

Information importante de Pharmacovigilance :
Données actualisées sur TYSABRI (natalizumab) et le risque de
leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP)

Résumé

Au 20 janvier 2010, 31 cas de leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP) ont été rapportés dans le monde parmi les 66 000 patients traités par TYSABRI (natalizumab) pour une sclérose en plaques (SEP).

Il apparaît que le risque de développer une LEMP augmente avec la durée du traitement. Sur les 31 cas confirmés et signalés à ce jour, 23 sont survenus chez des patients traités par TYSABRI pendant 2 ans ou plus soit un taux de notification d'environ 1 cas pour 1000 patients traités pendant 2 ans ou plus. Le risque de développer une LEMP au-delà de 3 ans de traitement par TYSABRI n'est pas établi à ce jour.

Ces cas soulignent l'importance pour les professionnels de Santé :

- d'informer les patients du risque de LEMP au moment de l'instauration et après deux ans de traitement¹
- de reconsidérer soigneusement le rapport bénéfice-risque du traitement après 2 ans, et d'en discuter avec le patient
- de faire pratiquer un examen par imagerie par résonance magnétique (IRM) dans les 3 mois précédant l'instauration du traitement par TYSABRI et annuellement après le début du traitement
- de faire preuve d'une vigilance clinique continue tout au long du traitement
- de suspendre le traitement par TYSABRI dès qu'une LEMP est suspectée et d'effectuer une évaluation adaptée comprenant un examen d'imagerie par résonance magnétique (IRM) et une ponction lombaire
- de suivre si possible les patients dans le cadre de registres nationaux ou d'études post commercialisation. En France, à la demande de l'Afssaps, l'étude Tyseumus a été mise en place afin de recueillir des données sur la sécurité d'emploi, l'efficacité et les conditions d'utilisation en situation réelle de prescription de TYSABRI.

¹Des formulaires destinés à l'information des patients au moment de l'instauration du traitement et après deux ans de traitement seront disponibles en avril 2010.

Informations complémentaires

La leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP) est une maladie démyélinisante du système nerveux central, rare et évolutive, qui entraîne généralement le décès ou un handicap sévère. La LEMP est liée à la réactivation du virus JC, un polyomavirus présent sous forme latente chez la majorité des adultes sains. Le virus JC demeure généralement latent et ne provoque typiquement une LEMP que chez les patients immunodéprimés. Les facteurs qui conduisent à une réactivation du virus JC ne sont pas entièrement élucidés.

L'incidence de la LEMP augmente avec la durée du traitement par TYSABRI, en particulier après 2 ans. Dans les cas de LEMP signalés, les patients avaient reçu de 12 à 44 perfusions et la majorité d'entre eux avaient été traités pendant plus de deux ans.

Recommandations aux Professionnels de Santé

En cas d'apparition d'une LEMP le traitement par TYSABRI devra être arrêté définitivement.

TYSABRI doit être prescrit conformément au RCP.

Pendant toute la période de traitement, les patients doivent être surveillés à intervalles réguliers afin de détecter l'apparition ou l'aggravation de tout symptôme ou signe neurologique pouvant évoquer une LEMP (par exemple altération de la fonction cognitive, troubles visuels, hémiparésie, altération de l'état mental ou changement de comportement). En cas de suspicion de LEMP, le traitement devra être suspendu tant que le diagnostic de LEMP n'aura pas été exclu.

Le médecin devra déterminer si les symptômes révèlent des troubles neurologiques, et si c'est le cas, il devra établir si ces symptômes peuvent évoquer une LEMP. En cas de doute, des examens complémentaires, notamment une IRM, de préférence avec produit de contraste, et la recherche de l'ADN du virus JC dans le liquide céphalo-rachidien ainsi que des examens neurologiques répétés devront être envisagés.

Il convient également de conseiller aux patients d'informer leur conjoint et leur entourage de leur traitement et du risque de LEMP, car ces derniers pourraient remarquer des symptômes dont les patients ne sont pas conscients.

Chez les patients atteints de LEMP, des séances d'échange plasmatique/d'immunoabsorption (PLEX/IA) ont souvent été réalisées dans le but d'accélérer l'élimination de TYSABRI. L'impact des échanges plasmatiques sur la reprise de la migration lymphocytaires et leur utilité clinique ne sont pas connus.

Les échanges plasmatiques/immunoabsorption (PLEX/IA) peuvent accélérer, dans les jours ou semaines qui suivent, la survenue d'un syndrome inflammatoire de reconstitution immunitaire (IRIS). L'IRIS est probablement la conséquence d'une élimination virale par le système immunitaire, et peut conduire à une aggravation de l'état clinique des patients. Ceux-ci doivent être surveillés étroitement afin de dépister le plus tôt possible la survenue d'un IRIS et d'instaurer un traitement adapté de l'inflammation.

Un traitement par corticoïdes à forte dose peut être mis en place dès les premiers signes d'IRIS. Les patients présentant des signes ou symptômes évocateurs d'un IRIS doivent faire l'objet d'une surveillance clinique étroite, si nécessaire en soins intensifs. Un traitement prophylactique par corticoïdes n'est pas recommandé à l'heure actuelle, car il pourrait éventuellement empêcher l'élimination du virus JC des lésions de LEMP et donc compromettre l'amélioration clinique du patient.

Des informations complémentaires sur la prise en charge des patients traités par TYSABRI devraient être disponibles à partir de mai 2010 dans le document intitulé « Guide de prescription pour la prise en charge des patients présentant une sclérose en plaques et traités par TYSABRI ». La mise au point de l'Afssaps « utilisation de la spécialité TYSABRI dans le traitement de la sclérose en plaques », est également en cours d'actualisation.

Le contenu de ce courrier a été validé avec les Autorités de santé Européennes.

Situation en France

Depuis la mise sur le marché en avril 2007, environ 4500 patients-année ont été traités par TYSABRI. L'Afssaps a mis en place une pharmacovigilance renforcée comprenant un suivi national de pharmacovigilance, et une étude épidémiologique nationale : l'étude Tysedmus (étude de cohorte de suivi des patients traités par natalizumab en France à partir des informations issues de la base de données Edmus). Les objectifs de cette étude sont d'évaluer la sécurité d'emploi à moyen et long terme et l'efficacité de TYSABRI, ainsi que les conditions d'utilisation du produit en situation réelle de prescription.

Le premier rapport intermédiaire portant sur 2 années de surveillance confirme l'efficacité de TYSABRI dans la pratique clinique. Au 15 février 2010, 4 cas de LEMP ont été rapportés. Le suivi de l'évolution clinique de ces patients est en cours.

Déclaration des effets indésirables

Nous vous rappelons que tout effet indésirable grave ou inattendu doit être signalé au centre régional de pharmacovigilance dont vous dépendez (coordonnées disponibles sur le site internet de l'Afssaps : www.afssaps.fr ou dans le dictionnaire Vidal).