



GUIDE DE PRESCRIPTION

Pour la prise en charge des patients
présentant une sclérose en plaques
et traités par TYSABRI®

Ce guide contient des informations sur les infections opportunistes, y compris la leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP).

Il ne remplace pas les informations contenues dans le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) dont il convient de prendre connaissance avant de prescrire TYSABRI®

Le traitement par TYSABRI® doit être instauré et surveillé par des médecins spécialistes, ayant l'expérience du diagnostic et du traitement des affections neurologiques, dans des centres permettant un accès à l'IRM dans un délai approprié.

TABLE DES MATIÈRES

1. Introduction	4
2. Infections opportunistes y compris les LEMP	5
2.1 Définition	5
2.2 Infections herpétiques	5
2.3 Leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP)	5
2.3.1 Épidémiologie	5
2.3.2 Étiologie	6
2.3.3 Anatomopathologie	6
2.4 LEMP chez les patients traités par TYSABRI®	6
2.5 Facteurs de risque de LEMP	6
2.6 Extension de l'intervalle de dose et réduction du risque de LEMP	10
2.7 Recommandations pour le suivi du patient	12
2.7.1 Recommandations pour le suivi IRM du patient pour la détection précoce des LEMP	13
3. Diagnostic de LEMP	16
3.1 Principes généraux	16
3.2 Évaluation clinique	17
3.3 Différenciation à l'IRM entre la LEMP et les poussées de SEP	18
3.4 Bilan biologique	20
4. Prise en charge de la LEMP	21
4.1 Traitement du syndrome de reconstitution immunitaire (IRIS)	22
5. Pronostic de la LEMP	24
6. Conduite éducative	25
6.1 Information des patients concernant le rapport bénéfices/risques	25
6.2 Carte patient	25
7. Références	28
8. Annexes	30
Annexe 1. Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP)	
Annexe 2. Notice d'information destinée au patient (Notice)	
Annexe 3. Carte patient	
Annexe 4. Formulaire <i>Cerfa</i> de déclaration d'effet indésirable	
Annexe 5. Formulaire destiné à l'information du patient au moment de l'instauration de traitement par TYSABRI®	
Annexe 6. Formulaire destiné à l'information du patient après 2 ans de traitement par TYSABRI®	
Annexe 7. Formulaire destiné à l'information du patient à l'arrêt du traitement par TYSABRI®	

1. INTRODUCTION

Ce document est destiné aux médecins devant instaurer et surveiller le traitement par TYSABRI® conformément aux conditions stipulées dans l'Autorisation de mise sur le marché du médicament, en particulier ce qui concerne la leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP) et les autres infections opportunistes.

Il présente en effet des données de sécurité actualisées régulièrement concernant la LEMP qui demeure l'évènement indésirable le plus important chez les patients traités par TYSABRI®, des analyses récentes suggèrent que la détection précoce d'une LEMP est associée à un pronostic plus favorable. Par ailleurs, une LEMP cliniquement asymptomatique au moment du diagnostic est plus souvent unilobaire à l'IRM qu'une LEMP symptomatique ; elle s'accompagne d'un meilleur taux de survie et d'un pronostic plus favorable.

Ce guide de prescription fournit des mesures additionnelles de réduction du risque. Ces informations viennent compléter celles du Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) de TYSABRI®, la Notice d'information destinée au patient (Notice), la Carte patient et les Formulaires d'instauration, de poursuite et d'arrêt du traitement (cf. Annexes 1 à 7).

Il est recommandé aux neurologues instaurant et surveillant un traitement par TYSABRI® de partager avec les neuro-radiologues impliqués dans le diagnostic différentiel de la LEMP les informations utiles contenues dans ce guide.

La présente version datée Juillet 2020 prend notamment en compte les modifications de RCP concernant l'extension de l'intervalle de dose et a été largement simplifiée pour éviter les redondances avec les informations contenues dans le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP).

Les pages suivantes contiennent les informations essentielles suivantes :

- Informations sur les infections opportunistes, y compris les LEMP :
 - Infections herpétiques
 - Leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP)
 - Algorithme de prise en charge de la LEMP
 - Données sur l'extension de l'intervalle de dose et la réduction du risque de LEMP
- Nécessité d'informer les patients sur les bénéfices et les risques liés au traitement par TYSABRI® (notamment la LEMP) au moment de l'instauration, après deux ans de traitement et à l'arrêt du traitement à l'aide des formulaires d'instauration, de poursuite du traitement et d'arrêt de traitement, qui seront consignés dans le dossier médical du patient, et nécessité de fournir aux patients une carte patient.

▼ **Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Nous vous rappelons que tout effet indésirable doit être déclaré au Centre régional de pharmacovigilance (CRPV) dont vous dépendez ou via le portail de signalement des évènements sanitaires indésirables du ministère chargé de la santé www.signalement-sante.gouv.fr.**

Pour plus d'information, consulter la rubrique "Déclarer un effet indésirable" sur le site Internet de l'ANSM : <http://ansm.sante.fr>

2. INFECTIONS OPPORTUNISTES Y COMPRIS LES LEMP

Les prescripteurs doivent être avertis que la LEMP et des infections opportunistes peuvent survenir sous TYSABRI®. Ils devront en tenir compte dans le diagnostic différentiel des éventuelles infections apparaissant chez les patients traités par TYSABRI®. Des cas de LEMP ont également été rapportés chez des patients jusqu'à 6 mois après l'administration de la dernière dose de TYSABRI®. Les patients et leur entourage ainsi que les personnes intervenant dans leurs soins doivent également être avertis des symptômes précoces évocateurs d'une LEMP et doivent maintenir leur vigilance pendant environ 6 mois après l'arrêt du traitement (cf. Annexe 3 : Carte patient et Annexes 5 à 7 : Formulaires d'instauration, de poursuite et d'arrêt du traitement).

En cas de suspicion d'infection opportuniste, le traitement par TYSABRI® doit être suspendu jusqu'à ce que l'existence d'une telle infection soit exclue par des examens complémentaires.

2.1 Définition

Une infection opportuniste se définit comme une infection due à un micro-organisme généralement non pathogène ou provoquant une pathologie discrète ou spontanément résolutive si la fonction immunitaire est normale mais plus nocive en cas d'immunodépression.

2.2 Infections herpétiques

TYSABRI® augmente le risque de développer une encéphalite, une méningite et une nécrose rétinienne aiguë causées par les virus Herpès Simplex et Varicelle-Zona.

- Encéphalite et méningite : après commercialisation, des cas graves, menaçant le pronostic vital et parfois d'issue fatale, ont été rapportés chez des patients atteints de sclérose en plaques traités par TYSABRI®.
- Nécrose Rétinienne Aiguë (NRA) : la NRA est une infection virale fulminante rare de la rétine provoquée par les virus du groupe Herpes (par exemple le virus varicelle-zona). Une NRA a été observée chez des patients recevant TYSABRI®, pouvant entraîner une cécité. Les patients présentant des symptômes oculaires tels qu'une baisse de l'acuité visuelle, une rougeur et une douleur oculaire doivent faire l'objet d'examens de la rétine pour rechercher une NRA. Depuis la commercialisation du médicament, de rares cas de nécrose rétinienne aiguë (NRA) ont été observés chez des patients recevant TYSABRI®. Certains cas sont survenus chez des patients présentant des infections à virus Herpès du système nerveux central (SNC) (par exemple méningite ou encéphalite herpétique). Des cas graves de NRA, touchant un œil ou les deux yeux, ont entraîné une cécité chez certains patients.

2.3 Leucoencéphalopathie multifocale progressive

2.3.1 Épidémiologie

La LEMP est une maladie infectieuse subaiguë et évolutive, touchant le système nerveux central (SNC), causée par le virus John Cunningham (JCV). Décrite depuis les années 1930, son appellation actuelle a été utilisée pour la première fois en 1958. Elle a d'abord été décrite comme une complication rare des maladies lymphoprolifératives (Astrom, 1958) chez des patients d'âge moyen et des patients âgés. Des cas ont également été rapportés à la suite d'un traitement immunosuppresseur chez des patients ayant des troubles auto-immuns et chez des patients bénéficiaires de greffe d'organe.

Une étude de séroprévalence utilisant la recherche des anticorps anti-JCV dans le sérum (STRATIFY JCV) chez plus de 6 000 patients atteints de SEP, a montré une prévalence des anticorps anti-JCV de l'ordre de 55 %. D'après une étude transversale menée chez des patients atteints de SEP, quel que soit leur traitement, la prévalence des anticorps anti-JCV en Europe serait comprise entre 48,8 % et 69,5 % (Bozic, 2014). Dans l'ensemble des cohortes de patients atteints de SEP testés, la prévalence des anticorps anti-JCV augmente avec l'âge, et est moindre chez la femme que chez l'homme. Ces données sont concordantes avec celles rapportées dans la littérature, chez des sujets sains, avec des méthodes de dosage similaires (Egli, 2009 ; Kean, 2009 ; Knowles, 2003 ; Stolt 2003). En revanche, la prévalence des anticorps anti-JCV ne serait pas influencée par la prescription antérieure d'un immunosuppresseur, une exposition antérieure à TYSABRI® ou par la durée du traitement par TYSABRI®.

2.3.2 Étiologie

La LEMP touche la substance blanche sous-corticale (Safak et Khalili, 2003). Elle est due à la réactivation du virus JC, un polyomavirus humain (Berger, 1998). L'infection initiale due au virus JC semble survenir durant la petite enfance après quoi le virus persiste principalement dans les reins. La primo-infection virale n'entraîne pas la maladie. Cependant, des mutations dans la région non-codante et dans la région codante pour la protéine de la capsid de l'ADN viral semblent conduire à une forme pathogène du virus qui peut pénétrer dans le cerveau et infecter le SNC. Lorsque cela est associé à une insuffisance du système immunitaire secondaire à une infection à VIH, une immunosuppression systémique, l'utilisation d'agents anticancéreux ou dans le cas de certains cancers, la réactivation du virus neurotrope peut survenir, entraînant une LEMP (Berger and Khalili 2011; Gorelik 2011; Kappos 2007; Khalili 2007; Reid 2011; Van Loy 2013; White and Khalili 2011).

2.3.3 Anatomopathologie

La réplication du virus JC dans le cerveau provoque une infection lytique des oligodendrocytes aboutissant à la destruction massive de la myéline. Des lésions microscopiques apparaissent alors dans la substance blanche sous-corticale, puis grossissent et peuvent fusionner, pour donner des images caractéristiques à l'IRM.

Outre les oligodendrocytes, le virus JC peut également infecter les cellules neuronales granulaires du cervelet entraînant une neuronopathie des cellules granulaires (NCG) due au virus JC. Cette atteinte neuronale due au virus JC est associée à la présence de mutations à l'extrémité C-terminale du gène VP1 du virus JC, codant pour la principale protéine de la capsid.

La neuronopathie des cellules granulaires due au virus JC peut survenir isolément ou être combinée à une LEMP. De très rares cas de NCG due au virus JC ont été rapportés chez des patients traités par TYSABRI® (Agnihotri, 2014 ; Schippling, 2013).

2.4 LEMP chez les patients traités par TYSABRI®

Lors des essais cliniques réalisés avant l'autorisation de mise sur le marché, deux cas de LEMP ont été rapportés chez des patients atteints de SEP, et une évaluation complète de la tolérance a révélé un cas supplémentaire dans le cadre d'un essai clinique dans la maladie de Crohn (Yousry, 2006). Depuis la commercialisation de TYSABRI®, le risque de LEMP a été étudié de près au cours des 6 premières années de traitement et plusieurs sous-groupes de patients avec des niveaux de risque de LEMP différents ont été identifiés (cf. paragraphes suivants).

2.5 Facteurs de risque de LEMP

Les facteurs de risque suivants ont été associés au développement d'une LEMP chez des patients traités par TYSABRI® :

- **la présence d'anticorps anti-JCV dans le sang ou le sérum**

Les patients qui présentent des anticorps anti-JCV ont un risque de développer une LEMP plus élevé que les patients qui n'ont pas d'anticorps anti-JCV. Néanmoins, la LEMP ne survient que chez une minorité de patients qui ont des anticorps anti-JCV car l'infection par le virus JC n'est qu'une des étapes indispensables au développement d'une LEMP. Le test de détection des anticorps anti-JCV est utile pour stratifier le risque de LEMP en associant le résultat positif du test aux autres facteurs de risque identifiés décrits ci-dessous.

- **la durée du traitement**

Le risque de LEMP augmente avec la durée du traitement par TYSABRI® surtout au-delà de 2 ans.

- **un traitement antérieur par immunosuppresseur**

Les patients traités par un immunosuppresseur avant de recevoir TYSABRI® ont également un risque plus élevé de développer une LEMP.

Les patients qui présentent les trois facteurs de risque de LEMP (c'est-à-dire, la présence d'anticorps anti-JCV et plus de 2 ans de traitement par TYSABRI® et un traitement antérieur par immunosuppresseur) sont à haut risque de développer une LEMP.

Chez les patients traités par TYSABRI® n'ayant pas reçu de traitement par immunosuppresseurs et présentant des anticorps anti-JCV, le titre d'anticorps anti-JCV (index) est associé au niveau de risque de développer une LEMP. En effet, le risque est plus élevé chez les patients qui ont un index élevé que chez ceux qui ont un index faible. Les données actuelles suggèrent que le risque de développer une LEMP est faible lorsque l'index est inférieur ou égal à 0,9 et qu'il augmente substantiellement pour des valeurs supérieures à 1,5 chez les patients traités par TYSABRI® depuis plus de 2 ans (Ho 2017).

Qu'il y ait présence ou non de facteurs de risque de développer une LEMP, une vigilance clinique soutenue doit être maintenue chez tous les patients traités par TYSABRI® afin de détecter des symptômes de LEMP le plus précocement possible au cours du traitement et pendant une période de 6 mois suivant l'interruption du traitement.

L'algorithme d'estimation du risque de LEMP (Figure 1) présente le risque de LEMP en fonction du statut sérologique des anticorps anti-JCV, de l'administration ou non d'un traitement antérieur par immunosuppresseur et de la durée du traitement par TYSABRI®, par année de traitement.

Il présente également la stratification du risque en fonction de la valeur de l'index quand celle-ci est disponible.

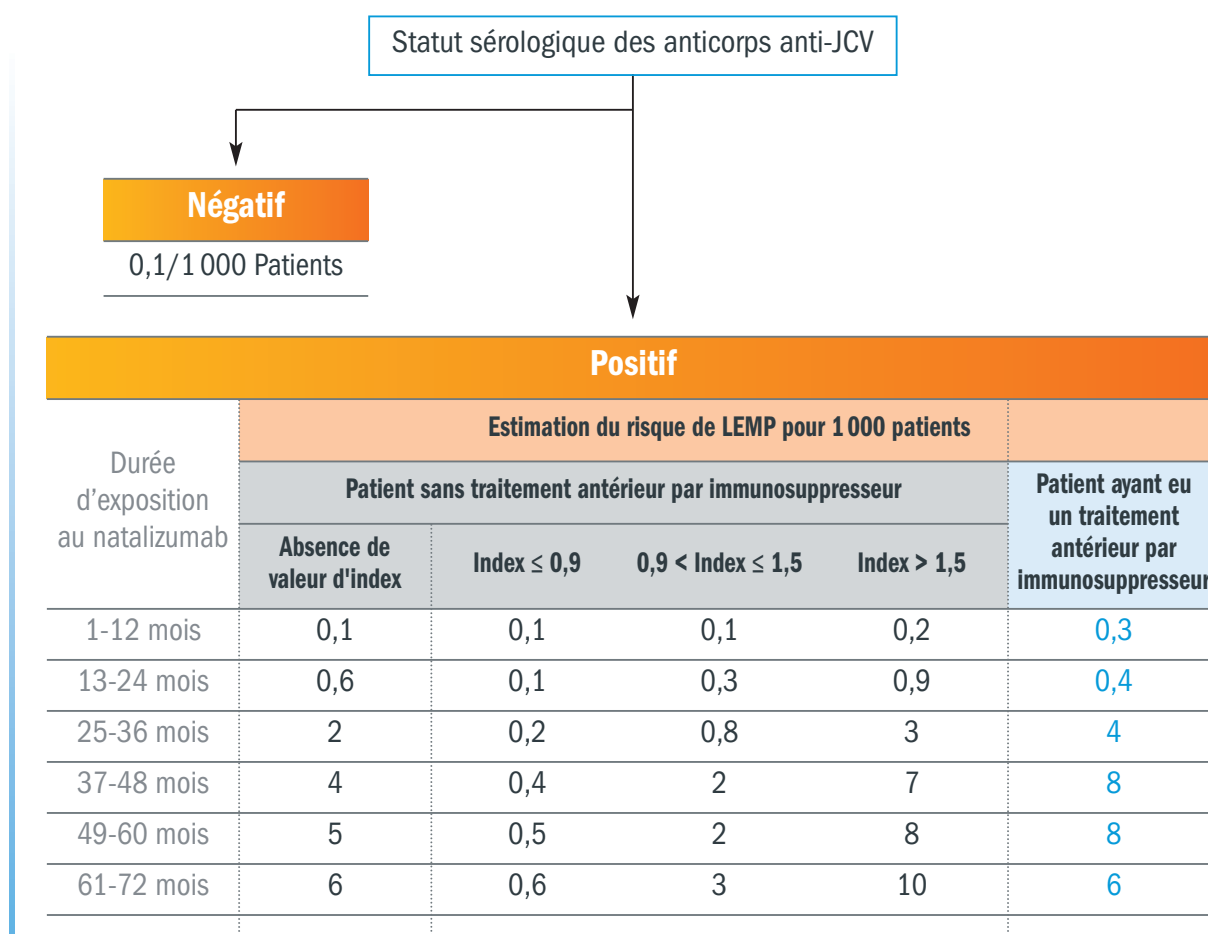
- **Chez les patients ne présentant pas d'anticorps anti-JCV (sérologie JCV négative) :** l'estimation du risque de LEMP est basée sur des données post-commercialisation provenant d'environ 125 000 patients exposés à TYSABRI®. Chez ces patients, l'incidence estimée de LEMP est de 0,1/1 000. Les patients présentant une sérologie JCV négative peuvent néanmoins présenter un risque de LEMP en raison d'une infection à virus JC récente, d'une fluctuation du taux d'anticorps ou d'un résultat faussement négatif à l'analyse.

- **Chez les patients présentant des anticorps anti-JCV (sérologie JCV positive) :** l'estimation du risque a été faite en utilisant la méthode de la Table de Survie sur une cohorte poolée de 21 696 patients ayant participé aux études cliniques STRATIFY-2, TOP, TYGRIS et STRATA. L'estimation du risque à partir de cette méthode est une estimation prospective pour des intervalles d'un an (par exemple, l'estimation du risque correspondant à la période de 25 à 36 mois d'exposition à TYSABRI® est le risque estimé de développer une LEMP dans l'année suivante chez les patients traités depuis 24 mois par TYSABRI®). La durée individuelle du traitement pour chaque patient est prise en compte, ainsi que les abandons (par ex. arrêt du traitement).

- **Chez les patients présentant des anticorps anti-JCV (sérologie JCV positive) n'ayant pas reçu de traitement antérieur par immunosuppresseur :** l'index des anticorps anti-JCV peut permettre de stratifier plus précisément le risque de LEMP chez les patients traités par TYSABRI®. Un index élevé est associé à un risque accru de LEMP.

- **Chez les patients présentant des anticorps anti-JCV (sérologie JCV positive) ayant reçu un traitement antérieur par immunosuppresseur** : le risque de développer une LEMP est accru, puisque l'utilisation préalable d'immunosuppresseur est reconnue comme un facteur de risque de LEMP. L'estimation du risque de LEMP chez ces patients est basée sur des données issues d'études cliniques sur TYSABRI®, au cours desquelles les traitements antérieurs par immunosuppresseur étaient notamment : **mitoxantrone, méthotrexate, azathioprine, cyclophosphamide et mycophénolate mofétil**. Le mécanisme exact par lequel ces 5 traitements entraînent une augmentation du risque de LEMP reste inconnu. Chez ces patients, les données actuelles ne permettent pas d'établir une association entre un index élevé et le risque de LEMP. Les raisons biologiques à l'origine de cet effet restent inconnues.

Figure 1. Algorithme d'estimation du risque de LEMP



JCV = John Cunningham virus ; LEMP = leucoencéphalopathie multifocale progressive.

Chez les patients présentant des anticorps anti-JCV (sérologie JCV positive), l'estimation du risque a été faite en utilisant la méthode de la Table de Survie sur une cohorte poolée de 21 696 patients ayant participé aux études cliniques STRATIFY-2, TOP, TYGRIS et STRATA.

Chez les patients présentant des anticorps anti-JCV (sérologie JCV positive) n'ayant pas reçu de traitement antérieur par immunosuppresseur, la stratification est dérivée de la combinaison de la durée d'exposition et de la valeur de l'index.

Le risque de développer une LEMP est accru, puisque l'utilisation préalable d'immunosuppresseur est reconnue comme un facteur de risque de LEMP. L'estimation du risque de LEMP chez ces patients est basée sur des données issues d'études cliniques sur TYSABRI®, au cours desquelles les traitements antérieurs par immunosuppresseur étaient notamment : mitoxantrone, méthotrexate, azathioprine, cyclophosphamide et mycophénolate mofétil.

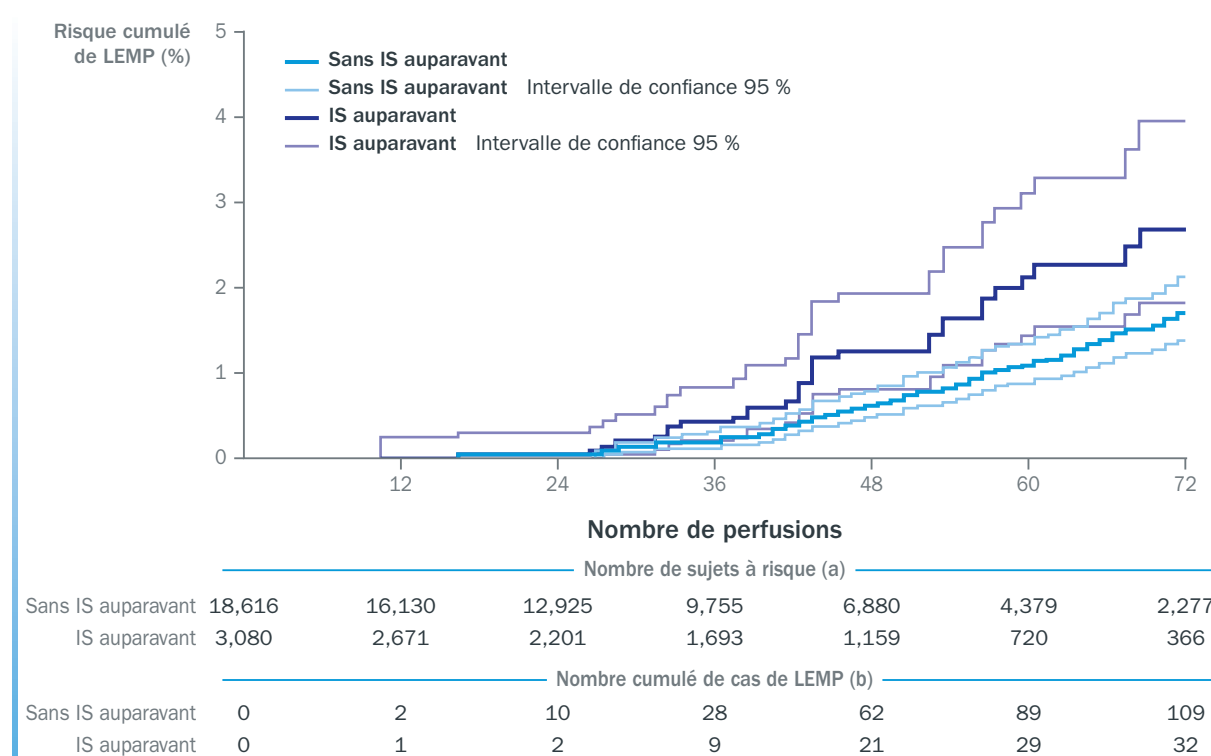
Chez les patients ne présentant pas d'anticorps anti-JCV (sérologie JCV négative), l'estimation du risque de LEMP est basée sur des données post-commercialisation provenant d'environ 125 000 patients exposés à TYSABRI®.

L'exposition est présentée jusqu'à 72 mois car les données au-delà de 6 ans de traitement sont rares.

A titre informatif, la courbe de Kaplan Meier (KM) donne une représentation visuelle du risque cumulé de LEMP au cours du temps à l'aide d'une analyse du délai de survenue de l'évènement (Figure 2). Sur la courbe KM, l'estimation du risque de LEMP à un temps donné représente le risque total cumulé jusqu'à ce point (par exemple, à "48 mois", l'estimation du risque sur la courbe KM représente le risque total jusqu'à ce point de "48 mois" et non le risque entre "24 mois" et "48 mois").

Comme pour la Figure 1, les données utilisées pour ces analyses sont issues d'une cohorte poolée de 21 696 patients ayant participé aux études cliniques STRATIFY-2, TOP, TYGRIS et STRATA ; la durée individuelle du traitement pour chaque patient est prise en compte, ainsi que les abandons (par ex. arrêt du traitement).

Figure 2. Risque cumulé de LEMP, au cours du temps, chez les patients présentant des anticorps anti-JCV, stratifié en fonction de l'utilisation préalable d'immunosuppresseur



IS = immunosuppresseur ; JCV = John Cunningham virus; LEMP = leucoencéphalopathie multifocale progressive.

Remarque : nombre de cas de LEMP après 72 perfusions : sans utilisation d'IS = 11, avec utilisation d'IS = 4.

Chez les patients pour lesquels les données relatives à la sérologie JCV et au traitement antérieur par IS sont manquantes, une méthode d'imputation multiple est utilisée pour définir le statut.

(a) Nombre moyen de patients de l'étude qui n'ont pas présenté d'évènement à la fin de la période donnée pour des imputations multiples.

(b) Nombre cumulé de cas de LEMP à l'issue d'une période de temps donnée.

Source : TYSABRIMS/PRAC-ART20/POOLED/F-TPML-KN-PRIORIS-MI5-V2 SAS

2.6 Extension de l'intervalle de dose et réduction du risque de LEMP

Pour rappel, la posologie de TYSABRI® approuvée est uniquement de 300 mg administrée par voie intraveineuse toutes les 4 semaines, comme indiqué dans le RCP (paragraphe 4.2, posologie et mode d'administration).

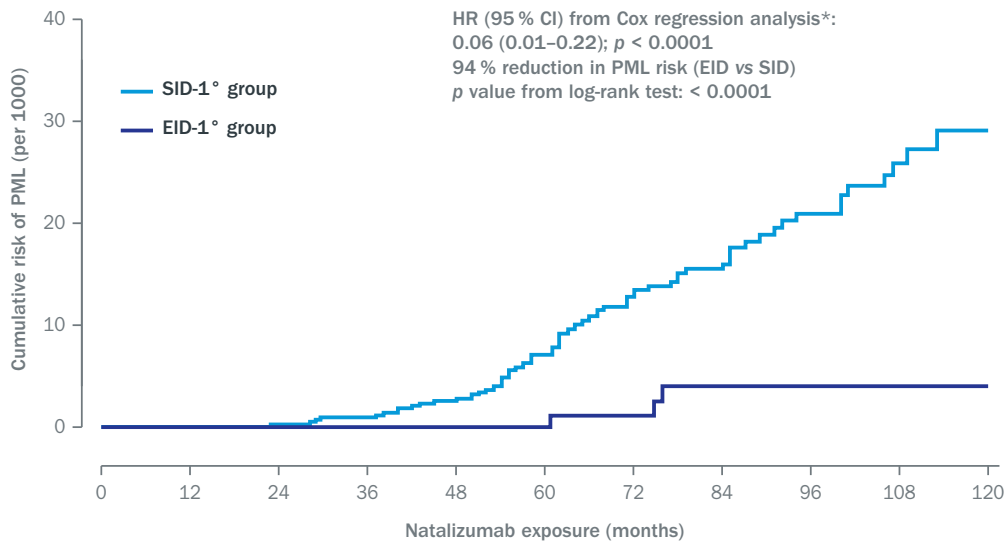
Les données actuelles en vie réelle soutiennent le fait qu'il existe une réduction significative du risque de LEMP chez les patients présentant des anticorps anti-JCV, traités par TYSABRI® administré toutes les 6 semaines environ par rapport à la posologie approuvée qui est d'une fois toutes les 4 semaines (voir RCP paragraphe 5.1, propriétés pharmacodynamiques). Conformément au RCP paragraphe 4.4 (Mise en garde spéciales et précautions d'emploi), la prudence est requise en cas d'extension de l'intervalle de dose de TYSABRI® car aucun essai clinique prospectif randomisé contrôlé n'a été réalisé pour évaluer l'efficacité de TYSABRI® à une posologie d'une fois toutes les 6 semaines. Le rapport bénéfice/risque de tout changement de posologie autre qu'une fois toutes les 4 semaines n'a pas été établi. L'efficacité et la tolérance de l'extension de l'intervalle de dose de 6 semaines chez les patients stables sous traitement par TYSABRI® administré toutes les 4 semaines pendant plus d'un an est en cours d'évaluation dans un essai clinique prospectif randomisé contrôlé (étude 'NOVA' [109MS329], <https://www.clinicaltrialsregister.eu/> ; <https://clinicaltrials.gov>, NCT03689972).

Résumé des résultats des données en vie réelle de l'extension de l'intervalle de dose (EID)

En 2017, dans une analyse rétrospective, préspecifiée, chez des patients américains traités par TYSABRI® et présentant des anticorps anti-JCV, le risque de LEMP a été comparé entre les patients traités selon le schéma d'administration approuvé et les patients traités selon un schéma d'extension de l'intervalle de dose (EID). En l'absence de consensus sur une définition unique de la pratique de l'EID, trois définitions ont été proposées pour représenter les différentes pratiques de traitement. Cependant, les cas de LEMP ont été uniquement observés pour les définitions primaire et secondaire.

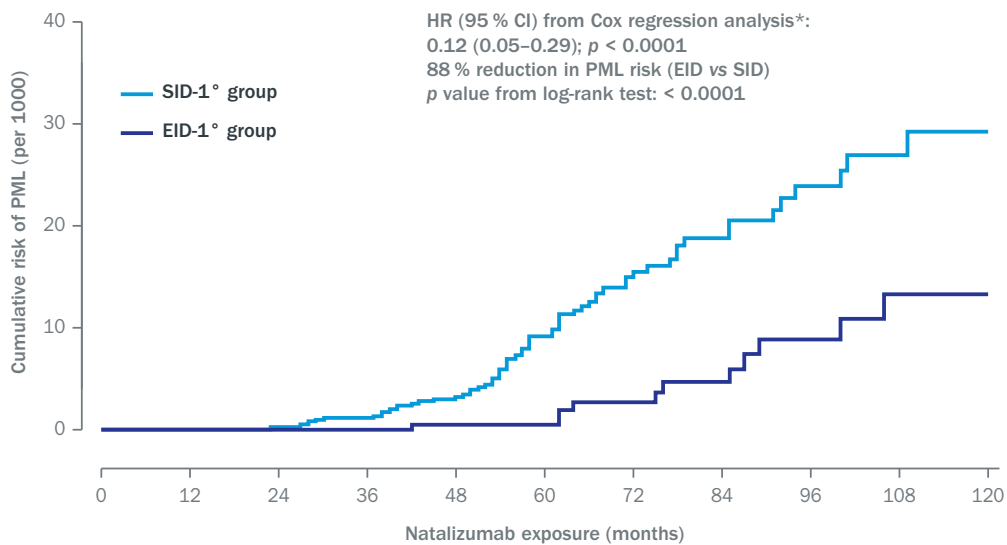
Dans la définition primaire, les patients en EID sont identifiés sur la base des 18 derniers mois d'exposition à TYSABRI®. Des analyses ultérieures ont montré que la majorité des patients en EID avaient reçu la posologie approuvée pendant les 18 premiers mois d'exposition à TYSABRI®. Le nombre médian de perfusions reçues par les patients en EID, sous les définitions primaire et secondaire, au début de la période définie d'EID était compris entre 12,0 et 17,0 perfusions. La définition secondaire comprenait des périodes d'EID d'au moins 6 mois survenant à tout moment au cours de l'histoire du traitement, la majorité des patients en EID inclus étant passés en EID après plus d'une année sous la dose approuvée (nombre médian : 25 doses). Pour les deux définitions, les patients en EID présentaient des intervalles de dose moyens d'environ 6 semaines. La figure 3 présente les estimations de Kaplan Meier (KM) du délai et du risque de survenue d'une LEMP pour les patients en EID par rapport à la dose approuvée. Les analyses ont conclu que le schéma d'administration en EID, après une période de traitement selon le schéma d'administration approuvé, est associé à un risque statistiquement plus faible de LEMP que la dose approuvée chez les patients présentant des anticorps anti-JCV. Les données d'efficacité n'étaient pas disponibles dans les données recueillies, ce qui ne permettait pas de tirer de conclusions sur le bénéfice / risque de l'EID. Bien que, selon cette analyse, le risque de LEMP chez les patients en EID puisse être plus faible, les patients traités en EID doivent faire l'objet d'une surveillance pour la survenue de LEMP en suivant les mêmes recommandations que pour les patients recevant la dose approuvée (RCP, Paragraphe 4.4 ; Mises en garde spéciales et précautions d'emploi).

Figure 3 : Estimations de Kaplan-Meier du risque cumulé de LEMP pour les analyses des définitions primaire (A) et secondaire (B) de l'EID



	Number of patients at risk †										
SID group	13 132	13 132	10 596	7 580	5 989	4 236	2 775	1 823	1 205	734	296
EID group	1 988	1 988	1 817	1 502	1 225	958	700	515	374	247	113

	Cumulative number of PML cases ‡										
SID group	0	0	3	9	22	45	68	74	82	87	89
EID group	0	0	0	0	0	0	1	3	3	3	3



	Number of patients at risk †										
SID group	15 424	13 104	8 083	5 629	4 134	2 829	1 756	1 117	718	440	172
EID group	3 331	3 285	2 949	2 463	1 990	1 494	1 063	756	535	342	145

	Cumulative number of PML cases ‡										
SID group	0	0	6	11	22	43	58	63	68	70	71
EID group	0	0	0	1	2	2	5	7	10	12	12

IC = intervalle de confiance ; EID = extension de l'intervalle de dose ; HR = rapport de risque (ou hazard ratio) ; LEMP = leucoencéphalopathie multifocale progressive ; SID = intervalle de dose standard (approuvée).

* Le modèle de Cox qui compare l'EID versus SID, considère l'âge, le sexe, l'utilisation antérieure d'un traitement immunosuppresseur, le groupe EID / SID et l'année civile à l'initiation du traitement par TYSABRI® en tant que covariables.

† Nombre de patients qui étaient encore dans l'étude et qui n'avaient pas de LEMP à la fin du délai spécifié.

‡ Nombre cumulé de cas de LEMP à la fin du délai spécifié.

Résultats des données de modélisation de l'efficacité

Les modèles préalables d'exposition / réponse (Muralidharan 2017) suggéraient une efficacité moindre si les patients initiaient TYSABRI® à une posologie autre que 300 mg toutes les 4 semaines. Des publications indépendantes faisant état de l'efficacité du traitement avec des intervalles de dose étendus en pratique clinique ont été menées chez des patients recevant initialement une dose toutes les 4 semaines puis passant à des intervalles de dose étendus (Bomprezzi and Pawate 2014; Yamout 2018; Zhovtis Ryerson 2016). Les modèles pharmacocinétiques (PK) / pharmacodynamiques (PD) / efficacité mis à jour, basés sur les données des essais cliniques conduits par le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché, suggèrent que l'efficacité d'une posologie d'une dose toutes les 6 semaines est plus comparable à la dose approuvée si les patients passent à une posologie d'une dose toutes les 6 semaines après ≥ 1 an de traitement avec la dose approuvée. Des modèles PK / PD / efficacité utilisaient les données de l'étude RESTORE (Fox 2014) (n = 175), qui avait inclus uniquement des patients ayant plus d'un an de traitement à la dose approuvée sans poussée dans l'année précédente. Ces modèles ont été développés pour évaluer le risque de reprise de l'activité de la SEP chez des patients selon leur poids corporel (40 à 59 kg, 60 à 79 kg, 80 à 99 kg, 100 à 120 kg) et selon différents intervalles de dose (une fois toutes les 5 semaines, une fois toutes les 6 semaines, une fois toutes les 7 semaines et une fois toutes les 8 semaines). Ces modèles suggèrent que le risque de reprise de l'activité de la maladie chez les patients passant à des intervalles de dose étendus augmente avec le poids corporel (en particulier ≥ 80 kg) et la durée de l'extension de l'intervalle de dose (en particulier ≥ 7 semaines) (Chang 2019). Aucune étude prospective n'a été réalisée pour valider ces modèles. Il est recommandé aux médecins de surveiller tous les patients pour lesquels l'intervalle de dose est étendu pour rechercher des signes évocateurs de reprise de l'activité de la maladie conformément aux informations fournies dans le RCP et dans ce document. Une surveillance plus rapprochée est recommandée chez les patients ayant un poids corporel élevé (≥ 80 kg) ou des intervalles de dose étendus (≥ 7 semaines).

2.7. Recommandations pour le suivi du patient

Détection des anticorps anti-JCV

Une détection des anticorps anti-JCV sériques permet d'obtenir des informations utiles à la stratification du risque de LEMP sous TYSABRI®. **Il est recommandé d'effectuer une sérologie des anticorps anti-JCV avant de commencer le traitement par TYSABRI® et également chez les patients traités par TYSABRI® dont le statut des anticorps est inconnu.** Les patients présentant un résultat négatif à l'analyse des anticorps anti-JCV peuvent néanmoins présenter un risque de survenue de LEMP en raison d'une infection à virus JC récente, d'une fluctuation du taux d'anticorps ou d'un résultat faussement négatif à l'analyse.

En cas de sérologie négative, il est recommandé de rechercher les anticorps anti-JCV chez les patients tous les 6 mois. En cas de sérologie positive, chez les patients qui n'ont pas reçu de traitement antérieur par immunosuppresseur et qui présentent un index faible, il est recommandé de réaliser une titration tous les 6 mois, à partir de 2 ans de traitement afin d'adapter la surveillance IRM du patient.

A tout moment, les patients chez lesquels des anticorps anti-JCV ont été détectés, doivent être considérés comme présentant un risque accru de développer une LEMP, et ce indépendamment des tests antérieurs ou à venir.

Le dosage des anticorps anti-JCV doit être réalisé en utilisant un test approprié et validé, par exemple STRATIFY JCV DxSelect (Lee 2013). Le test de détection des anticorps anti-JCV ne doit pas être utilisé pour établir le diagnostic de LEMP. L'analyse des anticorps anti-JCV ne doit pas être effectuée dans les deux semaines suivant un échange plasmatisque (PLEX) en raison de l'élimination des anticorps du sérum.

2.7.1 Recommandations pour le suivi IRM du patient pour la détection précoce des LEMP

En pratique clinique, l'IRM s'avère être un outil utile pour le suivi du patient atteint de sclérose en plaques. L'IRM peut permettre de différencier les lésions de LEMP des lésions de SEP chez les patients qui développent de nouveaux symptômes ou signes neurologiques sous traitement. La surveillance fréquente par IRM des patients à haut risque de LEMP permettrait un diagnostic plus précoce de LEMP et un pronostic plus favorable (Prosperini 2016 ; Scarpazza 2019 ; Wattjes 2015). Les recommandations concernant le suivi IRM sont résumées ci-dessous :

- a) **Il est recommandé de disposer d'une IRM complète de référence récente (datant de moins de 3 mois) avant l'instauration du traitement par TYSABRI® (Tableau 1). Un suivi IRM complet doit être réalisé au moins une fois par an.** Les médecins doivent contrôler l'IRM tous les ans chez tous les patients asymptomatiques traités par TYSABRI® afin de détecter tout signe de LEMP.
- b) **Des examens IRM plus fréquents, tous les 3 à 6 mois selon un protocole simplifié (Tableau 1), doivent être envisagés pour les patients à haut risque de LEMP. Il s'agit des :**

- Patients présentant les 3 facteurs de risque de développer une LEMP (c'est-à-dire qui présentent des anticorps anti-virus JC **et** ont été traités par TYSABRI® pendant plus de 2 ans, **et** ont été traités antérieurement par immunosuppresseurs,
- ou
- Patients présentant un index élevé d'anticorps anti-virus JC, ayant été traités par TYSABRI® pendant plus de 2 ans, et n'ayant pas reçu de traitement antérieur par immunosuppresseurs.

Les données actuelles suggèrent que le risque de développer une LEMP est plus faible lorsque l'index est inférieur ou égal à 0,9 et qu'il augmente substantiellement pour des valeurs supérieures à 1,5 chez les patients traités par TYSABRI® depuis plus de 2 ans. Le suivi IRM doit tenir compte de ces données. S'agissant des patients pour lesquels les valeurs d'index se situent entre 0,9 et 1,5, le suivi se fera selon l'appréciation du médecin.

La figure 4 présente une synthèse des recommandations pour le suivi du patient.

Figure 4. Recommandations pour le suivi du patient

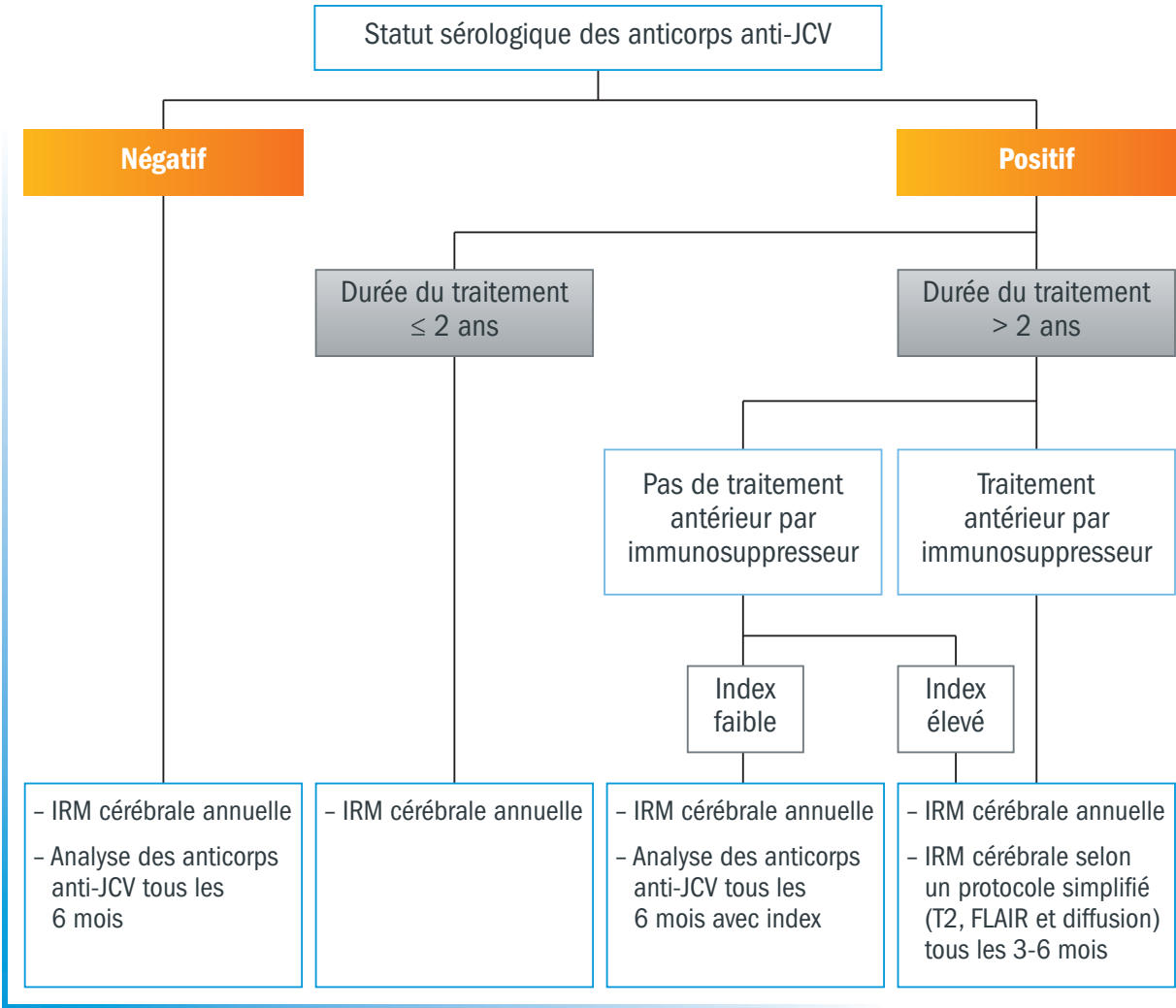


Tableau 1. Protocoles IRM

- Puissance de champ > 1,5 T ; épaisseur de coupe \leq 5 mm sans gap et avec couverture de l'intégralité du cerveau
- Images en coupe axiale orientée sur la ligne sous calleuse

PROTOCOLE IRM COMPLET (à l'instauration et pour le suivi annuel de tous les patients)	PROTOCOLE IRM SIMPLIFIÉ (pour le suivi chez les patients à haut risque)
<ul style="list-style-type: none">• Sagittales et axiales FLAIR 2D ou FLAIR 3D• Axiale FSE en densité de proton/T2• Axiale de diffusion (DWI) avec coefficient de diffusion apparent (ADC)• Axiale en spin écho T1 avant et après injection de gadolinium ou 3D T1 avant et après injection de gadolinium- Injection de 0,1 mmol/kg de Gd en 30 secondes- Délai de 5 minutes après injection du produit de contraste	<ul style="list-style-type: none">• Sagittales et axiales FLAIR 2D ou sagittales FLAIR 3D avec reconstruction axiale et coronale• Axiale FSE en densité de proton/T2• Axiale de diffusion (DWI) avec coefficient de diffusion apparent (ADC)

2D = en 2 dimensions ; 3D = en 3 dimensions ; DWI = Diffusion weighted imaging ; FLAIR = Fluid-Attenuated Inversion Recovery ; Gd = Gadolinium ; ADC = Apparent Diffusion Coefficient.

Si des lésions évocatrices de LEMP sont retrouvées à l'IRM, il convient d'ajouter au protocole IRM complet une séquence pondérée en T1 avec produit de contraste afin de détecter des lésions inflammatoires et la coexistence possible d'une LEMP et d'un IRIS (en particulier lors du suivi). Il est également recommandé que, lors de la prescription d'une IRM de suivi, le neurologue attire l'attention du radiologue sur la nécessité de rechercher une LEMP ou toute autre infection opportuniste.

3. DIAGNOSTIC DE LEMP

Le consensus publié par l'American Academy of Neurology (AAN) sur les critères diagnostic de la LEMP requiert des observations cliniques, radiologiques et virologiques ou des observations histo-pathologiques typiques et la présence du virus JC (Berger 2013). Ces anciens critères dispensaient du recours à une biopsie cérébrale, mais exigeaient des constatations cliniques et IRM en plus de la détection de l'ADN du virus JC dans le liquide céphalo-rachidien par PCR (Polymérase Chain Reaction) pour confirmer le diagnostic de LEMP. Cependant, selon un système de classification différent, il est recommandé aux médecins de penser au diagnostic de LEMP en l'absence de symptômes cliniques chez les patients traités par TYSABRI® (Dong-Si 2012 ; Dong-Si 2014) (voir Différenciation à l'IRM entre la LEMP et les poussées de SEP).

▼ **Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Nous vous rappelons que tout effet indésirable doit être déclaré au Centre régional de pharmacovigilance (CRPV) dont vous dépendez ou via le portail de signalement des événements sanitaires indésirables du ministère chargé de la santé www.signalement-sante.gouv.fr.**

Pour plus d'information, consulter la rubrique "Déclarer un effet indésirable" sur le site Internet de l'ANSM : <http://ansm.sante.fr>.

3.1 Principes généraux

Tous les patients traités par TYSABRI® doivent être suivis régulièrement pour détecter le plus tôt possible d'éventuelles modifications de leur état neurologique. **Le diagnostic de LEMP devra toujours être évoqué devant tout nouveau symptôme neurologique.**

Les patients, ainsi que leur entourage et le personnel soignant doivent être informés des symptômes précoces évocateurs d'une LEMP (cf. Conduite éducative et annexe 3 : Carte patient, annexes 5 à 7 : Formulaire destinés à l'information du patient au moment de l'instauration du traitement par TYSABRI®, après 2 ans de traitement et à l'arrêt du traitement) et doivent être alertés sur la nécessité d'être vigilants par rapport à ces symptômes durant le traitement par TYSABRI® et au cours des 6 mois suivant la dernière dose de TYSABRI® (la LEMP ayant également été rapportée jusqu'à 6 mois après la dernière dose de TYSABRI® chez des patients n'ayant pas présenté de signes évocateurs de LEMP au moment de l'arrêt).

Dans tous les cas où des modifications de l'état neurologique, ou des changements à l'IRM cérébrale sont suspects d'une LEMP, il est impératif de suspendre le traitement par TYSABRI®. La réadministration de TYSABRI® ne sera envisagée que lorsque le diagnostic de LEMP aura été définitivement écarté. D'après les caractéristiques pharmacodynamiques du médicament, une suspension de TYSABRI® de courte durée, pendant quelques jours ou semaines, ne devrait pas interférer sur son efficacité thérapeutique.

La réadministration de TYSABRI® ne doit être envisagée que lorsque le diagnostic de LEMP a été écarté de manière certaine (en répétant si besoin les examens cliniques, IRM et biologiques lorsque la suspicion de LEMP persiste).

La décision d'arrêt du traitement par TYSABRI® doit se baser sur l'état clinique initial, les constatations IRM, l'évolution des signes et symptômes et/ou la réponse au traitement par corticoïdes.

En cas de confirmation de LEMP, le traitement par TYSABRI® doit être définitivement arrêté.

3.2 Évaluation clinique

L'apparition récente de tous symptômes neurologiques ou leur récurrence doit motiver une recherche soignée de la pathologie sous-jacente et chez les patients dont la SEP est contrôlée, de telles modifications doivent conduire à la suspicion d'une LEMP (ou d'une autre infection opportuniste). Il est important de noter que l'apparition de nouveaux symptômes neurologiques n'est pas nécessaire pour diagnostiquer une LEMP dans le cas où d'autres preuves sont disponibles, des cas de LEMP asymptomatiques ayant été rapportés. Chez les patients asymptomatiques, qu'ils aient un risque faible ou élevé, toute nouvelle lésion suspecte au moment de l'examen IRM de suivi du risque de LEMP doit être soigneusement évaluée, notamment si un protocole simplifié a été utilisé (voir le paragraphe "Différenciation à l'IRM entre LEMP et poussée de SEP").

Le Tableau 2 présente les caractéristiques cliniques qui peuvent aider à différencier la SEP de la LEMP. Il convient de noter que ce tableau n'est pas exhaustif et que par ailleurs de nombreux symptômes sont communs aux deux pathologies.

Les médecins doivent être conscients que les caractéristiques cliniques de la LEMP ou d'autres infections opportunistes peuvent être difficiles à distinguer de celui de la SEP, notamment en début d'évolution. L'anamnèse et le profil des symptômes et signes antérieurs et en cours sont des éléments essentiels à prendre en considération et faciliteront la prise en charge des patients traités par TYSABRI®.

Tableau 2. Caractéristiques cliniques de la SEP et de la LEMP

	CARACTÉRISTIQUES ÉVOQUANT UNE :	
	SEP	LEMP
Début	Aigu	Subaigu
Évolution	<ul style="list-style-type: none"> • Plusieurs heures à plusieurs jours • Stabilisation habituelle • Résolution spontanée, même sans traitement 	<ul style="list-style-type: none"> • Plusieurs semaines • Progressive
Tableau clinique initial	<ul style="list-style-type: none"> • Diplopie • Paresthésies • Paraparésie • Névrite optique • Myélopathie 	<ul style="list-style-type: none"> • Aphasie • Modifications comportementales, cognitives et neuropsychologiques • Déficits visuels rétrochiasmatiques • Hémiparésie • Convulsions • Ataxie (en cas de NCG*)

Référence : Kappos et al. 2011

* NCG = neuropathie des cellules granulaires.

Remarque : une LEMP peut présenter d'autres caractéristiques cliniques non mentionnées dans ce tableau. La LEMP peut être détectée à l'IRM avant la survenue des caractéristiques cliniques.

Les symptômes de LEMP reflètent l'aspect multifocal de la démyélinisation. Une détérioration visuelle, motrice et cognitive est presque toujours présente dans les stades avancés de l'infection, caractérisée par une lésion étendue ; une cécité corticale, une faiblesse marquée (comme une hémiparésie) et des troubles du comportement étant communs dans ce contexte. D'autres symptômes incluent des déficits sensitifs, vertiges et convulsions (Berger 1998). Ces symptômes, ainsi que leur évolution, peuvent aider à différencier la survenue d'une LEMP de symptômes typiques d'une poussée de SEP, mais certaines similitudes peuvent exister.

Les symptômes de la neuronopathie des cellules granulaires (NCG) liée au virus JC sont similaires à ceux de la LEMP (par exemple syndrome cérébelleux). Dans la NCG liée au virus JC, les IRM cérébrales, réalisées sur plusieurs mois, montrent une grave atrophie cérébelleuse progressive et l'ADN du virus JC est détecté dans le LCR. Comme en cas de nouveaux symptômes neurologiques évocateurs de LEMP, le traitement par TYSABRI® doit être suspendu en cas de NCG liée au virus JC et/ou de LEMP et devra être arrêtée définitivement si la NCG liée au virus JC et/ou la LEMP est confirmée.

3.3 Différenciation à l'IRM entre la LEMP et les poussées de SEP

Un protocole IRM complet (tableau 1) avec et sans injection de produit de contraste est proposé pour le suivi des patients sous TYSABRI®, afin de disposer des meilleures images possibles dans le but de prendre une décision clinique (Yousry, 2006 ; Yousry, 2012). La séquence FLAIR est la séquence la plus sensible pour détecter la LEMP (Wattjes, 2015). Les séquences de diffusion peuvent également être utiles pour distinguer les nouvelles lésions des lésions chroniques de SEP et les changements à l'IRM par rapport à un cliché antérieur (Wattjes, 2015 ; Mader, 2003). Les paramètres de séquence IRM de chaque examen doivent être sélectionnés pour représenter de façon appropriée l'anatomie du SNC et visualiser les lésions de SEP. L'utilisation systématique de ce protocole IRM complet contribuera à mettre en évidence les premières altérations sur l'IRM (Tableau 3).

Afin de mieux appréhender les lésions de la LEMP à l'IRM, vous pouvez consulter le site internet, accessible en langue anglaise par le lien suivant : ms-pml.org, mis à la disposition des professionnels de santé par le centre médical de VUmc à Amsterdam (par l'équipe du Pr. Mike Wattjes).

Ce site internet* comporte deux parties :

- Une partie théorique définissant la LEMP, sa physiopathologie, et les séquences IRM conseillées dans le suivi des patients traités par TYSABRI® pour une détection précoce de cette infection à l'IRM.
- Une partie interactive et illustrée, permettant aux neurologues et aux radiologues de tester leur interprétation d'images de LEMP à l'IRM, au travers de quelques cas cliniques réels, et d'en visualiser la validation automatisée par les experts du centre.

**indépendant de Biogen.*

Si le tableau clinique ne peut exclure une LEMP, des examens complémentaires devront être effectués le plus rapidement possible, notamment une évaluation IRM (Tableau 3) et une ponction lombaire avec analyse du liquide céphalorachidien (LCR). Le traitement par TYSABRI® doit être suspendu jusqu'à ce que le diagnostic de LEMP ou d'une autre infection opportuniste soit écarté.

Tableau 3. Caractéristiques de l'IRM à prendre en considération pour le diagnostic différentiel entre SEP et LEMP.

CARACTÉRISTIQUES	SEP	LEMP
Localisation des lésions	Lésions focales, périventriculaires ou de la substance blanche profonde. Les lésions concernent toutes les zones du cerveau, les nerfs optiques et la moelle épinière.	Lésions asymétriques, focales ou multifocales. Sous-corticale ou diffuse dans la substance blanche. Substance grise corticale ou profonde, tronc cérébral, pédoncules cérébelleux moyens. Pas de lésion de LEMP observée au niveau de la moelle épinière ou des nerfs optiques.
Formes et limites des lésions	Ovoïde ou en forme de flamme ; limites nettes, présence fréquente d'un œdème périlésionnel.	Forme irrégulière, extensions digitiformes vers le cortex. Bords mal définis vers la substance blanche, avec des limites nettes vers la substance grise.
Mode d'extension	Augmentation de taille initiale en plusieurs jours ou semaines et diminution de taille en plusieurs mois.	Augmentation progressive de la taille.
Effet de masse	Les lésions larges aiguës peuvent présenter un effet de masse.	Pas d'effet de masse.
Séquence pondérée en T2	Hyperintensité homogène avec œdème en périphérie.	Hyperintensité diffuse, souvent avec un aspect punctiforme microkystique. Nodules périlésionnels à proximité de la lésion primaire (milky way).
Séquence pondérée en T1	Lésions aiguës hypointenses ou isointenses. Intensité du signal croissante avec le temps.	D'isointenses à hypointenses initialement, avec diminution de l'intensité du signal avec le temps.
Séquence FLAIR	Hyperintenses, délimitations nettes.	Hyperintenses. Séquence la plus sensible pour la détection de la LEMP.
Rehaussement des lésions aiguës	Homogène nodulaire, en forme d'anneau ou d'anneau ouvert, suit la forme et la taille de la lésion. Disparition après 1 à 2 mois.	43 % des lésions prennent le gadolinium au moment de leur apparition, avec un aspect irrégulier ou nodulaire. Le rehaussement ne suit pas la forme ou la taille de la lésion. Rehaussement amplifié en cas d'IRIS.
Séquence de diffusion	Lésions aiguës hyperintenses. Lésions chroniques isointenses.	Lésions aiguës hyperintenses. Permet de distinguer de nouvelles lésions de LEMP dans les régions d'atteinte chronique de la substance blanche. Pas de restriction de la diffusion (ADC).
Atrophie	Atrophie diffuse dans la SEP progressive.	Encéphalomalacie et atrophie cérébrale diffuse dans les régions atteintes après LEMP-IRIS.

Référence : Kappos 2011 ; Yousry 2012 ; Wattjes et Barkhof 2014

3.4 Bilan biologique

La détection de l'ADN du virus JC par PCR dans le liquide céphalorachidien d'un patient symptomatique ou asymptomatique présentant des signes évocateurs de LEMP à l'IRM confirme le diagnostic de LEMP. Cependant un résultat négatif de la PCR du virus JC ne doit pas exclure un possible diagnostic de LEMP, notamment parce que les petites lésions sont associées à un nombre moindre de copies virales (Wijburg 2018) . Il est recommandé de refaire une ponction lombaire si l'ADN du virus JC n'est pas détecté dans le LCR par un laboratoire local ou de référence, y compris si la suspicion de LEMP persiste cliniquement ou à l'IRM.

Une biopsie cérébrale devrait être envisagée afin de détecter le virus JC si l'ADN du virus n'est pas détecté dans le LCR malgré des dosages répétés et plus particulièrement si le test utilisé a une limite de détection (LoD) plus élevée que celle de 11 copies/mL.

L'analyse devra être réalisée par la technique de PCR quantitative en temps réel, de façon à augmenter la sensibilité et la spécificité de détection. **Il est recommandé d'utiliser un test avec une limite de détection (LoD : Limit of Detection) d'au moins 11 copies/mL.** Le choix de ce seuil de détection pour le diagnostic de LEMP se justifie par la survenue de cas de LEMP confirmés chez des patients ayant présenté un faible nombre de copies du virus JC dans le LCR.

Les échantillons de LCR doivent être analysés le plus rapidement possible pour faciliter le diagnostic de LEMP. Le titulaire de l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) n'est pas en mesure de certifier un laboratoire. Cependant, à sa connaissance, un laboratoire (Unilabs, Copenhague, Danemark) peut réaliser une analyse par PCR en temps réel, spécifique à la détection de l'ADN du virus JC dans le liquide céphalorachidien (LCR).

Le test en temps réel réalisé par le laboratoire Unilabs a été initialement développé et validé par le Translational Sciences Department du titulaire de l'AMM puis transmis pour validation et utilisation en pratique clinique à Unilabs. Ce test bénéficie d'une limite de détection (LoD) à 11 copies/mL.

Les détails concernant la procédure de prélèvement, manipulation et transport des prélèvements peuvent être obtenus en appelant le numéro vert de Biogen France SAS au 0800 84 16 64, ou en adressant un mail à medical.france@biogen.com.

Modalités d'envoi des échantillons au laboratoire Unilabs :

- **Compléter le formulaire de dosage "Test Request Form"** disponible sur le site <https://stratifyjcv.unilabsweb.com> (accéder au site internet d'Unilabs puis cliquer sur "Commander" puis choisir "CSF JCV DNA Test", identifiant et mot de passe ne sont pas nécessaires).
- **Faire une copie du formulaire pour le dossier du patient** et adresser l'original avec les cryotubes.
- **Contactez le transporteur World Courier France** par téléphone au 01 48 63 48 63 et indiquer :
 - le numéro de compte d'Unilabs "5569" pour la facturation
 - le nom du projet "CSF JCV DNA Test" (correspondant au numéro "2014-C-282")
 - qu'il s'agit d'**échantillons congelés de LCR** (afin que World Courier vienne avec le matériel nécessaire au transport congelé).

Aucun formulaire de douane à compléter, aucun risque de blocage en douane.

4. PRISE EN CHARGE DE LA LEMP

Reconstitution immunitaire

Les données disponibles suggèrent que le diagnostic précoce de la LEMP est important pour un meilleur pronostic (Clifford 2015 ; Crowder 2005 ; Dong-Si 2015 ; Dong-Si 2014 ; Geschwind 2001 ; Prosperini 2016 ; Shitrit 2005) et que TYSABRI® devra être immédiatement arrêté en cas de suspicion de LEMP (Clifford 2015 ; Grebenciucova and Berger 2018).

Les échanges plasmatiques (PLEX) et/ou l'immunoabsorption (IA) pour une élimination rapide de TYSABRI® dans le but d'accélérer la reconstitution immunitaire dans le SNC ont été décrits (Calabrese 2011 ; Clifford 2015 ; Clifford 2010 ; Dahlhaus 2013 ; Fernández 2013 ; Ghezzi 2011 ; Grebenciucova and Berger 2018 ; Hellwig and Gold 2011 ; Kappos 2011).

L'utilisation de PLEX doit être envisagée avec précaution et en cas d'utilisation, une surveillance étroite des patients est nécessaire afin de détecter précocement un IRIS (voir paragraphe Traitement du syndrome de reconstitution immunitaire (IRIS), qui survient chez pratiquement tous les patients traités par PLEX pour une LEMP sous TYSABRI®, et ce plus rapidement que chez les patients non traités par PLEX. (Carruthers and Berger 2014 ; Clifford 2010).

D'après une analyse rétrospective de patients traités par natalizumab depuis sa commercialisation, aucune différence n'a été observée sur la survie à 2 ans après le diagnostic de LEMP entre les patients ayant bénéficié d'une PLEX et ceux qui n'en n'ont pas bénéficié. Il est de la responsabilité du médecin de décider de la réalisation d'une PLEX (données internes).

Antiviraux et autres adjuvants

A ce jour, aucun essai clinique n'a prouvé d'effet bénéfique des agents anti viraux dans la prise en charge de la LEMP. La méfloquine, une quinolone anti paludéenne, a montré une inhibition de la réplication du virus JC dans des cultures cellulaires (Brickelmaier 2009), et son utilisation dans le traitement de la LEMP avec un pronostic favorable a été rapporté de façon anecdotique (Gheuens 2012 ; Lauda 2015 ; Lindå and von Heijne 2013 ; Schröder 2010 ; Wenning 2009). Aucun bénéfice n'a été démontré dans des analyses rétrospectives (Blankenbach 2019 ; Stefoski 2019 ; Tan 2011). De plus, un essai clinique randomisé international de la méfloquine dans le traitement de la LEMP a été interrompu prématurément après des analyses intermédiaires ne montrant aucune activité antivirale *in vivo* contre le virus JC et aucun effet sur le handicap clinique, les paramètres IRM ou la survie. Cependant dans la mesure où la plupart des patients étaient positifs au testVIH, une analyse chez les patients atteints de LEMP non liées au VIH n'a pas été possible (Clifford 2013).

La mirtazapine est un antagoniste des récepteurs sérotoninergiques 5HT2A qui est largement utilisée dans le traitement des troubles psychiatriques. Des études *in vitro* ont montré que le virus JC utilise le récepteur sérotoninergique 5HT2A et les oligosaccharides sialylés pour entrer dans la cellule (Elphick 2004 ; Maginnis 2015 ; Neu 2010). Les antagonistes des récepteurs sérotoninergiques 5HT2A peuvent inhiber l'infection des cellules gliales humaines par le virus JC (Elphick 2004). Par conséquent, la mirtazapine a été utilisée pour le traitement de la LEMP, car elle pourrait prévenir la propagation du virus. Cependant, il existe également des preuves *in vitro* que les souches du virus JC de type sauvage et mutant entraînant une LEMP utilisent des voies alternatives non sialylées pour infecter les cellules (Geoghegan 2017). Un bénéfice de la mirtazapine dans le traitement de la LEMP associée à TYSABRI® a été rapporté de façon anecdotique comme avec la méfloquine (Calic 2015 ; Clifford 2010 ; Fabis-Pedrini 2016 ; Gheuens 2012 ; Lauda 2015 ; Lindå and von Heijne 2013 ; Schröder 2010 ; Wenning 2009). Cependant aucun bénéfice n'a pu être confirmé dans les analyses rétrospectives (Blankenbach 2019 ; Stefoski 2019 ; Tan

2011) bien que les auteurs d'une analyse (Jamilloux 2016) ont suggéré que la mirtazapine pourrait augmenter la survie des patients atteints de LEMP associée à TYSABRI®. Ces données proviennent d'une augmentation du taux de survie à un an chez 16 patients traités par mirtazapine par rapport au taux de survie à 1 an précédemment rapporté chez 336 patients sans mirtazapine (Dong-Si 2015).

Le facteur stimulant les colonies de granulocytes a également été utilisé dans le traitement de la LEMP associée à TYSABRI®. Un seul centre médical a traité 17 patients avec filgrastim pour induire une activation immunitaire. 8 patients ont également reçu PLEX, et un IRIS a été rapporté chez la plupart des patients de l'étude. L'évolution fonctionnelle était hétérogène (Stefoski 2019).

L'utilisation d'autres agents antiviraux a été rapportée dans des observations ou des séries réduites de cas de LEMP associées à TYSABRI® mais le bénéfice clinique était limité (Eckert 2018 ; Pavlovic 2015 ; Williamson and Berger 2017).

4.1 Traitement du syndrome de reconstitution immunitaire (IRIS)

Une détérioration clinique neurologique chez des patients atteints de LEMP et/ou de neuronopathie des cellules granulaires due au virus JC peut être liée à une destruction du tissu du système nerveux central (SNC) par le virus JC ou peut être liée à une restauration du système immunitaire à l'origine d'une réaction immunitaire inflammatoire intracérébrale appelée "Syndrome Inflammatoire de Reconstitution Immunitaire" (IRIS).

L'IRIS doit être suspecté lorsque les patients ayant une LEMP présentent des signes d'aggravation clinique, habituellement associés, mais pas toujours, à un rehaussement par le gadolinium des lésions de LEMP, avec ou sans effet de masse à l'IRM cérébrale.

L'aggravation clinique est secondaire à une réaction inflammatoire locale avec œdème et peut se manifester par une détérioration des symptômes neurologiques tels qu'une hémiparésie, une ataxie, des troubles de la parole, des troubles visuels, des changements cognitifs ou comportementaux et des convulsions (en fonction de la localisation de l'IRIS). Des conséquences sévères peuvent survenir telles qu'un coma ou le décès.

Bien que l'on puisse s'attendre à une diminution de la charge virale du virus JC dans le LCR au moment de l'apparition de l'IRIS, il est également possible que la charge virale augmente du fait de la rupture de la barrière hémato-encéphalique (BHE) et de la libération de virus JC consécutive à la lyse cellulaire observée au cours de l'IRIS.

Chez les patients traités par TYSABRI®, l'IRIS est survenu quelques jours à quelques semaines après élimination de TYSABRI® par échanges plasmatiques (PLEX) ou immunoadsorption (IA).

Bien que la réaction inflammatoire secondaire à la reconstitution immunitaire puisse être une étape utile à l'élimination du virus JC des cellules infectées, il peut s'avérer nécessaire d'instaurer un traitement pour limiter la réaction immunitaire et prévenir les éventuelles conséquences de l'IRIS qui peuvent engager le pronostic vital et nécessitent une prise en charge, si besoin en unité de soins intensifs (Talan 2009 ; Elston et Thacker 2009).

En conséquence, après PLEX ou IA, une surveillance clinique et IRM rapprochée des patients est nécessaire afin de détecter précocement un IRIS.

Le diagnostic et la prise en charge de l'IRIS sont controversés et il n'existe pas de traitement consensuel. Cependant, il a été récemment suggéré qu'un traitement par corticoïdes pouvait être utile pour traiter l'IRIS, en particulier chez les patients avec un IRIS sévère engageant le pronostic vital. Dans la littérature, les traitements suivants par corticoïdes ont été proposés pour prendre en charge l'IRIS :

- 1) Prednisone orale 1,5 mg/kg/jour pendant 2 semaines avec une diminution progressive des doses sur 2 mois
- 2) Méthylprednisolone intra-veineuse (1 g/jour pendant 3 à 5 jours) avec relais per os et diminution progressive des doses sur 2 mois (Gheuens 2012 ; Hodecker 2017 ; Mitsikostas 2014 ; Purohit 2016)

Si une aggravation survient lors de la phase de décroissance progressive des doses de corticoïdes et que cette aggravation semble liée à des réactions inflammatoires persistantes ou d'apparition récente, des cures courtes de corticoïdes à fortes doses peuvent être nécessaires.

Un traitement prophylactique par corticoïdes n'est actuellement pas recommandé (Antoniot 2012 ; Scarpazza 2017a ; Stefoski 2019 ; Tan 2011).

Pour plus d'informations sur le diagnostic et la prise en charge de l'IRIS, vous pouvez contacter le numéro vert de Biogen France SAS au 0 800 84 16 64, ou en adressant un mail à medical.france@biogen.com.

Autres traitements

Certains rapports mentionnent l'utilisation du maraviroc, qui bloque l'inflammation tissulaire induite par les récepteurs C-C chemokine de type 5 pour prévenir ou traiter l'IRIS chez des patients atteints de LEMP associées à TYSABRI® (Bsteh 2017 ; Giacomini 2014 ; Hodecker 2017). Cependant ses effets sur l'évolution clinique a été controversée (Scarpazza 2017b ; Stefoski 2019). De plus, un essai randomisé contrôlé *versus* placebo de maraviroc chez des patients VIH positifs n'a pas montré de protection contre l'IRIS après initiation d'une thérapie anti rétrovirale (Sierra-Madero 2014).

Les immunoglobulines IV ont également été utilisées pour tenter de ralentir et traiter l'IRIS chez des patients atteints de LEMP associée à TYSABRI®. Cependant, ces données sont limitées à quelques observations seulement et les résultats cliniques ne sont pas concordants (Calic 2015 ; Clifford 2010 ; Kuhle 2011 ; Lauda 2015 ; Thaker 2014).

Des convulsions ont été associées à l'IRIS, et ce risque doit être pris en compte lors du traitement de l'IRIS (Dahlhaus 2013 ; Hoepner 2014 ; Mitsikostas 2014). La mirtazapine et la méfloquine peuvent abaisser le seuil épileptogène (Dahlhaus 2013 ; Hoepner 2014), et un traitement anti épileptique préventif s'est avéré bénéfique dans certains cas (Hoepner 2014).

Pour plus d'informations sur le diagnostic et la prise en charge de l'IRIS, vous pouvez contacter le numéro vert de Biogen France SAS au 0 800 84 16 64, ou en adressant un mail à medical.france@biogen.com.

5. PRONOSTIC DE LA LEMP

L'amélioration de la survie après une LEMP sous TYSABRI® a été associée à un diagnostic de la LEMP chez des patients plus jeunes, à un handicap fonctionnel moindre avant le diagnostic de LEMP, à une charge virale moindre au moment du diagnostic de LEMP et à une atteinte cérébrale plus localisée à l'IRM au moment du diagnostic de LEMP (Dong-Si 2015). De plus, les patients asymptomatiques au moment du diagnostic de la LEMP ont une meilleure survie et un handicap fonctionnel moindre, comparé aux patients symptomatiques au moment du diagnostic de la LEMP (Dong-Si 2014 ; Prosperini 2016). Pour plus de précisions sur la PLEX, voir paragraphe Prise en charge de la LEMP.

Biogen surveille étroitement les cas de LEMP associés à TYSABRI® et rapportés après commercialisation. Le taux de survie depuis la commercialisation en 2006 jusqu'en mai 2019 est de 76 % au total : 77,7 % des patients recrutés dans les essais cliniques et 75,5 % chez les patients après commercialisation. Pour plus d'information, vous pouvez consulter le site internet suivant : <https://www.biogen-international.com/en/medical-professionals.html>

LEMP asymptomatique (comparée à la LEMP symptomatique)

Des cas de LEMP asymptomatique, initialement suspectés à l'IRM puis confirmés par la suite par la mise en évidence d'ADN du virus JC dans le LCR, ont été rapportés.

Chez les patients ayant développé une LEMP asymptomatique, le délai entre la suspicion de la LEMP et son diagnostic était plus court que chez les patients ayant présenté une LEMP symptomatique (délai médian : 11 jours *versus* 30 jours). De plus, au moment de la suspicion de la LEMP, les patients ayant une LEMP asymptomatique présentaient des lésions de LEMP plus localisées à l'IRM cérébrale que les patients symptomatiques. La proportion de patients présentant des lésions de LEMP unilobaires à l'IRM était plus importante chez les patients asymptomatiques au moment du diagnostic de LEMP que chez les patients symptomatiques (56,2 % *versus* 36,9 %). A l'inverse, 18,8 % des patients asymptomatiques présentaient des lésions étendues de LEMP à l'IRM contre 40,8 % des patients symptomatiques.

Chez les patients asymptomatiques présentant une LEMP, le taux de survie était également plus élevé que chez les patients symptomatiques (92,2 % *versus* 73,1 %).

LEMP diagnostiquée après l'arrêt de TYSABRI®

Bien que la majorité des cas de LEMP soit survenue au cours du traitement par TYSABRI®, des cas ayant été identifiés plus de 4 semaines après la dernière perfusion ont été rapportés. Sur les 566 cas confirmés de LEMP rapportés au 4 juin 2015, la date de survenue de la LEMP était connue dans 98 % des cas (555). Chez 74 patients (13 %), la LEMP est survenue plus de 4 semaines après la dernière perfusion de TYSABRI®. Huit de ces patients (11 %) étaient asymptomatiques et la suspicion initiale de LEMP était basée sur les images IRM. Neuf patients (12 %) sont décédés et 65 (88 %) étaient vivants au moment de l'analyse. La durée d'exposition à TYSABRI® allait de 8 à 90 mois (moyenne : 43 et médiane : 42,5) et la majorité des patients (81 % ; 60/74) avait reçu plus de 24 mois de traitement. Le délai entre la dernière perfusion de TYSABRI® et la survenue de la LEMP allait de 1 à 6 mois, avec une moyenne de 2,1 mois et une médiane de 1,8 mois ; la plupart des cas (88 % ; 65/74) sont survenus dans un délai de 3 mois après la dernière perfusion de TYSABRI®.

Des cas de LEMP ayant été rapportés après l'arrêt du traitement par TYSABRI® chez des patients sans signe de LEMP au moment de l'arrêt du traitement, les patients et les médecins doivent rester vigilants vis-à-vis de tout nouveau signe ou symptôme pouvant évoquer une LEMP et les patients doivent poursuivre le même protocole de suivi IRM, correspondant à leur niveau de risque de LEMP. Ce suivi doit être maintenu pendant environ 6 mois après l'arrêt du traitement, et doit prendre en compte le risque potentiel ou avéré de LEMP associé à certains traitements de fond de la SEP prescrits après l'arrêt de TYSABRI®.

6. CONDUITE ÉDUCATIVE

Les médecins doivent informer les patients des bénéfices et des risques du traitement par TYSABRI® avant l'instauration du traitement et de façon régulière tout au long du traitement.

6.1 Information des patients concernant le rapport bénéfices/risques

Les médecins doivent informer les patients des bénéfices et des risques liés au traitement par TYSABRI® à l'aide de formulaires d'information et leur remettre, avant d'instaurer le traitement, la brochure "INFORMATIONS IMPORTANTES SUR VOTRE TRAITEMENT" avec la carte patient (cf. annexe 3).

Les patients doivent être informés, avec le personnel soignant, des signes et symptômes précoces de LEMP.

Du fait de l'augmentation du risque de LEMP avec la durée du traitement, les bénéfices et les risques du traitement doivent être réévalués par le neurologue et son patient. Après 24 mois de traitement, le patient doit être à nouveau informé des risques de LEMP liés au traitement par TYSABRI®. Les patients et leur entourage doivent être informés du fait que des cas de LEMP sont survenus dans les 6 mois suivant la dernière perfusion de TYSABRI®. Dans ce cas, le même protocole de surveillance doit être poursuivi pendant environ six mois après l'arrêt du traitement par TYSABRI®.

Les formulaires d'information au moment de l'instauration, de la poursuite et de l'arrêt du traitement (annexes 5, 6 et 7) doivent être donnés aux patients pour s'assurer qu'ils sont bien informés du risque de LEMP. Ces documents sont à signer par le patient. Un exemplaire est à remettre au patient et un exemplaire est à consigner dans le dossier médical du patient.

La notice d'informations destinée au patient (Notice) jointe à chaque conditionnement de TYSABRI® explique les bénéfices et les risques du traitement dans un langage conçu spécifiquement pour être compréhensible par les patients (ce qui a été confirmé par un test de lisibilité effectué par les patients souffrant de SEP). Un exemplaire de la Notice est fourni dans ce document (Annexe 2) afin que le médecin puisse se familiariser avec elle avant de donner des conseils aux patients et à leur entourage proche sur le traitement par TYSABRI®.

Les médecins doivent informer les patients de l'importance de ne pas interrompre le traitement de façon prolongée, particulièrement lors des premiers mois de traitement en raison du risque de survenue de réactions d'hypersensibilité plus important après réintroduction du natalizumab chez les patients ayant eu une exposition initiale courte (une ou deux perfusions) suivie d'une période prolongée sans traitement (trois mois ou plus).

Les médecins doivent informer les femmes enceintes sur les bénéfices et les risques du traitement par TYSABRI® au cours de la grossesse, en tenant compte de leur état clinique. L'évaluation du rapport bénéfices/risques chez la femme enceinte doit intégrer la reprise possible de l'activité de la maladie à l'arrêt de TYSABRI® et la surveillance nécessaire des nouveau-nés (en cas de traitement par TYSABRI® lors du troisième trimestre de la grossesse) en raison de la possible apparition d'anomalies hématologiques.

6.2 Carte patient

Une carte patient spécifique doit être remise aux patients (annexe 3), pour qu'ils la complètent et la conservent avec eux.

Elle leur rappelle qu'en raison du risque de LEMP associé à TYSABRI®, ils doivent contacter leur médecin si leur SEP semble s'aggraver ou si leur entourage familial ou eux-mêmes notent de nouveaux symptômes

comme un changement d'humeur ou de comportement, des troubles de la mémoire, une faiblesse musculaire ou des difficultés d'élocution et de communication. Les patients, leur entourage ainsi que le personnel soignant doivent être informés des renseignements figurant sur cette carte patient. Celle-ci inclut une recommandation au patient de garder la carte pour une période de 6 mois après la dernière dose de TYSABRI®, des cas de LEMP pouvant survenir dans les 6 mois après l'arrêt du traitement. Les patients et leur entourage doivent signaler toute modification suspecte de l'état neurologique du patient durant cette période.

La carte comporte un espace destiné aux coordonnées du médecin à contacter en cas de problème. Il incombe au médecin traitant de remplir cette partie de la carte avant de la remettre au patient.

Des cartes patient sont incluses dans le matériel destiné au médecin. D'autres cartes peuvent être commandées auprès du numéro vert de Biogen France SAS, au 0800 84 16 64.

7. RÉFÉRENCES

- AFSSAPS, Mise au point "Utilisation de la spécialité TYSABRI® 300 mg (natalizumab) dans le traitement de la sclérose en plaques". mise à jour 2011. www.ansm.sante.fr/mediatheque/publications/recommandations-medicaments
- Aksamit AJ. Treatment of nonAIDS progressive multifocal leukoencephalopathy with cytosine arabinoside. *J Neurovirol* 2001; 7: 386-390.
- Agnihotri SP. JCV GCN in a natalizumab-treated MS patient is associated with mutations of the VP1 capsid gene. *Neurology* 2014; 83: 727-32.
- Antinori A, Cingolani A, Lorenzini P, *et al.* Clinical epidemiology and survival of progressive multifocal leukoencephalopathy in the era of highly active antiretroviral therapy : data from the Italian registry investigative neuroAIDS (IRINA) : *J Neuroviral* 2003, 9: 47-53.
- Astrom KE, Mancall EL, Richardson EP Jr. Progressive multifocal leukoencephalopathy, a hitherto unrecognized complication of chronic lymphatic leukaemia and Hodgkin's disease. *Brain* 1958; 81: 93-111.
- Berenguer J, Miralles P, Arrizabalanga J. *et al.* Clinical course and prognostic factors of progressive multifocal leukoencephalopathy in patients treated with highly active antiretroviral therapy. *Clinical Infectious Diseases* 36, 2003. 9: 228-235.
- Berger JR, Pall L, Lanska D *et al.* PML in patients with HIV infection. *J Neurovirol* 1998; 4: 59-68.
- Bozic C, Subramanyam M, Richman S, Zhang A, Ticho B. Anti-JC virus (JCV) antibody prevalence in the JCV Epidemiology in MS (JEMS) trial. *European Journal of Neurology* 2014, 21: 299-304.
- Cinque P, Scarpellini P, *et al.* Diagnosis of central nervous system complications in HIVinfected patients: cerebrospinal fluid analysis by the polymerase chain reaction. *AIDS* 1997, 11: 1-17.
- Clifford DB, Yiannoutsos C, Glicksman M, *et al.* HAART improves prognosis in HIV-associated progressive multifocal leukoencephalopathy. *Neurology* 1999; 52: 623-5.
- Clifford DB, DeLuca A, Simpson DM, Arendt G, Giovanonni G, Nath A. Natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy in patients with multiple sclerosis: lessons from 28 cases. *Lancet Neurology* 2010; 9: 438-46
- Crowder CD, Gyure KA, Drachenberg CB, *et al.* Successful outcome of progressive multifocal leukoencephalopathy in a renal transplant patient. *Am J Transplant* 2005; 5: 1151-1158.
- Egli A, Infanti L, Dumoulin A, Buser A, Samaridis J, Stebler C, Gosert R, and Hirsch HH. Prevalence of Polyomavirus BK and JC Infection and Replication in 400 Healthy Blood Donors. *J Infect Dis* 2009.
- Elston JW and H Thaker. Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome. *International Journal of STD and AIDS* 2009, 20: 221-224.
- Gasnault J, Kousignian P, Kahraman M, *et al.* Cidofovir in AIDSassociated progressive multifocal leukoencephalopathy: a monocenter observational study with clinical and JC virus load monitoring. *J Neurovirol* 2001; 7: 375-381.
- Geschwind MD *et al.* The relative contributions of HAART and alpha interferon for therapy of progressive multifocal leukoencephalopathy in AIDS. *Journal of Neurovirology* 7 (4): 353-357, 2001.
- Hall CD, Dafni U, Simpson D, *et al.* Failure of cytarabine in progressive multifocal leukoencephalopathy associated with human immunodeficiency virus infection. AIDS Clinical Trial Groups 243 Team. *N Engl J Med* 1998; 338: 1345-1351.
- Kappos L, Bates D, Edan G, *et al.* Natalizumab treatment for multiple sclerosis : updated recommendations for patient selection and monitoring. *Lancet neurol* 2011; 10: 745-58.
- Kean JM, Rao S, Wang M, Garcea RL. Seroepidemiology of human polyomaviruses. *PLoS Pathog* 2009; 5 (3): e1000363.
- Khatri BO, Man S, Giovannoni G, *et al.* The effect of plasma exchange in accelerating natalizumab clearance and restoring leukocyte function. *Neurology* 2009, 72: 402-409.
- Knowles WA, Pipkin P, Andrews N, Vyse A, Minor P, Brown DWG, Miller E. Population-based study of antibody to the human polyomaviruses BKV and JCV and the simian polyomavirus SV40. *J Med Virol.* 2003 Sep; 71 (1): 115-23.
- Koralnik IJ. New insights into progressive multifocal leukoencephalopathy. *Curr Opin Neurol* 2004; 17: 365-370.
- LangerGould A, Atlas S. Progressive Multifocal Leukoencephalopathy in a Patient Treated with Natalizumab *N Engl J Med* 2005; 353: 375-381.

Mader I, Herrlinger U., Klose U., Schmidt F., Küler W. Progressive multifocal leukoencephalopathy: analysis of lesion development with diffusion-weighted MRI. *Neuroradiology* 2003; 45: 717-21.

Marra CM, Rajcic N, Barker DE, et al. A pilot study of cidofovir for progressive multifocal leukoencephalopathy in AIDS. *AIDS* 2002; 16: 1791-1797. Erratum in *AIDS* 2002; 17: 281.

Portegies P, Solodb L. Guidelines for the diagnosis and management of neurological complications of HIV infection. *Eur J Neurol* 2004, 11: 297-304.

Rudick RA, Sandrock A. Natalizumab: α 4 integrin antagonist selective adhesion molecule inhibitors for MS. *Expert Rev Neurother* 2004; 4: 571-580.

Safak M, Khalili K. An overview: Human polyomavirus JC virus and its associated disorders. *J Neurovirol* 2003; 9 (Suppl 1): 3-9.

Schippling S, Kempf C, Büchele F, Jelcic I, Bozinov O, Bont A, Linnebank, M., Sospedra, M., Weller, M., Budka, H. and Martin, R. (2013), JC virus granule cell neuronopathy and GCN-IRIS under natalizumab treatment. *Ann Neurol.*, 74: 622-626. doi: 10.1002/ana.23973

Shitrit D, Lev N, BarGilShitrit A, Kramer MR. Progressive multifocal leukoencephalopathy in transplant recipients. *Transpl Int* 2005; 17: 658-665.

Talan J. HAART therapy for HIV-AIDS prompts PML and Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome. *Neurology Today*, Feb 2009, 8-9.

Tremlett H, Seemuller S, Zhao Y et al. Liver test abnormalities in multiple sclerosis : Findings from placebo treated patients. *Neurology* 2006, 67:1291-1293.

Von Andrian UH, Englehardt B. α 4 Integrins as Therapeutic Targets in Autoimmune Disease. *N Engl J Med* 2003; 348: 68-72 NB.

Wattjes MP, Barkhof F. Diagnosis of natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy using MRI. *Current Opin Neurol* 2014 Jun; 27 (3): 260-71.

Wattjes MP, Rocira À, Miller D, Yousry TA, Sormani MP, de Stefano MP, Tintoré M, Auger C, Tur C, Filippi M, Rocca MA, Fazekas F, Kappos L, Polman C, Frederik Barkhof, Xavier Montalban; MAGNIMS study group. Evidence-base guidelines: MAGNIMS consensus guidelines on the use of MRI in multiple sclerosis establishing disease prognosis and monitoring patients. *Nat Rev Neurol*. 2015 Oct; 11(10): 597-606.

Yousry TA, Major EO, Ryschkewitsch C, Fahle G, Fischer S, Hou J, Curfman B, Miszkil K, Mueller-Lenke N, Sanchez E, Barkhof F, Radue EW, Jäger HR, Clifford DB. Evaluation of patients treated with natalizumab for progressive multifocal leukoencephalopathy. *N Engl J Med* 2006 Mar 2; 354 (9): 924-933.

Yousry TA, Pelletier D, Cadavid D, Gass A, Richert ND, Radue EW, Filippi M. MRI pattern in natalizumab-associated progressive multifocal Leukoencephalopathy. *Ann. Neurol.* 2012, DOI: 10.1002/ana.23676

Les mentions obligatoires et les Avis de la Commission de la Transparence les plus récents sont disponibles via le site www.biogen-france.fr.

Vous pouvez trouver des informations complémentaires concernant le traitement de vos données personnelles en allant sur https://www.biogen-france.fr/fr_FR/privacy-policy.html et en cliquant sur "Politique de confidentialité – Professionnels de santé".

Conformément à la réglementation applicable, en particulier aux articles L1453-1 et L 1453-3 du Code de la Santé Publique, Biogen France devra rendre publiques et/ou divulguer à certains tiers, la mise en œuvre de toute convention et de tout avantage dont la déclaration est obligatoire. Pour toute information concernant ces obligations, vous pouvez contacter Biogen via l'adresse infos.personnelles@biogen.com.

Conformément à la "Charte de l'information par démarchage ou prospection visant à la promotion des médicaments", vous pouvez nous faire connaître votre appréciation sur la Qualité de notre Visite Promotionnelle en écrivant à qualite.visitemedicale@biogen.com.

Biogen France SAS s'engage à respecter la "Charte de l'information par démarchage ou prospection visant à la promotion des médicaments" et son référentiel. Dans ce cadre, elle applique les règles déontologiques correspondantes dans toutes ses activités. Ces règles sont disponibles auprès de votre interlocuteur de Biogen France et sur notre site internet www.biogen-france.fr.

8. ANNEXES

Annexe 1. Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP)

Annexe 2. Notice d'information destinée au patient (Notice)

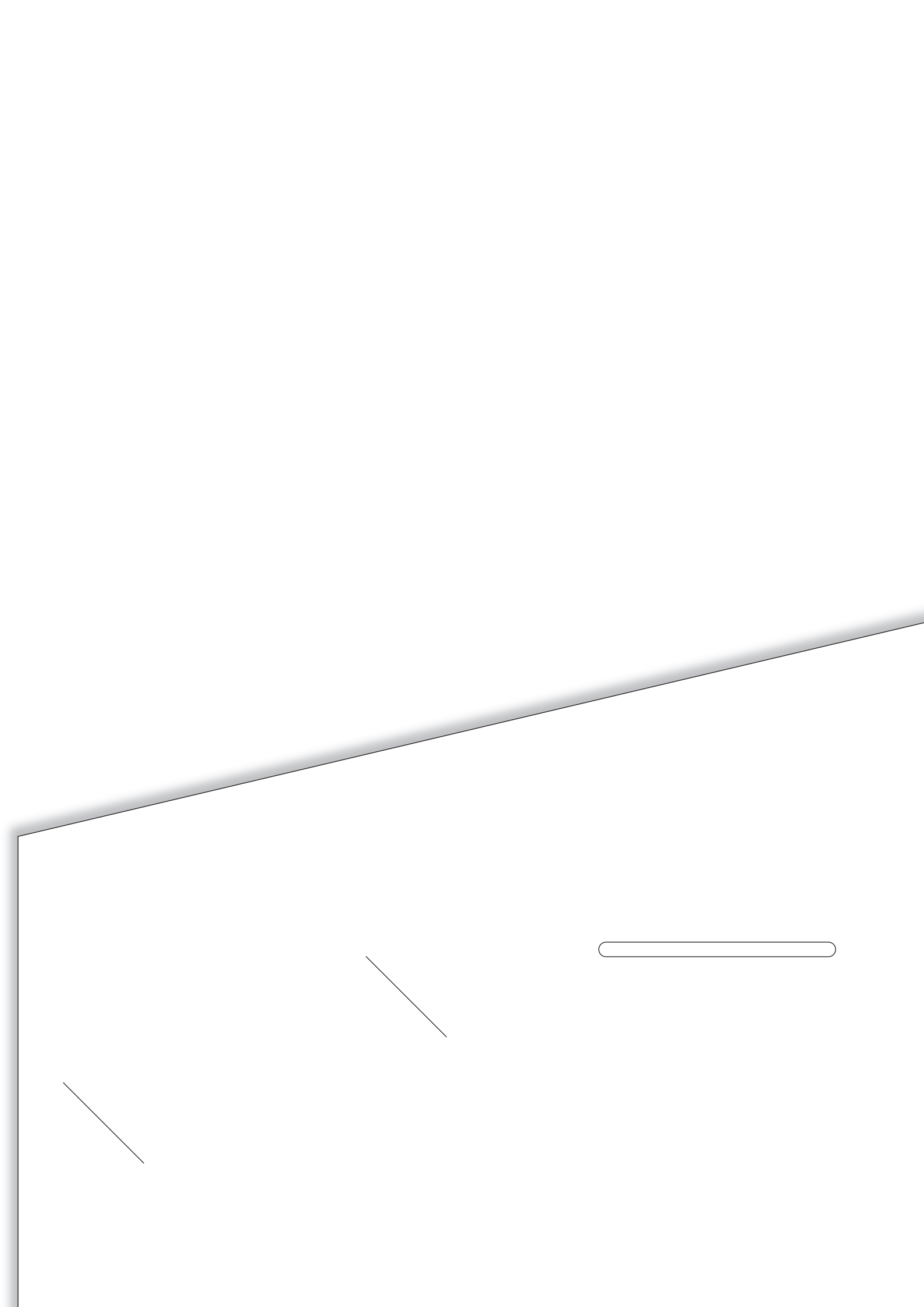
Annexe 3. Carte patient

Annexe 4. Formulaire *Cerfa* de déclaration d'effet indésirable

**Annexe 5. Formulaire destiné à l'information du patient
au moment de l'instauration de traitement par TYSABRI®**

**Annexe 6. Formulaire destiné à l'information du patient
après 2 ans de traitement par TYSABRI®**

**Annexe 7. Formulaire destiné à l'information du patient
à l'arrêt du traitement par TYSABRI®**



www.biogen-france.fr

0 800 84 16 64 Service & appel
gratuits

Biogen France SAS
Tour CBX
1, Passerelle des Reflets
92913 Paris La Défense Cedex - France
SAS au capital de 40 000 Euros
RCS Nanterre 398410126

