

DOCUMENT D'INFORMATION À LIRE IMPÉRATIVEMENT
AVANT DE PRESCRIRE TYSABRI®
DIFFUSÉ SOUS L'AUTORITÉ DE L'ANSM

Nouvelle
Septembre
2017
Version

GUIDE DE PRESCRIPTION

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

TYSABRI®
(natalizumab)

TABLE DES MATIÈRES

1. Introduction	4
2. Présentation de TYSABRI®	5
2.1 Classe pharmacothérapeutique	5
2.2 Mécanisme d'action	5
3. TYSABRI® : Indications thérapeutiques	6
3.1 Indications thérapeutiques	6
3.2 Patients concernés par les indications	6
3.3 Contre-indications	6
3.4 Traitements antérieurs et traitements associés	7
4. Conduite du traitement par TYSABRI®	8
4.1 Avant instauration du traitement	8
4.1.1 En pratique	8
4.1.2 Bilan immunologique et conduite à tenir vis-à-vis du risque d'infections opportunistes (Mise au point - AFSSAPS)	9
4.2 Suivi du traitement	10
4.2.1 Suivi clinique continu	10
4.2.2 Suivi radiologique	10
4.2.3 Suivi biologique	10
5. Infections opportunistes y compris les LEMP	11
5.1 Définition	11
5.2 Infections opportunistes associées à TYSABRI®	11
5.3 Prise en charge des infections opportunistes potentielles	12
5.4 Leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP)	12
5.4.1 Épidémiologie	12
5.4.2 Étiologie	12
5.4.3 Anatomopathologie	12
5.4.4 Diagnostic	13
5.5 LEMP chez les patients traités par TYSABRI®	13
5.6 Facteurs de risque de LEMP et recommandations pour le suivi du patient	14
5.6.1 Estimation du risque de LEMP	14
5.6.2 Détection des anticorps anti-JCV	17
5.6.3 Recommandations pour le suivi IRM du patient	18
5.7 Traitements concomitants	20
6. Diagnostic de LEMP	21
6.1 Principes généraux	21
6.2 Différenciation clinique entre la LEMP et les poussées de SEP	21
6.3 Différenciation à l'IRM entre la LEMP et les poussées de SEP	24
6.4 Différenciation biologique entre la LEMP et les poussées de SEP	27

7. Prise en charge de la LEMP	30
8. Pronostic de la LEMP	32
9. Réactivation de la tuberculose	34
9.1 Réactivation de la tuberculose	34
9.2 Intradermoréaction (IDR) à la tuberculine et conduite à tenir vis-à-vis du risque de réactivation tuberculeuse	34
9.2.1 En cas d'IDR à la tuberculine > 10 mm chez l'immunocompétent (et > 5 mm chez un patient immunodéprimé)	34
9.2.2 Au cours du traitement	35
9.2.3 Bilan à effectuer pour rechercher une tuberculose active (pulmonaire et extrapulmonaire)	35
10. Effets indésirables lors de la perfusion	36
10.1 Hypersensibilité	36
10.2 Prise en charge des réactions d'hypersensibilité lors de la perfusion en pratique clinique	36
10.3 Autres effets indésirables survenant lors des perfusions	36
11. Immunogénicité de TYSABRI®	37
11.1 Anticorps anti-natalizumab en pratique clinique	37
11.2 Dosage des anticorps anti-natalizumab	37
12. Troubles hépatiques	38
12.1 Conduite à tenir	38
12.1.1 Dosage des enzymes hépatiques	38
12.1.2 Augmentation des enzymes hépatiques chez un patient traité par TYSABRI®	39
13. Arrêt du traitement par TYSABRI®	40
14. Conduite éducative	41
14.1 Information des patients concernant le rapport bénéfices/risques	41
14.2 Carte patient	42
15. Grossesse et allaitement	43
16. Références	44
17. Annexes	46
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.

Il présente des données de sécurité actualisées régulièrement concernant la leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP) qui demeure l'évènement indésirable le plus important chez les patients traités par TYSABRI®. En effet, 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.

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 Septembre 2017 prend en compte les modifications de RCP concernant l'effet indésirable Nécrose Rétinienne Aigüe (NRA), ainsi que des précisions sur l'utilisation d'immunoglobulines intraveineuses (IgIV) qui peut affecter significativement l'interprétation du dosage des anticorps anti-virus JC dans le sérum. Enfin, la contre-indication de TYSABRI® "enfant et adolescent de moins de 18 ans" a été supprimée.

Les pages suivantes contiennent les informations essentielles suivantes :

- Présentation de TYSABRI®
- Patients concernés par les indications
- Informations sur les infections atypiques et opportunistes :
 - Infections opportunistes
 - Leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP)
 - Diagnostic de LEMP avec différenciation entre LEMP et poussées de SEP
 - Algorithme de prise en charge de la LEMP
- Réactivation de la tuberculose
- Réactions allergiques
- Réactions lors de la perfusion
- Immunogénicité
- Troubles hépatiques
- 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 (coordonnées disponibles sur le site internet de l'ANSM www.ansm.sante.fr ou dans le dictionnaire Vidal®).**

2. PRÉSENTATION DE TYSABRI®

2.1 Classe pharmacothérapeutique

Agent immunosuppresseur sélectif, code ATC : L04AA23

2.2 Mécanisme d'action

Le natalizumab (TYSABRI®) est un anticorps monoclonal humanisé se fixant sur la sous-unité $\alpha 4$ des intégrines humaines qui est fortement exprimée à la surface des lymphocytes T activés et des autres leucocytes mononucléés. Ces cellules jouent un rôle essentiel dans la pathogenèse inflammatoire de la sclérose en plaques (SEP). Le natalizumab, en bloquant l'interaction entre les molécules d'adhésion cellulaire, inhibe la migration des cellules à travers la barrière hémato-encéphalique vers les sites d'inflammation. De plus, le natalizumab pourrait également inhiber la cascade inflammatoire au sein du tissu cérébral en modifiant les interactions cellulaires dans le SNC (Rudick & Sandrock, 2004 ; von Andrian & Englehardt, 2003).

3. TYSABRI® : INDICATIONS THÉRAPEUTIQUES

3.1 Indications thérapeutiques

TYSABRI® est indiqué **en monothérapie** comme traitement de fond chez des adultes présentant des formes très actives de sclérose en plaques (SEP) rémittente-récurrente pour les groupes de patients suivants :

– **patients présentant une forme très active de la maladie malgré un traitement complet et bien conduit par au moins un traitement de fond**

ou

– **patients présentant une sclérose en plaques rémittente-récurrente sévère et d'évolution rapide.**

3.2 Patients concernés par les indications

TYSABRI® est indiqué en monothérapie comme traitement de fond chez les patients présentant des formes très actives de sclérose en plaques (SEP) rémittente-récurrente afin de prévenir les poussées et retarder la progression du handicap. Compte-tenu des problèmes de sécurité (voir chapitres 4.4 et 4.8 du RCP), le traitement est limité aux groupes de patients suivants :

● Patients présentant une forme très active de la maladie malgré un traitement complet et bien conduit par au moins un traitement de fond (pour les exceptions et les informations sur les périodes de relais de traitement, cf. chapitre 3.4)

ou

● Patients présentant une sclérose en plaques rémittente-récurrente sévère et d'évolution rapide, définie par 2 poussées invalidantes ou plus au cours d'une année associées à 1 ou plusieurs lésion(s) rehaussée(s) après injection de gadolinium sur l'IRM cérébrale ou une augmentation significative de la charge lésionnelle en T2 par rapport à une IRM antérieure récente.

Ce groupe peut inclure les patients n'ayant jamais reçu de traitement ou les patients recevant ou ayant récemment reçu un autre traitement approuvé.

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de TYSABRI chez les enfants et adolescents âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Aucune recommandation de posologie ne peut être prodiguée.

3.3 Contre-indications

TYSABRI® est contre-indiqué dans les cas suivants :

- hypersensibilité au natalizumab ou l'un des excipients
- leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP)
- patients présentant un risque accru d'infections opportunistes, y compris patients immunodéprimés (patients sous traitement immunosuppresseur ou patients immunodéprimés par des traitements antérieurs)

- en association avec d'autres traitements de fond de la sclérose en plaques
- cancers diagnostiqués en évolution, à l'exception des carcinomes cutanés baso-cellulaires

3.4 Traitements antérieurs et traitements associés

Traitement antérieur par immunosuppresseurs ou immunomodulateurs :

- Les patients sous interféron bêta ou acétate de glatiramère peuvent avoir leur traitement remplacé directement par un traitement par natalizumab, à condition qu'il n'y ait pas d'anomalies significatives imputables au traitement, par exemple une neutropénie ou une lymphopénie. Dans le cas contraire, le traitement ne sera instauré qu'après normalisation des examens biologiques.
- En cas de relai du diméthyl fumarate, la fenêtre thérapeutique doit être suffisante pour que le taux de lymphocytes retrouve sa valeur normale avant le début du traitement par TYSABRI®.
- Après l'arrêt du fingolimod, le taux de lymphocytes revient progressivement dans les valeurs normales en un à deux mois après l'arrêt du traitement. La fenêtre thérapeutique doit être suffisante pour que le taux de lymphocytes retrouve sa valeur normale avant le début du traitement par TYSABRI®.
- Le tériflunomide est éliminé lentement du plasma. Sans une procédure d'élimination accélérée, la clairance plasmatique du tériflunomide peut durer de quelques mois à deux ans. Il est recommandé soit de procéder à une élimination accélérée du tériflunomide, conformément à ce qui est précisé dans le résumé des caractéristiques du produit, soit de respecter une fenêtre thérapeutique d'au moins 3,5 mois. Il convient d'être prudent lors du passage d'un traitement par tériflunomide à TYSABRI®, compte-tenu des effets cumulatifs potentiels sur le système immunitaire.
- L'alemtuzumab possède des effets immunosuppresseurs importants et prolongés. Compte-tenu du fait que la durée réelle de ces effets est inconnue, il n'est pas recommandé d'initier un traitement par TYSABRI® après administration d'alemtuzumab, sauf si les bénéfices escomptés sont nettement supérieurs aux risques encourus par le patient.

Traitements antérieurs par d'autres immunosuppresseurs : les patients ayant été traités antérieurement par un médicament immunosuppresseur, notamment par cyclophosphamide, mitoxantrone, azathioprine, mycophénolate mofétil et méthotrexate, peuvent présenter une immunosuppression prolongée. La prudence s'impose donc chez ces patients afin de laisser le temps à la fonction immunitaire de se normaliser. Les médecins doivent évaluer chaque cas individuellement et vérifier l'absence d'immunodépression avant l'instauration du traitement par TYSABRI®. En pratique, la plupart des experts recommande d'attendre 6 mois après l'arrêt de traitement par médicament immunosuppresseur avant d'instaurer un traitement par TYSABRI®.

Traitement par corticoïdes associés : au cours des études cliniques de phase III réalisées dans la SEP, le traitement concomitant des poussées par des corticoïdes sur une courte période n'a pas été associé à une augmentation du taux des infections. Des cures courtes de corticoïdes peuvent être administrées en association avec TYSABRI®.

4. CONDUITE DU TRAITEMENT PAR TYSABRI®

4.1 Avant instauration du traitement

4.1.1 En pratique

Il est recommandé de :

- disposer d'une IRM cérébrale récente, datant de moins de 3 mois (IRM de référence),
- vérifier l'absence d'immunodépression. Le bilan biologique suivant est recommandé : NFS, numération des lymphocytes B, CD4 et CD8 (le taux de CD4 détermine la conduite à tenir cf. chapitre 4.1.2), dosage pondéral des classes d'immunoglobulines, sérologie VIH,
- rechercher une tuberculose latente ou en cours d'évolution. Il est recommandé de pratiquer : un interrogatoire minutieux du patient, une radiographie du thorax et une intradermoréaction à la tuberculine (cf. chapitre 9.2),
- si le patient présente des facteurs de risque de troubles hépatiques, envisager un bilan hépatique (cf. chapitre 12), rechercher la présence d'anticorps anti-virus JC et évaluer le titre d'anticorps anti-virus JC (index). La détection des anticorps anti-virus JC dans le sang et l'évaluation de l'index avant de commencer le traitement par TYSABRI® apportent des informations importantes sur le niveau de risque de développer une LEMP. (cf. chapitre 5.6).

Les patients traités par TYSABRI® doivent recevoir une carte patient et être informés des risques associés à TYSABRI® (cf. Formulaire destiné à l'information du patient au moment de l'instauration).

4.1.2 Bilan immunologique et conduite à tenir vis-à-vis du risque d'infections opportunistes (Mise au point - AFSSAPS)

Avant l'instauration de TYSABRI®, il est nécessaire d'analyser les valeurs absolues des nombres de lymphocytes T CD4, CD8 et B et les résultats des dosages pondéraux des classes d'immunoglobulines.

Nombre de lymphocytes T CD4 (valeurs absolues) :

- un nombre inférieur à 200/mm³ doit faire surseoir au traitement. Lorsque le nombre de CD4 est nettement inférieur à 200/mm³ et ce d'autant que le patient a un long passé d'immunodépression (en particulier, un traitement corticoïde ou immunosuppresseur au long cours), une couverture par du cotrimoxazole devrait être proposée.
- si le nombre de CD4 est supérieur à 200/mm³ mais en dessous du seuil des valeurs normales pour le laboratoire d'immunologie (habituellement entre 400 et 600/mm³), la prudence s'impose et un débat avec des référents locaux (immunologistes, infectiologues...) devrait permettre d'évaluer au mieux le rapport bénéfice/risque individuel. Le contrôle répété du taux des lymphocytes dans cette situation est recommandé (trimestriel).

Nombre de lymphocytes T CD8 (valeurs absolues) :

Si le nombre des lymphocytes T CD8 est inférieur à la normale, la prudence s'impose et la décision de traiter nécessite une discussion avec des référents locaux (immunologistes, infectiologues...) qui devrait évaluer au mieux le rapport bénéfice/risque individuel. Si la décision de traiter est prise, une surveillance spécifique s'impose également aussi dans cette situation (trimestrielle).

Dosages pondéraux des classes d'immunoglobulines (IgM, IgG et IgA) :

En cas d'anomalie des dosages des classes d'immunoglobulines, il est indispensable de prendre l'avis d'un spécialiste immunologiste afin de réaliser un bilan étiologique (déficit immunitaire, hémopathie lymphoïde, gammopathie monoclonale, élévation réactionnelle). Si ce bilan s'avère négatif, une discussion avec des référents locaux (immunologistes, infectiologues...) est ensuite nécessaire pour évaluer au mieux le rapport bénéfice/risque individuel.

4.2 Suivi du traitement

La surveillance au long cours du traitement doit permettre :

- d'évaluer l'efficacité du traitement
- de dépister d'éventuels effets indésirables, des signes d'infection et l'apparition ou l'aggravation de symptômes ou de signes neurologiques pouvant évoquer une LEMP.

Le rapport bénéfice/risque du traitement au-delà de 2 ans devra être réévalué et rediscuté avec le patient compte-tenu des risques accrus de LEMP. Le patient devra signer le formulaire destiné à son information après 2 ans de traitement (cf. Formulaire destiné à l'information du patient après 2 ans de traitement).

4.2.1 Suivi clinique continu

Tous les patients traités par TYSABRI® doivent être suivis régulièrement tout au long de leur traitement pour détecter le plus tôt possible une éventuelle modification de leur état neurologique.

Les symptômes de LEMP peuvent être comparables à une poussée de SEP (troubles des fonctions cognitives, troubles visuels, hémiparésie, altération de l'état mental ou changement du comportement).

Si le tableau clinique est évocateur d'une LEMP, le traitement devra être suspendu et des examens complémentaires devront être effectués le plus rapidement possible, notamment une IRM avec injection de gadolinium et/ou une ponction lombaire avec recherche du virus JC par PCR (cf. chapitre 6).

4.2.2 Suivi radiologique

Un examen d'imagerie par résonance magnétique (IRM) devra être réalisé annuellement et comparé à l'IRM effectuée avant l'instauration du traitement et/ou la dernière IRM disponible, afin de détecter l'apparition ou l'aggravation de signes radiologiques pouvant évoquer une LEMP.

Des examens IRM plus fréquents (par ex. tous les 3 ou 6 mois) selon un protocole simplifié (FLAIR, T2 et diffusion, en fonction des recommandations locales) devront être envisagés pour les patients à haut risque de développer une LEMP (cf. chapitre 5.6).

4.2.3 Suivi biologique

Les anticorps anti-natalizumab sont dosés en cas de réactions liées à la perfusion, d'inefficacité du traitement au-delà de 6 mois ou de reprise du natalizumab après une période prolongée sans traitement. Leur positivité est à confirmer 6 semaines plus tard (cf. chapitre 11).

Une surveillance trimestrielle du bilan immunologique est recommandée en cas d'anomalies constatées lors du bilan réalisé à l'instauration (cf. chapitre 4.1.2).

Un bilan hépatique peut, si besoin, être réalisé en particulier en cas de signes évoquant une atteinte hépatique ou chez les patients porteurs d'une hépatopathie chronique sous-jacente (cf. chapitre 12).

Une détection des anticorps anti-JCV et une détermination de l'index des anticorps anti-JCV, sont nécessaires en cours de traitement. En effet, il est recommandé de répéter le test tous les 6 mois, si lors de son précédent test :

- le patient a une sérologie anti-JCV négative
- le patient a un index d'anticorps anti-JCV faible, et qu'il est traité depuis plus de 2 ans par TYSABRI®.

5. 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.

5.1 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. À titre d'exemple, on peut citer la LEMP, la candidose œsophagienne, les mycoses systémiques, la pneumonie à *Pneumocystis jiroveci*, les infections mycobactériennes (y compris les mycobactéries atypiques et la tuberculose), la cryptosporidiose intestinale chronique, les infections virales disséminées (comme les infections disséminées à herpès ou à cytomégalovirus), la toxoplasmose, les infections à *Cryptosporidium*.

5.2 Infections opportunistes associées à TYSABRI®

Un cas de diarrhée à *Cryptosporidium* a été rapporté dans les études cliniques sur la SEP. Lors d'études cliniques dans la maladie de Crohn, d'autres cas d'infections opportunistes ont été rapportés, certains d'issue fatale. Dans ces études, l'utilisation concomitante d'autres traitements, dont des immunosuppresseurs, était fréquente. D'autres cas d'infections opportunistes ont été occasionnellement rapportés depuis la commercialisation de TYSABRI®.

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. En cas de diagnostic clinique de NRA, l'arrêt du traitement par TYSABRI® doit être envisagé chez ces patients.

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 (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. Les traitements rapportés dans ces cas comportaient un traitement antiviral et, dans certains cas, une intervention chirurgicale.

5.3 Prise en charge des infections opportunistes potentielles

Tous les patients présentant des symptômes d'infection sous TYSABRI® doivent faire l'objet d'une évaluation approfondie. L'orientation précoce vers un médecin spécialisé ayant l'expérience du diagnostic et de la prise en charge des infections opportunistes doit être envisagée.

En cas d'infection grave, on s'efforcera autant que possible de déterminer le micro-organisme en cause. Si une infection opportuniste est suspectée, le traitement par TYSABRI® doit être arrêté.

5.4 Leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP)

5.4.1 Épidémiologie

La leucoencéphalopathie multifocale progressive (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). 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.

L'incidence de la LEMP a augmenté en raison de la pandémie d'infection à VIH. Sa prévalence s'élève à 5 % chez les patients souffrant de SIDA. L'introduction des antirétroviraux hautement actifs (HAART, Highly Active Anti Retroviral Therapy) a permis de diminuer la mortalité, même si elle n'a pas diminué l'incidence de la LEMP chez les patients porteurs de VIH (Koralnik, 2004).

Une recherche des anticorps anti-JCV avec un test en 2 étapes (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). 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®.

5.4.2 Étiologie

La maladie touche la substance blanche sous-corticale (Safak et Khalili, 2003). Elle est due à la réactivation du virus JC, un polyomavirus humain (Berger, 1998). On ne connaît pas les facteurs déclenchant la réplication du virus JC, mais celle-ci pourrait être due à la conjonction de différents facteurs, dont l'insuffisance du système immunitaire cellulaire secondaire à une infection à VIH, une immunosuppression systémique, l'utilisation d'agents anticancéreux ou dans le cas de certains cancers.

5.4.3 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.

Les premiers symptômes reflètent la nature multifocale de la démyélinisation. On observe presque toujours, à des stades avancés de l'infection avec lésions diffuses, des troubles visuels, moteurs et cognitifs, souvent accompagnés d'une cécité corticale, d'un déficit marqué comme une hémiparésie et des troubles du comportement. Les autres manifestations incluent des déficits sensoriels, des vertiges et des convulsions (Berger, 1998). Ces symptômes, ainsi que leur évolution, peuvent contribuer à différencier l'apparition d'une LEMP des symptômes typiques d'une poussée de SEP, mais ils ne sont pas toujours distinctifs.

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 capside. La neuronopathie des cellules granulaires due au virus JC peut survenir isolément ou être combinée à une LEMP. De très rares cas de neuronopathie des cellules granulaires due au virus JC ont été rapportés chez des patients traités par natalizumab (Agnihotri, 2014 ; Schippling, 2013). Les symptômes de la neuronopathie des cellules granulaires due au virus JC sont comparables aux symptômes de la LEMP (à savoir notamment un syndrome cérébelleux). En cas de neuronopathie des cellules granulaires due au virus JC, une atrophie cérébelleuse sévère progressive sur plusieurs mois est retrouvée sur les IRM cérébrales successives et le virus JC est détecté dans le LCR. Comme pour la LEMP, en cas d'apparition de nouveaux symptômes neurologiques, le traitement par TYSABRI® doit être suspendu en cas de suspicion de neuronopathie des cellules granulaires due au virus JC et/ou de LEMP et être définitivement arrêté en cas de confirmation de l'une et/ou de l'autre.

5.4.4 Diagnostic

Les recommandations publiées par l'EFNS (European Federation of Neurological Societies) pour le diagnostic et la prise en charge des complications neurologiques de l'infection par le VIH incluent également la LEMP. Les critères diagnostiques y sont précisés (Portegies, 2004).

La survenue de déficits neurologiques focaux et lentement progressifs associés à la présence d'anomalies asymétriques de la substance blanche à l'IRM sont évocateurs d'une LEMP.

À l'IRM cérébrale, les lésions sont généralement de localisation sous-corticale avec des extensions digitiformes vers le cortex sans effet de masse. À l'IRM, les lésions sont hypointenses sur les séquences pondérées en T1, hyperintenses en T2, en FLAIR (fluid-attenuated inversion recovery) et sur les séquences de diffusion DWI (Diffusion Weighted Imaging) et ne prennent généralement pas le contraste.

L'IRM est un examen sensible permettant de détecter les LEMP symptomatiques et asymptomatiques chez les patients traités par TYSABRI® (Wattjes and Barkhof, 2014). À cet égard, des clichés IRM antérieurs doivent être disponibles comme référence pour contribuer à établir le diagnostic différentiel avec d'autres pathologies neurologiques, comme par exemple des lésions liées à la SEP.

Enfin, la détection de l'ADN du virus JC dans le liquide céphalorachidien (LCR) par PCR corrobore fortement le diagnostic car elle a une sensibilité de 72 à 100 % et une spécificité de 92 à 100 % (Cinque et coll., 1997). Si l'analyse du LCR par PCR est négative, il est recommandé de la répéter (cf. chapitre 6.4). Il est important de recourir à un test de détection de l'ADN du virus JC par PCR ultra-sensible (avec une limite inférieure de détection (LoD = Limit of detection) = 10 copies/mL) dans la mesure où de nombreux cas de LEMP confirmée ont présenté un faible nombre de copies (cf. chapitre 6.4). La biopsie cérébrale reste le test de confirmation final mais la présence d'un résultat positif à l'analyse PCR du LCR constitue une preuve acceptable.

Un algorithme de diagnostic détaillé a été développé pour aider les médecins à évaluer l'apparition ou l'aggravation de symptômes neurologiques chez les patients présentant une SEP et traités par TYSABRI® (voir la description détaillée dans le chapitre 6 de ce document).

5.5 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).

5.6 Facteurs de risque de LEMP et recommandations pour le suivi du patient

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**

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 (cf. Figure 1).

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.

5.6.1 Estimation du risque de LEMP

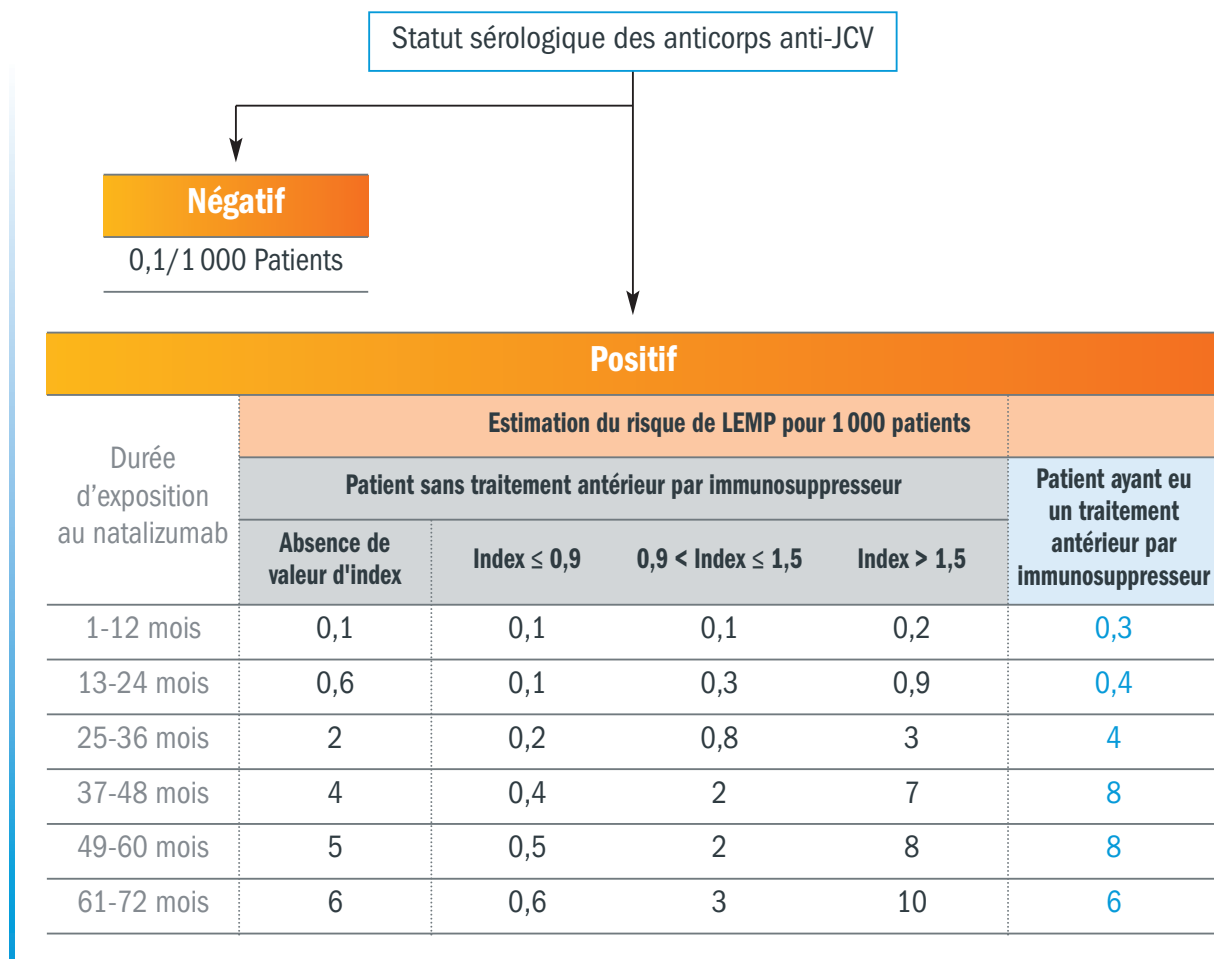
L'algorithme d'estimation du risque de LEMP (Figure 1) présente le risque de LEMP en fonction du statut sérologique des anticorps anti-JCV, de l'administration ou non d'un traitement antérieur par immunosuppresseur et de la durée du traitement par TYSABRI®, par année de traitement.

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 25-36 mois d'exposition au natalizumab 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 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.

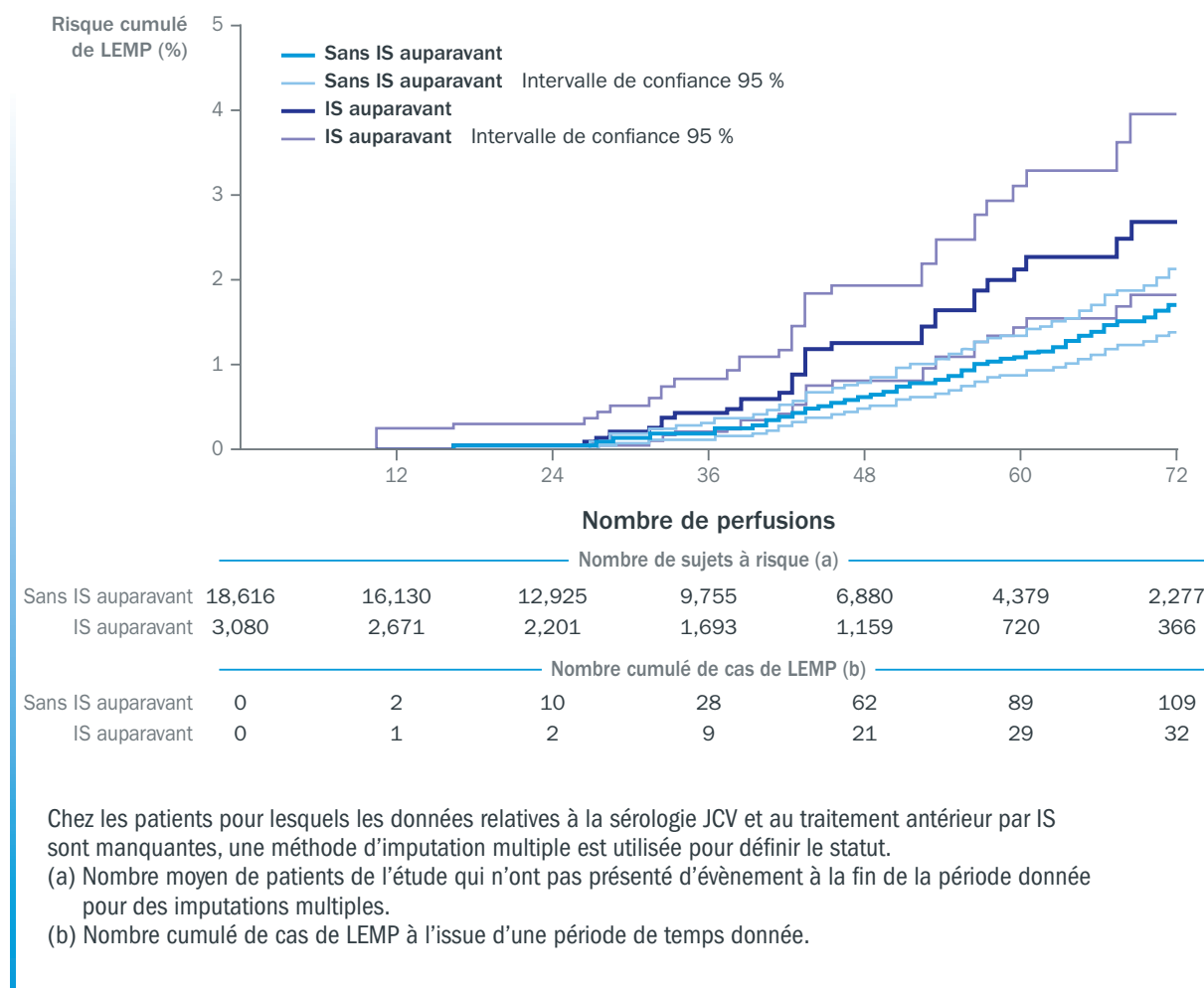
Figure 1. Algorithme d'estimation du risque de LEMP



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



Source : TYSABRIMS/PRAC-ART20/POOLED/F-TTPML-KN-PRIORIS-M5-V2 SAS

5.6.2 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.

Dans l'étude clinique STRATIFY-1, environ 11 % des patients sont passés d'un statut sérologique anti-JCV négatif à un statut sérologique anti-JCV positif, par an. D'après les données en vie réelle d'Unilabs, avec le test de seconde génération, environ 12 à 16 % des patients ont présenté un changement de leur statut sérologique, passant de négatif à positif (séroconversion) sur une durée médiane de 12 mois. Dans l'étude clinique STRATIFY-2 environ 6 % des patients sont passés d'un statut sérologique anti-JCV positif à un statut sérologique négatif par an (séroréversion). Les patients ayant présenté une sérologie positive à quelque moment que ce soit, doivent être considérés comme présentant un risque accru de développer une LEMP, quels que soient les résultats des tests passés ou futurs. Selon les données de l'étude longitudinale STRATIFY-2, chez les patients dont le statut sérologique est passé de positif à négatif, la valeur médiane du dernier index avant la négativation de la sérologie était de 0,44 (25^{ème} quartile = 0,34 ; 75^{ème} quartile = 0,55), valeur proche du niveau d'index seuil de 0,4. De plus, les résultats provenant d'une autre étude clinique longitudinale montrent que 1 patient séropositif sur 13 voit son statut sérologique s'inverser pour passer de positif à négatif : en général il s'agit de patients présentant un titre d'une valeur $\leq 0,6$, c'est-à-dire une valeur également proche du niveau d'index servant de seuil discriminant entre positif/négatif.

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. Le test de détection des anticorps anti-JCV ne doit pas être utilisé pour établir le diagnostic de LEMP. La réalisation d'échanges plasmatiques ou l'utilisation d'immunoglobulines intraveineuses (IgIV) peut affecter significativement l'interprétation du dosage des anticorps anti-virus JC dans le sérum. L'analyse des anticorps contre le virus JC ne doit pas être effectuée dans les deux semaines suivant un échange plasmatique en raison de l'élimination des anticorps du sérum ni dans les six mois suivant l'administration d'IgIV (6 mois = 5 x demi-vie des immunoglobulines).

Biogen a sélectionné Unilabs pour réaliser le test STRATIFY-JCV de détection des anticorps anti-JCV. Ce test est pris en charge par Biogen. Unilabs et Biogen ont également développé un site internet sécurisé permettant aux neurologues de commander du matériel d'échantillonnage et d'expédition, d'enregistrer les données de prélèvement d'échantillons, ainsi que de choisir la langue et le format des rapports analytiques (www.Stratifyjcv.com).

Une fois les prélèvements sanguins envoyés à Unilabs, les résultats sont transmis directement au neurologue prescripteur dans un délai maximum de 3 semaines.

Vous pouvez obtenir tout renseignement pratique auprès du N° Vert : 0805 08 00 41.

5.6.3 Recommandations pour le suivi IRM du patient

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. Les recommandations concernant le suivi IRM sont résumées ci-dessous :

- a) **Il est recommandé de disposer d'une IRM cérébrale de référence récente (datant de moins 3 mois) avant l'instauration du traitement par TYSABRI®. Un suivi IRM doit être réalisé au moins une fois par an.** Les médecins doivent contrôler l'IRM tous les ans chez 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, doivent être envisagés pour les patients à haut risque de LEMP. Il s'agit des :**

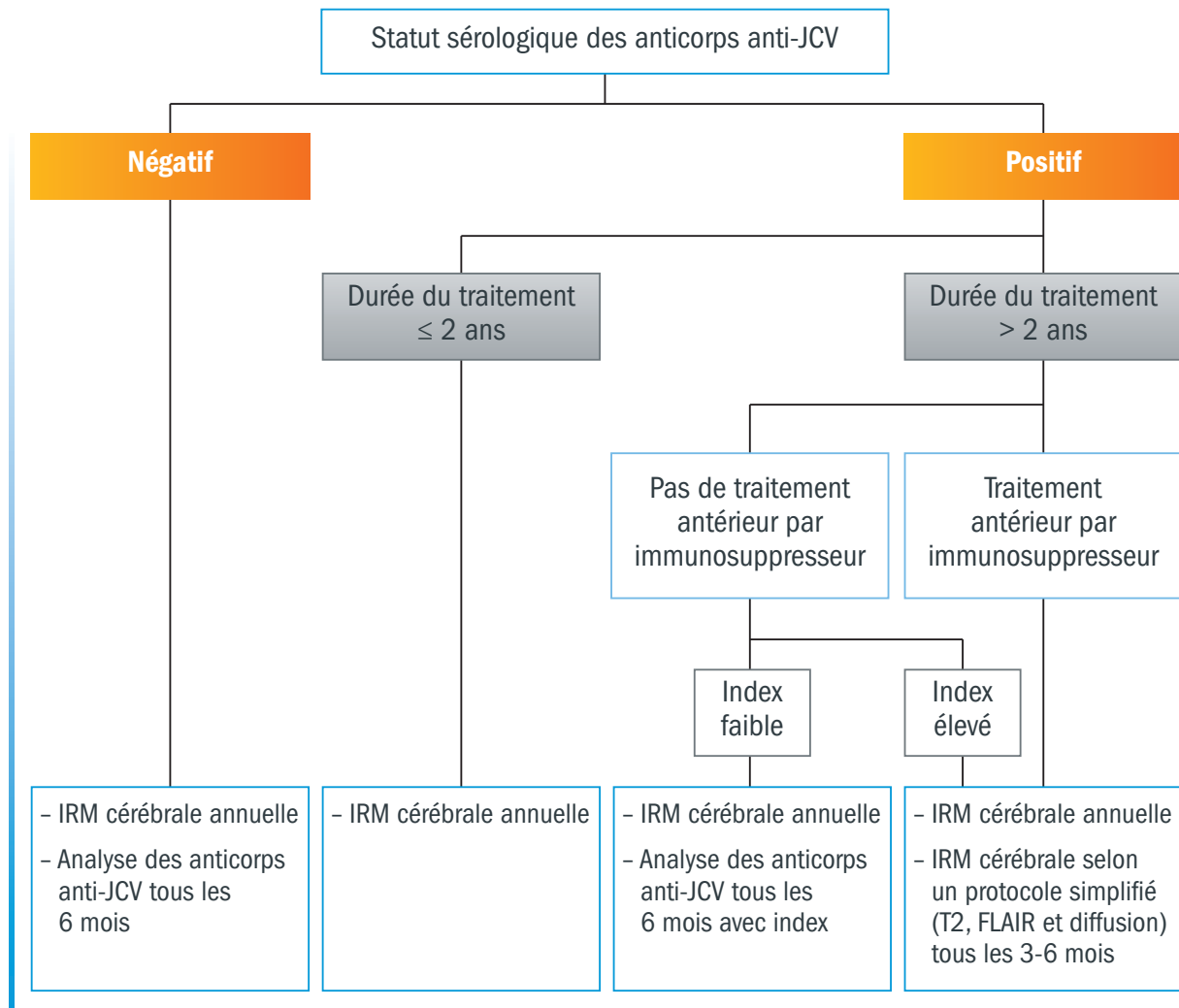
- Patients présentant les 3 facteurs de risque de développer une LEMP (c'est-à-dire qui présentent des anticorps anti-virus JC **et** ont été traités par TYSABRI® pendant plus de 2 ans, **et** ont été traités antérieurement par immunosuppresseurs,
- ou
- Patients présentant un index élevé d'anticorps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

Le risque de LEMP est plus élevé chez les patients ayant reçu un traitement antérieur par un médicament immunosuppresseur. Il n'a pas été réalisé d'études évaluant l'efficacité et la tolérance de TYSABRI® administré en relais d'un traitement de fond ayant un effet immunosuppresseur. On ne sait pas si le risque de LEMP est plus élevé chez les patients passant d'un de ces traitements de fond à TYSABRI® ; par conséquent, ces patients doivent être surveillés plus fréquemment (c'est-à-dire de la même manière que les patients passant d'un médicament immunosuppresseur à TYSABRI®, cf. figure 3).

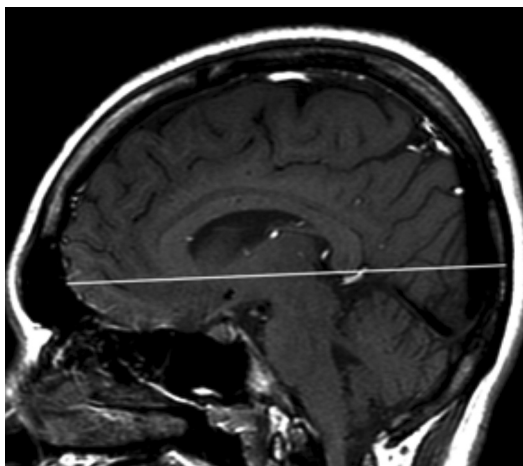
La figure 3 présente une synthèse des recommandations pour le suivi du patient.

Figure 3. Recommandations pour le suivi du patient



Protocole d'IRM cérébrale standard pour tous les patients (à l'instauration et pour le suivi annuel) :

- Puissance de champ > 1,0 T ; épaisseur de coupe < 5 mm sans gap et avec couverture de l'intégralité du cerveau
- Images en coupe axiale orientée sur la ligne sous calleuse (Voir image ci-dessous)



Séquences recommandées :

- Sagittales et axiales FLAIR 2D ou FLAIR 3D
- Axiale FSE PD/T2
- Axiale de diffusion (DWI)
- Axiale en spin écho 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

Des examens IRM plus fréquents doivent être envisagés pour les patients à haut risque selon un protocole simplifié (FLAIR/T2 et diffusion DWI).

Protocole IRM simplifié (screening IRM) pour le dépistage de la LEMP chez les patients à haut risque :

- Sagittales et axiales FLAIR 2D
- Axiale FSE PD/T2
- Axiale de diffusion (DWI)

Si les lésions observées à l'IRM évoquent une LEMP, un protocole IRM complet avec injection de produit de contraste doit être réalisé.

Lorsque des lésions évocatrices de LEMP sont retrouvées à l'IRM, le protocole IRM doit être complété en ajoutant 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.

5.7 Traitements concomitants

L'efficacité et la tolérance de TYSABRI® en association à d'autres traitements immunosuppresseurs et anticancéreux n'ont pas été établies. L'utilisation concomitante de ces agents avec TYSABRI® peut accroître le risque d'infections, notamment des infections opportunistes, et est par conséquent contre-indiquée dans le RCP (voir Annexe 1 : RCP).

Après commercialisation, des cas de LEMP sont survenus chez des patients traités antérieurement par immunosuppresseurs mais également chez des patients naïfs de tout traitement immunosuppresseur. Cependant, les patients traités antérieurement par immunosuppresseurs présentent un risque plus élevé de développer une LEMP. La prudence s'impose donc chez les patients traités antérieurement par immunosuppresseurs afin de laisser le temps à la fonction immunitaire de se normaliser. Les médecins doivent évaluer chaque cas individuellement et vérifier l'absence d'immunodépression avant l'instauration du traitement par TYSABRI®. En pratique, la plupart des experts recommande d'attendre 6 mois après l'arrêt de traitements par mitoxantrone ou cyclophosphamide et de s'assurer de l'absence d'immunodépression avant d'instaurer un traitement par TYSABRI® (cf. chapitre 4.1).

Au cours des études cliniques de Phase III dans la SEP, le traitement concomitant des poussées par cures de corticoïdes n'a pas été associé à une augmentation du taux d'infections. Seules des cures courtes de corticoïdes peuvent être administrées en association avec TYSABRI®.

En cas d'apparition d'une infection opportuniste, le traitement par TYSABRI® devra être définitivement arrêté.

6. DIAGNOSTIC DE LEMP

Incluant les différentiations à la fois clinique et à l'IRM entre la LEMP et des symptômes/lésions en rapport avec une SEP.

6.1 Principes généraux

La prise en charge clinique des patients souffrant de SEP traités par TYSABRI® doit prendre en considération les points suivants :

- 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, leur entourage ainsi que le personnel soignant doivent être informés des symptômes précoces évocateurs d'une LEMP (cf. chapitre 14.2 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 décision de suspendre TYSABRI® peut être fondée sur le tableau clinique, les résultats de l'IRM, sur son évolution et/ou sur sa réponse à la corticothérapie
- **en cas de confirmation de LEMP, le traitement par TYSABRI® sera définitivement arrêté**
- **la réadministration de TYSABRI® ne doit être envisagée que lorsque le diagnostic de LEMP a été définitivement écarté (en répétant si besoin les examens cliniques, IRM et biologiques lorsque la suspicion de LEMP persiste).**

6.2 Différenciation clinique entre la LEMP et les poussées de SEP

Les directives et algorithmes suivants (Figure 4) décrivent l'approche suggérée pour l'évaluation clinique des symptômes neurologiques (d'apparition récente ou s'aggravant) chez les patients souffrant de SEP traités par TYSABRI®.

L'apparition récente de symptômes neurologiques ou leur récurrence doivent motiver une recherche soignée de la pathologie sous-jacente (par exemple, SEP ou LEMP). Il est important de noter que l'apparition de nouveaux symptômes neurologiques n'est pas nécessaire pour diagnostiquer une LEMP dans le cas où les résultats de l'IRM évoquent une LEMP et que la présence du virus JC dans le système nerveux central

est avérée (LCR ou tissu cérébral). En effet, des cas de LEMP asymptomatique ont 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 la section ci-dessous "Différenciation à l'IRM entre LEMP et poussée de SEP").

Le Tableau 1 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 le tableau clinique de la LEMP ou d'autres infections opportunistes peut être difficile 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 1. Caractéristiques cliniques de la SEP et de la LEMP

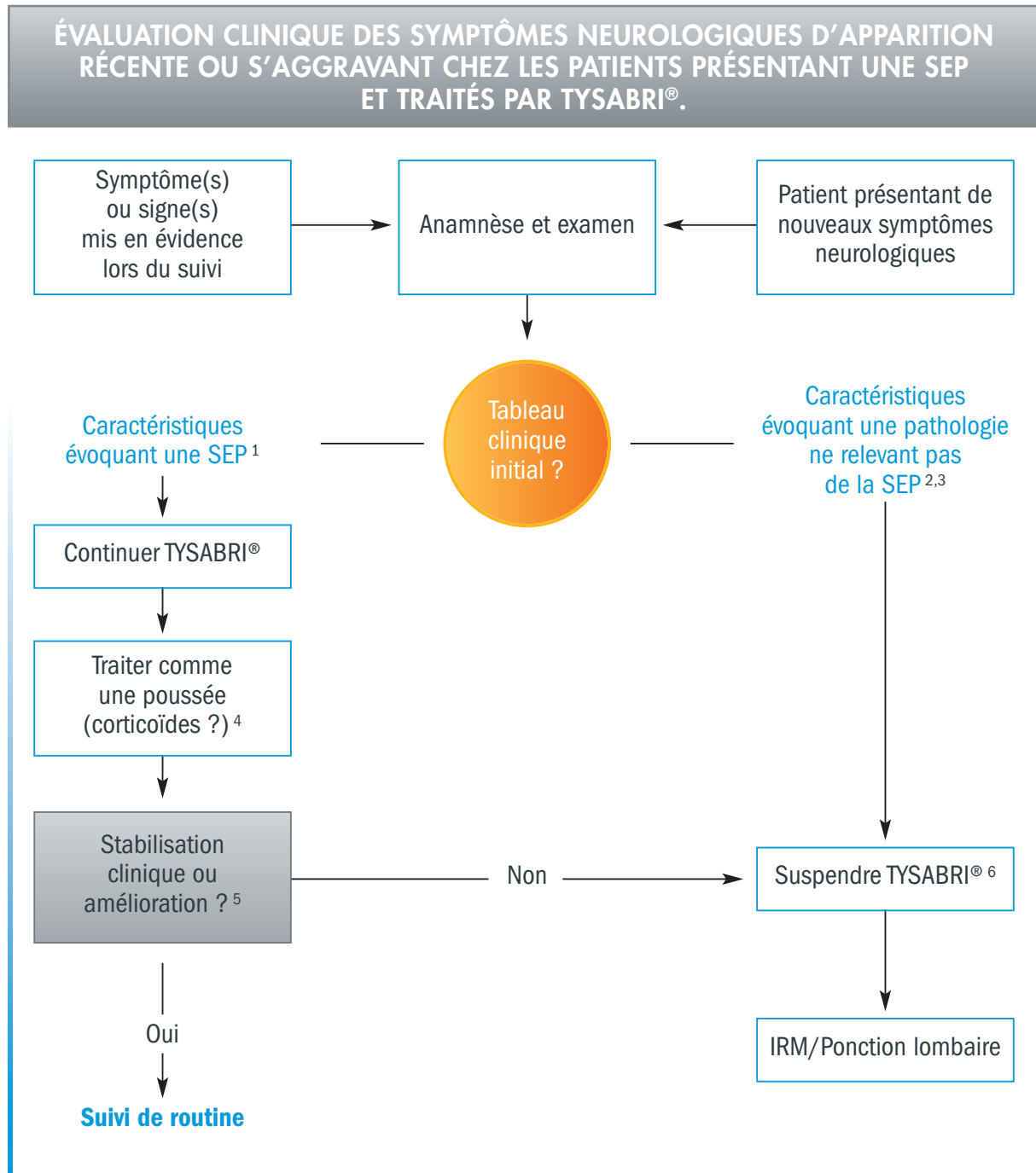
	CARACTÉRISTIQUES ÉVOQUANT UNE :	
	SEP	LEMP
Début	Aigu	Subaigu
Évolution	<ul style="list-style-type: none"> · Plusieurs heures à plusieurs jours · Stabilisation habituelle · Résolution spontanée, même sans traitement 	<ul style="list-style-type: none"> · Plusieurs semaines · Progressive
Tableau clinique 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 (cf. chapitre 5.4.3)

Si le tableau clinique ne peut exclure une LEMP, des examens complémentaires devront être effectués le plus rapidement possible, notamment une évaluation IRM (Figure 5, Tableau 2) et/ou une ponction lombaire avec analyse du liquide céphalorachidien (LCR) (Figure 6). Le diagnostic définitif de LEMP sera établi d'après le tableau clinique ou les données IRM et l'identification de l'ADN du virus JC dans le système nerveux central (SNC).

Figure 4. Évaluation clinique



Référence : Kappos et al. 2011

1- Voir Tableau 1.

2- Voir Tableau 1.

3- En dehors de la SEP, les médecins doivent rechercher d'autres pathologies que la LEMP, notamment des infections opportunistes.

4- Les poussées doivent être traitées conformément à la pratique clinique habituelle. Une corticothérapie de courte durée peut être envisagée dans les cas où une LEMP est peu probable d'après les manifestations cliniques. L'absence de réponse aux corticoïdes doit inciter à effectuer un bilan plus approfondi.

5- Les données cliniques doivent être comparées avec celles du tableau clinique initial de cet épisode.

6- Si on suspecte une pathologie ne relevant pas de la SEP lors de la présentation clinique ou du suivi, **TOUTES les perfusions ultérieures** doivent être différées jusqu'à ce que la présence d'une LEMP ou d'autres infections opportunistes ait été définitivement exclue.

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

Un protocole IRM standardisé 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 standard contribuera à mettre en évidence les premières altérations sur l'IRM (Tableau 2).

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 : www.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 :

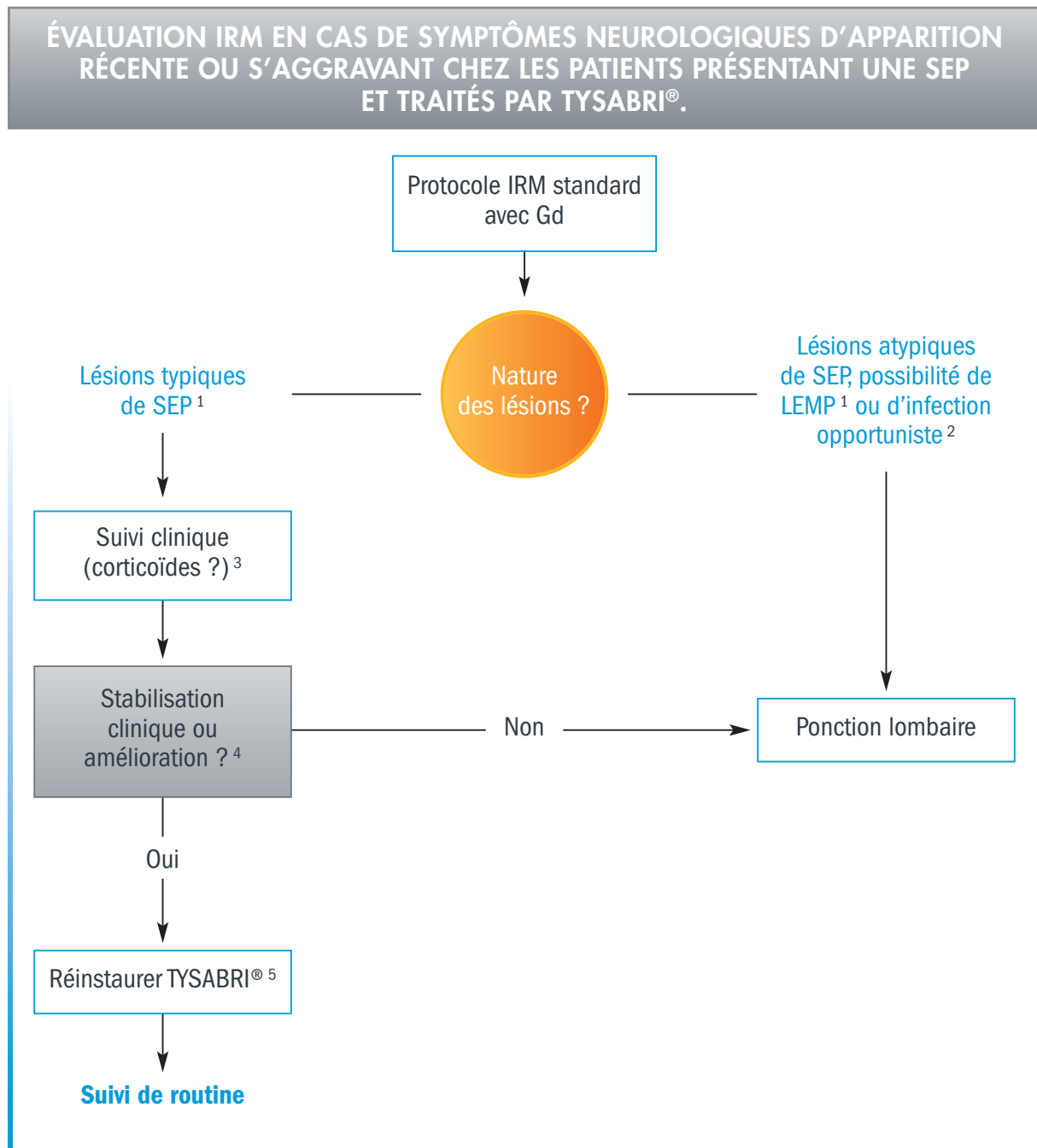
- Une partie théorique définissant la LEMP, sa physiopathologie, et les séquences IRM conseillées dans le suivi des patients traités par TYSABRI® pour une détection précoce de cette infection à l'IRM
- Une partie interactive et illustrée, permettant aux neurologues et aux radiologues de tester leur interprétation 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.*

Figure 5. Évaluation IRM

TYSABRI® doit être suspendu et non réintroduit tant qu'une pathologie autre que la SEP n'a pas été formellement exclue.

En cas de suspicion de LEMP d'après le tableau clinique et d'impossibilité de pratiquer une IRM immédiatement, des analyses biologiques (ponction lombaire, par exemple) doivent être effectuées rapidement pour exclure la possibilité de LEMP.



Référence : Kappos et al. 2011

1- Voir Tableau 2. La comparaison avec l'IRM initiale peut aider à interpréter les images IRM réalisées en cas de suspicion de LEMP.

2- En dehors de la SEP, les médecins doivent rechercher d'autres pathologies que la LEMP, notamment des infections opportunistes.

3- Les poussées doivent être traitées conformément à la pratique clinique habituelle. Une corticothérapie de courte durée peut être envisagée dans les cas où une LEMP est peu probable d'après les manifestations cliniques. L'absence de réponse aux corticoïdes doit inciter à effectuer un bilan plus approfondi.

4- Les données cliniques doivent être comparées avec celles du tableau clinique initial de cet épisode.

5- La reprise du traitement par TYSABRI® ne doit être envisagée que lorsque la possibilité d'une **LEMP ou d'autres infections opportunistes a été définitivement écartée** d'après les données cliniques et/ou d'autres examens.

Tableau 2. 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

6.4 Différenciation biologique entre la LEMP et les poussées de SEP

Cet algorithme suggère la façon d'intégrer les analyses biologiques aux évaluations cliniques et IRM chez les patients traités par TYSABRI® (Figure 6).

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. Ce dosage peut être effectué précocement en fonction du tableau clinique et de la disponibilité des ressources IRM. Si le dosage ne permet pas de détecter d'ADN du virus JC dans le LCR et si la suspicion clinique et/ou à l'IRM de LEMP reste élevée, il faut refaire une ponction lombaire. En cas de persistance de signes cliniques et IRM suspects, une biopsie cérébrale afin de détecter le virus JC devrait être envisagée 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 recommandée à 10 copies/mL (voir ci-dessous).

Analyse du LCR pour le dosage de l'ADN du virus JC

Il est recommandé d'analyser les échantillons de LCR le plus rapidement possible de façon à faciliter le diagnostic de LEMP. Les échantillons doivent être analysés avec la technique PCR normalisée la plus récente dans des laboratoires hautement spécialisés, pour une meilleure sensibilité et spécificité de détection. De façon à augmenter sensibilité et spécificité de détection, l'analyse devra être réalisée par technique PCR quantitative en temps réel et **il est recommandé d'utiliser un test avec une limite de détection (LoD : Limit of Detection) inférieure à 10 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.

Si la suspicion de LEMP persiste sur le plan clinique ou IRM malgré le résultat négatif de la recherche de l'ADN du virus JC par PCR dans le LCR (non détection du virus JC) et particulièrement si le test utilisé a une LoD moins sensible que celle recommandée à 10 copies/mL, un test complémentaire devra être réalisé (sur le même échantillon de LCR ou sur un aliquot nouvellement prélevé).

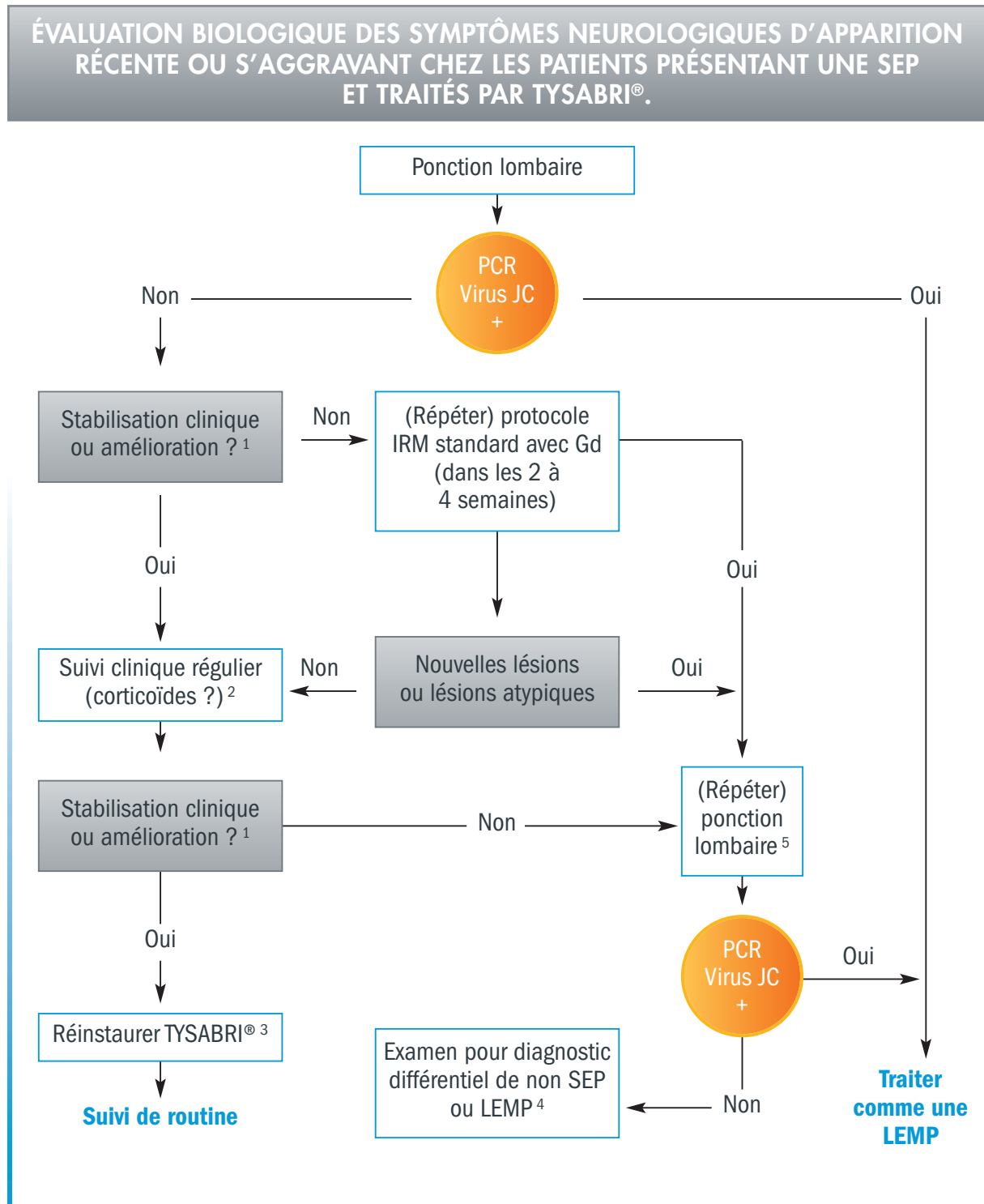
Le titulaire de l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) n'est pas en mesure de certifier un laboratoire. Cependant, à sa connaissance, deux laboratoires (Focus Diagnostics, Cypress, California et Unilabs, Copenhague, Danemark) peuvent réaliser une analyse par PCR en temps réel, spécifique à la détection 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 10 copies/mL. Il n'a pas été effectué de comparaison directe entre la sensibilité de ce test et celle du test réalisé aux USA par le NIH (National Institute of Health). Cependant, dans la littérature publiée par le NIH, l'évaluation de la sensibilité des deux tests a été décrite comme étant comparables, les standards viraux et contrôles utilisés pour le développement de ces tests ayant été similaires.

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.

Figure 6. Évaluation biologique

TYSABRI® doit être suspendu et non réintroduit tant qu'une pathologie autre que la SEP n'a pas été formellement exclue.



1- Les données cliniques doivent être comparées avec celles du tableau clinique initial de cet épisode.

2- Le suivi clinique régulier doit consister à effectuer au moins deux évaluations par semaine. Les poussées doivent être traitées conformément à la pratique clinique habituelle. Une corticothérapie de courte durée peut être envisagée dans les cas où une LEMP est peu probable d'après les manifestations cliniques. L'absence de réponse aux corticoïdes doit inciter à effectuer un bilan plus approfondi.

3- La reprise du traitement par TYSABRI® ne doit être envisagée que lorsque la possibilité d'une LEMP ou d'autres infections opportunistes a été définitivement écartée d'après les données cliniques et/ou d'autres examens.

4- En dehors de la SEP, les médecins doivent rechercher d'autres pathologies que la LEMP, notamment des infections opportunistes ou envisager une biopsie cérébrale afin de confirmer ou d'exclure la présence du virus JC.

5- Refaire rapidement la recherche du virus JC sur PCR dans le LCR en cas de symptômes cliniques persistants.

Modalités d'envoi des échantillons au laboratoire Unilabs :

- **Compléter le formulaire de dosage "Test Request Form"** disponible sur le site www.stratifyjcv.com (accéder au site internet Unilabs en cliquant 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.
- **Contacteur 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.

7. PRISE EN CHARGE DE LA LEMP

Globalement aucun traitement n'a, à ce jour, fait preuve de son efficacité (Hall, 1998 ; Aksamit, 2001 ; Marra, 2002 ; Gasnault, 2001).

La reconstitution immunitaire (restauration d'une fonction immunitaire normale) semble être le traitement le plus efficace d'après les données obtenues dans deux pathologies. Lorsque la LEMP survient chez un patient porteur de VIH non traité, l'introduction du HAART peut inverser le cours de la maladie et améliorer son évolution. Lorsque la LEMP apparaît chez des sujets greffés, il est possible d'améliorer l'évolution de la maladie si l'immunosuppression est réduite.

Les données disponibles suggèrent que la reconnaissance précoce de la LEMP et une intervention au début de la maladie peuvent améliorer son évolution (Antinori, 2003 ; Berenguer, 2003 ; Clifford, 1999 ; Crowder, 2005 ; Geschwind, 2001 ; Shitrit, 2005).

Il est possible que le diagnostic précoce de LEMP et l'arrêt de TYSABRI® permettent une reconstitution immunitaire, et qu'ils aient contribué à la survie du patient souffrant de SEP rapporté par Langer Gould et coll. (2005). L'effet des échanges plasmatiques (PLEX) sur la clairance et les paramètres pharmacodynamiques de TYSABRI® a été évalué dans une étude chez 12 patients atteints de SEP. Environ 70 à 80 % du produit ont été éliminés après 3 échanges plasmatiques réalisés sur une période de 5 à 8 jours (Khatri, 2009). Ceci est à comparer à la diminution due uniquement à l'arrêt du traitement (sans échange plasmatique) qui a été observée et qui est de 40 % sur une période d'observation identique. Ces données indiquent également que des échanges plasmatiques supplémentaires (jusqu'à 5 sur une période de 10 jours) seraient nécessaires pour réduire de façon plus importante les concentrations de TYSABRI® en dessous des taux thérapeutiques. Ceci pourrait s'avérer utile pour restaurer l'immunocompétence plus rapidement et, ainsi possiblement contrôler l'infection par le virus JC. L'impact des échanges plasmatiques sur la reprise de la migration lymphocytaire et par conséquent leur utilité clinique ne sont cependant pas connus.

Par ailleurs, les médecins doivent être informés de la survenue possible lors de la phase de récupération de la LEMP, d'une réaction inflammatoire consécutive à la reconstitution immunitaire appelée Syndrome Inflammatoire de Reconstitution Immunitaire (IRIS). L'IRIS, avec l'aggravation neurologique associée, peut survenir avant qu'une amélioration du patient ne soit observée. L'IRIS a été observé dans la majorité des cas de LEMP survenus à ce jour chez les patients traités par TYSABRI® depuis la commercialisation.

Syndrome de reconstitution immunitaire (IRIS)

Une détérioration clinique neurologique chez des patients atteints de LEMP et/ou de neuropathie 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 séquelles 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 VIH, l'IRIS apparaît habituellement dans les 2 à 3 mois suivant l'initiation d'un traitement HAART. Chez les patients traités par TYSABRI® et ayant présenté une LEMP, 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 les échanges plasmatiques/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 (Tan, 2009 ; Clifford, 2010). 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

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.

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.

8. PRONOSTIC DE LA LEMP

Le diagnostic précoce, la surveillance clinique et IRM, la suspension du traitement par TYSABRI® et la réalisation d'échanges plasmatiques (PLEX) pourraient avoir amélioré le pronostic de la LEMP chez les patients traités par TYSABRI®.

Au 6 juin 2017, 731 cas de LEMP ont été confirmés à l'échelle mondiale depuis la commercialisation de TYSABRI®. Le taux de survie pour les patients présentant une LEMP confirmée depuis la commercialisation est de 76 % (556/731 patients vivants) et le taux de mortalité est de 24 % (175/731 patients sont décédés).

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. Au 4 juin 2015, 62 des 566 cas de LEMP confirmée (10,9 %) étaient cliniquement asymptomatiques au moment du diagnostic et ont été initialement identifiés à l'IRM. Le suivi était disponible pour 48 de ces 62 cas (77,4 %) avec une durée moyenne et médiane de suivi respectivement de 12,4 et 11,8 mois (intervalle : 1 - 33,6 mois).

Lors du dernier suivi, 95 % (59/62) des patients étaient vivants et trois étaient décédés. Lors de l'analyse, pour 63 % (39/62) des patients asymptomatiques au moment du diagnostic, des données de suivi sur au moins 6 mois étaient disponibles. Parmi les 48 patients asymptomatiques pour lesquels les informations de suivi étaient disponibles, la majorité (70,8 % ; 34/48) est restée libre de tout symptôme clinique tandis que 29,1 % (14/48) sont devenus symptomatiques après le diagnostic de LEMP. Chez les patients qui sont devenus symptomatiques, le délai médian entre la suspicion à l'IRM et la survenue des symptômes était de 17 jours (moyenne : 32,2 jours, intervalle : 1 - 151 jours).

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 : 28 jours *versus* 53 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 (60 % *versus* 37 %). A l'inverse, 16 % des patients asymptomatiques présentaient des lésions étendues de LEMP à l'IRM contre 40 % des patients symptomatiques.

Les patients asymptomatiques semblent avoir une augmentation moindre de leur handicap au cours du temps comparativement aux patients symptomatiques, comme le montrent des scores EDSS plus bas et des scores de Karnofsky plus élevés après le diagnostic de LEMP (les patients symptomatiques présentaient cependant un niveau de handicap légèrement plus élevé avant le diagnostic de LEMP que les patients asymptomatiques). De plus, chez les patients asymptomatiques présentant une LEMP, le taux de survie était plus élevé que chez les patients symptomatiques (95 % *versus* 74 %).

LEMP diagnostiquée après l'arrêt du natalizumab

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 et une médiane respectivement de 2,1 et 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®.

9. RÉACTIVATION DE LA TUBERCULOSE

9.1 Réactivation de la tuberculose

Aucun cas de réactivation de la tuberculose n'a été rapporté dans les essais cliniques. Cependant, du fait du mécanisme d'action du TYSABRI® sur la migration des lymphocytes, une infection latente par le BK pourrait en théorie être réactivée par diminution de la surveillance lymphocytaire.

En pratique, il est recommandé, avant toute instauration du TYSABRI®, de pratiquer une radiographie du thorax et une intradermoréaction à la tuberculine afin de rechercher une tuberculose latente ou en cours d'évolution.

9.2 Intradermoréaction (IDR) à la tuberculine et conduite à tenir vis-à-vis du risque de réactivation tuberculeuse

9.2.1 En cas d'IDR à la tuberculine > 10 mm chez l'immunocompétent (et > 5 mm chez un patient immunodéprimé)

Les patients sont à risque de réactivation tuberculeuse si TYSABRI® est initié. Il faut alors effectuer un bilan pour rechercher une tuberculose active (9.2.3).

- Si le patient présente une tuberculose active avérée, le traitement par TYSABRI® ne doit pas être instauré. Il est recommandé de prendre avis auprès d'un pneumologue ou infectiologue référent local afin d'initier un traitement antituberculeux curatif.
- Après élimination d'une tuberculose active, la conduite à tenir est celle vis-à-vis d'une tuberculose latente (ou tuberculose infection). Il est alors recommandé avant toute initiation de TYSABRI® d'instaurer une chimioprophylaxie vis-à-vis d'une tuberculose infection :
 - soit rifampicine : 10 mg/kg/j en une seule prise + isoniazide : 4 mg/kg/j, pendant 3 mois.
 - soit rifampicine + isoniazide (Rifinah®) 2 cp/j en une seule prise, pendant 3 mois.

Cette prévention doit être mise en route au moins 3 semaines avant la première perfusion de TYSABRI®, après avoir vérifié l'état immunitaire du patient. La surveillance est celle d'un traitement antituberculeux classique par le pneumologue ou infectiologue référent local.

Le patient doit être informé de la nécessité de consulter rapidement un médecin en cas d'apparition de signes ou de symptômes évoquant une tuberculose active (toux persistante, asthénie, perte de poids, fièvre...) pendant le traitement et jusqu'à 6 mois après la dernière perfusion de TYSABRI®.

9.2.2 Au cours du traitement

En cas de suspicion de tuberculose active (maladie) survenant sous traitement par TYSABRI®, un bilan à la recherche du BK devra être réalisé (9.2.3).

En cas de pathologie tuberculeuse avérée, il est conseillé de prendre avis auprès du pneumologue ou infectiologue référent local car un traitement curatif devra remplacer le traitement prophylactique et TYSABRI® devra être interrompu.

9.2.3 Bilan à effectuer pour rechercher une tuberculose active (pulmonaire et extrapulmonaire)

Recherche de BK, trois jours de suite, par crachats ou tubages, radiographie pulmonaire éventuellement complétée d'un scanner thoracique.

Les autres examens et prélèvements bactériologiques seront orientés selon la localisation (ECBU avec recherche d'une leucocyturie par exemple) et les manifestations cliniques.

10. EFFETS INDÉSIRABLES LORS DE LA PERFUSION

10.1 Hypersensibilité

Au cours des études cliniques contrôlées réalisées sur 2 ans chez des patients atteints de SEP, des réactions allergiques sont survenues chez 4 % des patients. Ces réactions ont eu le plus souvent une expression cutanée (urticaire localisée ou généralisée, éruption érythémateuse, prurit, œdème des paupières). Des réactions anaphylactiques/anaphylactoïdes (urticaire associée à un autre signe) sont apparues chez moins de 1 % des patients sous TYSABRI®. Tous les patients ont récupéré sans séquelle.

Les réactions allergiques sont survenues généralement pendant la perfusion ou dans l'heure après la fin de la perfusion.

Le risque allergique est plus élevé lors des premières perfusions ainsi que chez les patients recevant de nouveau TYSABRI® après une exposition initiale courte (une ou deux perfusions) suivie d'une période prolongée sans traitement (trois mois ou plus). Néanmoins ce risque de réactions d'hypersensibilité doit être envisagé à chaque perfusion.

10.2 Prise en charge des réactions d'hypersensibilité lors de la perfusion en pratique clinique

Le matériel nécessaire à la prise en charge d'éventuelles réactions d'hypersensibilité devra être disponible.

La perfusion doit être administrée sur environ 1 heure.

Le patient doit rester en observation pendant toute la durée de la perfusion et pendant 1 heure après, afin de surveiller l'apparition éventuelle de signes et symptômes de réactions d'hypersensibilité (par exemple : urticaire avec ou sans symptômes systémiques associés, anaphylaxie).

Dans le cas de réactions allergiques survenant pendant la perfusion, il convient d'arrêter immédiatement l'administration du médicament et de conserver la voie d'abord vasculaire en vue d'un éventuel traitement d'urgence. Ces réactions seront traitées selon leur sévérité et les procédures opératoires standard de l'établissement. Le traitement par TYSABRI® devra être définitivement arrêté en cas de survenue d'une réaction d'hypersensibilité.

10.3 Autres effets indésirables survenant lors des perfusions

Dans les études cliniques contrôlées réalisées sur 2 ans chez des patients atteints de SEP, un événement associé à la perfusion a été défini comme un événement indésirable survenant pendant la perfusion ou dans l'heure suivant l'arrêt de celle-ci. Ce type d'événement s'est produit chez 23,1 % des patients souffrant de SEP traités par TYSABRI® (placebo : 18,7 %). En plus des réactions allergiques décrites ci-dessus, les événements qui ont été rapportés plus souvent sous TYSABRI® que sous placebo comportaient : sensations vertigineuses, nausées et frissons. Ces événements étaient généralement discrets, disparaissaient à la fin des perfusions et ne nécessitaient pas l'interruption du traitement. Le cas échéant, un traitement symptomatique peut être instauré mais on ne dispose d'aucune donnée concernant cet aspect.

En pratique, la survenue au cours de la perfusion de réactions autres que des réactions allergiques ne nécessite pas l'arrêt du traitement par TYSABRI®.

11. IMMUNOGÉNÉICITÉ DE TYSABRI®

Des anticorps anti-natalizumab ont été décelés chez 10 % des patients, principalement entre 3 et 6 mois de traitement, au cours des études contrôlées réalisées sur 2 ans chez des patients atteints de SEP. Parmi ces patients, 6 % ont présenté des anticorps persistants (un test positif, et un second test positif au moins 6 semaines après) et chez 4 % des patients, les anticorps n'ont été détectés qu'une seule fois. La présence des anticorps persistants a été associée à une diminution de l'efficacité de TYSABRI® et à une augmentation de la fréquence des réactions allergiques et réactions d'intolérance à la perfusion. Les réactions d'intolérance liées à la perfusion et associées à la présence d'anticorps persistants ont comporté : frissons, nausées, vomissements et bouffées vasomotrices.

11.1 Anticorps anti-natalizumab en pratique clinique

Après environ 6 mois de traitement, la présence d'anticorps anti-natalizumab persistants doit être suspectée en cas :

- de diminution de l'efficacité
- ou de persistance d'effets indésirables lors de la perfusion.

Une recherche d'anticorps sera donc effectuée et le résultat positif devra être confirmé par un second test effectué au moins 6 semaines plus tard. Si le dosage est pratiqué en raison d'une suspicion d'inefficacité de TYSABRI®, ce dernier pourra cependant être administré dans l'attente du second test de confirmation à 6 semaines.

Le traitement devra être définitivement arrêté chez les patients porteurs d'anticorps persistants car leur présence est associée à une diminution marquée de l'efficacité du traitement et à une incidence accrue des réactions allergiques.

Les patients ayant reçu TYSABRI® pendant une période initiale courte (1 ou 2 perfusions) suivie d'une période prolongée sans traitement sont plus à risque de développer des anticorps anti-natalizumab et/ou de présenter des réactions d'hypersensibilité à la reprise du traitement. Ainsi, il conviendra chez ces patients de détecter la présence d'anticorps anti-natalizumab ; en cas de résultat positif confirmé par un second test effectué au moins 6 semaines plus tard, le patient ne devra pas recevoir de traitement par TYSABRI®.

11.2 Dosage des anticorps anti-natalizumab

Le dosage des anticorps anti-natalizumab est réalisé par le :

LABORATOIRE CERBA

95066 Cergy Pontoise cedex 9

(téléphone : 01 34 40 20 20)

Modalités de prélèvement :

- Prélever le sang 4 semaines après la dernière perfusion de natalizumab.
- Collecter suffisamment de sang de manière à obtenir au minimum 1 mL de sérum.
- Collecter le sang dans des tubes secs. Il est préférable de décanter et d'envoyer uniquement le sérum.

Modalités d'envoi :

Les échantillons doivent être acheminés chez CERBA via le laboratoire central d'analyses de l'hôpital accompagnés du formulaire CERBA dûment renseigné. Tout échantillon envoyé sans formulaire ne pourra être analysé. Pour obtenir des formulaires, vous pouvez adresser un email à medical.france@biogen.com.

12. TROUBLES HÉPATIQUES

Des troubles hépatiques graves, augmentation des enzymes hépatiques et hyperbilirubinémie, ont été rapportés spontanément depuis la mise sur le marché de TYSABRI®. Ces troubles hépatiques peuvent survenir à tout moment au cours du traitement, même après la première perfusion. Dans certains cas, les troubles hépatiques sont réapparus à la reprise du traitement par TYSABRI®. Certains patients ayant des antécédents d'anomalies biologiques hépatiques ont présenté une aggravation de ces anomalies sous TYSABRI®.

La fonction biologique hépatique des patients traités doit être surveillée de façon appropriée.

Les patients doivent être avertis de la nécessité de contacter leur médecin en cas de survenue de signes ou symptômes évocateurs de troubles hépatiques tels qu'une jaunisse, des vomissements ou des urines anormalement foncées.

En cas de troubles hépatiques significatifs, le traitement par TYSABRI® devra être arrêté.

12.1 Conduite à tenir

12.1.1 Dosage des enzymes hépatiques

Les données issues des essais cliniques (AFFIRM et SENTINEL) au cours desquels la fonction hépatique a été surveillée à l'inclusion et toutes les 12 semaines, ont montré que les augmentations des transaminases (ALAT/ASAT) de 1 à 3 fois la normale et supérieures à 3 fois la normale ont été comparables chez les patients traités par TYSABRI® et les patients des groupes placebo.

Toutes les augmentations observées sous TYSABRI® ont été transitoires sans caractéristiques particulières en termes de début ou de durée. Une augmentation spontanée des transaminases a été observée d'une façon générale dans d'autres essais cliniques conduits dans la SEP (Tremlett *et al.*, 2006) chez un pourcentage significatif de patients des groupes placebo (ALAT, 25 % ; ASAT, 14 %). Les incidences ainsi observées sont comparables à celles des groupes placebo des études ayant évalué TYSABRI®.

- Aucun dosage systématique n'est recommandé à ce jour pour TYSABRI®, mais les facteurs de risque de troubles hépatiques du patient (antécédents de troubles hépatiques iatrogènes ou d'origine virale, prise concomitante de médicaments hépatotoxiques, consommation d'alcool, etc...) sont à prendre en considération avant d'initier un traitement par TYSABRI®.
- Chez les patients présentant de tels facteurs de risque, un bilan hépatique avant l'initiation du traitement par TYSABRI® est recommandé.
- Il serait souhaitable, chez ces patients, de surveiller la fonction hépatique, particulièrement durant les 6 premiers mois du traitement.

12.1.2 Augmentation des enzymes hépatiques chez un patient traité par TYSABRI®

Chez les patients traités par TYSABRI® présentant des signes et symptômes d'atteinte hépatique ou une augmentation asymptomatique des transaminases supérieure ou égale à 5 fois la normale, le traitement devra être suspendu et la cause de cette augmentation recherchée. En cas d'augmentation asymptomatique des transaminases inférieure à 5 fois la normale, une évaluation clinique est nécessaire afin de décider de la poursuite du traitement par TYSABRI®.

L'évaluation clinique doit prendre en considération les antécédents du patient, la prise concomitante d'autres médicaments, les symptômes et l'examen clinique. Dans la mesure où TYSABRI® est administré 1 fois par mois, il serait prudent de refaire un bilan hépatique 1 à 2 semaines après un premier bilan jugé anormal afin de s'assurer de son évolution (aggravation, stabilisation ou amélioration).

13. ARRÊT DU TRAITEMENT PAR TYSABRI®

En synthèse, le traitement par TYSABRI®

- devra être suspendu en cas de suspicion de LEMP ou de suspicion d'infection opportuniste ou de lymphome et ne pourra être repris que lorsqu'un tel diagnostic aura été définitivement écarté ;
- devra être définitivement arrêté en cas :
 - d'infections opportunistes, notamment de LEMP
 - de réactions allergiques
 - d'anticorps anti-natalizumab persistants (résultat positif confirmé par un second test effectué 6 semaines plus tard)
 - de cancers en évolution à l'exception des cancers cutanés baso-cellulaires
 - d'atteinte hépatique significative.

Les données pharmacodynamiques suggèrent que les effets biologiques du natalizumab pourraient durer environ 3 à 4 mois après l'arrêt du traitement. L'instauration d'autres traitements au cours de cette période conduira donc à une exposition concomitante au natalizumab.

En pratique, s'agissant de l'interféron bêta ou de l'acétate de glatiramère, une exposition concomitante de cette durée n'a pas été associée à des problèmes de tolérance dans les essais cliniques.

En revanche, concernant les immunosuppresseurs, il n'existe actuellement aucune donnée d'exposition concomitante chez les patients présentant une SEP. L'utilisation de ces médicaments peu après l'arrêt du natalizumab pourrait donc conduire à un effet immunosuppresseur additif. Ceci devra être considéré avec attention, au cas par cas et une fenêtre thérapeutique doit être envisagée.

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®.

Ainsi, à l'arrêt du traitement par TYSABRI®, les neurologues doivent informer les patients et leur entourage de la persistance du risque de LEMP dans les 6 mois suivant l'arrêt du traitement à l'aide du formulaire d'arrêt du traitement (cf. Annexe 7).

14. 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.

14.1 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 et 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 (voir rubrique Hypersensibilité) 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) (cf. chapitre 11).

Les médecins doivent également informer les patients du risque de troubles hépatiques (cf. chapitre 12). Les patients doivent être avertis de la nécessité de contacter leur médecin en cas de survenue de signes ou symptômes évocateurs de troubles hépatiques tels qu'une jaunisse, des vomissements ou des urines anormalement foncées.

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.

14.2 Carte patient

Une carte spécifique doit être remise aux patients (annexe 3).

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. 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.

15. GROSSESSE ET ALLAITEMENT

Des études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction.

Les données issues des essais cliniques, d'un registre de suivi prospectif des grossesses, ainsi que les données post commercialisation et les publications disponibles ne suggèrent aucun effet de l'exposition à TYSABRI® sur l'évolution des grossesses exposées.

Le registre prospectif des grossesses sous TYSABRI® comprend 355 cas de grossesses d'évolution connue. Sont nés 316 enfants, 29 d'entre eux présentaient des anomalies à la naissance. Pour 16 de ces 29 cas, ces anomalies ont été classées en type majeur. Le taux d'anomalies observé est comparable aux taux d'anomalie rapportés dans d'autres registres de grossesses de patientes atteintes de sclérose en plaques. Il n'y a pas d'élément en faveur de l'existence d'un profil spécifique d'anomalie à la naissance avec TYSABRI®.

Les cas publiés dans la littérature rapportent des thrombocytopénies transitoires légères à modérées ainsi que des anémies chez les nourrissons nés de mères exposées à TYSABRI® au cours du 3ème trimestre de la grossesse. Dès lors, il est recommandé, chez les nouveau-nés de femmes exposées à TYSABRI® durant le 3ème trimestre de la grossesse, de surveiller la présence d'éventuelles anomalies hématologiques.

En cas de grossesse débutant sous TYSABRI®, l'arrêt de TYSABRI® devra être envisagé. L'évaluation du rapport bénéfices/risques de TYSABRI® au cours de la grossesse devra prendre en considération l'état clinique de la patiente et le risque de reprise de l'activité de la maladie à l'arrêt de TYSABRI®.

Le natalizumab passe dans le lait maternel. L'effet du natalizumab chez le nouveau-né/nourrisson n'est pas connu. L'allaitement doit être arrêté pendant le traitement par TYSABRI®.

16. 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.
- Tan K, Roda R, Ostrow L et al. PML-IRIS in patients with HIV infection. Clinical manifestations and treatment with steroids. *Neurology* 2009, 72: 1458-1464.
- 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, Miszkiel 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 sur le site www.biogen-france.fr.

Dans le cadre notamment de l'organisation de nos réseaux de visite médicale, nous sommes amenés à recueillir et traiter informatiquement des données d'identification et des données strictement professionnelles vous concernant. Conformément à la loi "informatique et libertés" du 6 janvier 1978 modifiée, vous disposez d'un droit d'accès, de rectification et, si ceci n'est pas contraire à d'autres obligations, de suppression des données vous concernant en écrivant à l'adresse email suivante : infos.personnelles@biogen.com. Conformément à la réglementation applicable, en particulier aux articles L1453-1 et L4113-6 du Code de la Santé Publique, Biogen France SAS 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. Dans le cadre de nos traitements informatiques, nous pourrions être amenés à transférer des données personnelles à d'autres organisations comme des prestataires de services, y compris des transferts hors France et des pays ayant une autre réglementation sur la protection des données personnelles. Cependant, Biogen a l'obligation d'assurer le même niveau de protection des données personnelles quel que soit l'endroit où elles sont assemblées ou traitées.

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.

17. 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

Société par Actions Simplifiée
au capital de 40000 Euros
N°398410126 RCS de Nanterre
"Le Capitole"
55, avenue des Champs Pierreux
92012 Nanterre Cedex - France

