

Mise au point sur l'utilisation de la spécialité Tysabri® 300 mg (natalizumab) dans le traitement de la sclérose en plaques

Sommaire

- Messages clés
- Quelles sont les données d'efficacité du natalizumab ?
- Quelles sont les indications du natalizumab ?
- Quels sont les risques liés à l'administration du natalizumab ?
- Quelles sont les conditions préalables à l'instauration du traitement par Tysabri® ?
- Comment administrer et surveiller le traitement ?
- Quand faut-il arrêter le traitement ?
- Quels sont les recommandations et conseils aux patients ?
- Plan de gestion des risques de Tysabri®
- Annexe 1
- Annexe 2

La spécialité Tysabri® a fait l'objet d'une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) européenne le 27 juin 2006. Elle est indiquée dans le traitement de fond des formes très actives de sclérose en plaques rémittente-récurrente (SEP RR) chez les patients adultes uniquement.

Messages clés

- 1 Le natalizumab est un anticorps monoclonal anti-4-intégrine humanisé.
- 2 Le natalizumab est uniquement indiqué en monothérapie chez les patients ayant une forme très active de SEP rémittente-récurrente :
 - n'ayant pas ou insuffisamment répondu à un traitement par interféron bêta, (**habituellement d'une durée d'au moins un an**),
 - Ou
 - d'évolution rapide définie par au moins 2 poussées invalidantes au cours de l'année précédente associées à une ou plusieurs lésions rehaussées 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.
- 3 Il est réservé à l'usage hospitalier et doit être instauré et surveillé par des médecins spécialisés en neurologie dans des centres bénéficiant d'un accès rapide à l'IRM.
 - Il doit être prescrit **en monothérapie** ;
 - Il est contre-indiqué chez l'enfant âgé de moins de 18 ans ;
 - Il ne doit pas être utilisé chez la femme enceinte ou allaitante ;
 - Avant l'instauration du traitement, le prescripteur doit vérifier l'absence d'immunodépression de son patient en prescrivant un bilan biologique systématique ainsi que l'absence d'une infection latente ou patente, en particulier tuberculeuse.
- 4 Les principaux effets indésirables sévères du natalizumab connus à ce jour sont les suivants :
 - des réactions d'hypersensibilité immédiates pouvant être sévères ;
 - certaines infections opportunistes, notamment la leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP).

- 5 Au 1^{er} novembre 2011, 181 cas de LEMP ont été rapportés dans le monde depuis la commercialisation de Tysabri® en 2006 ; plus de 80 % des cas de LEMP confirmés sous Tysabri®, sont survenus chez des patients ayant reçu ce traitement pendant une durée d'au moins 2 ans.

La **LEMP** est une maladie démyélinisante grave du système nerveux central et évolutive entraînant généralement un handicap sévère ou le décès ; elle est liée à la réactivation du virus JC dont les facteurs de risque ne sont pas bien élucidés. En raison de son pronostic très réservé, le diagnostic de LEMP doit être précoce afin d'initier un traitement d'urgence (plasmaphérèse) qui, malgré l'absence actuelle de démonstration avérée, pourrait être plus efficace s'il était initié à une phase précoce de la LEMP.

Les facteurs de risque suivants sont associés de façon indépendante à un risque accru de LEMP :

- la durée du traitement par Tysabri®, notamment au-delà de 2 ans ;
- la prise d'un traitement immunosuppresseur avant le traitement par Tysabri® ;
- la présence d'anticorps contre le virus JC.

En conséquence, les professionnels de santé doivent :

- consigner dans le dossier médical à l'aide de formulaires (cf. annexe 2), qu'ils ont informé le patient du risque de LEMP au moment de l'instauration du traitement et qu'ils ont réévalué le rapport bénéfice-risque après 2 ans de traitement en en discutant avec le patient ;
- faire pratiquer un examen IRM dans les 3 mois précédant l'instauration du Tysabri® et annuellement sous traitement ;
- **surveiller régulièrement leurs patients afin de détecter l'apparition ou l'aggravation de symptômes ou de signes neurologiques pouvant évoquer une LEMP (notamment les troubles de la fonction cognitive, les troubles visuels, l'hémi-parésie, l'altération de l'état mental ou le changement du comportement).**

Un dosage des anticorps anti-virus JC pourra être réalisé chez le patient avant initiation et pendant le traitement par Tysabri®, les patients positifs pour ces anticorps présentant un risque accru de survenue de LEMP, en comparaison aux patients séronégatifs.

Le diagnostic et la prise en charge précoces de la LEMP sont indispensables. Dès qu'un diagnostic de LEMP est suspecté chez un patient traité par Tysabri®, il est impératif de :

- suspendre le traitement tant que le diagnostic de LEMP n'a pas été exclu ;
- faire pratiquer une IRM (à comparer à l'IRM réalisée avant traitement et/ou la dernière IRM disponible) et réaliser une ponction lombaire (PL) avec analyse du LCR par PCR dans un laboratoire local et dans le laboratoire référent (Focus Diagnostics, Cypress, California) pour rechercher le virus JC et d'autres virus responsables d'encéphalopathies ;
- prendre contact avec le CRPV le plus proche afin de déclarer le cas (<http://www.centres-pharmacovigilance.net/org/index.html>).

Si le résultat de la PCR sur LCR est négatif et/ou en cas de persistance de signes cliniques évocateurs d'une LEMP, une seconde IRM et une autre PL pour analyse par PCR du virus JC pourront être réalisées dans les 2 à 4 semaines dans un laboratoire référent.

Dans le cas où le diagnostic de LEMP est confirmé, le traitement par Tysabri® sera définitivement arrêté.

Chez les patients atteints de LEMP, des séances d'échange plasmatique/d'immunoadsorption (PLEX/IA) permettent d'accélérer l'élimination du natalizumab. Leur efficacité dans le traitement de la LEMP n'est pas établie à ce jour.

Quatre à 6 semaines après l'arrêt du traitement, l'état du patient peut s'aggraver en raison de la survenue d'un phénomène de reconstitution immunitaire (IRIS). L'IRIS doit être dépisté **le plus précocement possible** afin d'hospitaliser, si nécessaire dans un service de soins intensifs les patients présentant des signes évocateurs d'IRIS et d'instaurer un traitement systémique par corticoïdes à forte dose dont l'efficacité n'est cependant pas démontrée à ce jour.

6 La survenue d'une réaction d'hypersensibilité immédiate caractérisée voire sévère doit conduire à l'arrêt définitif du Tysabri®.

En cas de réaction liée à la perfusion ou avant la réadministration de Tysabri® après une période sans traitement, un dosage d'anticorps anti-natalizumab est recommandé.

La présence d'anticorps anti-natalizumab persistants (c'est-à-dire confirmés par 2 dosages positifs à au moins 6 semaines d'intervalle) doit conduire à arrêter définitivement le traitement.

Les patients ayant reçu Tysabri® pendant une période courte (1-2 perfusions) suivie d'une période prolongée sans traitement (3 mois ou plus) sont les plus à risque d'une réaction d'hypersensibilité lors de la réintroduction.

Les anticorps peuvent aussi être générateurs d'inefficacité au-delà de 6 mois de traitement, et dans ce cas il faut les rechercher afin d'arrêter un traitement inutile.

7 Quelques cas exceptionnels de cancers en particulier de lymphome et de mélanome chez des patients traités par Tysabri® ont été rapportés depuis sa commercialisation. À ce jour, il n'est pas possible d'exclure un lien de causalité entre Tysabri® et la survenue de cancers.

Mise au point sur l'utilisation de la spécialité Tysabri® 300 mg (natalizumab) dans le traitement de la sclérose en plaques [texte intégral]

Quelles sont les données d'efficacité du natalizumab ?

Deux études ont évalué l'efficacité du natalizumab dans la SEP RR, dont une en monothérapie :

- l'étude « AFFIRM » comparative, randomisée versus placebo, menée sur 2 ans chez l'adulte uniquement a inclus : 942 patients d'âge médian 36 ans dont 627 patients traités par natalizumab et 315 par placebo et dont la maladie évoluait en moyenne depuis 5 ans ; 70 % des patients inclus étaient des femmes.

À l'issue des 2 ans, il a été observé une :

- diminution de 42 % du risque de progression du handicap (EDSS) ;
- réduction de 68 % du taux annualisé des poussées ;
- réduction de 83 % du nombre des lésions T2 hyperintenses, nouvelles ou en cours de réactivation ;
- réduction de 92 % du nombre moyen de lésions rehaussées par le gadolinium.

- L'étude « SENTINEL » comparative, randomisée versus placebo + interféron bêta 1a IM menée sur 2 ans chez l'adulte : 1 171 patients d'âge médian 39 ans inclus dont 589 sous natalizumab + interféron bêta et 582 sous placebo + interféron bêta ; 73 % des patients inclus étaient des femmes.

À l'issue des 2 ans, les résultats ont montré une :

- diminution de 24 % du risque de progression du handicap (EDSS) ;
- réduction de 55 % du taux annualisé des poussées ;
- diminution de 83 % du nombre des lésions T2 hyperintenses ;
- réduction de 89 % du nombre moyen de lésions rehaussées par le gadolinium.

Quelles sont les indications du natalizumab ?

Le natalizumab est uniquement indiqué en monothérapie chez les patients ayant une forme très active de SEP rémittente-récurrente et :

- **n'ayant pas répondu à un traitement complet et bien conduit par interféron bêta (habituellement d'une durée d'au moins un an).** Les patients doivent avoir présenté au moins une poussée au cours de l'année précédente alors qu'ils étaient sous interféron bêta et doivent présenter au moins 9 lésions hyper-intenses en T2 à l'IRM cérébrale ou au moins une lésion rehaussée après injection de gadolinium. Un « non répondeur » pourrait également être défini comme un patient dont le taux de poussées n'a pas changé ou a augmenté par rapport à l'année précédente ou qui continue à présenter des poussées.

ou

- **sévère et d'évolution rapide définie par deux poussées invalidantes ou plus au cours d'une année,** associées à une ou plusieurs lésions rehaussées 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.

Quels sont les risques liés à l'administration du natalizumab ?

Le natalizumab étant un immunosuppresseur sélectif de nature protéique, l'analyse des données de sécurité au cours des études cliniques a mis en évidence des risques de survenue d'infections opportunistes et notamment de LEMP :

1. Les risques de LEMP et d'IRIS

a. LEMP

Qu'est-ce que la LEMP ?

La Leucoencéphalopathie Multifocale Progressive est une encéphalopathie rare d'évolution subaigüe et évolutive touchant le système nerveux central (SNC) souvent fatale dans les 6 mois suivant le diagnostic. Elle affecte la substance blanche sous-corticale qui est lésée par **une infection opportuniste liée à la réactivation du virus JC**. Le virus JC, un polyomavirus est présent sous forme latente chez la majorité des adultes sains et ne provoque une LEMP que chez les patients immunodéprimés. On ne connaît pas les facteurs déclenchant la réplication du virus JC, mais celle-ci a été observée dans différentes situations : insuffisance du système immunitaire cellulaire secondaire à une infection à VIH, une immunosuppression systémique, l'utilisation d'agents anticancéreux ou dans certains cas de cancers.

La réplication du virus JC dans le cerveau provoque la destruction massive de la myéline. Des lésions microscopiques apparaissent dans la substance blanche sous-corticale, puis s'étendent et peuvent fusionner, pour donner des images caractéristiques à l'IRM. Les premiers symptômes sont souvent des troubles visuels, moteurs et cognitifs, accompagnés parfois d'une cécité rétrochiasmatique, d'une faiblesse marquée comme une hémiparésie et des troubles du comportement. Les autres manifestations incluent des déficits sensoriels, des vertiges et des convulsions.

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**.

Du début de la commercialisation de Tysabri® en 2006 jusqu'au 1^{er} novembre 2011, 181 cas de LEMP (dont 19 cas français) ont été rapportés dans le monde chez plus de 92 000 patients traités par Tysabri® (soit un taux de notification en post-marketing de 1,91 cas pour 1 000 patients traités et plus de 3,5 cas pour 1 000 patients traités pendant au moins 2 ans).

Plus de quatre-vingts pour cent des cas des LEMP confirmées sont survenus chez des patients ayant reçu Tysabri® pendant au moins 2 ans. L'incidence de la LEMP augmente avec la durée du traitement par Tysabri® en particulier après 2 ans. Dans les cas de LEMP signalés, les patients avaient reçu de 8 à 62 perfusions.

Les facteurs de risque suivants sont associés, de façon indépendante à un risque accru de LEMP :

- la durée du traitement par Tysabri®, notamment au-delà de 2 ans ;
- la prise d'un traitement immunosuppresseur avant le traitement par Tysabri® ;
- la présence d'anticorps contre le virus JC : les patients positifs pour les anticorps anti- virus JC présentent en effet un risque accru de survenue de LEMP par comparaison aux patients négatifs pour les anticorps anti- virus JC.

Les patients porteurs de ces trois facteurs de risque présentent le risque le plus élevé de survenue de LEMP (soit un risque estimé à environ 9 sur 1 000 patients traités).

Le risque de développer une LEMP au-delà de 4 ans de traitement par Tysabri® ne peut à ce jour être estimé.

Comment prendre en charge la LEMP ?

Chez les patients atteints de LEMP, des séances d'échange plasmatique/immunoadsorption (PLEX/IA) ont souvent été réalisées dans le but d'accélérer l'élimination du Tysabri®. L'impact des échanges plasmatiques sur la reprise de la migration lymphocytaire et, par conséquent leur utilité clinique ne sont pas connus.

En conséquence, les patients doivent être surveillés régulièrement afin de détecter l'apparition ou l'aggravation de symptômes ou de signes neurologiques pouvant évoquer une LEMP parfois difficiles à différencier d'une poussée de SEP.

Dans le cas où le diagnostic de LEMP est suspecté, le traitement par Tysabri® sera suspendu et définitivement arrêté si le diagnostic est confirmé.

Quand faut-il évaluer le bénéfice risque individuel ?

- **avant l'instauration du traitement par Tysabri®**, le neurologue devra évaluer de façon individuelle le rapport bénéfice/risque de ce traitement.
Il doit informer et discuter avec son patient des risques liés à l'utilisation du Tysabri® (notamment la LEMP) au moment de l'instauration, à l'aide du formulaire d'instauration du traitement qui sera signé par le patient et consigné dans le dossier médical du patient (cf. annexe 2 : formulaires destinés à l'information du patient);
- **en cas d'absence de signe d'amélioration clinique** (après s'être assuré de l'absence des anticorps anti-natalizumab);
- **au-delà d'une durée de 2 ans de traitement par Tysabri®**, le neurologue devra réévaluer et rediscuter le rapport bénéfice/risque du traitement avec le patient compte-tenu des risques accrus de LEMP, en particulier chez les patients cumulant les 3 facteurs de risque de survenue de LEMP (traitement par Tysabri® $\geq$ 2 ans, traitement antérieur par immunosuppresseurs et présence d'anticorps anti-virus JC). Un formulaire de poursuite du traitement (cf annexe 2) devra être signé par le patient et consigné dans son dossier médical.
Lors de la réévaluation du rapport bénéfice/risque au delà de 2 ans de traitement, une réflexion collégiale est recommandée notamment lorsque le patient présente les 3 facteurs de risques (sérologie JC +, antécédent de traitement immunosuppresseur et durée de traitement par Tysabri® $\geq$ 2 ans).

b. IRIS

Qu'est-ce que l'IRIS ?

En accélérant l'élimination du Tysabri® les échanges plasmatique/immunoadsorption (PLEX/IA) favorisent l'apparition plus précoce du syndrome de reconstitution immunitaire (IRIS). Des cas d'IRIS, d'évolution parfois défavorable, sont survenus quelques jours à plusieurs semaines après les échanges plasmatiques et après l'arrêt du traitement par Tysabri® chez la plupart des patients ayant développé une LEMP.

L'IRIS est probablement la conséquence d'une réaction inflammatoire intense faisant suite au rétablissement des fonctions immunitaires. Il est important de dépister un IRIS **le plus précocement possible**.

Comment prend-on en charge l'IRIS ?

Un traitement systémique par corticoïdes à forte dose peut être débuté dès les premiers signes d'IRIS (aggravation de l'état clinique du patient, détresse respiratoire, œdème cérébral associé aux lésions causées par la réaction inflammatoire locale). Les patients présentant des signes ou symptômes évocateurs d'un IRIS, doivent faire l'objet d'une surveillance clinique étroite si nécessaire en soins intensifs.

En l'absence de données sur son efficacité, un traitement prophylactique par corticoïdes n'est pas recommandé.

2. Le risque d'autres infections opportunistes

D'autres infections opportunistes ont été rapportées au cours de essais cliniques et depuis la commercialisation, chez les patients atteints de SEP (avec notamment des cas graves d'infections herpétiques dont des cas fatals d'encéphalite herpétique et quelques cas de toxoplasmose...) et également dans les essais cliniques menés chez les patients atteints de la maladie de Crohn (dont 1 cas fatal d'aspergillose broncho-pulmonaire, une colite à CMV...)

Enfin dans ce contexte, le risque de réactivation de tuberculose est théoriquement possible (*cf. prévention avant instauration du Tysabri® P. 13-15*) mais à ce jour, il n'a pas été établi de lien entre l'utilisation du natalizumab et la survenue de tuberculose.

En cas de suspicion d'infection opportuniste, le traitement par Tysabri® devra être suspendu jusqu'à ce que la présence d'une telle infection soit exclue par la réalisation d'examens complémentaires.

3. La survenue de réactions d'hypersensibilité

Des réactions d'hypersensibilité (4 %) ont été observées, le plus souvent dès la 2^e perfusion, en cours de perfusion ou dans l'heure qui suit. Les symptômes présentés étaient : éruption cutanée et démangeaisons (urticaire) associées à un angiooedème, difficultés respiratoires, hypotension, hypertension, douleur et gêne thoracique. Des bronchospasmes, des chocs cardiovasculaires ont également été rapportés.

Le risque de réactions d'hypersensibilité est plus élevé chez les patients traités à nouveau par Tysabri® après une période d'exposition initiale courte (1 ou 2 perfusions) suivie d'une période prolongée (3 mois ou plus) sans traitement. **Il conviendra de rechercher chez ces patients la présence d'anticorps anti-natalizumab.**

Les réactions d'hypersensibilité nécessitent l'arrêt définitif du traitement. Ce risque doit être pris en compte à chaque perfusion.

4. L'apparition d'anticorps anti-natalizumab persistants (c'est-à-dire confirmés par 2 dosages positifs à au moins 6 semaines d'intervalle) au-delà de 6 mois de traitement, chez environ 6 % des patients, peut expliquer :

- la survenue des réactions liées à la perfusion (frissons, nausées, bouffées vasomotrices, sensations vertigineuses) et annoncer celle de réactions sévères d'hypersensibilité ;
- la diminution de l'efficacité du natalizumab.

5. Le risque hépatique

Quelques cas d'atteinte hépatique ont été rapportés depuis la commercialisation de Tysabri® (essentiellement, augmentation des transaminases). Le rôle du natalizumab n'est pas clairement établi.

6. Le risque de cancers, en particulier le risque de survenue de lymphome et de mélanome est à prendre en compte.

À ce jour, il n'est pas possible d'exclure un lien de causalité entre la survenue des cas de lymphome et de mélanome et le traitement par Tysabri®.

Quelles sont les conditions préalables à l'instauration du traitement par Tysabri® ?

1. Le traitement par natalizumab doit être instauré et surveillé par des neurologues, ayant l'expérience du diagnostic et du traitement des affections neurologiques inflammatoires, dans des centres bénéficiant d'un accès rapide à l'IRM et possédant le matériel nécessaire à la prise en charge d'éventuelles réactions d'hypersensibilité.
2. Une IRM doit être réalisée avant l'instauration du traitement (sauf si l'IRM a été réalisée dans les 3 mois précédents) afin de pouvoir comparer les clichés en cas de suspicion de LEMP.
3. Une sérologie anti-virus JC pourra confirmer la stratification du risque de LEMP chez le patient avant et pendant le traitement par Tysabri® :
 - un test positif indique un risque plus élevé de LEMP. Il ne constitue pas une contre-indication au traitement par Tysabri® mais doit être pris en compte dans l'évaluation du rapport bénéfice risque, avant initiation de Tysabri®, notamment si ce facteur de risque est associé à un traitement antérieur par immunosuppresseurs et lors de la réévaluation du bénéfice risque après 2 ans de traitement par Tysabri® ;
 - un test négatif indique un risque de LEMP plus faible. La possibilité de faux négatifs et de séroconversion en cours de traitement est cependant possible. Il est donc recommandé de refaire la sérologie (par exemple annuellement) et lors de toute réévaluation du rapport bénéfice risque.

Ce test est pris en charge par le laboratoire Biogen Idec. Unilabs a été sélectionné par Biogen Idec pour fournir un test de diagnostic pour la détection d'anticorps anti-JCV, appelé STRATIFY-JCV. Il s'agit d'un test ELISA utilisé pour détecter les anticorps anti-JCV.

Unilabs et Biogen Idec 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 (<http://stratifyjcv.com/>).

4. Le neurologue doit vérifier l'absence d'immunodépression du patient, par conséquent, **il est recommandé d'effectuer** un bilan biologique : NFS, dosage pondéral des classes d'immunoglobulines, numération des lymphocytes T CD4 et CD8, B, sérologie VIH.

Bilan immunologique et conduite à tenir vis-à-vis du risque d'infections opportunistes :

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 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 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 devraient 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, gammapathie 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.

5. Le neurologue doit également vérifier l'absence de tuberculose latente ou en cours d'évolution :

- **un interrogatoire minutieux du patient pour rechercher :**

- les antécédents de vaccination par le BCG et les résultats des tests tuberculiniques antérieurs,
- un antécédent de tuberculose (< 6 mois) non ou mal traitée,
- un contact tuberculeux même ancien et non suivi de chimioprophylaxie.

Une vigilance particulière sera exercée vis-à-vis des patients ayant résidé de façon prolongée en zone d'endémie tuberculeuse (Afrique, Asie, Europe de l'Est, Amérique centrale et du Sud) et vis-à-vis des patients ayant une profession à risque (professionnels de santé travaillant dans un service à risque...).

- **une IDR à la tuberculine** et une radiographie du thorax pour rechercher une tuberculose latente ou en cours d'évolution : le résultat de l'IDR est considéré comme normal si < 10 mm (et < 5 mm chez les patients immunodéprimés).

Réaction à l'IDR à la tuberculine et conduite à tenir vis-à-vis du risque de réactivation tuberculeuse :

En cas de réaction à une IDR à la tuberculine avec induration > 10 mm chez l'immunocompétent (et > 5 mm chez un patient immunodéprimé), le patient est à risque de réactivation tuberculeuse si le Tysabri® est instauré.

En effet, en cas de réaction supérieure à 10 mm à l'IDR (ou 5 mm chez immunodéprimé) :

- Soit le patient présente une tuberculose active avérée (tuberculose-maladie) et Tysabri® est contre-indiqué. Il est alors 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 [1], il est **recommandé avant toute instauration de Tysabri® de débiter une chimioprophylaxie pour traiter une tuberculose latente (ou tuberculose infection), soit :**
 - rifampicine (Rifadine) : 10 mg/kg/j en une seule prise + isoniazide (Rimifon) : 4 mg/kg/j, pendant 3 mois,
 - ou
 - 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®**,

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®.

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 [1].

En cas de pathologie tuberculeuse avérée, il est conseillé de prendre ou reprendre avis auprès du pneumologue ou infectiologue référent local, car un traitement curatif devra être institué, remplaçant le cas échéant le traitement prophylactique en cours, et Tysabri® devra être interrompu.

Bien que la pertinence des tests de détection de la production d'interféron gamma dans la situation de patients présentant une SEP RR active n'ait pas été spécifiquement étudiée, si un tel test est effectué avant initiation de Tysabri® (tel le QUANTIFERON TB), et que le résultat est positif, compte tenu de sa grande spécificité vis-à-vis du bacille de Koch, il conviendra alors d'instaurer une chimioprophylaxie adaptée à une tuberculose infection comme décrit dans l'encadré ci-dessus après avoir éliminé une tuberculose active.

[1] Bilan à effectuer pour rechercher une tuberculose active (pulmonaire et extra-pulmonaire):

- 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 fonction de la localisation (ECBU avec recherche d'une leucocyturie par exemple) et des manifestations cliniques.

6. Il est rappelé que :

a. un traitement immunosuppresseur (par exemple azathioprine, cyclophosphamide, mitoxantrone) administré antérieurement, peut représenter un facteur de risque de survenue d'infection opportuniste.

En cas d'utilisation antérieure d'un autre traitement immunosuppresseur, le natalizumab ne pourra être instauré qu'après une fenêtre thérapeutique de 6 mois et après s'être assuré que le bilan biologique est normal.

Les patients sous interféron bêta ou acétate de glatiramère peuvent avoir leur traitement remplacé directement par Tysabri®.

b. Le natalizumab est contre-indiqué :

- en association avec l'interféron bêta ou avec l'acétate de glatiramère ;
- chez les patients présentant un risque accru d'infections opportunistes, en particulier les patients immunodéprimés (patients sous traitement immunosuppresseur ou patients immunodéprimés par des traitements antérieurs, par exemple mitoxantrone ou cyclophosphamide) ;
- chez les patients ayant un cancer en évolution à l'exception des cancers cutanés basocellulaires.

c. Le traitement des poussées par des corticoïdes sur une courte durée n'entraîne pas d'augmentation du taux d'infections et peut donc être associé au natalizumab.

d. Tous les effets indésirables (y compris les infections opportunistes) qui surviendraient au cours ou dans les 6 mois suivant la fin d'un traitement par Tysabri®, doivent faire l'objet d'une déclaration au Centre Régional de Pharmacovigilance local (<http://www.centres-pharmacovigilance.net/org/index.html>).

Le neurologue ne prendra la décision d'instaurer un traitement par Tysabri® qu'après évaluation de façon individuelle du rapport bénéfice/risque du traitement [cf. « Quand faut-il évaluer le bénéfice risque individuel ? », page 8].

Comment administrer et surveiller le traitement ?

Le natalizumab doit être administré :

- en monothérapie ;
- à la dose de 300 mg une fois toutes les 4 semaines ;
- en perfusion intraveineuse lente sur 1h ;
- dans un établissement bénéficiant d'un **accès rapide à l'IRM** et possédant le matériel nécessaire à la prise en charge d'éventuelles réactions allergiques immédiates.

La surveillance est indispensable pendant toute la durée de la perfusion et jusqu'à 1h après.

Il est recommandé de surveiller la survenue possible :

- de réactions liées à la perfusion telles que frissons, sensations vertigineuses, nausées, vomissements et bouffées vasomotrices ;
- de réactions d'hypersensibilité en association avec un ou plusieurs des symptômes suivants : difficultés respiratoires, angiooedème, démangeaisons, hypotension, hypertension, gêne et douleur thoracique en plus de symptômes plus fréquents tels qu'une éruption cutanée ou une urticaire.

La surveillance au long cours doit permettre de :

① **revoir et d'examiner le patient régulièrement**, tous les mois avant chaque perfusion afin d'évaluer l'efficacité du traitement, de dépister les éventuels effets indésirables, les signes d'infection et tout signe d'aggravation neurologique pouvant notamment faire évoquer une LEMP (troubles de la fonction cognitive, troubles visuels, hémiparésie, altération de l'état mental ou changement du comportement).

Une IRM devra être réalisée annuellement et comparée à l'IRM effectuée avant l'instauration du traitement et/ou la dernière IRM disponible.

Si le test de dépistage des anticorps anti-virus JC est négatif, la vigilance doit être maintenue. Compte tenu de la possibilité de séroconversion tardive, un nouveau test de dépistage des anticorps anti-virus JC devrait être réalisé annuellement (cf. chapitre Quelles sont les conditions préalables à l'instauration du traitement par Tysabri® ? page 11).

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 (cf. « Quand faut-il évaluer le bénéfice risque individuel ? », page 8).

② en cas de suspicion de LEMP :

- **suspendre le traitement tant que le diagnostic de LEMP n'a pas été exclu** (voir algorithmes de décision en annexe 1) ;
- pratiquer une IRM (à comparer avec l'IRM réalisée avant traitement et/ou la dernière IRM disponible) ;
- réaliser une ponction lombaire (PL) avec analyse du LCR par PCR pour rechercher le virus JC. La recherche d'autres virus responsables d'encéphalites tels Epstein Barr Virus, Cytomégalo virus, Varicelle-Zona Virus, Herpès-Simplex Virus est également conseillée.
En cas de résultat négatif et persistance, voire aggravation des signes cliniques évocateurs d'une LEMP, une seconde IRM et une 2^e PL pour une nouvelle analyse du virus JC pourront être réalisées dans les 2 à 4 semaines suivantes. Il est possible de contacter Biogen Idec France pour faire effectuer un dosage supplémentaire dans un laboratoire de référence (Focus Diagnostics, Cypress, California) ;
- envisager une biopsie cérébrale après 2 PCR sur LCR négatives et persistance des signes cliniques évocateurs d'une LEMP.

En cas de diagnostic de LEMP, **le traitement sera définitivement arrêté.**

Le risque de survenue d'une aggravation de l'état du patient pouvant être lié à un phénomène de reconstitution immunitaire (IRIS) quatre à six semaines après une plasmaphérèse devra être pris en compte et surveillé. En cas de survenue d'un IRIS, le patient devra être pris en charge dans un environnement de soins intensifs si nécessaire et un traitement par corticoïdes à forte dose pourra être instauré.

③ Envisager un dosage des Ac anti-Natalizumab en cas d'inefficacité du traitement au-delà de 6 mois de traitement ou en cas de réaction liée à la perfusion. La positivité des Ac devra être confirmée 6 semaines plus tard. En cas d'Ac persistants, **le traitement devra être définitivement arrêté.**

④ Si la réadministration de Tysabri® est envisagée après une période sans traitement, un dosage des Ac anti-natalizumab devra être pratiqué avant sa réadministration. En cas d'Ac positifs, un nouveau dosage devra être pratiqué au moins 6 semaines plus tard.

- La persistance des Ac à au moins 6 semaines imposera de ne pas réintroduire le traitement.
- En cas d'Ac négatifs, la reprise du Tysabri® pourra être envisagée avec cependant une vigilance accrue car une réaction d'hypersensibilité reste possible lors de la 1^{re} réadministration, et surtout lors de la seconde, et ce d'autant plus que l'exposition antérieure a été limitée à une période initiale courte (1 ou 2 perfusions) suivie d'une période prolongée (3 mois ou plus) sans traitement.

Pour effectuer une recherche des anticorps anti-natalizumab, les prélèvements, accompagnés du formulaire spécifique pour ce dosage, doivent être envoyés au laboratoire suivant :

Laboratoire Cerba

95066 Cergy-Pontoise Cedex 9

Téléphone : 01 34 40 20 20 / Télécopie : 01 34 40 21 29

⑤ En cas de reprise de Tysabri® après une grossesse, l'attitude est identique à celle recommandée dans le cas d'une réadministration de Tysabri® après une période sans traitement.

⑥ Réaliser un bilan hépatique si besoin, en particulier en cas de survenue de signes évoquant une atteinte hépatique (ictère, douleurs abdominales...) ou chez les patients porteurs d'une hépatopathie sous-jacente.

Quand faut-il arrêter le traitement ?

Il est recommandé de suspendre le traitement en cas :

- de grossesse, d'allaitement (le natalizumab est excrété dans le lait maternel) ;
- de toute infection tant que le diagnostic d'infection opportuniste n'est pas exclu ;
- d'apparition de nouveaux symptômes neurologiques et/ou d'aggravation de symptômes neurologiques existants pouvant évoquer une LEMP (notamment les troubles de la fonction cognitive, les troubles visuels, l'hémi-parésie, l'altération de l'état mental ou le changement du comportement), tant que le diagnostic de LEMP n'a pas été exclu ;
- de suspicion de lymphome et de mélanome tant que le diagnostic n'a pas été exclu.

Le traitement doit être arrêté impérativement et définitivement en cas :

- d'une infection opportuniste, notamment de LEMP ;
- d'une réaction d'hypersensibilité ;
- d'anticorps anti-natalizumab persistants (résultat positif confirmé par un second test effectué 6 semaines plus tard) ;
- d'un cancer en évolution à l'exception d'un cancer cutané baso-cellulaire ;
- d'atteinte hépatique significative : activité sérique des transaminases supérieures à 5 fois la normale (Grade III de la classification OMS-Who Toxicity Criteria) associée ou non à une augmentation de la bilirubinémie et/ou à des signes cliniques évocateurs d'atteinte hépatique.

La poursuite du traitement par Tysabri® doit être réévaluée et discutée avec le patient :

- en cas d'absence d'amélioration clinique (après s'être assuré de l'absence des anticorps anti-natalizumab) ;
- au-delà d'une durée de traitement de 2 ans par Tysabri®, lors de la réévaluation du bénéfice risque individuel du traitement, après réflexion collégiale, notamment si le patient présente les 3 facteurs de risque accru de LEMP (sérologie JC +, antécédent de traitement immunosuppresseur et durée de traitement par Tysabri® ≥ 2 ans).

En cas d'arrêt du traitement :

- le natalizumab reste présent dans le sang et a des effets pharmacologiques pendant environ 12 semaines après la dernière administration ;
- il existe un risque de reprise de la maladie, notamment entre le 3ème et le 4ème mois après l'arrêt du traitement.

Quels sont les recommandations et conseils aux patients ?

- Avant instauration, le patient doit être bien informé des bénéfices et risques du traitement et la brochure « Informations importantes sur votre traitement » doit lui être remise par son médecin.
- Le patient doit conserver sur lui la carte spéciale remise par son médecin pendant toute la durée du traitement et jusqu'à 6 mois après son arrêt. Cette carte contient des informations sur la sécurité d'emploi du médicament, le nom et les coordonnées du médecin à contacter en cas de besoin. Elle devra être montrée à tout professionnel de santé.

Il est recommandé au patient :

- d'informer sa famille et le personnel soignant (y compris au domicile) de la mise en œuvre du traitement par natalizumab et des risques liés à son utilisation, notamment les signes et symptômes évocateurs de LEMP qui semblent augmenter avec la durée du traitement. En effet, certains troubles pouvant faire suspecter une LEMP, en particulier neurologiques, cognitifs ou psychiatriques, peuvent être mieux identifiés par l'entourage que par le patient lui-même ;
- de consulter rapidement un médecin en cas de survenue de l'un des signes suivants :
 - signes d'aggravation de la maladie ou apparition de nouveaux symptômes neurologiques, cognitifs ou psychiatriques : troubles de la fonction cognitive, troubles visuels, hémiparésie, altération de l'état mental ou changement du comportement,
 - réaction évocatrice d'une hypersensibilité,
 - signes d'infections tels qu'une fièvre inexpliquée, survenue d'une diarrhée sévère, vertiges prolongés, essoufflements, céphalées, une raideur de la nuque, une perte de poids ou une fatigue importante,
 - signes ou symptômes suggérant une atteinte hépatique (jaunisse, douleurs abdominales, vomissements...);
- d'informer son médecin en cas de souhait de grossesse ou d'allaitement, et de toute façon, dès le début d'une grossesse.

Plan de gestion des risques de Tysabri®

L'Afssaps a mis en place une pharmacovigilance renforcée avec un suivi national de pharmacovigilance et une cohorte de suivi des patients traités par natalizumab en France à partir des données des bases utilisant le logiciel EDMUS: TYSEDMUS.

Les objectifs de cette étude sont d'évaluer l'efficacité et la sécurité d'emploi à moyen et long terme ainsi que les conditions d'utilisation du produit en situation réelle de prescription.

Le premier rapport intermédiaire portant sur 2 années de surveillance confirme l'efficacité de Tysabri® dans la pratique clinique (www.edmus.org).

Nous vous rappelons l'obligation de déclarer tous les effets indésirables graves ou inattendus susceptibles d'être dus à l'administration de Tysabri® au centre régional de pharmacovigilance (CRPV) dont vous dépendez (coordonnées disponibles sur le site internet de l'Afssaps: www.afssaps.sante.fr, dans les premières pages du dictionnaire VIDAL®, ou sur le site: <http://www.centres-pharmacovigilance.net/org/index.html>).

L'Afssaps a réalisé cette actualisation de la mise au point avec la collaboration d'un groupe d'experts présidé par le Pr B. Brochet (Bordeaux), et du Pr Vittecoq (Paris) et composé de : Serge Bakchine (Reims), Michel Clanet (Toulouse) J. Gasnault (Paris), I. Garrigue (Bordeaux), C. Goujard (Paris), R. Liblau (Toulouse), M.-C. Mazeron (Paris), F. Rozenberg (Paris), D. Salmon (Paris), J.-L. Sarrazin (Paris), J.-P. Stahl (Grenoble), B. Stankoff (Paris), Y. Taoufik (Paris).

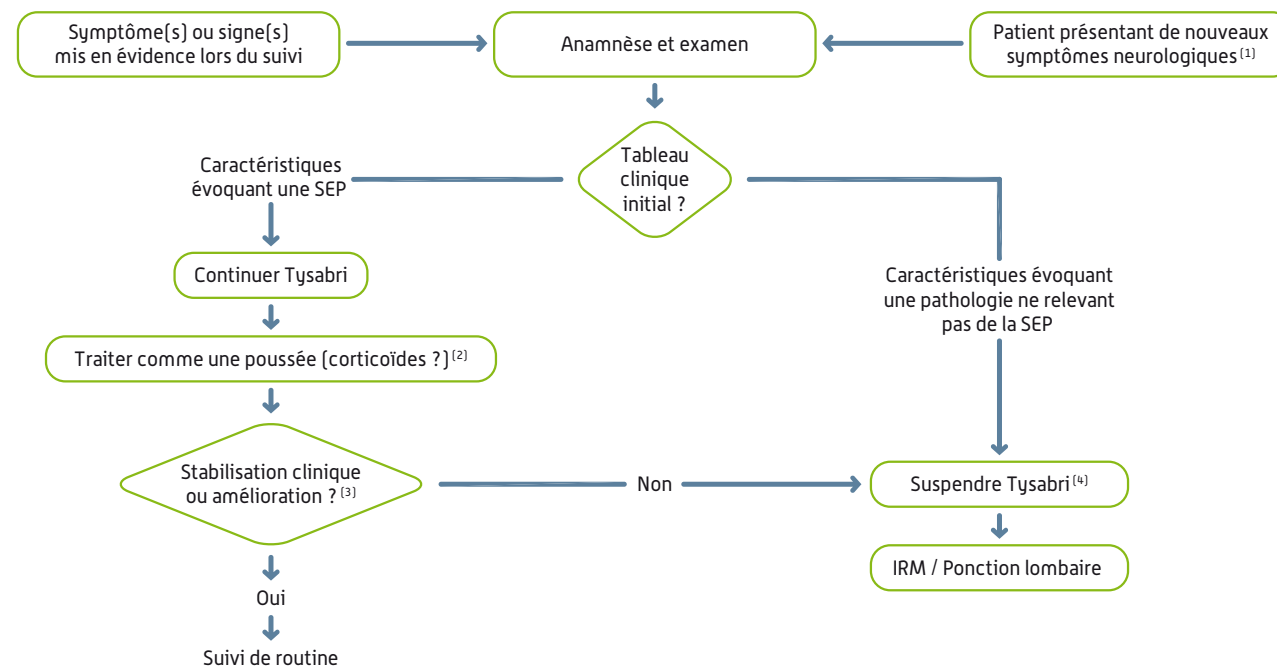
*La coordination scientifique et rédactionnelle a été réalisée par l'Afssaps :
F. Cardona (Afssaps), M. Danan (Afssaps), C. Deguines (Afssaps), F. Rocher (CRPV de Nice), M. Uzzan (Afssaps).*

*Ont également contribué à l'élaboration du document :
N. Deleau (Afssaps), A. de Verdelhan (Afssaps), A. Tricotel (Afssaps).*

Annexe 1

Arbres de décision : évaluations en cas de suspicion de LEMP

Evaluation clinique des symptômes neurologiques d'apparition récente ou s'aggravant chez des patients souffrant de SEP et traités par natalizumab



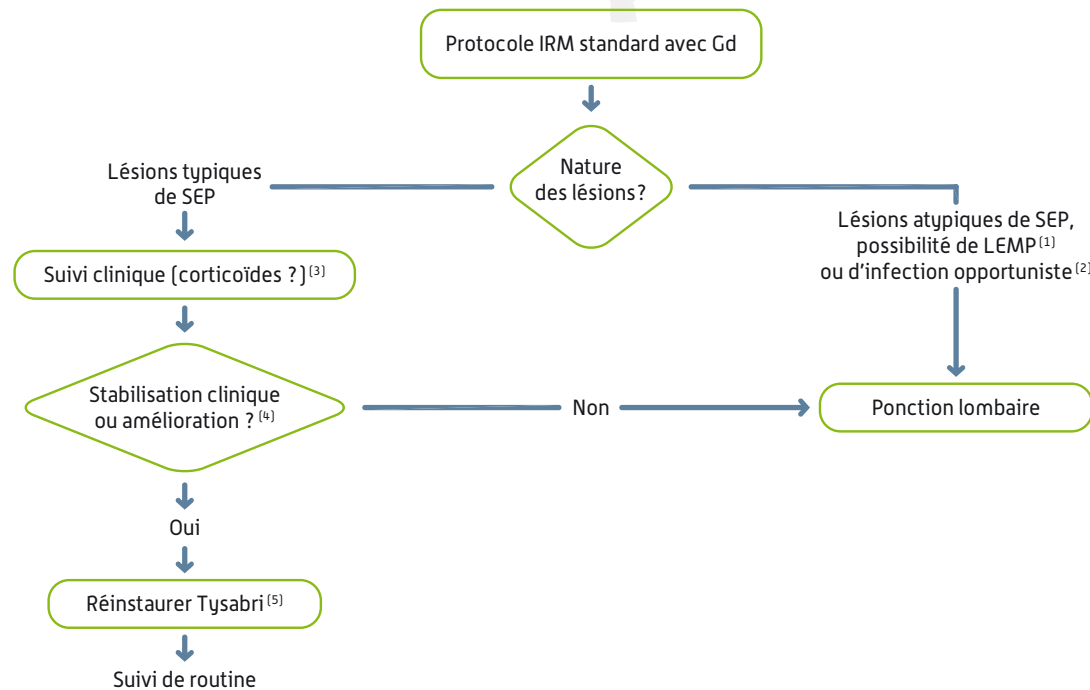
(1) En dehors de la SEP, les médecins doivent rechercher d'autres pathologies que la LEMP, notamment des infections opportunistes.

(2) 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) Les données cliniques doivent être comparées avec celles du tableau clinique initial de cet épisode.

(4) 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.**

Evaluation IRM en cas de symptômes neurologiques d'apparition récente ou s'aggravant chez les patients souffrant de SEP et traités par natalizumab



[1] La comparaison avec une IRM initiale peut aider à interpréter les images IRM.

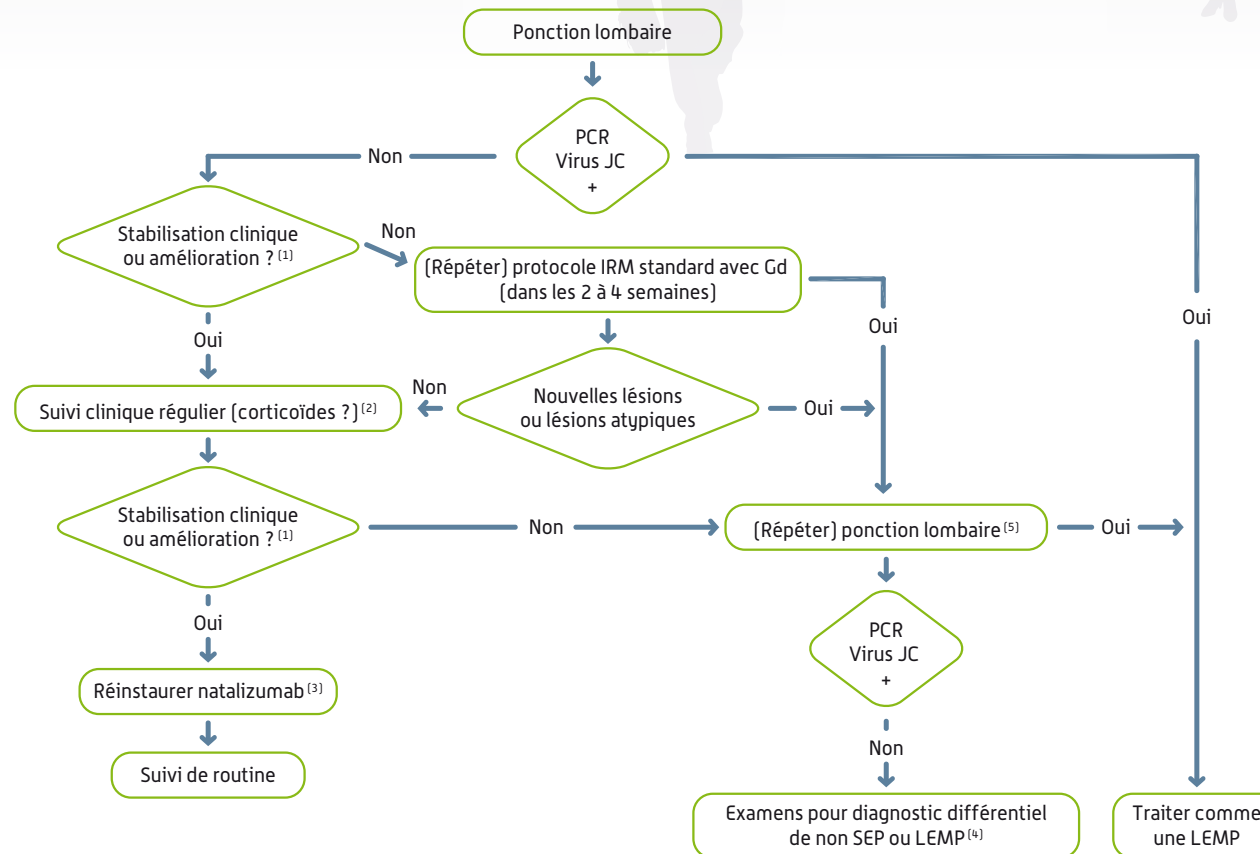
[2] En dehors de la SEP, les médecins doivent rechercher d'autres pathologies que la LEMP, notamment des infections opportunistes.

[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. Vérifier avant la reprise que les AC anti-natalizumab sont négatifs.

Evaluation biologique des symptômes neurologiques d'apparition récente ou s'aggravant chez des patients souffrant de SEP et traités par natalizumab



[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. En cas de 2^e PCR LCR négative et de persistance de signes cliniques évocateurs d'une LEMP, envisager une biopsie cérébrale afin de confirmer ou d'exclure la présence du virus JC. Si l'histopathologie est positive, traiter comme une LEMP.

[5] Refaire rapidement (dans les 2 à 4 semaines) la recherche du virus JC sur PCR LCR en cas de symptômes cliniques aggravants persistants.

Annexe 2

Formulaires diffusés par Biogen Idec France et téléchargeables sur afssaps.fr (<http://www.afssaps.fr/Infos-de-securite/Mises-au-point>)

Formulaire destiné à l'information du patient/ de la patiente au moment de l'instauration de traitement par Tysabri® (natalizumab)

Avant de commencer un traitement par Tysabri®, vous devez :

- Prendre connaissance de la brochure intitulée « INFORMATIONS IMPORTANTES SUR VOTRE TRAITEMENT » qui vous aura été remise par votre neurologue. Dans cette brochure, vous trouverez une Carte patient relative à la sécurité d'utilisation du médicament ainsi que la notice : information de l'utilisateur.
- Discuter avec votre neurologue des bénéfices que vous pouvez attendre de ce traitement ainsi que des risques qui lui sont associés, **en particulier le risque de leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP).**

[DOCUMENT À REMPLIR, À SIGNER ET À REMETTRE AU MÉDECIN]

Je soussigné(e) Né(e) le:

certifie avoir été personnellement informé(e) par le Docteur [nom et adresse du médecin]

.....
.....

des risques liés au traitement par Tysabri® (natalizumab).

La LEMP est une infection cérébrale rare qui a été observée chez des patients traités par Tysabri® et peut entraîner un handicap sévère ou le décès.

La LEMP est liée à une prolifération incontrôlée d'un virus (appelé virus JC) dans le cerveau. La raison de cette prolifération chez certains patients traités par Tysabri® n'a pas pu être expliquée. Le virus JC est un virus banal qui infecte de nombreuses personnes mais ne cause généralement pas de maladie.

Trois facteurs augmentent le risque de LEMP avec Tysabri® :

- la durée du traitement par Tysabri®, en particulier au-delà de 2 ans de traitement ;
- si vous avez reçu précédemment un traitement par immunosuppresseur (un médicament qui affaiblit le système immunitaire de votre corps) ;
- si vous avez des anticorps contre le virus JC dans votre sang. Ces anticorps sont un signe indiquant que vous avez été infecté par le virus JC.

Votre neurologue pourra vous prescrire une analyse de sang pour détecter la présence éventuelle d'anticorps contre le virus JC avant de commencer le traitement par Tysabri® ou pendant le traitement. Le risque de LEMP est plus élevé chez les patients qui ont des anticorps contre le virus JC comparativement aux patients qui n'en n'ont pas. Si vous n'avez pas d'anticorps contre le virus JC, votre neurologue pourra alors renouveler l'analyse régulièrement pour vérifier que cela n'a pas changé.

Si vous présentez les 3 facteurs de risque décrit ci-dessus, vos risques de développer une LEMP sont plus élevés. Vous devez alors discuter avec votre neurologue afin de déterminer si Tysabri® est le traitement le plus adapté pour vous avant de le commencer, et également après 2 ans de traitement.

Chez les patients traités par Tysabri® ayant développé une LEMP, une réaction appelée syndrome inflammatoire de reconstitution immunitaire (IRIS) peut survenir après le traitement de la LEMP lorsque Tysabri® est éliminé de l'organisme. Si vous développez un IRIS, votre état risque de s'aggraver et votre fonction cérébrale de se détériorer.

Conservez la brochure « INFORMATIONS IMPORTANTES SUR VOTRE TRAITEMENT » car elle pourra vous apporter des informations importantes tout au long de votre traitement.

Montrez la carte-patient à votre conjoint, votre entourage et au personnel soignant.

En signant ce présent formulaire :

Vous déclarez avoir lu et compris les risques associés au traitement par Tysabri® (natalizumab).

Votre médecin prescripteur a répondu à toutes vos questions à propos de Tysabri®.

Fait àLe.....

Signature du patient/de la patiente Signature du neurologue

(Remettre un exemplaire au patient/à la patiente qui le conservera dans son carnet de suivi et conserver obligatoirement l'autre dans le dossier médical)

Formulaire destiné à l'information du patient/de la patiente après 2 ans de traitement par Tysabri® (natalizumab)

Vous êtes traité par Tysabri® depuis 2 ans. **Il est important de vous rappeler que le risque de leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP) augmente au-delà de 2 ans.**

Avant de continuer votre traitement par Tysabri®, vous devez discuter avec votre neurologue des bénéfices que vous pouvez attendre de ce traitement ainsi que des risques qui lui sont associés.

Vous pouvez relire si besoin de la brochure intitulée « INFORMATIONS IMPORTANTES SUR VOTRE TRAITEMENT », remise à l'initiation du traitement par votre neurologue et qui contient votre Carte patient relative à la sécurité d'utilisation du médicament ainsi que la notice : information de l'utilisateur.

[DOCUMENT À REMPLIR, À SIGNER ET À REMETTRE AU MÉDECIN]

Je soussigné(e) Né(e) le:

certifie avoir été personnellement informé(e) par le Docteur [nom et adresse du médecin]

.....
.....

des risques liés au traitement par Tysabri® (natalizumab).

La LEMP est une infection cérébrale rare qui a été observée chez des patients traités par Tysabri® et peut entraîner un handicap sévère ou le décès.

Le risque de LEMP augmente avec la durée de traitement, en particulier au-delà de 2 ans.

Chez les patients traités par Tysabri® ayant développé une LEMP, une réaction appelée syndrome inflammatoire de reconstitution immunitaire (IRIS) peut survenir après le traitement de la LEMP lorsque Tysabri® est éliminé de l'organisme. Si vous développez un IRIS, votre état risque de s'aggraver et votre fonction cérébrale de se détériorer.

Conservez la brochure « INFORMATIONS IMPORTANTES SUR VOTRE TRAITEMENT » car elle pourra vous apporter des informations importantes tout au long de votre traitement.

Montrez la carte-patient à votre conjoint, votre entourage et au personnel soignant.

En signant ce présent formulaire :

Vous déclarez avoir lu et compris les risques associés à la poursuite du traitement par Tysabri® (natalizumab).

Votre médecin prescripteur a répondu à toutes vos questions à propos de Tysabri®.

Fait àLe.....

Signature du patient/de la patiente

Signature du neurologue

(Remettre un exemplaire au patient/à la patiente qui le conservera dans son carnet de suivi et conserver obligatoirement l'autre dans le dossier médical)