

Hématologues, Oncologues, Internistes et
Médecins exerçant dans les services hospitaliers
de dermatologie

Date

Sujet : Insuffisance cardiaque congestive et dysfonctionnement ventriculaire gauche chez les patients traités par Glivec

Novartis, en accord avec les autorités de santé européenne et l'Agence Française de sécurité sanitaire des Produits de Santé, tient à vous informer d'un article publié dans Nature Medicine concernant Glivec (imatinib)*, qui a été récemment repris par la presse médicale. Glivec est un agent anticancéreux, inhibiteur de la protéine-tyrosine kinase, autorisé dans l'Union Européenne depuis le 7 novembre 2001.

Dans cet article, les auteurs rapportent que 10 patients traités par l'imatinib ont développé une insuffisance cardiaque sévère et un dysfonctionnement ventriculaire gauche. La plupart d'entre eux présentaient des pathologies concomitantes incluant hypertension, diabète, pathologie coronarienne et avaient reçu d'autres traitements. Cette même publication rapporte que des souris traitées par l'imatinib ont développé des anomalies de la contraction ventriculaire gauche et que l'imatinib a également induit la mort cellulaire de cardiomyocytes *in vitro*. Selon les auteurs, le développement du dysfonctionnement cardiaque peut être lié à la mort des cardiomyocytes due au stress du réticulum endoplasmique, induit par l'inhibition de la protéine kinase Abl.

Suite à la publication de cet article, Novartis a évalué les données disponibles issues des études cliniques et des notifications spontanées. **La fréquence de l'insuffisance cardiaque dans les études cliniques reste en accord avec celle du résumé des caractéristiques du produit (RCP) actuel, dans lequel la rubrique 4.8 (effets indésirables) liste l'insuffisance cardiaque comme « peu fréquente » (c'est à dire avec une fréquence de survenue allant de : > ou égale à 1/1000 à < ou égale à 1/100 des patients traités).** La plupart des patients chez lesquels une insuffisance cardiaque a été rapportée présentaient des pathologies concomitantes ou des facteurs de risque incluant un âge avancé et des antécédents cardiologiques. Dans une étude internationale, randomisée de phase III menée chez 1106 patients nouvellement diagnostiqués LMC Ph+ (leucémie myéloïde chronique chromosome Philadelphie positive) en phase chronique, une insuffisance cardiaque et un dysfonctionnement ventriculaire gauche sévères ont été rapportés chez 0,7% des patients traités par Glivec et chez 0,9% des patients traités par IFN+Ara-C (interféron-alpha et cytosine-arabino-side).

L'examen de l'ensemble de ces données a conduit à l'ajout de la mise en garde suivante dans la rubrique 4.4 (mises en garde spéciales et précautions d'emploi) du RCP européen :

« Les patients présentant des pathologies cardiaques ou des facteurs de risque de survenue d'insuffisance cardiaque devront être étroitement surveillés, et tout patient présentant des signes ou des symptômes évocateurs d'une insuffisance cardiaque doit faire l'objet d'une évaluation et être traités ».

Nous vous rappelons que tout effet grave ou inattendu doit être notifié au CRPV dont vous dépendez (coordonnée disponible sur le site de l'AFSSAPS : <http://www.afssaps.sante.fr> et dans le cahier complémentaire du Vidal).

Françoise Robinet
Directeur Exécutif
Affaires Pharmaceutiques
Pharmacien Responsable

Dr Patrick Trunet
Directeur Exécutif
des Affaires Cliniques

Références:

- Cardiotoxicity of the cancer therapeutic agent imatinib mesylate. Kerkela R, Grazette L, Yacobi R et al. Nature Medicine 12, 908-916.
- Mentions légales