

TYSABRI® (natalizumab) et atteintes hépatocellulaires

De nouveaux rapports postmarketing font état de lésions hépatiques rares mais en partie graves chez des patients souffrant de sclérose en plaques traités avec natalizumab. Cette thérapie est surveillée par des neurologues spécialisés; il est cependant important que tous les professionnels de la santé prenant en charge de tels patients soient attentifs à tout symptôme correspondant à une éventuelle lésion hépatique et, le cas échéant, cessent immédiatement tout traitement avec natalizumab.

Swissmedic

Natalizumab (Tysabri®) est un anticorps recombinant et est autorisé en Suisse depuis mai 2007 pour l'indication suivante:

«Monothérapie comme traitement de fond des formes agressives de sclérose en plaques (SEP) rémittente-récurrente pour les groupes de patients suivants: Patients présentant une forme agressive de la maladie malgré un traitement par interféron bêta; ou Patients présentant une sclérose en plaques rémittente-récurrente sévère d'évolution rapide.»

Dans les études cliniques comparatives, les atteintes hépatiques et l'augmentation du taux des enzymes hépatiques furent observées avec une fréquence comparable sous natalizumab et sous placebo. Cependant, parmi environ 25 000 patients traités par natalizumab dans la phase post-marketing au niveau international entre fin 2004 et fin 2007 (ce qui correspond à environ 12 500 années-patients), il y a eu environ 50 rapports d'atteintes hépatiques. Parmi ceux-là, dix furent classifiés comme sévères avec une imputabilité considérée comme étant au moins «possible» (quatre cas de nouvelles atteintes hépatiques et six cas de détériorations d'une atteinte hépatique existante). Chez deux des patients atteints, les symptômes sont réapparus lors d'une réintroduction du médicament, ce qui parle en faveur d'un rôle causal du natalizumab.

Les signes d'atteintes hépatiques tels que de fortes augmentations du taux des enzymes hépatiques et une augmentation de la bilirubine totale ont déjà été observés six jours après la première perfusion, mais aussi après plusieurs perfusions. La majorité des atteintes hépatiques sévères était de nature cytolitique. Ces lésions hépatiques graves étaient en général caractérisées par des transaminases très élevées (souvent au-dessus de 1000 U/L), par un ictère et une évo-

lution se prolongeant jusqu'à parfois plusieurs mois: deux des patients ont dû provisoirement être placés sur la liste d'attente des transplantations hépatiques. Les patients se sont remis après arrêt du traitement, bien que pour un des patients, on ne puisse pas encore se prononcer avec certitude sur son évolution définitive.

D'après ce qui peut être évalué en se fondant sur le nombre de rapports spontanés, l'incidence d'atteintes hépatiques cliniquement significatives sous natalizumab peut être estimée à moins d'un cas pour 1000 et peut donc être classifiée comme étant «rare».

Recommandations

Les patients doivent être informés que, lors de l'apparition des symptômes suivants, ils doivent immédiatement contacter leur médecin: manque d'appétit, fatigue inhabituelle, couleur jaunâtre des conjonctives, urines de couleur foncée, jaunisse, démangeaisons, selles décolorées, douleurs musculaires et articulaires.

Dans ce cas, il s'agit d'interrompre le traitement avec Tysabri et de procéder aux examens nécessaires.

L'information professionnelle suisse sera modifiée en conséquence et publiée «fast-online».

Rappelons que parmi les autres risques associés au natalizumab, il y a la leucoencéphalopathie multifocale progressive, une infection virale du SNC, pour laquelle des limitations et une surveillance stricte ont été instaurées depuis l'autorisation de mise sur le marché en Suisse. Nous prions les professionnels de la santé d'adresser les rapports d'effets indésirables suspectés au centre régional de pharmacovigilance indiqué sur le formulaire de déclaration.*

* Ce formulaire est disponible sur le site internet de Swissmedic www.swissmedic.ch (→ surveillance du marché → pharmacovigilance → répertoire général → formulaire d'annonce). Il se trouve aussi dans le Compendium suisse des médicaments et peut également être commandé par téléphone (031 322 02 23).

Référence

– www.fda.gov/cder/drug/infopage/natalizumab/default.htm.

Correspondance:

Swissmedic, Institut suisse des produits thérapeutiques
Division sécurité des médicaments
CH-3000 Berne 9

vigilance@swissmedic.ch