Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé

L'Afssaps souhaite informer les professionnels de santé des données du suivi national des cas de **leucoencéphalopathie multifocale progressive** (LEMP) chez des patients traités par **Tysabri®** (natalizumab) pour une **sclérose en plaques**. A ce jour, 20 cas ont été déclarés en France. L'Afssaps rappelle aux professionnels de santé que le risque de LEMP est plus élevé chez certains patients, cumulant les 3 facteurs de risque identifiés à ce jour (traitement antérieur par immunosuppresseur, présence d'anticorps anti-virus JC et durée de traitement supérieure à 2 ans). L'Afssaps recommande donc la plus grande prudence lors de l'initiation du traitement et lors de la décision de poursuite de traitement par Tysabri® au-delà de 2 ans.

Tysabri® (natalizumab) est un médicament indiqué dans le traitement des formes très actives de sclérose en plaques (SEP) rémittente-récurrente[1] . Ce médicament est autorisé dans tous les pays de l'Union Européenne et est commercialisé en France depuis avril 2007.

La LEMP est une pathologie infectieuse grave touchant le système nerveux central et pouvant être fatale ou entrainer un handicap sévère. C'est une infection opportuniste liée à la réactivation d'un virus, le virus JC.

Le profil des patients à risque de développer une LEMP au décours d'un traitement par Tysabri® reste difficile à déterminer. Les facteurs de risque de présenter une LEMP identifiés à ce jour sont peu nombreux et sont les suivants :

- Un traitement antérieur par immunosuppresseur, et ce, qu'elle que soit la durée du traitement par Tysabri®,
- La présence dans le sang d'anticorps anti-virus JC, le virus responsable de la LEMP. Un test de détection de ces anticorps est mis à la disposition des neurologues par les laboratoires BIOGEN,
- La durée du traitement par Tysabri®, avec un risque majoré au-delà de 24 mois de traitement.

Les patients présentant, de façon cumulée ces 3 facteurs de risque présentent le plus haut risque de survenue de LEMP.

Chez les patients traités par Tysabri® , le rapport bénéfice/risque individuel après 2 ans de traitement doit être réévalué en tenant compte de tous les facteurs de risque de survenue de LEMP. L'Afssaps recommande la plus grande prudence en cas de décision de poursuite du traitement chez ces patients.

Au 26 janvier 2012, **20 cas de leucoencéphalopathie multifocale progressive (ou LEMP), dont 4 fatals,** ont été rapportés chez environ 6000 patients traités par Tysabri® en France depuis la mise sur le marché.

Un traitement antérieur par un ou plusieurs immunosuppresseurs a été rapporté pour 8 (42%) des 20 patients ayant développé une LEMP.

Dans 80% des cas les patients étaient traités par Tysabri®depuis plus de 2 ans lorsque le diagnostic de LEMP a été porté et la durée moyenne de traitement par Tysabri® chez les patients français ayant présenté une LEMP était de 36 mois.

Parmi ces 20 patients, la proportion de patients présentant des anticorps anti-virus JC, avant le diagnostic de LEMP, n'est pas connue, le test de détection n'étant disponible que depuis mai 2011. Cependant, il faut noter que tous les patients ayant présenté une LEMP depuis la mise à disposition du test de détection étaient porteurs d'anticorps anti-virus JC.

Dans ce contexte l'Afssaps souhaite rappeler les éléments suivants :

- Les patients traités par Tysabri® doivent être informés des risques de LEMP associés au traitement par Tysabri®, avant de débuter le traitement et après 2 ans de traitement si le traitement est poursuivi au-delà de 2 ans,
- Un examen IRM doit être réalisé dans les 3 mois précédant l'instauration de Tysabri® et annuellement sous traitement,
- Les professionnels de santé doivent être particulièrement attentifs quant à l'apparition ou l'aggravation de symptômes évocateurs d'une LEMP, comme des troubles cognitifs, psychiatriques ou visuels.
- Les premiers symptômes de LEMP peuvent être difficiles à différencier d'une poussée de sclérose en plaques. Or le pronostic de la LEMP dépend de la précocité du diagnostic et de la rapidité de prise en charge.
- En cas de suspicion de LEMP : Le traitement par Tysabri® doit être immédiatement suspendu tant que le diagnostic de LEMP n'a pas été exclu. Ce traitement sera définitivement arrêté en cas de confirmation du diagnostic,
- Une IRM doit être réalisée et comparée à la dernière IRM disponible,
- Une ponction lombaire pour analyse du liquide céphalorachidien à la recherche du virus JC doit être réalisée.
- Chez les patients atteints de LEMP, des séances d'échange plasmatique ou d'immunoadsorption permettent d'accélérer l'élimination du natalizumab de la circulation sanguine afin de restaurer le plus rapidement possible l'immunité. Leur efficacité dans le traitement de la LEMP n'est cependant pas établie à ce jour. De façon quasi-constante, un syndrome inflammatoire de reconstitution immunitaire (IRIS) qui aggrave souvent de façon

importante l'état du patient atteint de LEMP, est observé dans un délai de quelques jours ou quelques semaines après l'arrêt du traitement par natalizumab et la réalisation des échanges plasmatiques, avant qu'une amélioration du patient ne puisse être observée.

Des informations complémentaires sur la prise en charge des patients traités par Tysabri® sont disponibles dans le document mis à disposition des professionnels de santé par les laboratoires Biogen intitulé : « guide de prescription pour la prise en charge des patients présentant une sclérose en plaques et traités par Tysabri® », et dans la mise au point de l'Afssaps « Utilisation de la spécialité Tysabri® dans le traitement de la sclérose en plaques », disponible sur le site Internet de l'Afssaps.

Nous vous rappelons que tout effet indésirable grave ou inattendu doit être signalé au Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) dont vous dépendez (coordonnées disponibles sur le site Internet de l'Afssaps : www.afssaps.sante.fr ou dans le dictionnaire Vidal).

1. Tysabri® est indiqué en monothérapie comme traitement de fond des formes très actives de sclérose en plaques (SEP) rémittente-récurrente chez les patients adultes uniquement :

- chez les patients présentant une forme très active de la maladie et n'ayant pas répondu à un traitement complet et bien conduit par interféron bêta. Les patients doivent avoir présenté au moins une poussée au cours de l'année précédente alors qu'ils étaient sous interféron bêta et doivent présenter au moins 9 lésions hyperintenses en T2 à l'IRM cérébrale ou au moins une lésion rehaussée après injection de gadolinium.

ou

- chez les patients présentant une sclérose en plaques rémittente-récurrente sévère et d'évolution rapide définie par deux poussées invalidantes ou plus au cours d'une année associées à une ou plusieurs lésions rehaussées après injection de gadolinium sur l'IRM cérébrale ou une augmentation significative de la charge lésionnelle en T2 par rapport à une IRM antérieure récente.

Lire aussi

- Tysabri® 300 mg (natalizumab) : utilisation de la spécialité dans le traitement de la sclérose en plaques - Mise au point (12/12/2011) (722 ko)
- Tysabri® 300 mg (natalizumab) : utilisation de la spécialité dans le traitement de la sclérose en plaques - Messages clé de la Mise au point (12/12/2011) (303 ko)
- Groupe national référent Tysabri® : questions-réponses suivis "types" (07/01/2011) (108 ko)
- Tysabri® (natalizumab) et leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP) : nouvelles recommandations de l'agence européenne du médicament (EMA) - Point d'information
- Information importante de Pharmacovigilance : Données actualisées sur Tysabri® (natalizumab) et le risque de leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP) - Lettre aux professionnels de santé (10/03/2010) (31 ko)
- Information importante de pharmacovigilance : Tysabri® (natalizumab) et leucoencephalopathie multifocale progressive (LEMP) - Lettre du laboratoire (21/08/2008) (31 ko)

- Tysabri® (natalizumab) : lancement d'une étude épidémiologique nationale sur la sécurité d'emploi en situation réelle de prescription - Communiqué

- Formulaire destiné à l'information du patient /de la patiente après 2 ans de traitement par Tysabri® (natalizumab) (12/12/2011) (19 ko)
- Formulaire destiné à l'information du patient /de la patiente au moment de l'instauration de traitement par Tysabri® (natalizumab) (12/12/2011) (20 ko)