

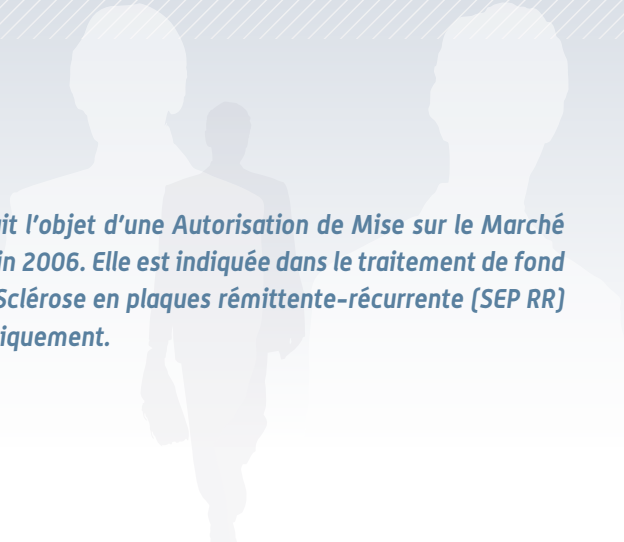
Utilisation de la spécialité  
**TY SABRI® 300 mg** (natalizumab)  
dans le traitement de la sclérose en plaques

**Messages clés**

Novembre 2011

Agence française  
de sécurité sanitaire  
des produits de santé





*La spécialité TYSABRI® a fait l'objet d'une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) européenne le 27 juin 2006. Elle est indiquée dans le traitement de fond des formes très actives de Sclérose en plaques rémittente-récurrente (SEP RR) chez les patients adultes uniquement.*

## Messages clés

1

Le natalizumab est un anticorps monoclonal anti-4-intégrine humanisé.

2

Le natalizumab est uniquement indiqué en monothérapie chez les patients ayant une forme très active de SEP remittente-récurrente :

- n'ayant pas ou insuffisamment répondu à un traitement par interféron bêta, (**habituellement d'une durée d'au moins un an**);

Ou

- d'évolution rapide définie par au moins 2 poussées invalidantes au cours de l'année précédente 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.

3

Il est réservé à l'usage hospitalier et doit être instauré et surveillé par des médecins spécialisés en neurologie dans des centres bénéficiant d'un accès rapide à l'IRM.

- Il doit être prescrit **en monothérapie** ;
- Il est contre-indiqué chez l'enfant âgé de moins de 18 ans ;
- Il ne doit pas être utilisé chez la femme enceinte ou allaitante ;
- Avant l'instauration du traitement, le prescripteur doit vérifier l'absence d'immuno-dépression de son patient en prescrivant un bilan biologique systématique ainsi que l'absence d'une infection latente ou patente, en particulier tuberculeuse.

4

Les principaux effets indésirables sévères du natalizumab connus à ce jour sont les suivants :

- des réactions d'hypersensibilité immédiates pouvant être sévères ;
- certaines infections opportunistes, notamment la leucoencéphalopathie multifocale progressive (**LEMP**).

5

Au 1<sup>er</sup> novembre 2011, 181 cas de LEMP ont été rapportés dans le monde depuis la commercialisation de Tysabri® en 2006 ; plus de 80 % des cas de LEMP confirmés sous Tysabri®, sont survenus chez des patients ayant reçu ce traitement pendant une durée d'au moins 2 ans.

La LEMP est une maladie démyélinisante grave du système nerveux central et évolutive entraînant généralement un handicap sévère ou le décès; elle est liée à la réactivation du virus JC dont les facteurs de risque ne sont pas bien élucidés. En raison de son pronostic très réservé, le diagnostic de LEMP doit être précoce afin d'initier un traitement d'urgence (plasmaphérèse) qui, malgré l'absence actuelle de démonstration avérée, pourrait être plus efficace s'il était initié à une phase précoce de la LEMP.

Les facteurs de risque suivants sont associés de façon indépendante à un risque accru de LEMP:

- la durée du traitement par Tysabri, notamment au-delà de 2 ans;
- la prise d'un traitement immunosuppresseur avant le traitement par Tysabri;
- la présence d'anticorps contre le virus JC.

**En conséquence, les professionnels de santé doivent :**

- consigner dans le dossier médical à l'aide de formulaires, qu'ils ont informé le patient du risque de LEMP au moment de l'instauration du traitement et qu'ils ont réévalué le rapport bénéfice-risque après 2 ans de traitement en en discutant avec le patient;
- faire pratiquer un examen IRM dans les 3 mois précédant l'instauration du Tysabri® et annuellement sous traitement;
- **surveiller régulièrement leurs patients afin de détecter l'apparition ou l'aggravation de symptômes ou de signes neurologiques pouvant évoquer une LEMP (notamment les troubles de la fonction cognitive, les troubles visuels, l'hémi-parésie, l'altération de l'état mental ou le changement du comportement).**

Un dosage des anticorps anti-virus JC pourra être réalisé chez le patient avant initiation et pendant le traitement par TYSABRI, les patients positifs pour ces anticorps présentant un risque accru de survenue de LEMP, en comparaison aux patients séronégatifs.

**Le diagnostic et la prise en charge précoces de la LEMP sont indispensables. Dès qu'un diagnostic de LEMP est suspecté chez un patient traité par Tysabri®, il est impératif de :**

- suspendre le traitement tant que le diagnostic de LEMP n'a pas été exclu;
- faire pratiquer une IRM (à comparer à l'IRM réalisée avant traitement et/ou la dernière IRM disponible) et réaliser une ponction lombaire (PL) avec analyse du LCR par PCR dans un laboratoire local et dans le laboratoire référent (Focus Diagnostics, Cypress, California) pour rechercher le virus JC et d'autres virus responsables d'encéphalopathies;
- prendre contact avec le CRPV le plus proche afin de déclarer le cas (<http://www.centres-pharmacovigilance.net/org/index.html>).

Si le résultat de la PCR sur LCR est négatif et/ou en cas de persistance de signes cliniques évocateurs de LEMP, une seconde IRM et une autre PL pour analyse par PCR du virus JC pourront être réalisées dans les 2 à 4 semaines dans un laboratoire référent.

**Dans le cas où le diagnostic de LEMP est confirmé, le traitement par Tysabri® sera définitivement arrêté.**

Chez les patients atteints de LEMP, des séances d'échange plasmatique/d'immunoabsorption (PLEX/IA) permettent d'accélérer l'élimination du natalizumab. Leur efficacité dans le traitement de la LEMP n'est pas établie à ce jour.

Quatre à 6 semaines après l'arrêt du traitement, l'état du patient peut s'aggraver en raison de la survenue d'un phénomène de reconstitution immunitaire (IRIS). L'IRIS doit être dépisté **le plus précocement possible** afin d'hospitaliser, si nécessaire dans un service de soins intensifs les patients présentant des signes évocateurs d'IRIS et d'instaurer un traitement systémique par corticoïdes à forte dose dont l'efficacité n'est cependant pas démontrée à ce jour.

**6**

**La survenue d'une réaction d'hypersensibilité immédiate caractérisée voire sévère doit conduire à l'arrêt définitif du Tysabri®.**

En cas de réaction liée à la perfusion ou avant la réadministration de Tysabri® après une période sans traitement, un dosage d'anticorps anti-natalizumab est recommandé. La présence d'anticorps anti-natalizumab persistants (c'est-à-dire confirmés par 2 dosages positifs à au moins 6 semaines d'intervalle) doit conduire à arrêter définitivement le traitement.

Les patients ayant reçu Tysabri® pendant une période courte (1-2 perfusions) suivie d'une période prolongée sans traitement (3 mois ou plus) sont les plus à risque d'une réaction d'hypersensibilité lors de la réintroduction.

Les anticorps peuvent aussi être générateurs d'inefficacité au-delà de 6 mois de traitement, et dans ce cas il faut les rechercher afin d'arrêter un traitement inutile.

**7**

**Quelques cas exceptionnels de cancers en particulier de lymphome et de mélanome chez des patients traités par Tysabri® ont été rapportés depuis sa commercialisation.**

À ce jour, il n'est pas possible d'exclure un lien de causalité entre Tysabri® et la survenue de cancers.

Pour télécharger la mise au point, version intégrale:  
<http://www.afssaps.fr/Infos-de-securite/Mises-au-point>

## En savoir plus

Consultez le site Internet de l'Afssaps : [www.afssaps.fr](http://www.afssaps.fr)