

DOCUMENT D'INFORMATION À LIRE IMPÉRATIVEMENT
AVANT DE PRESCRIRE OU D'ADMINISTRER TYSABRI®

DIFFUSÉ SOUS L'AUTORITÉ DE L'ANSM



GUIDE À L'ATTENTION DES PROFESSIONNELS DE SANTÉ

Informations de sécurité pour la réduction
du risque de leucoencéphalopathie
multifocale progressive (LEMP)
chez les patients présentant une
sclérose en plaques et traités
par TYSABRI® IV ou SC

TABLE DES MATIÈRES

1.	Leucoencéphalopathie multifocale progressive : épidémiologie, étiologie et pathologie	4
2.	Facteurs de risque de LEMP	6
3.	Recommandations pour le suivi du patient	9
3.1.	Détection des anticorps anti-JCV	9
3.2.	Recommandations concernant le suivi IRM du patient pour la détection précoce des LEMP	9
4.	Diagnostic de LEMP	12
4.1.	Éléments importants	12
4.2.	Évaluation clinique	13
4.3.	IRM	13
4.4.	Bilan biologique	15
5.	Prise en charge de la LEMP	17
5.1.	Arrêt du traitement par TYSABRI®	17
5.2.	Reconstitution immunitaire	17
5.3.	Antiviraux et autres adjuvants	17
5.4.	Traitement du syndrome de reconstitution immunitaire (IRIS)	18
5.5.	Pronostic de la LEMP	18
6.	Informations complémentaires	19
7.	Annexe : Liste de contrôle pré-administration	20
8.	Références	21

Figure 1 : Algorithme d'estimation du risque de LEMP

Figure 2 : Recommandations pour le suivi du patient

1. LEUCOENCÉPHALOPATHIE MULTIFOCAL PROGRESSIVE : ÉPIDÉMIOLOGIE, ÉTIOLOGIE ET PATHOLOGIE

Ce guide est destiné aux professionnels de santé (PDS) chargés d'initier et de superviser le traitement par TYSABRI® (natalizumab) des patients présentant une sclérose en plaques. Ce document s'inscrit dans le cadre du plan de gestion des risques validé par les autorités de santé européenne et française, qui prévoit la mise en place de mesures additionnelles de réduction du risque afin de garantir une utilisation sûre et efficace du médicament. Il contient des informations à utiliser en complément du résumé des caractéristiques du produit de TYSABRI®.

Les mesures additionnelles de réduction du risque comprennent également :

- des documents destinés aux patients : carte patient, formulaires d'initiation, de poursuite et d'arrêt du traitement par TYSABRI® (natalizumab)
- pour les soignants administrant TYSABRI® par voie sous-cutanée (SC) en dehors du cadre hospitalier ou pour les patients/aidants administrant eux-mêmes le médicament : une liste de contrôle avant l'administration.

Ce Guide a pour objectif de fournir des recommandations aux professionnels de santé pour la prise en charge des patients traités par TYSABRI® (natalizumab), que ce soit par voie intraveineuse (IV) ou par voie sous-cutanée (SC). Il apporte des informations pertinentes sur le risque de leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP) associé à l'utilisation de TYSABRI® (natalizumab) et fournit des recommandations sur la réduction de ce risque et la surveillance de la LEMP. Il peut également être transmis par le médecin à tout autre professionnel de santé impliqué dans les soins et la prise en charge de ces patients (par exemple, les radiologues).

La leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP) est une maladie infectieuse rare mais grave du système nerveux central (SNC), à évolution subaiguë, provoquée par la réactivation du virus John Cunningham (JCV), généralement dans un contexte d'immunosuppression.

La LEMP affecte la substance blanche sous-corticale et est causée par la réactivation du JCV, un polyomavirus humain (Wollebo *et al.* 2015). Il est généralement admis que l'infection initiale par le JCV survient au cours de l'enfance. Une étude de séroprévalence utilisant le test sérique de détection des anticorps anti-JCV (STRATIFY JCV®) chez plus de 6 000 patients atteints de SEP a montré que la prévalence des

anticorps anti-JCV était d'environ 55 % (Bozic *et al.* 2014). La détection des anticorps anti-JCV et l'index d'anticorps anti-JCV sont des outils permettant de stratifier les patients atteints de SEP en fonction d'un risque plus ou moins élevé de développer une LEMP ; ils ne permettent pas de diagnostiquer la LEMP.

La réplication du virus JC (JCV) dans le cerveau provoque une infection lytique des oligodendrocytes, entraînant une destruction généralisée de la myéline. Des lésions microscopiques apparaissent dans la substance blanche sous-corticale ; celles-ci s'étendent et peuvent fusionner, formant un motif caractéristique visible à l'imagerie par résonance magnétique (IRM).

2. FACTEURS DE RISQUE DE LEMP

Toutes les données disponibles permettant de caractériser le risque de développer une LEMP concernent l'administration par voie intraveineuse. Étant donné la similarité des profils pharmacodynamiques, le risque de développer une LEMP et les facteurs de risques pertinents sont supposés être les mêmes pour les différentes voies d'administration. Les facteurs de risque suivants ont été associés au développement d'une LEMP chez des patients traités par TYSABRI® (natalizumab) :

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

L'infection par le JCV provoque le développement d'anticorps anti-JCV qui sont détectables dans le sang ou le sérum. Les patients qui présentent des anticorps anti-JCV ont un risque plus élevé de développer une LEMP 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 (STRATIFY JCV® DXSELECT™) 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® (natalizumab) surtout au-delà de 2 ans.

● un traitement antérieur par immunosuppresseur

Les patients traités par un immunosuppresseur avant de recevoir un traitement par TYSABRI® (natalizumab) 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® (natalizumab) et un traitement antérieur par immunosuppresseur) **sont considérés comme étant à haut risque de développer une LEMP.** Chez les patients traités par TYSABRI® (natalizumab) depuis plus de 2 ans, n'ayant jamais 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, chez ces patients, le risque de développer une LEMP est faible lorsque l'index est inférieur ou égal à 0,9 et il augmente substantiellement pour des valeurs supérieures à 1,5 (Ho, 2017).

Chez les patients présentant des anticorps anti-JCV, l'administration à intervalle prolongé (EID) de TYSABRI® (natalizumab) (intervalle moyen d'environ 6 semaines

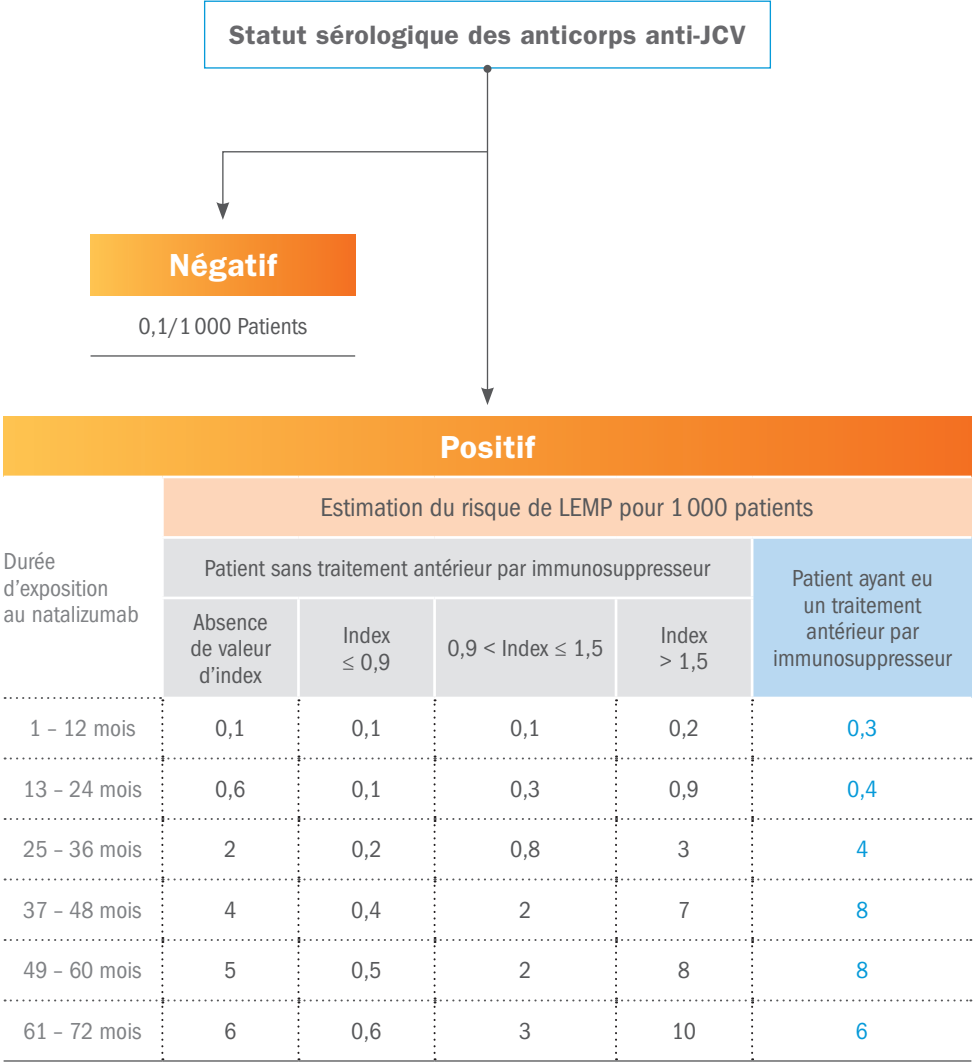
par voie intraveineuse) serait associée à un risque de LEMP plus faible par rapport à la posologie approuvée toutes les 4 semaines (posologie à intervalle standard, SID). Cependant, l'efficacité de l'administration à intervalle prolongé n'est pas établie. Aucune donnée clinique n'est disponible concernant la sécurité ou l'efficacité d'un schéma posologique toutes les 6 semaines avec TYSABRI® (natalizumab) par voie sous-cutanée.

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

Des cas de LEMP ont été signalés après l'arrêt du traitement par TYSABRI® (natalizumab) ; les patients et les médecins doivent donc rester vigilants face à tout nouveau signe ou symptôme pouvant suggérer une LEMP pendant environ six mois après l'arrêt du traitement, en tenant compte du passage à d'autres DMT (traitements modificateurs de la maladie) de la sclérose en plaques associés à un 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® (natalizumab), par année de traitement. Il présente une stratification de ce risque en fonction de la valeur de l'index, lorsque celle-ci est disponible. Cet algorithme a été créé à partir de données issues de patients traités par TYSABRI® (natalizumab) et testés à l'aide du test STRATIFY JCV® DXSELECT™ spécialement conçu à cet effet (Ho et al. 2017).

Figure 1 : algorithme d'estimation du risque de LEMP



Abréviations : IS = immunosuppresseur ; JCV = virus de John Cunningham ; PML = leucoencéphalopathie multifocale progressive.

1- L'estimation du risque est basée sur les données d'environ 125 000 patients exposés au TYSABRI®.

2- Les estimations du risque ont été calculées à l'aide de la méthode des tables de survie, sur la base de la cohorte poolée de 21 696 patients ayant participé aux essais cliniques STRATIFY-2, TOPTYGRIS et STRATA. Les estimations du risque issues de la méthode des tables de mortalité sont prospectives et présentées par intervalles annuels : par exemple, l'estimation du risque correspondant à une période d'exposition de 25 à 36 mois au TYSABRI® (natalizumab) correspond au risque de LEMP estimé pour l'année suivante chez les patients traités par TYSABRI® (natalizumab) pendant 24 mois. Une stratification plus fine du risque de LEMP selon l'intervalle de l'index d'anticorps anti-JCV chez les patients n'ayant jamais utilisé d'IS a été obtenue en combinant le risque annuel global avec la distribution de l'index d'anticorps.

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

4- Les estimations du risque sont basées sur les données des essais cliniques de TYSABRI® (natalizumab) dans lesquels l'utilisation antérieure d'un traitement immunosuppresseur comprenait la mitoxantrone, le méthotrexate, l'azathioprine, le cyclophosphamide et le mycophénolate mofétil.

3. RECOMMANDATIONS POUR LE SUIVI DU PATIENT

3.1 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 traitement par TYSABRI® (natalizumab). Il est recommandé d'effectuer une sérologie des anticorps anti-JCV avant de commencer le traitement par natalizumab.

En raison du risque de séroconversion, il est recommandé de renouveler le dépistage des anticorps anti-JCV tous les six mois chez les patients négatifs pour ces anticorps et chez les patients présentant un faible indice d'anticorps anti-JCV sans antécédents d'utilisation d'un traitement immunosuppresseur, une fois qu'ils ont atteint deux ans de traitement (figure 2).

À 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 test de détection des anticorps anti-JCV ne doit pas être utilisé pour établir le diagnostic de LEMP.

Il n'est pas recommandé de tester les patients dans les deux semaines suivant un échange plasmatique (PLEX) en raison de l'élimination des anticorps du sérum, ou dans les 6 mois suivant un traitement par immunoglobulines intraveineuses (en raison des anticorps exogènes), car ces procédures peuvent avoir un impact sur la fiabilité des résultats.

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

Chez les patients qui développent de nouveaux symptômes ou signes neurologiques après le début d'un traitement par TYSABRI® (natalizumab), l'IRM peut aider à distinguer les lésions de la LEMP des lésions de SEP. Chez les patients asymptomatiques à haut risque, une surveillance IRM fréquente peut permettre un diagnostic plus précoce de la LEMP et de meilleurs résultats cliniques (Prosperini et al. 2016 ; Scarpazza et al. 2020 ; Wattjes et al. 2015).

Les recommandations relatives à la surveillance par IRM sont résumées ci-dessous :

1. Il est recommandé de disposer d'une IRM complète de référence récente (habituellement datant de moins de 3 mois) avant l'instauration du traitement par TYSABRI® (natalizumab). Pendant le traitement par TYSABRI (natalizumab), un suivi IRM complet doit être réalisé au moins une fois par an ainsi que pendant les 6 mois suivant l'arrêt du traitement, afin de détecter tout signe de LEMP.

2. Des examens IRM plus fréquents, par exemple 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 LEMP (c'est-à-dire qui présentent des anticorps antivirus JC **et** ayant été traités par natalizumab pendant plus de 2 ans **et** ayant été traités antérieurement par immunosuppresseurs),

ou

- Patients présentant un index élevé d'anticorps antivirus JC, ayant été traités par natalizumab pendant plus de 2 ans, et n'ayant pas reçu de traitement antérieur par immunosuppresseurs.

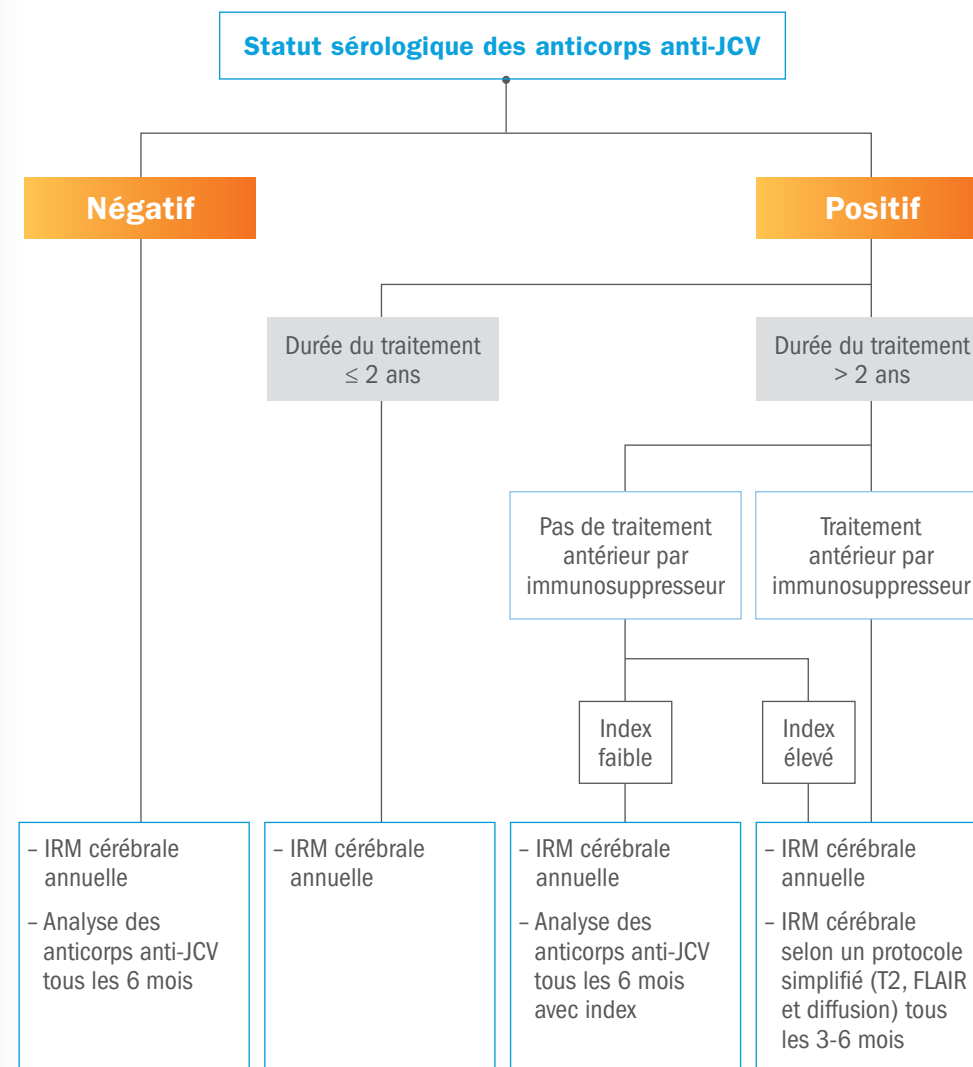
3. Une IRM doit être réalisée dès les premiers symptômes indiquant une éventuelle LEMP.

Pour les patients présentant un index d'anticorps anti-JCV compris entre 0,9 et 1,5, la fréquence des IRM de surveillance est laissée à l'appréciation du médecin.

En résumé, le protocole IRM complet comprend des séquences FLAIR (inversion-récupération atténuée par le fluide, qui présente la sensibilité la plus élevée), des images pondérées en T2, des images pondérées en diffusion (représentation des lésions de LEMP actives et aiguës) et des séquences pondérées en T1 avant et après injection de produit de contraste. Le protocole abrégé doit inclure des séquences d'imagerie FLAIR, pondérées en T2 et pondérées en diffusion (Wattjes *et al.* 2015).

La figure 2 présente une synthèse des recommandations pour le suivi du patient.

Figure 2 : recommandations pour le suivi du patient



Abréviations : FLAIR = fluid-attenuated inversion recovery ; JCV = John Cunningham virus ; IRM = imagerie par résonnance magnétique

4. DIAGNOSTIC DE LEMP

Le diagnostic de LEMP nécessite la mise en évidence de signes neuro-histopathologiques typiques à l'aide de techniques permettant de détecter la présence du virus JC, ou la présence de manifestations cliniques et d'imagerie compatibles avec le diagnostic. Ces manifestations ne doivent pas pouvoir être expliquées par d'autres troubles, et doivent être associées à la mise en évidence du virus JC par PCR dans le LCR (Berger *et al.* 2013). De plus, dans certaines situations, la LEMP peut être considérée comme confirmée sur la base des résultats de l'IRM et de la détection de l'ADN du virus JC seule, sans la présence de symptômes cliniques (Dong-Si *et al.* 2014).

Nous vous rappelons que tout effet indésirable doit être déclaré au Centre régional de pharmacovigilance (CRPV) dont vous dépendez ou via le portail de signalement des événements sanitaires indésirables du ministère chargé de la santé : www.signalement.social-sante.gouv.fr

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

4.1 Éléments importants

Tous les patients traités par TYSABRI® (natalizumab) 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.**

Dans tous les cas où un examen complémentaire est indiqué en raison d'une modification de l'état neurologique ou d'une altération visible à l'IRM cérébrale, le traitement par TYSABRI® (natalizumab) doit être interrompu et ne doit pas être repris tant qu'une pathologie non liée à la sclérose en plaques n'a pas été exclue avec certitude. Le traitement par TYSABRI® (natalizumab) ne doit être repris que lorsque le diagnostic de LEMP a été formellement écarté (si nécessaire, en renouvelant les examens cliniques, l'IRM et les analyses de laboratoire si la suspicion de LEMP persiste).

Si la leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP) est suspectée dans le cadre d'un diagnostic différentiel, il convient de procéder dès que possible à des examens complémentaires, notamment une IRM, une ponction lombaire et une analyse du liquide céphalo-rachidien.

Les patients, ainsi que leur entourage et leurs aidants doivent être informés des symptômes précoces évocateurs d'une LEMP et doivent être alertés sur la nécessité d'être vigilants par rapport à ces symptômes durant le traitement par

TYSABRI® (natalizumab) et au cours des 6 mois suivant la dernière administration de TYSABRI® (natalizumab).

4.2 Évaluation clinique

L'apparition récente de tout symptôme neurologique ou toute récurrence doit motiver une recherche soigneuse de la pathologie sous-jacente. Chez les patients dont l'activité de la SEP est contrôlée sous natalizumab, de telles modifications doivent conduire à la suspicion d'une LEMP (ou d'une autre infection opportuniste). Il est important de noter que l'apparition de nouveaux symptômes neurologiques n'est pas nécessaire pour diagnostiquer une LEMP dans le cas où d'autres preuves sont disponibles, des cas de LEMP asymptomatiques ayant été rapportés.

Les médecins doivent être conscients que les caractéristiques cliniques de la LEMP ou d'autres infections opportunistes peuvent être difficiles à distinguer de celles de la SEP, notamment en début d'évolution de la LEMP.

En général, les poussées de sclérose en plaques se manifestent par des symptômes neurologiques focaux aigus (apparaissant en quelques heures ou quelques jours : par exemple, diplopie, paresthésie, paraparésie) qui se stabilisent généralement, s'améliorent souvent sous corticostéroïdes ou disparaissent spontanément, même sans traitement. En revanche, la LEMP a un début subaigu et se manifeste par des symptômes insidieux et progressifs sur plusieurs semaines (par exemple, troubles cognitifs, changements comportementaux, aphasie, faiblesse marquée, hémiparésie).

4.3 IRM

Une IRM est recommandée pour le suivi des patients traités par TYSABRI® (natalizumab) afin d'obtenir les meilleures images possibles pour faciliter la prise de décision clinique.

Chez les patients asymptomatiques, qu'ils soient à haut ou à faible risque, toute nouvelle lésion suspecte mise en évidence à l'IRM doit être soigneusement évaluée, en particulier lorsqu'un protocole simplifié a été utilisé.

La séquence FLAIR (*Fluid-attenuated inversion recovery*) est la plus sensible pour la détection de la LEMP (Wattjes *et al.* 2015). Les séquences pondérées d'imagerie de diffusion peuvent également être utiles pour distinguer les nouvelles lésions de SEP chroniques et les modifications de l'IRM par rapport à un examen précédent (Wattjes et Barkhof 2014). L'utilisation de produits de contraste à base de gadolinium est recommandée pour évaluer plus en détail les lésions suspectes de LEMP lors d'une IRM de surveillance ou de dépistage standard (complet), pour surveiller la LEMP ainsi que pour détecter et surveiller le syndrome inflammatoire de reconstitution immunitaire associé à la LEMP. L'utilisation de produits de contraste à base de gadolinium n'est pas recommandée pour le dépistage de la LEMP dans le cadre du protocole simplifié.

Les paramètres de la séquence IRM doivent être sélectionnés pour chaque appareil afin de permettre une bonne représentation de l’anatomie du SNC et la visualisation des lésions de SEP. L’utilisation systématique du protocole IRM standard facilitera la détection des altérations précoces à l’IRM.

Le tableau suivant présente les caractéristiques IRM à prendre en compte dans le diagnostic différentiel de la SEP et de la 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.

Abréviations : ADC = coefficient de diffusion apparent ; FLAIR = séquence d'inversion-récupération atténuée par le fluide ; IRIS = syndrome inflammatoire de reconstitution immunitaire ; IRM = imagerie par résonance magnétique ; SEP = sclérose en plaques ; LEMP = leucoencéphalopathie multifocal progressive.
 Références : (Kappos *et al.* 2011 ; Wattjes et Barkhof 2014 ; Yousry *et al.* 2012)

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

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

* indépendant de Biogen

4.4 Bilan biologique

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

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

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

Biogen n'est pas en mesure de certifier un laboratoire. Cependant, à sa connaissance, un laboratoire (Unilabs, Copenhague, Danemark) peut réaliser une analyse par PCR en temps réel, spécifique à la détection de l'ADN du virus JC dans le liquide céphalorachidien (LCR).

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 0 800 84 16 64.

Modalités d'envoi des échantillons au laboratoire Unilabs :

Les modalités de dosage du JCV dans le LCR sont disponibles sur le site <https://stratifyjcv.unilabsweb.com>

En cas de question, vous pouvez adresser un e-mail à : helpdesk@unilabs.com

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

5. PRISE EN CHARGE DE LA LEMP

Il n'existe aucun traitement spécifique de la LEMP, si ce n'est la réduction de l'immunosuppression et la restauration de la réponse immunitaire de l'hôte.

5.1 Arrêt du traitement par TYSABRI®

Dans le cas où un examen complémentaire est indiqué en raison d'une modification de l'état neurologique ou d'une altération visible à l'IRM cérébrale, le traitement par TYSABRI® (natalizumab) doit être suspendu et ne doit pas être repris tant que le diagnostic de LEMP n'a pas été exclu avec certitude. L'administration de TYSABRI® (natalizumab) ne doit être reprise que lorsque le diagnostic de LEMP a été exclu avec certitude (si nécessaire, en répétant les examens cliniques, l'IRM et le bilan biologique si la suspicion de LEMP persiste).

Le traitement par TYSABRI® (natalizumab) doit être définitivement arrêté en cas de LEMP confirmée.

5.2 Reconstitution immunitaire

Les échanges plasmatiques (PLEX) et/ou l'immunoadsorption (IA) pour une élimination rapide de TYSABRI® (natalizumab) dans le but d'accélérer la reconstitution immunitaire dans le SNC ont été décrits.

Les médecins doivent faire preuve de discernement clinique lorsqu'ils envisagent le recours au PLEX pour traiter la LEMP. En cas d'utilisation du PLEX, les patients doivent faire l'objet d'une surveillance étroite afin de détecter l'apparition d'un syndrome inflammatoire de reconstitution immunitaire (IRIS), qui survient chez la quasi-totalité des patients traités par PLEX et ce plus rapidement que chez les patients non traités par PLEX (Carruthers et Berger 2014 ; Clifford *et al.* 2010).

5.3 Antiviraux et autres adjuvants

À ce jour, aucun essai clinique n'a prouvé d'effet bénéfique des agents antiviraux dans la prise en charge de la LEMP.

5.4 Traitement du syndrome de reconstitution immunitaire (IRIS)

Le syndrome de reconstitution immunitaire (IRIS) survient chez la quasi-totalité des patients atteints de LEMP associée à TYSABRI® (natalizumab) suite à l'arrêt ou l'élimination du médicament.

L'IRIS semble résulter de la restauration de la fonction immunitaire chez les patients ayant développé une LEMP. L'IRIS doit être suspecté lorsque des patients atteints de LEMP présentent des signes d'aggravation clinique résultant d'une réaction inflammatoire locale accompagnée d'un rehaussement par le gadolinium des lésions de LEMP, avec ou sans effet de masse à l'IRM cérébrale. Des séquelles graves peuvent survenir, notamment le coma et le décès. Il convient de surveiller l'apparition d'un IRIS et de traiter de manière appropriée l'inflammation associée pendant la convalescence après une LEMP. Bien qu'il puisse s'avérer nécessaire de traiter la réaction immunitaire active pour prévenir les dommages potentiels causés par l'IRIS, le diagnostic et la prise en charge de l'IRIS sont sujets à controverse et il n'existe pas de consensus concernant son traitement. Les corticostéroïdes peuvent être utiles pour traiter l'IRIS, en particulier chez les patients présentant un IRIS sévère à potentiellement mortel (Clifford 2015). Un traitement stéroïdien comprenant de la méthylprednisolone par voie intraveineuse (1 g/jour pendant 3 ou 5 jours) suivie d'une diminution progressive de la dose par voie orale sur 2 mois (Williamson et Berger 2017) a été rapporté dans la littérature pour le traitement de l'IRIS.

5.5 Pronostic de la LEMP

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

6. INFORMATIONS COMPLÉMENTAIRES

Le neurologue initiant le traitement doit discuter avec le patient du rapport bénéfice/risque du traitement par TYSABRI® (natalizumab) et veiller à lui remettre les éléments d'information destinés aux patients concernant TYSABRI® (natalizumab) : carte patient, formulaires d'initiation, de poursuite et d'arrêt du traitement par TYSABRI® (natalizumab). Pour l'administration de TYSABRI® (natalizumab) par voie sous-cutanée en dehors du cadre hospitalier : une liste de contrôle à destination des patients s'administrant eux-mêmes le médicament, des aidants et des soignants est également à remettre. En raison du risque accru de développer une LEMP avec l'allongement de la durée du traitement, les bénéfices et les risques du traitement par TYSABRI® (natalizumab) doivent être réévalués au cas par cas par le neurologue et discutés avec le patient (ou les aidants) au cours du traitement. Le patient doit être à nouveau informé des risques de LEMP associés à TYSABRI® (natalizumab) après 24 mois de traitement et doit être informé, ainsi que ses soignants, des signes et symptômes précoces de la LEMP. Les patients qui arrêtent le traitement par TYSABRI® (natalizumab) doivent également être informés que des cas de LEMP sont survenus chez des patients jusqu'à 6 mois après la dernière dose de TYSABRI® (natalizumab). Le même protocole de surveillance doit être maintenu pendant environ 6 mois après l'arrêt de TYSABRI® (natalizumab).

Les professionnels de santé doivent informer les patients de l'importance de ne pas interrompre le traitement de façon prolongée, particulièrement lors des premiers mois de traitement.

Tous les professionnels de santé doivent être informés qu'il incombe au neurologue ayant initié le traitement de déterminer si le patient est apte à recevoir TYSABRI® (natalizumab) par voie sous-cutanée en dehors du cadre hospitalier (OCS), que l'administration soit effectuée par un professionnel de santé, par le patient lui-même ou par un aidant.

L'administration de TYSABRI® (natalizumab) par voie sous-cutanée en dehors du cadre hospitalier, qu'elle soit effectuée par le patient lui-même, un soignant ou un aidant, ne remplace pas la nécessité d'un contact régulier avec le neurologue qui doit maintenir une surveillance clinique du patient.

7. ANNEXE : LISTE DE CONTRÔLE PRÉ-ADMINISTRATION

DOCUMENT D'INFORMATION DESTINÉ AUX PROFESSIONNELLS DE SANTÉ, PATIENTS ET AIDANTS.
À UTILISER AVANT L'ADMINISTRATION DE TYSABRI® PAR VOIE SOUS-CUTANÉE (SC)
EN DEHORS DU CADRE HOSPITALIER.

LISTE DE CONTRÔLE PRÉ-ADMINISTRATION

Des cas de LEMP, une infection cérébrale grave, peu fréquente, sont survenus chez des patients traités par TYSABRI®.

Le but de cette liste de contrôle pré-administration est de permettre un passage en revue des signes et symptômes évocateurs de LEMP avant l'injection de TYSABRI®. La liste de contrôle pré-administration n'est pas destinée à remplacer la surveillance de l'état de santé général du patient ou les contrôles préalables à l'administration par des professionnels de santé.

Avant d'utiliser cette liste de contrôle :

- Les professionnels de santé doivent également lire le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) de TYSABRI® et le Guide TYSABRI® à l'attention des professionnels de santé.
- Les patients et aidants doivent lire la notice et la carte patient remise par le neurologue.

LISTE DE CONTRÔLE PRÉ-ADMINISTRATION			
#	Questions	Si OUI à l'une des questions	Si NON aux 3 questions
1	Depuis la dernière administration de TYSABRI®, avez-vous présenté de nouveaux symptômes ou une aggravation des symptômes ci-dessous ? ☐ Modifications des capacités mentales et de la concentration ☐ Changements de comportement ☐ Faiblesse d'un côté du corps ☐ Troubles de la vision ☐ Symptômes cérébraux ou neurologiques nouveaux et inhabituels	 Ne pas administrer TYSABRI® SC	 TYSABRI® SC peut être administré
2	Depuis la dernière administration de TYSABRI®, avez-vous eu une nouvelle maladie ou subi une intervention chirurgicale susceptibles d'affaiblir votre système immunitaire ?	Contactez immédiatement le neurologue.	
3	Depuis la dernière administration de TYSABRI®, avez-vous reçu ou pris des médicaments pour traiter la sclérose en plaques ou d'autres médicaments qui affaiblissent le système immunitaire ?		



8. RÉFÉRENCES

Berger, J. R., A. J. Akshamit, D. B. Clifford, L. Davis, I. J. Koralnik, J. J. Sejvar, R. Bartt, E. O. Major, and A. Nath. 2013. 'PML diagnostic criteria: consensus statement from the AAN Neuroinfectious Disease Section', *Neurology*, 80: 1430-8.

Bozic, C., M. Subramanyam, S. Richman, T. Plavina, A. Zhang, and B. Ticho. 2014. 'Anti-JC virus (JCV) antibody prevalence in the JCV Epidemiology in MS (JEMS) trial', *Eur J Neurol*, 21: 299-304.

Carruthers, R. L., and J. Berger. 2014. 'Progressive multifocal leukoencephalopathy and JC Virus-related disease in modern neurology practice', *Mult Scler Relat Disord*, 3: 419-30.

Clifford, D. B. 2015. 'Progressive multifocal leukoencephalopathy therapy', *J Neurovirol*, 21: 632-6.

Clifford, D. B., A. De Luca, D. M. Simpson, G. Arendt, G. Giovannoni, and A. Nath. 2010. 'Natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy in patients with multiple sclerosis: lessons from 28 cases', *Lancet Neurol*, 9: 438-46.

Dong-Si, T., S. Gheuens, A. Gangadharan, M. Wenten, J. Philip, J. McIninch, S. Datta, N. Richert, C. Bozic, G. Bloomgren, S. Richman, T. Weber, and D. B. Clifford. 2015. 'Predictors of survival and functional outcomes in natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy', *J Neurovirol*, 21: 637-44.

Dong-Si, T., S. Richman, M. P. Wattjes, M. Wenten, S. Gheuens, J. Philip, S. Datta, J. McIninch, C. Bozic, G. Bloomgren, and N. Richert. 2014. 'Outcome and survival of asymptomatic PML in natalizumab-treated MS patients', *Ann Clin Transl Neurol*, 1: 755-64.

Ho, P. R., H. Koendgen, N. Campbell, B. Haddock, S. Richman, and I. Chang. 2017. 'Risk of natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy in patients with multiple sclerosis: a retrospective analysis of data from four clinical studies', *Lancet Neurol*, 16: 925-33.

Kappos, L., D. Bates, G. Edan, M. Eraksoy, A. Garcia-Merino, N. Grigoriadis, H. P. Hartung, E. Havrdová, J. Hillert, R. Hohlfeld, M. Kremenchutzky, O. Lyon-Caen, A. Miller, C. Pozzilli, M. Ravnborg, T. Saida, C. Sindic, K. Vass, D. B. Clifford, S. Hauser, E. O. Major, P. W. O'Connor, H. L. Weiner, M. Clanet, R. Gold, H. Hirsch, E. W. Radü, P. S. Sørensen, and J. King. 2011. 'Natalizumab treatment for multiple sclerosis: updated recommendations for patient selection and monitoring', *Lancet Neurol*, 10: 745-58.

Prosperini, L., N. de Rossi, C. Scarpazza, L. Moiola, M. Cosottini, S. Gerevini, R. Capra, and Italian PML study group. 2016. 'Natalizumab-Related Progressive Multifocal Leukoencephalopathy in Multiple Sclerosis: Findings from an Italian Independent Registry', *PLoS One*, 11: e0168376.

Scarpazza, C., A. Signori, M. Cosottini, M. P. Sormani, S. Gerevini, and R. Capra. 2020. 'Should frequent MRI monitoring be performed in natalizumab-treated MS patients? A contribution to a recent debate', *Mult Scler*, 26: 1227-36.

Wattjes, M. P., and F. Barkhof. 2014. 'Diagnosis of natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy using MRI', *Curr Opin Neurol*, 27: 260-70.

Wattjes, M. P., À Rovira, D. Miller, T. A. Yousry, M. P. Sormani, M. P. de Stefano, M. Tintoré, C. Auger, C. Tur, M. Filippi, M. A. Rocca, F. Fazekas, L. Kappos, C. Polman, Barkhof Frederik, and Montalban Xavier. 2015. 'Evidence-based guidelines: MAGNIMS consensus guidelines on the use of MRI in multiple sclerosis-establishing disease prognosis and monitoring patients', *Nat Rev Neurol*, 11: 597-606.

Wijburg, M. T., I. Kleerekooper, B. I. Lissenberg-Witte, M. de Vos, C. Warnke, B. M. J. Uitdehaag, F. Barkhof, J. Killestein, and M. P. Wattjes. 2018. 'Association of Progressive Multifocal Leukoencephalopathy Lesion Volume With JC Virus Polymerase Chain Reaction Results in Cerebrospinal Fluid of Natalizumab-Treated Patients With Multiple Sclerosis', *JAMA Neurol*, 75: 827-33.

Williamson, E. M. L., and J. R. Berger. 2017. 'Diagnosis and Treatment of Progressive Multifocal Leukoencephalopathy Associated with Multiple Sclerosis Therapies', *Neurotherapeutics*, 14: 961-73.

Wollebo, H. S., M. K. White, J. Gordon, J. R. Berger, and K. Khalili. 2015. 'Persistence and pathogenesis of the neurotropic polyomavirus JC', *Ann Neurol*, 77: 560-70.

Yousry, T. A., D. Pelletier, D. Cadavid, A. Gass, N. D. Richert, E. W. Radue, and M. Filippi. 2012. 'Magnetic resonance imaging pattern in natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy', *Ann Neurol*, 72: 779-87.



www.biogen.fr

0 800 84 16 64 Service & appel
gratuits

Biogen France SAS
Tour Légende
20 Place de la Défense – 92800 Puteaux
SAS au capital de 40 000 € – RCS Nanterre 398 410 126