



Centre Hospitalier Régional  
Universitaire de Lille



Université Lille Nord de France  
Pôle de Recherche  
et d'Enseignement Supérieur



# Déclaration spontanée en neurologie: un exemple riche d'enseignement

Sophie Gautier  
Centre de Pharmacovigilance de Lille

2 octobre 2012

## Notification spontanée

- Description la plus complète possible d'un effet indésirable médicamenteux observé chez un patient
- Par le professionnel de santé qui l'observe ou le patient lui-même

Quels effets sont à déclarer ?

# Effet indésirable

- Effet attendu (A)

- Habituellement connu avant la commercialisation
- Fréquent et peu grave le plus souvent
- Mentionné dans le VIDAL

- Effet inattendu (B)

- Non connu avant la commercialisation
- Rare et souvent grave
- Pas mentionné dans le VIDAL



+++

Et pourtant...

# EXEMPLE : natalizumab (TYSABRI)

- AMM aux USA dans la SEP en novembre 2004
  - En février 2005 : 3 cas de LEMP dans les EC (2 DC)
  - Suspension du marché
  - Réintroduction sur le marché en juin 2006
- AMM européenne : juin 2006
- Plan de gestion de risque : registre des patients

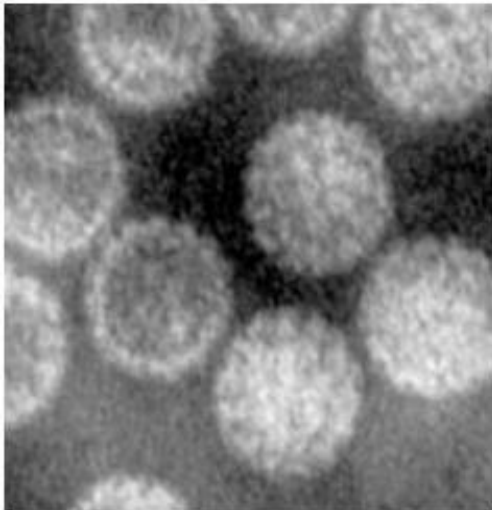
-HAS : SMR important, ASMR III

En 2012, 6000 patients traités  
en France

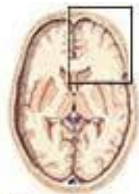


# Leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP)

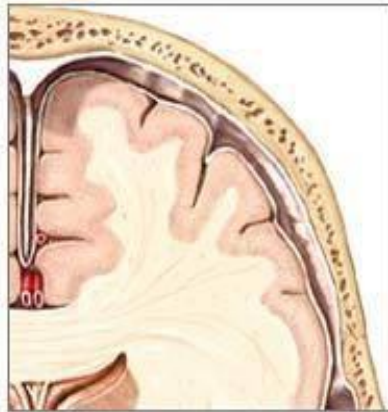
Infection opportuniste rare due au JC virus, affection démyélinisante de la substance blanche du système nerveux central



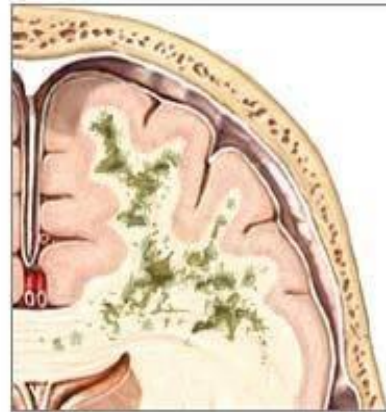
JC virus



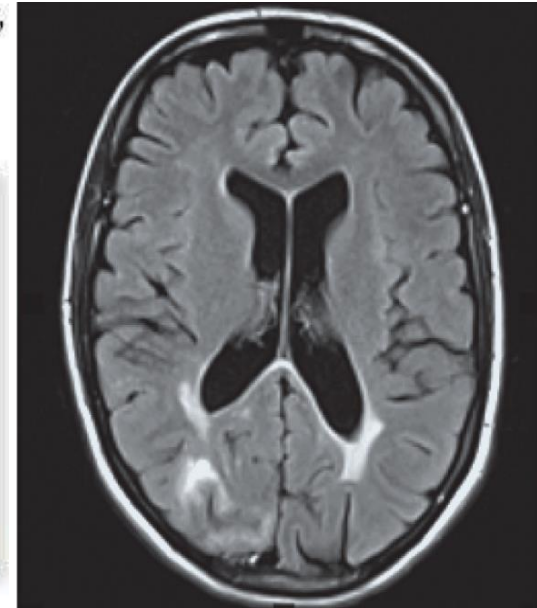
In progressive multifocal leukoencephalopathy, lesions appear, gradually demyelinating the nerve cells (white matter) of the brain, causing loss of coordination and weakness



Normal brain



Brain with lesions



## • Lettre aux prescripteurs en août 2008

- À la fin du mois de juillet 2008, deux cas de leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP) ont été rapportés en Europe chez des patients atteints de sclérose en plaques (SEP) recevant du natalizumab (TYSABRI®).
- Chez ces patients, TYSABRI® a été administré en monothérapie pendant environ 17 et 14 mois.
- La vigilance clinique des médecins prescripteurs quant à la possibilité d'une LEMP sous TYSABRI® a joué un rôle important dans l'identification de ces deux cas.
- Ces cas doivent rappeler aux professionnels de santé l'importance :
  - d'une vigilance clinique continue tout au long du traitement ;
  - d'un arrêt de TYSABRI® dès la suspicion de LEMP, suivi d'une évaluation appropriée comprenant un examen d'imagerie par résonance magnétique (IRM) et une ponction lombaire.

**Effet indésirable « attendu » confirmé**

Premier cas dans le Nord-Pas de Calais en 2010

## • Point européen sur le bon usage du TYSABRI et sur le risque de LEMP (en 2010)

A la date du 20 janvier 2010, un total de 31 cas de LEMP a été rapporté dans le monde (20 dans l'Union Européenne, 10 aux Etats-Unis, 1 en Suisse) chez des patients traités par Tysabri. Huit de ces patients sont décédés.

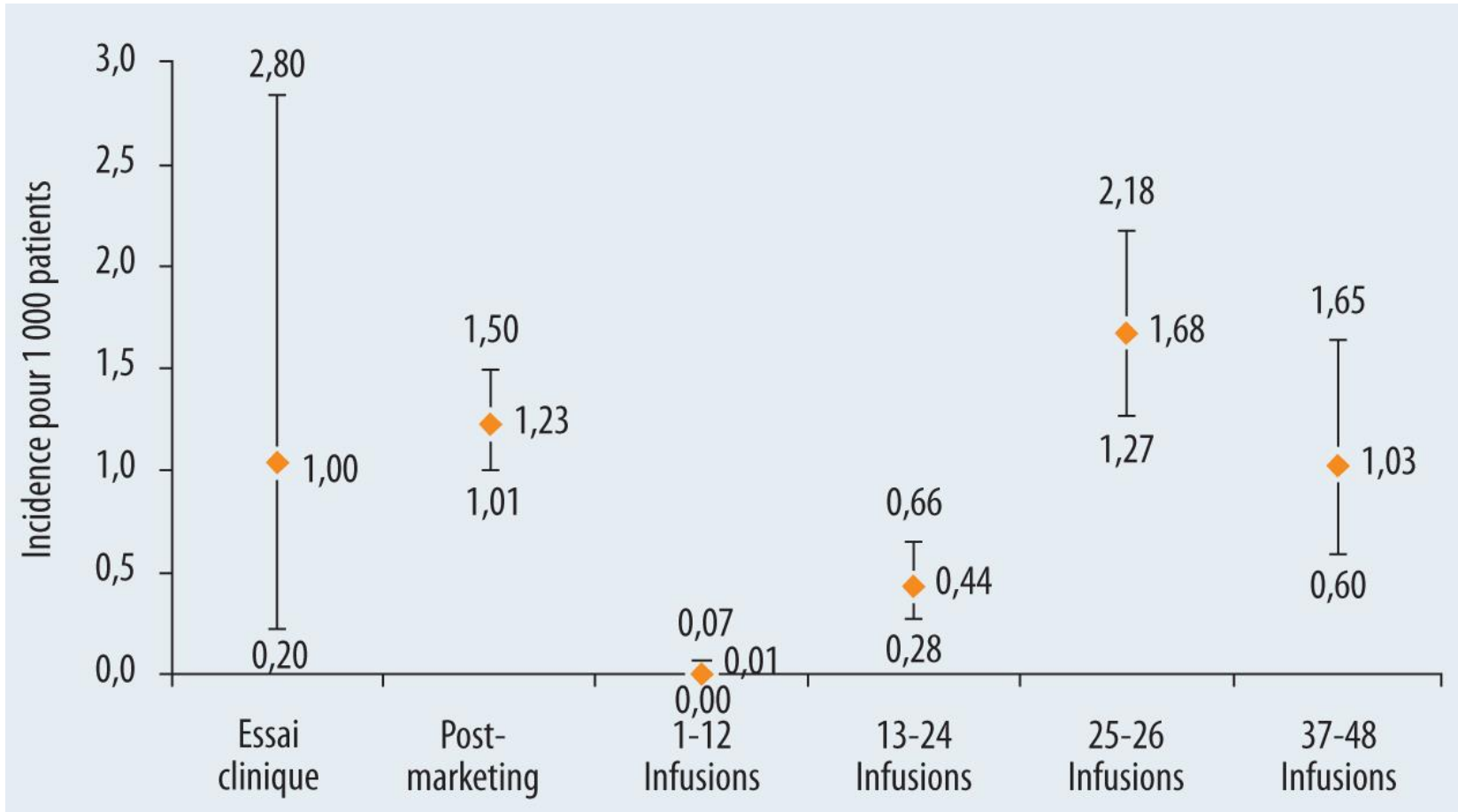
Parmi ces 31 cas, 23 concernent des patients ayant reçu Tysabri pendant plus de deux ans (soit un taux de notification de 1 cas pour 1000 patients traités pendant au moins deux ans). **Les données montrent que le risque pour un patient de développer une LEMP augmente avec la durée de traitement, particulièrement après deux ans .**

L'EMA recommande aux prescripteurs :

- D'informer les patients du risque de survenue de LEMP au moment de l'instauration et après deux ans de traitement.
- De reconsidérer soigneusement le rapport bénéfice-risque du traitement après deux ans, en en discutant 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 ;



# Incidence des LEMP en fonction de la durée de traitement



# Suivi de Pharmacovigilance

- En France → décembre 2010 :
  - 7 LEMP (après en moyenne 30 perfusions)
- Au niveau mondial :
  - 86 cas de LEMP pour 72000 patients exposés

## • Actualisation du PGR (janvier 2011)

La survenue d'infections opportunistes représente le principal risque du traitement par Tysabri® :

- Leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP) :

L'utilisation de Tysabri® est associée à un risque accru de LEMP, qui peut être fatale ou entraîner un handicap sévère. En novembre 2010, 75 cas de LEMP ont été rapportés dont 5 cas en France. Ces cas montrent que le risque de LEMP augmente avec la durée du traitement, notamment après 2 ans. L'expérience dont on dispose avec un traitement par Tysabri® pendant plus de 3 ans est à ce jour trop limitée pour qu'il soit possible d'estimer le risque de LEMP chez ces patients.

Le risque de LEMP est également accru chez les patients qui ont été traités par un immunosuppresseur avant de recevoir Tysabri®. Cette augmentation du risque semble indépendante de la durée du traitement par Tysabri®. En raison de ce risque accru de LEMP, le neurologue et le patient devront réévaluer les bénéfices et risques du traitement par Tysabri®.

Par ailleurs, la plupart des cas de LEMP survenus chez des patients traités par TYSABRI depuis la commercialisation, ont été associés à une réaction inflammatoire consécutive à la reconstitution immunitaire appelée Syndrome Inflammatoire de Reconstitution Immunitaire (IRIS). L'IRIS peut conduire à des complications neurologiques graves, voire au décès.

- d'autres cas d'infections opportunistes sont survenus chez des patients atteints de SEP traités par natalizumab, tels, un cas fatal d'encéphalite herpétique, une cytolyse hépatique à Cytomégalovirus, un cas de diarrhée à Cryptosporidium. D'autres cas d'infections opportunistes ont été occasionnellement rapportés depuis la commercialisation de Tysabri®.

Dans ce contexte, une réactivation de tuberculose est également possible.

Le risque de survenue de cancers, notamment de lymphomes, est à prendre en compte.

Il est nécessaire d'arrêter Tysabri® en cas de suspicion de toute infection opportuniste ou de cancer diagnostiqué en évolution (à l'exception du baso-cellulaire), et de procéder à des investigations complémentaires rapidement.

Dans le Nord-Pas de Calais en 2011

## Dans le Nord-Pas de Calais en 2011

Depuis mai 2011, test de recherche du JC virus dans le sang disponible (présent chez 55% pop gén.)

Surveillance IRM plus rapprochée ?

Rapporté au CTPV d'octobre 2011

# • Nouvelle mise au point (Décembre 2011)

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 (cf. annexe 2), 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.

## Réévaluation du bénéfice/risque : favorable mais ...

- Incidence des LEMP sous TYSABRI:
  - Données de PV : 1/1000
  - Ttt > 2 ans + immunosuppresseur : 4/1000
  - Ttt > 2 ans + immunosuppresseurs + JC virus positif : 9/1000
  - 11/1000 selon la FDA

## • Point d'information français (février 2012)

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.

- En Mai 2012, 242 cas mondiaux, 26 cas français, 52 décès

# Cas clinique dans la région en avril 2012



Cas clinique dans la région en avril 2012

Rapportée au CTPV de juin 2012

# Bonne volonté des prescripteurs

- **Besoin d'amélioration :**

*Loi de renforcement du 29 décembre 2011 incluant la Directive européenne relative à la pharmacovigilance du 15 décembre 2010*

- **Nécessité d'analyser les faiblesses du système**

(csq de l'affaire MEDIATOR)

- Manque d'observations : *échelon local*
- Pas d'information/communication : *échelon régional*
- Pas de décisions : *échelon national*

# Depuis le 1<sup>er</sup> mai 2012, ANSM (Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé)

## Objectif :

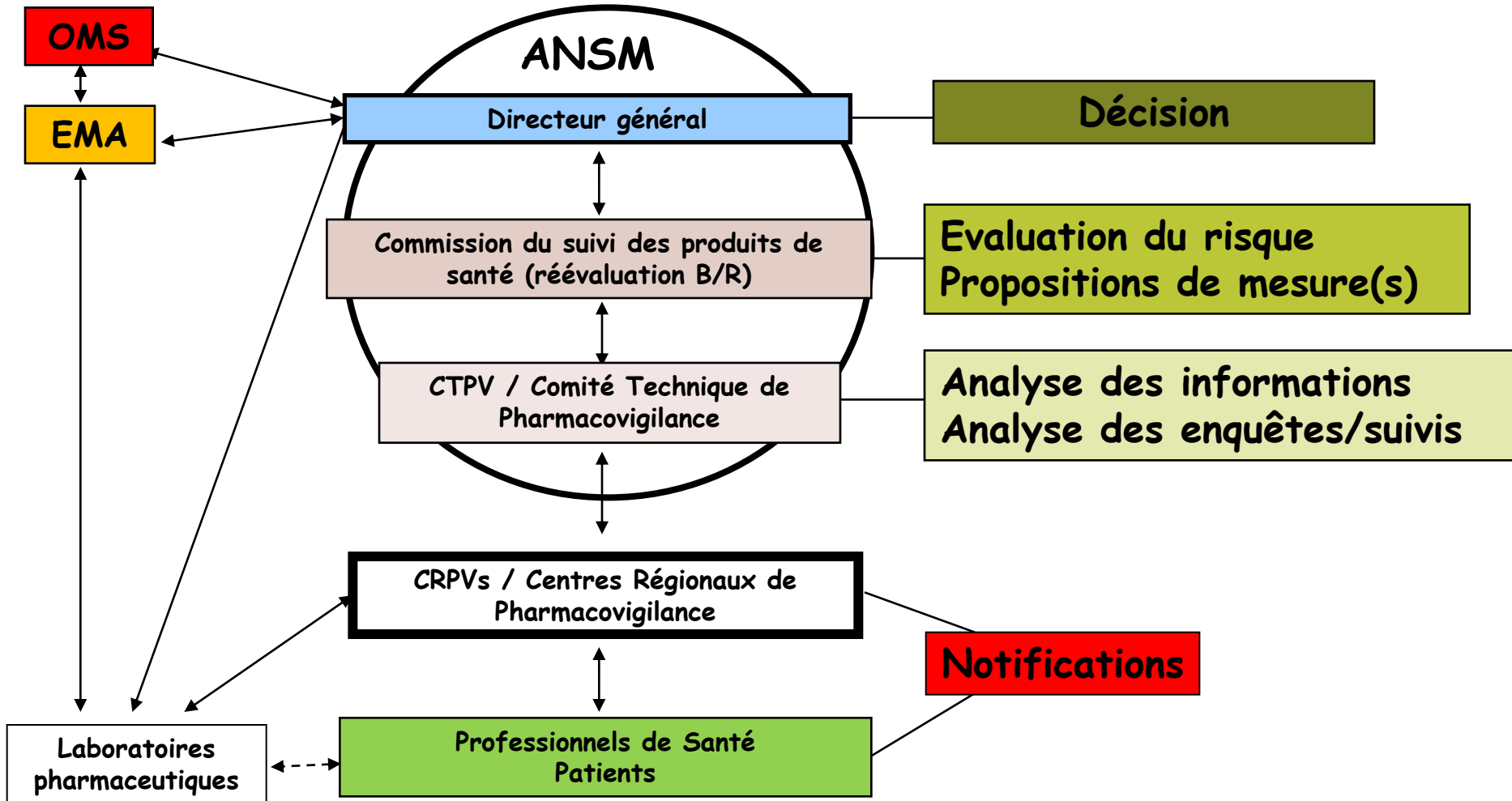
Décloisonner les décisions = évaluation globale de la balance bénéfique/risque

- Nouvelle gouvernance (patients, élus ...)
- Nouvelle organisation :
  - commission du pré-enregistrement
  - **commission du suivi des produits de santé,**
  - commission des stupéfiants et psychotropes

## En pratique pour la pharmacovigilance :

- Pas de remise en question des structures régionales
- Réorganisation au niveau national
- Renforcement du système (échelon régional et national).
- À l'échelon local, incitation forte (certification mais également loi HPST : éducation thérapeutique)

# LE SYSTÈME DE PHARMACOVIGILANCE FRANÇAISE



OMS : Organisation Mondiale de la Santé  
EMA: Agence Européenne pour l'Évaluation des Médicaments  
BNPV : banque nationale de pharmacovigilance  
BUM : bon usage du médicament

# Une notification spontanée

- description d'un effet indésirable médicamenteux

**grave** (hospitalisation,...) **ou inattendu** (non inscrit dans le VIDAL) auprès du CRPV

Comporte au minimum :

- Un notificateur identifiable
- Un patient identifiable
- Un médicament suspect ou potentiellement suspect
- Un effet indésirable

Courriers d'hospitalisation +++