimée en base libre, répartie en quatre prises »

- « L'utilisation de doses supérieures à 1.95 g/m²/jour n'est pas recommandée. »

- « Quelques cas de syndrome de type Ehlers-Danlos au niveau des coudes ont été rapportés chez des enfants recevant un traitement chronique avec de fortes doses de différentes formulations de cystéamine (chlorhydrate de cystéamine ou cystamine ou bitartrate de cystéamine) le plus souvent supérieures à la dose maximale de 1.95 g/m²/jour. Dans certains cas, ces lésions cutanées étaient associées à des stries de la peau et à des lésions osseuses mises en évidence lors d'un examen radiologique. Il est donc recommandé de surveiller régulièrement la peau et d'envisager des radiographies osseuses le cas échéant. L'auto-examen de la peau par le patient ou ses parents doit également être conseillé. Si des lésions cutanées similaires ou des anomalies osseuses apparaissent, il est recommandé de diminuer la dose de CYSTAGON[®]. »

En plus de ces modifications du Résumé des Caractéristiques du Produit, Orphan Europe a accepté de surveiller ce syndrome de type Ehlers-Danlos et de soumettre aux autorités européennes un rapport annuel actualisé de sécurité sur ce sujet. Toute information supplémentaire en rapport avec ce sujet vous sera communiquée en temps utile.

Malgré la détection de ce nouveau signal de sécurité, le rapport bénéfice/risque de CYSTAGON[®] demeure favorable dans le traitement de la cystinose néphropathique.

Appel à notification

Nous vous rappelons que tout effet indésirable grave ou inattendu doit être signalé au Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) dont vous dépendez (coordonnées sur le site internet de l'AFSSAPS www.afssaps.sante.fr et dans le cahier complémentaire du dictionnaire Vidal).

Pour toute question ou information complémentaire, nous vous prions de contacter le service de pharmacovigilance des laboratoires ORPHAN EUROPE

Tel.: 01 47 73 64 58 ;

Fax: 01 49 00 18 00 ;

E-mail: pharmacovigilance@orphan-europe.com

Vous trouverez ci-joint le texte complet du nouveau Résumé des Caractéristiques du Produit, approuvé par les autorités européennes.

Nous vous prions de croire, Cher confrère, en l'expression de nos sincères salutations.

Dr Jean-Paul DUTERTRE

Responsable Pharmacovigilance et Information Médicale

jpdutertre@orphan-europe.com