



Les autorités de santé de l'Union Européenne ont assorti la mise sur le marché du médicament Tyruko® de certaines conditions. Le plan obligatoire de minimisation des risques en Belgique, dont cette information fait partie, est une mesure prise pour garantir une utilisation sûre et efficace du médicament Tyruko® (RMA version 12/2023).

TYRUKO® (NATALIZUMAB)

Informations destinées aux médecins et consignes de traitement pour les patients atteints de sclérose en plaques sous traitement par Tyruko®.

Le traitement par Tyruko doit être instauré et surveillé en continu par des médecins spécialistes, ayant l'expérience du diagnostic et du traitement des affections neurologiques tels que la sclérose en plaque (SEP) et disposant d'un accès en temps opportun à l'IRM (imagerie par résonance magnétique).

Ce matériel ne contient pas toutes les informations. Pour une information complète, lisez attentivement le RCP avant de prescrire et/ou d'utiliser Tyruko.

Le texte complet et actualisé de ce RCP est disponible sur le site www.afmps.be, rubrique « Chercher des informations sur un médicament autorisé ».

TABLE DES MATIÈRES

1. INTRODUCTION	3
2. LEUCOENCÉPHALOPATHIE MULTIFOCALE PROGRESSIVE	3
2.1. Épidémiologie de la LEMP.....	3
2.2. LEMP et Natalizumab	4
2.3. Pathologie.....	4
2.4. Facteurs de risque de LEMP	4
2.5. Recommandations pour la surveillance du patient	5
2.6. Diagnostic de la LEMP	7
2.7. Traitement de la LEMP	10
2.8. Pronostic de LEMP	11
2.9. LEMP diagnostiquée après l'arrêt du Natalizumab	11
3. INFORMATION DESTINÉE AUX PATIENTS	11
3.1. Informer des patients sur les bénéfices et les risques	11
3.2. Carte de mises en garde destinée aux patients	11
3.3. Formulaires de traitement.....	12
4. NOTIFICATION DES EFFETS INDÉSIRABLES.....	12
5. LISTE DES ABRÉVIATIONS	12
6. REFERENCES.....	13
7. ANNEXES.....	15
APPENDICE 1. CARTE DE MISES EN GARDE DESTINÉE AUX PATIENTS	15
APPENDICE 2. FORMULAIRE D'INSTAURATION DU TRAITEMENT, FORMULAIRE DE POURSUITE DU TRAITEMENT, FORMULAIRE D'ARRÊT DU TRAITEMENT	15

1. INTRODUCTION

Le traitement par Tyruko doit être instauré et surveillé en continu par des médecins spécialistes, ayant l'expérience du diagnostic et du traitement des affections neurologiques tels que la sclérose en plaque (SEP) et disposant d'un accès en temps opportun à l'IRM (imagerie par résonance magnétique).

Ce matériel a été élaboré pour les médecins qui instaurent et surveillent le traitement des patients atteints de SEP par Tyruko (natalizumab) conformément aux conditions de l'autorisation de mise sur le marché du médicament, afin de garantir son utilisation sûre et efficace. Il contient des informations à utiliser conjointement avec le résumé des caractéristiques du produit (RCP) de Tyruko et est soutenu par la carte de mises en garde du patient (Appendice 1) et les formulaires d'initiation de traitement, de continuation de traitement et de discontinuation de traitement (Appendice 2).

Voir le RCP et la notice, disponible sur le site www.afmps.be, rubrique « Chercher des informations sur un médicament autorisé », pour les principales lignes directrices.

Ce guide s'adresse en premier lieu à la leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP) qui est actuellement l'effet secondaire le plus important chez les patients sous traitement par natalizumab. Il est recommandé aux médecins qui instaurent et surveillent le traitement par natalizumab de partager les sections pertinentes de ce document avec les radiologues impliqués dans le diagnostic différentiel de la leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP).

Tous les autres sujets de sécurité importants liés au traitement par Tyruko et les informations sur les populations de patients appropriées pour le traitement par Tyruko sont entièrement décrits dans le RCP. Les médecins traitants doivent s'assurer que ce matériel est utilisé avec le RCP et la notice, disponibles sur www.afmps.be.

La déclaration des effets indésirables suspectés est décrite dans la section 4 de cette brochure d'information.

2. LEUCOENCÉPHALOPATHIE MULTIFOCALE PROGRESSIVE

Le traitement par natalizumab augmente le risque de leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP), une infection opportuniste virale rare du cerveau qui entraîne généralement la mort ou un handicap grave. Une infection opportuniste est une infection provoquée par un organisme qui ne cause habituellement pas de maladie mais qui peut provoquer des maladies chez les patients dont le système immunitaire est affaibli. Les exemples incluent les infections pulmonaires à mycobactéries, la candidose et les infections virales disséminées.

Des cas de LEMP ont été observés chez des patients sous traitement par natalizumab et jusqu'à 6 mois après l'administration de la dernière dose de natalizumab. Les patients et leurs soignants doivent être informés des symptômes précoces pouvant indiquer une LEMP et continuer à faire preuve de vigilance pendant la durée du traitement et dans les 6 mois après l'arrêt du traitement (voir Appendice 1 et Appendice 2, la carte du patient et les formulaires de traitement).

Si une infection opportuniste est suspectée, le traitement par natalizumab doit être suspendu jusqu'à pouvoir l'exclure par le biais d'examen approfondis.

2.1. Épidémiologie de la LEMP

La LEMP est une infection opportuniste du système nerveux central (SNC) causée par le virus de John Cunningham (VJC) qui attaque le système nerveux et survient presque exclusivement chez les patients immunodéprimés. En principe, le virus JC réactivé attaque les cellules responsables de la production de la myéline et qui empêche les nerfs de transmettre correctement les signaux. À ce jour, la LEMP ne peut être évitée et il n'existe aucun traitement une fois qu'elle survient. Des cas ont été rapportés à la suite d'un traitement par immunosuppresseurs (IS) chez des patients atteints d'affections auto-immunes et chez des patients ayant subi une transplantation d'organe.

La LEMP est une maladie démyélinisante mortelle et est causée par la réactivation du virus JC, un polyomavirus humain (Wolfe et al. 2015). Il est estimé que l'infection initiale par le virus JC survient pendant l'enfance, et qu'ensuite, le virus persiste principalement dans les reins. L'infection par le virus archétype ne provoque pas la maladie. Cependant, des mutations dans la région non codante, puis dans la région codante pour la protéine de capside de l'acide désoxyribonucléique (ADN) viral sont suspectées de conduire à une forme pathogène qui peut pénétrer dans le cerveau et infecter le SNC. Lorsqu'il est associé à un système immunitaire compromis, une réactivation de ce virus peut se produire, entraînant une LEMP.

Dans les études sponsorisées par Biogen et utilisant le test sérologique anti-JCV (STRATIFY-JCV®) pour détecter les anticorps anti-VJC, réalisée chez plus de 6 000 patients atteints de sclérose en plaque (SEP), a montré que la prévalence d'anticorps anti-virus-JC s'élève à environ 55%. La prévalence d'anticorps anti-VJC dans l'Union Européenne (UE) a été signalée comme appartenant à l'intervalle 48,8% - 69,5% au cours d'une étude transversale sur des patients atteints de SEP quel que soit leur traitement (Bozic et al. 2014). Dans la population atteinte de SEP, la prévalence de ces anticorps augmentait avec l'âge et s'est avérée moins élevée chez les femmes que chez les hommes, dans toutes les cohortes de la population étudiée. Ces résultats concordent avec ceux mentionnés dans la littérature concernant des tests similaires réalisés chez des adultes en bonne santé. En général, la prévalence d'anticorps anti-VJC ne semble pas être influencée par des facteurs de risques connus tels que l'utilisation antérieure d'IS, l'exposition antérieure au natalizumab ou la poursuite de l'exposition au natalizumab (Bozic et al. 2014).

En outre, d'autres revues et études systématiques ont rapporté que la prévalence des anticorps anti-VJC dans la population atteinte de SEP variait entre 40 et 70 % selon la géographie (Paz et al. 2018, Correia et al. 2017, Tan et al. 2010).

2.2. LEMP et Natalizumab

La physiopathologie de la LEMP associée au natalizumab n'est pas bien comprise, mais il semble qu'elle est liée à l'association de la libération prématurée de lymphocytes B par la moelle osseuse et de la prévention de l'immunité cellulaire au sein du SNC (Calabrese et al. 2015). De plus, d'autres facteurs peuvent favoriser le développement d'une LEMP chez les patients traités par natalizumab. Le natalizumab mobilise les cellules CD34 de la moelle osseuse. Les cellules CD34 infectées par le VJC peuvent pénétrer dans la circulation périphérique puis traverser la barrière hémato-encéphalique (BHE) dans le SNC pour provoquer une LEMP (Frohman et al. 2014).

L'incidence globale de la LEMP chez les patients traités par natalizumab a été estimée à 4,08/1 000 patients (Vivekanandan et al. 2021). Le taux de mortalité rapporté chez les patients traités par natalizumab dans la littérature était de 20 % et devrait diminuer avec une vigilance clinique améliorée afin de garantir un diagnostic précoce de la LEMP (Hellwig et al. 2011).

2.3. Pathologie

La réplication du virus JC dans le cerveau provoque une infection lytique des oligodendrocytes, entraînant une destruction étendue de la myéline. Des lésions microscopiques se développent dans la substance blanche sous-corticale, augmentent en taille et peuvent s'assembler pour former un aspect caractéristique à l'examen de l'imagerie par résonance magnétique (IRM).

Outre les oligodendrocytes, le VJC peut également infecter les neurones que sont les cellules granulaires du cervelet, provoquant une neuropathie des cellules granulaires (NCG) due au VJC. La NCG due au virus JC peut survenir isolément ou en combinaison avec la LEMP. De très rares cas de NCG due au virus JC ont été signalés chez des patients recevant du natalizumab (Agnihotri, 2014; Schippling, 2013).

2.4. Facteurs de risque de LEMP

Les trois facteurs de risque associés à la survenue de LEMP au cours du traitement par natalizumab : la présence d'anticorps anti-VJC, la durée du traitement et un traitement antérieur par immunosuppresseur (IS). Ces facteurs doivent être pris en compte dans le contexte du bénéfice attendu lors de l'instauration et de la continuation du traitement par natalizumab.

- **Présence d'anticorps anti-virus-JC**

Les patients positifs pour les anticorps anti-VJC dans le sang ou le sérum présentent un risque accru de LEMP par rapport à ceux qui sont négatifs pour les anticorps anti-VJC. Toutefois, la LEMP ne touche qu'une minorité des patients positifs pour les anticorps anti-VJC, car une infection par le VJC n'est que l'une des causes possibles de la survenue d'une LEMP. Le test de détection des anticorps anti-VJC est particulièrement utile pour évaluer le risque de LEMP lorsqu'un résultat de test positif est obtenu en association avec les deux autres facteurs de risque suivants.

- **Durée du traitement par natalizumab**

Le risque de LEMP augmente avec la durée du traitement par natalizumab, surtout après 2 ans.

- **Traitement antérieur par immunosuppresseurs**

Les patients traités par un immunosuppresseur avant leur traitement par natalizumab sont également exposés à un risque accru de LEMP.

Les patients qui cumulent les 3 facteurs de risque pour la LEMP présentent un risque plus élevé de LEMP. Chez les patients qui ont été traités par natalizumab pendant plus de 2 ans, qui présentent un taux élevé d'anticorps anti-VJC dans le sang mais qui n'ont pas suivi de traitement par immunosuppresseur auparavant, le risque de développer une LEMP est plus élevé chez les patients qui ont un taux d'anticorps anti-VJC élevé que chez ceux ayant des taux d'anticorps plus faibles (Ho et al 2017). Qu'il y ait présence ou non de facteurs de risque de développer une LEMP, une vigilance clinique soutenue doit être maintenue chez tous les patients traités par natalizumab et pendant une période de 6 mois après l'interruption du traitement.

Dans l'analyse rétrospective publiée par Ho et al., la présence et les niveaux d'anticorps anti-VJC, ainsi que l'utilisation antérieure d'immunosuppresseurs et la durée du traitement par natalizumab, ont été inclus dans l'algorithme d'estimation du risque de LEMP. Cela peut étayer la prédiction du risque de LEMP chez les patients sous traitement par natalizumab pour la sclérose en plaques (Ho et al. 2017).

En résumé, la stratification suivante a été proposée :

Pour les patients qui ne présentent pas d'anticorps anti-VJC :

L'incidence estimée de développer une LEMP pour les patients n'ayant pas d'anticorps anti-virus-JC est faible (environ 0,1/1 000). Les patients présentant un résultat négatif à l'analyse des anticorps anti-virus-JC peuvent néanmoins présenter un risque de survenue de LEMP en raison d'une infection à VJC récente, d'une fluctuation du taux d'anticorps ou d'un résultat faussement négatif à l'analyse.

Pour les patients qui présentent des anticorps anti-VJC :

Le risque de LEMP est plus élevé lorsque les taux d'anticorps contre le VJC et son index sont plus élevés et lorsque le traitement par natalizumab est prolongé, en particulier au-delà de 24 mois. L'utilisation antérieure d'immunosuppresseurs, tels que l'azathioprine, le cyclophosphamide, le méthotrexate, la mitoxantrone et le mycophénolate mofétil, chez ces patients augmente le risque de LEMP. Cependant, les données n'ont montré aucune corrélation entre l'indice anti-VJC et le risque de LEMP chez les patients ayant déjà utilisé des immunosuppresseurs, ce qui limite son utilisation pour ce groupe de patients (Ho et al. 2017). Par conséquent, une stratification supplémentaire

du risque de LEMP pour les patients n'ayant pas suivi de traitement par IS auparavant a été établie. Le seul schéma posologique approuvé pour le natalizumab est de 300 mg une fois toutes les 4 semaines (voir rubrique 4.2 « Posologie et mode d'administration » du RCP). Il existe des données que le traitement par natalizumab à des intervalles supérieurs à toutes les 4 semaines peut conduire à une réduction du risque de LEMP (Ryerson et al. 2019, Foley et al. 2022). Il convient d'être prudent lors de l'utilisation d'intervalles prolongés car l'efficacité de l'administration à intervalles prolongés n'a pas été établie et le rapport bénéfice/risque associé est actuellement inconnu (rubrique 4.4 « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi » du RCP)

2.5.Recommandations pour la surveillance du patient

Les patients traités par natalizumab doivent être surveillés régulièrement par leur médecin spécialiste. Les étapes de vérification suivantes sont recommandées :

- **Tests de détection des anticorps anti-VJC**

Une analyse des anticorps anti-VJC permet d'obtenir des informations complémentaires servant à la stratification du risque du traitement par natalizumab. Il est recommandé d'effectuer une détection des anticorps anti-VJC avant de commencer le traitement par natalizumab ou chez les patients dont le status d'anticorps est inconnu. Les patients présentant un résultat négatif à l'analyse des anticorps anti-VJC peuvent néanmoins présenter un risque de survenue de LEMP en raison d'une infection à VJC récente, d'une fluctuation du taux d'anticorps ou d'un résultat faussement négatif à l'analyse. Il est recommandé d'effectuer une nouvelle analyse tous les 6 mois chez les patients ne présentant pas d'anticorps anti-VJC. Il est recommandé d'effectuer une nouvelle analyse tous les 6 mois chez les patients présentant un taux d'anticorps anti-VJC faible et qui n'ont pas utilisé d'IS auparavant une fois que ces patients ont terminé 2 ans de traitement, et ce, afin de pouvoir choisir le mode de surveillance IRM du patient qui convient le mieux.

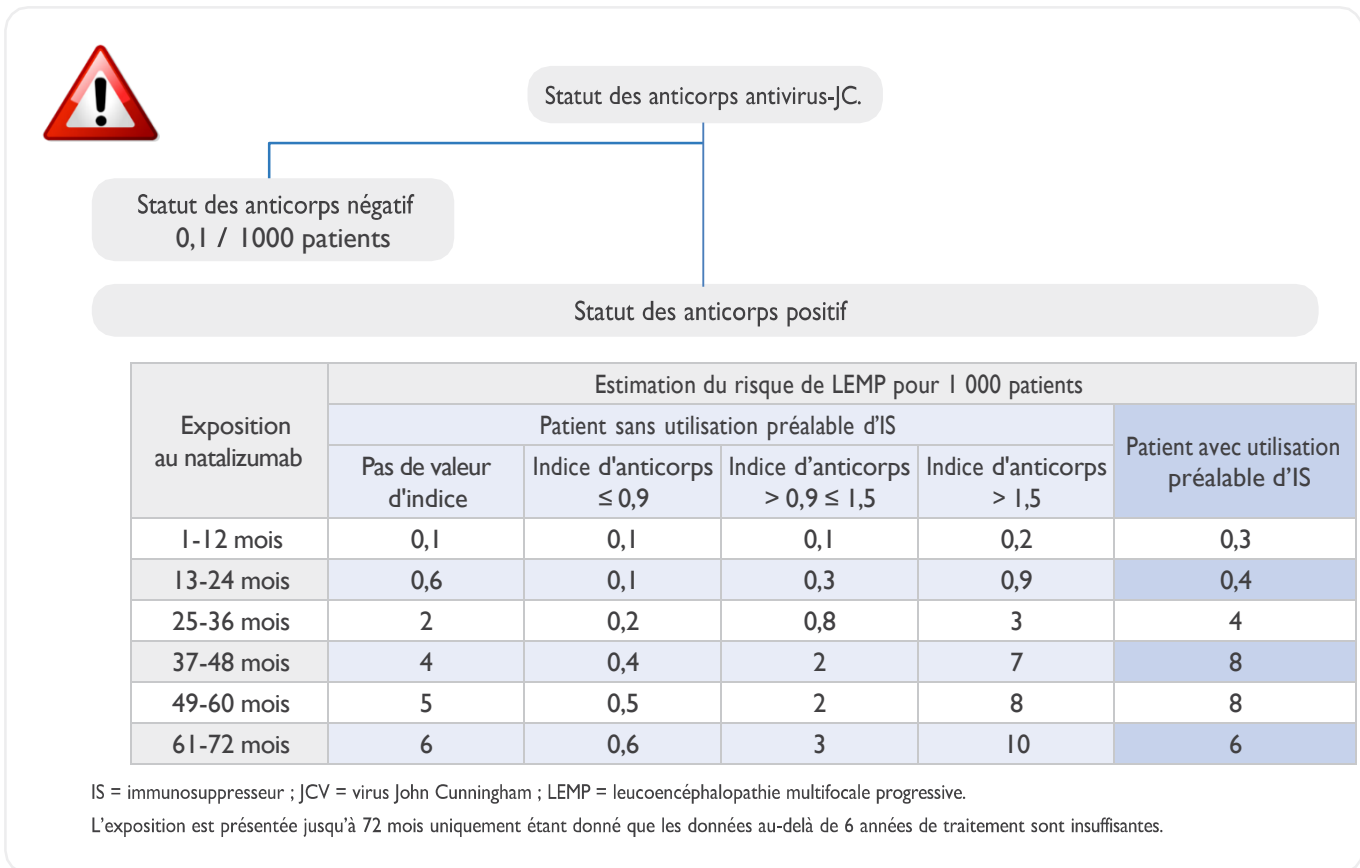
Dans une étude de cohorte rétrospective internationale portant sur des patients traités par natalizumab, une séroconversion positive au VJC a été observée à un taux de 7,3 %, ce qui est légèrement supérieur aux observations rapportées dans d'autres essais cliniques sur le natalizumab (Dweyer et al. 2021).

Les patients chez lesquels des anticorps anti-VJC ont été détectés, quel que soit le moment, doivent être considérés comme présentant un risque accru de développer la LEMP quel que soient leurs résultats d'analyse des anticorps, antérieurement ou à postériori.

Seul un test approprié et éprouvé (par la méthode ELISA) peut être utilisé pour détection des anticorps anti-VJC et ne convient pas pour le diagnostic de la LEMP. L'utilisation de plasmaphérese/d'échange de plasma (PLEX) ou d'immoglobuline administrée par voie intraveineuse (IGIV) chez les patients suspectés de LEMP peut affecter l'interprétation significative du test de détection des anticorps anti-VJC. Les patients ne doivent pas être testés pour des anticorps anti-VJC dans les deux semaines suivant le PLEX, car cette procédure provoque l'élimination des anticorps du sérum, ou dans les 6 mois suivant un traitement IGIV (c'est-à-dire 6 mois = 5 x moitié de vie des immunoglobulines). Cela pourrait présenter des résultats de tests faussement négatifs.

Les données actuelles suggèrent que le risque de LEMP est faible lorsque d'indice est bas et qu'il augmente de manière significative lorsque l'indice est élevé chez les patients traités par natalizumab pendant plus de 2 ans. Les valeurs de l'indice d'anticorps anti-VJC pour estimer le risque de LEMP peuvent dépendre du type de test utilisé pour détecter les anticorps anti-VJC. Pour les tests avec STRATIFY JCV® DxSelect® *, Ho et al. 2017 ont publié une ligne directrice d'estimation du risque avec des valeurs d'indice définies pour les patients traités par natalizumab sur la base des données de > 20 000 patients atteints de LEMP, voir Figure 1.

Figure 1 : Algorithme d'estimation du risque de LEMP



Données de Ho et al. *Lancet Neurol.* 2017 Nov;16(11):925-933

Un test d'anticorps supplémentaire contre le VJC a été développé, le test ImmunoWELL™ JCV IgG. La comparaison entre les tests STRATIFY JCV® DxSelect® * et ImmunoWELL JCV IgG indique un écart potentiel allant jusqu'à 0,1 dans les valeurs de l'indice (par exemple, plage inférieure : $\leq 0,8$, plage supérieure : $> 1,4$ dans le tableau ci-dessus) lors de l'utilisation de l'ImmunoWELL.™ Test IgG JCV.

*STRATIFY JCV® est une marque déposée de Biogen MA Inc. DxSelect® est une marque commerciale de DIASORIN S.p.A.

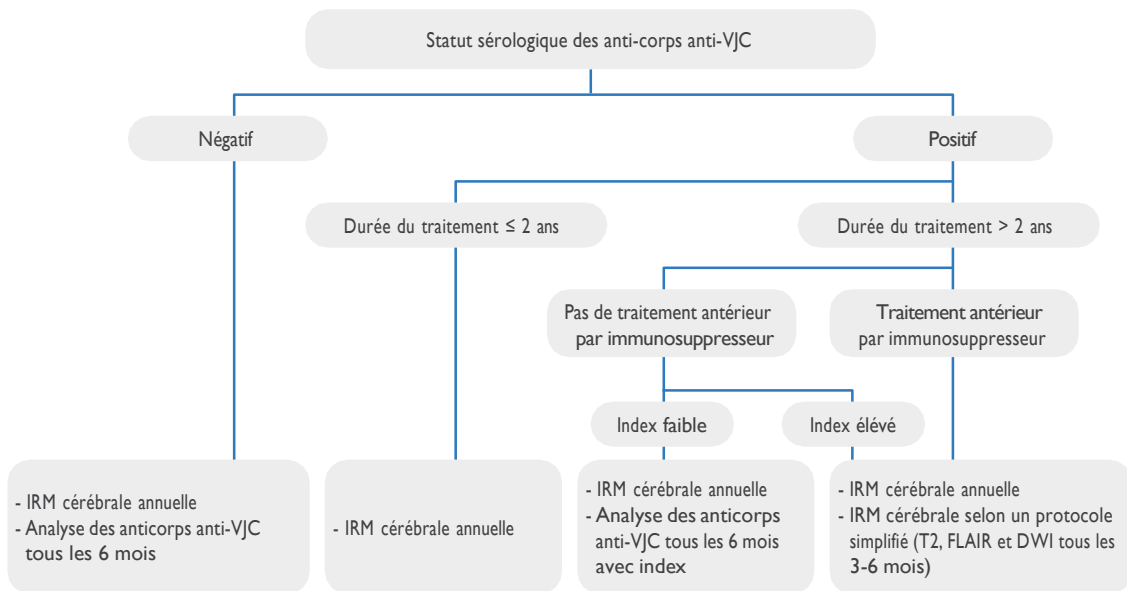
● **Recommandations pour la surveillance IRM du patient pour la détection précoce de LEMP**

Dans la pratique clinique, l'IRM semble être un outil utile dans le cadre de la surveillance des patients atteints de SEP. Cette technique peut permettre de différencier les lésions liées à la LEMP et des plaques de SEP chez les patients qui développent des symptômes ou signes neurologiques inhabituels une fois qu'ils ont commencé le traitement par natalizumab (Berger et al 2013). Dans le cas de la LEMP, les résultats de l'IRM peuvent être visible avant l'apparition des signes ou symptômes cliniques de la LEMP. La surveillance fréquente par IRM des patients à haut risque de LEMP peut permettre d'obtenir un diagnostic plus précoce de LEMP et de meilleurs résultats cliniques (Prosperini et al. 2016, Wattjes et al. 2015, Scarpazza et al. 2020).

Les recommandations concernant la surveillance IRM sont résumées ci-dessous (Wattjes et al. 2021, Scarpazza et al. 2020) :

1. Avant le début du traitement par natalizumab, une IRM complète et récente (datant de moins de 3 mois) doit être disponible comme référence et être répétée au moins une fois par an. Les médecins doivent évaluer l'IRM complète tous les ans chez les patients traités par natalizumab pour détecter tout signe de LEMP.
2. Pour les patients présentant un risque élevé de développer une LEMP, des examens IRM plus fréquents devront être envisagés tous les 3 à 6 mois. Il s'agit des patients qui présentent les trois facteurs de risque de survenue de LEMP (c'est-à-dire ceux qui ont des anticorps antivirus-JC et qui ont pris un traitement par natalizumab pendant plus de 2 ans et qui ont eu antérieurement un traitement par IS) et des patients qui ont un indice élevé d'anticorps anti-VJC, qui ont pris un traitement par natalizumab pendant plus de 2 ans et qui n'ont pas reçu de traitement par IS auparavant.
3. Une IRM doit être effectuée dès l'apparition des premiers symptômes indiquant la possibilité de LEMP.

Figure 2 : Recommandations pour la surveillance du patient



DWI = diffusion-weighted imaging (imagerie pondérée en diffusion) ; FLAIR = fluid-attenuated inversion recovery (inversion récupération avec annulation du signal de l'eau) ; VJC = virus John Cunningham ; IRM = imagerie par résonance magnétique.

Tableau I : protocoles IRM recommandés

Intensité du champ magnétique du scanner >1,5 T, épaisseur de coupe ≤ 5 mm sans gap et avec couverture de l'intégralité du cerveau. Images en coupe axiale à partir de la ligne sous calleuse.

Protocole IRM complet ¹	Protocole IRM simplifié ²
<ul style="list-style-type: none"> • FLAIR 2D ou FLAIR 3D sagittaux et axiaux • Densité de protons FSE axiale/T2 • Axiale de diffusion (DWI) avec ADC • Axiale en spin écho pondérée T1 avant et après injection d'agent de contraste ou pondérée T1 3D avant et après injection d'agent de contraste • Injection de 0,1 mmol/kg de Gd en 30 secondes • Délai de 5-10 minutes après l'injection d'agent de contraste 	<ul style="list-style-type: none"> • FLAIR 2D sagittal et axial ou FLAIR 3D sagittal avec reformatage axial et coronal • Densité de protons FSE axiale/T2 • Axiale de diffusion (DWI) avec ADC

1 Scans de référence et annuels de routine pour tous les patients.

2 Surveillance de sécurité chez les patients à haut risque.

2D = bidimensionnel ; 3D = tridimensionnel ; ADC = apparent diffusion coefficient (coefficient de diffusion apparent) ; DWI = diffusion-weighted imaging (imagerie pondérée en diffusion) ; FLAIR = fluid-attenuated inversion recovery (inversion récupération avec annulation du signal de l'eau) ; FSE = fast spin echo (écho de spin rapide) ; Gd = gadolinium ; IRM = imagerie par résonance magnétique ; SE = écho de spin.

Référence : Wattjes et al 2021.

Lorsque des lésions évoquant la présence d'une LEMP sont détectées à l'IRM, le protocole IRM complet doit être étendu pour inclure une imagerie pondérée en T1 et rehaussée par un produit de contraste afin de détecter des éléments caractéristiques inflammatoires et d'autres éléments évoquant la présence combinée de LEMP et d'un syndrome inflammatoire de reconstitution immunitaire (IRIS)-LEMP, notamment au cours du suivi. Il est également recommandé qu'au moment de la demande de suivi par IRM, le médecin traitant avertit le radiologue de la possibilité de présence de LEMP ou d'autres infections opportunistes dans le diagnostic différentiel.

2.6. Diagnostic de la LEMP

La déclaration de consensus publiée par l'American Academy of Neurology sur les critères de diagnostic de LEMP nécessite des observations cliniques, radiographiques et virologiques ou des observations histopathologiques typiques et la présence du VJC (Berger et al. 2013). Ces critères éliminent la nécessité d'une biopsie du cerveau mais requièrent des observations cliniques et IRM compatibles ainsi que la détection d'ADN du VJC dans le liquide céphalo-rachidien (LCR) par réaction de polymérase en chaîne (PCR) pour un diagnostic définitif de LEMP ; cependant, sur la base d'un système de classification alternatif, il est recommandé aux médecins que, chez les patients traités par natalizumab atteints de SEP, le diagnostic de LEMP peut être considéré comme étant confirmé en l'absence de symptômes cliniques (Dong-Si et al 2014).

La déclaration des cas diagnostiqués ou suspectés de LEMP doivent être rapportés à l'autorité nationale compétente comme décrit dans la rubrique 4 : Déclaration des effets secondaires. Des cas suspectés de LEMP peuvent également être rapportés à Sandoz nv/sa par adverse.event.belgium@sandoz.com.

2.6.1. Considérations importantes

Tous les patients traités par natalizumab doivent passer à intervalles réguliers un examen clinique de suivi pour pouvoir détecter précocement toute modification de leur état neurologique. **Lorsque des patients traités par natalizumab développent de nouveaux symptômes neurologiques, la LEMP doit toujours être envisagée dans le diagnostic.**

Les patients, leurs partenaires et les soignants doivent être informés des symptômes précoces susceptibles d'évoquer une LEMP (voir Carte de mises en garde destinée aux patients et formulaires de traitement) et doivent recevoir des conseils par rapport à l'importance d'être vigilant vis-à-vis de ces symptômes pendant que le patient reçoit le traitement par natalizumab et pendant une période d'environ 6 mois après la dernière dose de natalizumab (des cas de LEMP ont été rapportés jusqu'à 6 mois après la dernière dose de natalizumab chez des patients qui ne présentaient aucun signe évocateur de LEMP à l'arrêt du traitement).

Dans tous les cas où une IRM est indiquée pour contrôler la présence d'une modification de l'état neurologique ou de modifications cérébrales, l'utilisation de natalizumab doit être suspendue et ne pourra être réinstaurée que lorsque la présence d'une pathologie autre que la SEP pourra être exclue de façon concluante. L'administration de natalizumab ne pourra être réinstaurée qu'après l'exclusion du diagnostic de LEMP (si nécessaire, via de nouveaux examens cliniques, IRM et biologiques si une suspicion de LEMP persiste).

La décision de suspendre le traitement par natalizumab peut être basée sur la présentation clinique initiale, les observations IRM, l'évolution des symptômes ou signes, et/ou la réponse au traitement par des corticostéroïdes.

Si une LEMP est confirmée, le traitement par natalizumab devra être arrêté de façon définitive.

2.6.2. Évaluation clinique

En cas d'apparition de nouveaux symptômes neurologiques ou de réapparition de tels symptômes, une évaluation rapide et minutieuse doit être réalisée pour diagnostiquer la pathologie sous-jacente. Chez les patients dont l'activité de la maladie SEP est stable avec natalizumab, de tels changements induisent une suspicion clinique de LEMP (ou d'une autre infection opportuniste). Il est important de remarquer que l'apparition de nouveaux symptômes neurologiques n'est pas nécessaire pour diagnostiquer une LEMP (dans le cas où d'autres preuves de confirmation évoquent une LEMP) et des cas de LEMP asymptomatique ont été signalés. Chez les patients asymptomatiques, qu'ils présentent un risque élevé ou faible, toute nouvelle lésion suspecte au moment de l'évaluation IRM recommandée pour surveiller le risque de LEMP doit être soigneusement évaluée, notamment si un protocole abrégé a été utilisé (voir la rubrique suivante, Différenciation à l'IRM entre la LEMP et une poussée de SEP). Le **tableau 2** présente les caractéristiques cliniques permettant de différencier les lésions de la SEP de la LEMP. Deux remarques s'imposent ici : d'une part, ce tableau n'est pas exhaustif ; d'autre part, il peut exister un chevauchement entre les symptômes de ces pathologies. **Les médecins doivent garder à l'esprit que les caractéristiques cliniques de la LEMP ou d'autres infections opportunistes peut être difficile à différencier de celui de la SEP, surtout aux premiers stades de développement de l'affection.** Il est important de prendre en compte les antécédents du patient et l'évolution des symptômes et signes antérieurs et actuels, car cela facilite le suivi des patients.

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

	Caractéristiques évoquant :	
	la SEP	la LEMP
	Aigu	Subaigu
Evolution des symptômes	<ul style="list-style-type: none"> ▸ Au fil des heures ou des jours ▸ Se stabilise généralement ▸ Résout spontanément même sans traitement 	<ul style="list-style-type: none"> ▸ Au fil des semaines ▸ Progressive
Présentation clinique	<ul style="list-style-type: none"> ▸ Paresthésie ▸ Diplopie ▸ Paraparésie ▸ Myélopathie ▸ Névrite optique 	<ul style="list-style-type: none"> ▸ Aphasie ▸ Ataxie (pour NCG) ▸ Modifications du comportement, modifications cognitives et neuropsychologiques ▸ Atteintes des voies visuelles rétrociasmatiques ▸ Faiblesses marquées ▸ Hémiparésie ▸ Déficiences sensorielles ▸ Vertiges ▸ Crises d'épilepsie

NCG = neuropathie des cellules granulaires ; SEP = sclérose en plaques ; LEMP = leucoencéphalopathie multifocale progressive.

Remarque : La LEMP peut présenter d'autres caractéristiques cliniques non spécifiées dans ce tableau. La LEMP peut être détectée par IRM avant l'apparition des caractéristiques cliniques. Un certain chevauchement du tableau clinique de la SEP et de la LEMP peut se produire.

(Vermersch et al. 2011, Berger et al. 2013, Kappos et al 2011, Clifford et al. 2010)

Si la LEMP est envisagée dans un diagnostic différentiel, un examen plus approfondi, dont un examen IRM, doit être réalisé au plus vite (Tableau 3) et une ponction lombaire comprenant un examen du liquide céphalo-rachidien. Il convient de suspendre le traitement par natalizumab jusqu'à ce que la LEMP (ou une autre infection opportuniste) puisse être exclue.

Les symptômes de NCG due au VJC sont comparables aux symptômes de LEMP (à savoir un syndrome cérébelleux). En cas de NCG due au VJC, une atrophie cérébelleuse sévère progressive est retrouvée sur les IRM cérébrales successives sur plusieurs mois et l'ADN du VJC est détecté dans le LCR (Aginthori et al. 2014). Le traitement par natalizumab doit être suspendu en cas de suspicion de NCG due au VJC et/ou de LEMP et définitivement arrêté en cas de confirmation du diagnostic de NCG due au VJC et/ou de LEMP.

2.6.3. Différenciation à l'IRM entre la LEMP et une poussée de SEP

Un protocole IRM complet (Tableau 1), de préférence avec et sans contraste pour le suivi des patients sous natalizumab, est proposé afin d'obtenir les meilleures images possibles qui peuvent contribuer à orienter la décision clinique (Yousry et al. 2012, Wattjes et al. 2021). L'inversion récupération avec annulation du signal de l'eau (fluid-attenuated inversion recovery, FLAIR) est l'outil de séquençage le plus sensible pour détecter la LEMP (Wattjes et al 2015). Des IRM successives pondérées en diffusion peuvent aussi être utiles pour détecter les nouvelles lésions liées à la SEP chronique et des modifications de l'IRM par rapport à une IRM précédente (Wattjes et al. 2021). Pour chaque IRM, les paramètres des séquences de l'IRM doivent être sélectionnés de façon à obtenir une bonne reproduction de l'anatomie du SNC et une bonne visualisation des lésions de SEP. L'utilisation systématique du protocole IRM standard aide à détecter précocement les modifications visibles à l'IRM (Tableau 3).

Tableau 3 : Caractéristiques visibles à l'IRM

Le tableau présente les caractéristiques à envisager dans le diagnostic différentiel entre la SEP et la LEMP

Caractéristique	SEP	LEMP
Atrophie	Atrophie diffuse avec SEP progressive	Post LEMP-IRIS –encéphalomalacie et atrophie cérébrale diffuse dans les zones affectées.
Avec rehaussement des lésions aiguës	Rehaussement homogène nodulaire en forme d'anneau ou d'anneau ouvert épouse la forme et la taille de la lésion. Résolution après 1 à 2 mois dans la plupart des cas.	43 % des lésions ont présenté une prise de contraste au moment de la présentation ; souvent avec un aspect fragmenté ou nodulaire. La prise de contraste n'épouse pas la forme ou la taille de la lésion. Rehaussement amplifié avec IRIS
Imagerie pondérée en diffusion (DWI)	Les lésions aiguës sont hyperintenses. Les lésions chroniques sont iso-intenses.	Les lésions aiguës sont hyperintenses. Détecte de nouvelles lésions de la LEMP dans les régions d'affections chroniques de la substance blanche. Aucune restriction sur l'ADC.
Images FLAIR	Hyperintense, très bien délimitée	Hyperintense. Séquence la plus sensible pour la détection de la LEMP.
Localisation de la lésion	Focales, périventriculaires ou substance blanche profonde ; lésions dans toutes les régions du cerveau, les nerfs optiques et la moelle épinière	Asymétrique, aspect focal ou multifocal. En région sous-corticale ou substance blanche diffuse. Substance grise corticale, substance grise profonde, tronc cérébral, pédoncules cérébelleux moyens. La LEMP n'est pas observée au niveau de la moelle épinière ou des nerfs optiques
Limite et forme des lésions	Ovoïde ou en forme de flamme ; limites nettes, présence fréquente d'un œdème autour de la lésion	De forme irrégulière, des projections en forme de doigts sur le cortex, des bords vaguement définis par rapport à la substance blanche, des bords nets par rapport à la substance grise.
Effet de masse	Les lésions aiguës de grande taille présentent un certain effet de masse	Pas d'effet de masse
Mode d'extension	Élargissement initial en plusieurs jours ou semaines, puis leur taille diminue à nouveau en l'espace de quelques mois	Augmentation progressive de la taille.
Images pondérées en T1	Lésions aiguës hypo-intenses ou iso-intenses ; au fil du temps, augmentation de l'intensité du signal	Iso-intensité à hypo-intensité initialement, avec diminution de l'intensité du signal avec le temps

Images pondérées en T2	Hyperintensité homogène avec œdème sur le pourtour.	Hyperintensité diffuse, souvent avec un aspect punctiforme microkystique. Nodules périlésionnels à proximité de la lésion primaire (galaxie voie lactée)
-------------------------------	---	--

ADC = apparent diffusion coefficient (coefficient de diffusion apparent) ; DWI = diffusion-weighted imaging (imagerie pondérée en diffusion) ; FLAIR = fluid-attenuated inversion recovery ; IRIS = immune reconstitution inflammatory syndrome ; IRM = imagerie par résonance magnétique ; SEP = sclérose en plaques ; LEMP = leucoencéphalopathie multifocale progressive.

(Références : Vermersch et al. 2011, Kappos 2011 ; Wattjes & Barkhof 2014, Wattjes et al. 2021, Yousry et al. 2012)

Des informations supplémentaires concernant l'analyse par l'IRM pour le diagnostic de LEMP sont disponibles et peuvent être fournies par l'entreprise.

2.6.4. Études de laboratoire

La détection de l'ADN du VJC par PCR dans le LCR confirme le diagnostic de LEMP chez les patients dont les résultats de l'IRM sont appropriés et associés. Toutefois, un résultat de PCR négatif pour le VJC ne pourrait exclure un éventuel diagnostic de LEMP, en particulier parce que des lésions de faible volume sont associées à des nombres de copies virales plus faibles (Wijburg et al. 2018). Si aucun ADN du VJC n'est détecté dans le LCR et si la suspicion clinique ou suspicion basée sur l'IRM d'une LEMP persiste malgré un résultat biologique local ou de référence étant négatif (c'est-à-dire, non détecté) pour l'ADN du VJC par PCR, il est recommandé de procéder à une nouvelle ponction lombaire. Une biopsie cérébrale visant à détecter le VJC doit être envisagée si l'ADN du VJC n'est pas détecté dans les échantillons de LCR après plusieurs tests. La sensibilité du test peut être cruciale pour poser le diagnostic (Berger et al. 2013).

2.7. Traitement de la LEMP

Reconstitution immunitaire

Les données disponibles semblent indiquer que la détection précoce de LEMP est importante pour un résultat clinique optimal (Clifford et al. 2015 ; Kappos et al. 2019). Le traitement de la LEMP nécessite la reconstitution du système immunitaire, c'est-à-dire l'élimination du natalizumab (Tan IL et al. 2010).

L'utilisation de PLEX et/ou immunoadsorption (IA) a également été décrite pour l'élimination rapide du natalizumab du corps dans le but d'accélérer la restauration de l'immunosurveillance du SNC. Cependant, à partir d'une analyse rétrospective des patients traités par natalizumab, aucune différence n'a été constatée par rapport à la survie à deux ans après le diagnostic de LEMP entre les patients ayant reçu PLEX et ceux ne l'ayant pas reçu (Kappos et al. 2019). Les médecins doivent utiliser leur jugement médical lorsqu'ils envisagent d'utiliser PLEX pour le traitement de la LEMP. Si PLEX est utilisé, les patients doivent faire l'objet d'une surveillance étroite pour le développement d'IRIS (voir rubrique Traitement du syndrome inflammatoire de reconstitution immune), qui survient chez pratiquement tous les patients traités par PLEX et semble apparaître plus rapidement que chez les patients qui ne sont pas traités par PLEX (Carruthers et Berger 2014 ; Clifford et al. 2010).

Antiviraux et autres adjuvants

À ce jour, aucun essai clinique n'a mis en évidence un effet bénéfique d'agents antiviraux dans le traitement de la LEMP. Les signalements en vie réelle des résultats de la LEMP associés à l'utilisation d'antiviraux et d'autres thérapies telles que les facteurs de croissance G-CSF (c.-à-d. le filgrastim) ou les inhibiteurs de point de contrôle anti-PD1 (c.-à-d. le pembrolizumab) ne sont pas conclusifs ni pertinents pour recommander une approche de traitement (Kappos et al. 2019, Williamson et Berger 2017, Cortese et al. 2019).

Traitement du syndrome inflammatoire de reconstitution immune

On constate l'apparition d'IRIS chez presque tous les patients diagnostiqués de LEMP avec un traitement associé au natalizumab après retrait ou abandon du produit médicamenteux (Berger 2011). On pense que l'IRIS résulte de la restauration de la fonction immunitaire chez les patients atteints de LEMP, ce qui peut aboutir à des complications neurologiques graves et peut être fatal. Une surveillance du développement de l'IRIS et un traitement approprié de l'inflammation associée pendant la convalescence de la LEMP doivent être entrepris.

On soupçonne généralement un IRIS lorsque des patients diagnostiqués avec une LEMP présentent des signes de détérioration clinique s'accompagnant généralement, mais pas toujours, d'une augmentation de la taille des lésions de LEMP rehaussées par le gadolinium, avec ou sans effet de masse sur une IRM cérébrale. La détérioration clinique résulte de réactions inflammatoires locales, œdème compris, et se présente sous la forme d'une aggravation des symptômes neurologiques, y compris l'hémiplégie, l'ataxie, les troubles de l'élocution et de la vue, les troubles cognitifs et du comportement, ainsi que les convulsions (en fonction de la localisation spécifique de l'IRIS). Des séquelles graves peuvent se manifester, dont le coma et le décès. Bien qu'on s'attende à ce que la charge de VJC dans le liquide céphalo-rachidien diminue en cas d'IRIS, il est également possible qu'elle augmente suite à la dégradation de la barrière hémato-encéphalique et à la libération du VJC contenu dans les cellules lysées due à l'IRIS.

On peut estimer nécessaire de traiter la réaction immunitaire afin de prévenir la survenue de lésions potentielles dues à l'IRIS (Elston et Thaker 2009), mais cela peut mettre en danger la vie du patient et, par conséquent, peut nécessiter une prise en charge dans une unité de soins intensifs. Par conséquent, après PLEX ou IA, un suivi clinique périodique des patients, comprenant des examens IRM, peut être utile pour la détection précoce d'IRIS. Le diagnostic et la prise en charge d'IRIS sont sujets à controverse et il n'existe pas de consensus concernant son traitement. Toutefois, il a été récemment suggéré que les corticostéroïdes pourraient s'avérer utiles pour traiter l'IRIS, plus particulièrement chez les patients présentant des formes graves, voire potentiellement fatales, d'IRIS (Clifford et al. 2015 ; Tan et al. 2010).

Les schémas d'administration de stéroïdes suivants ont été mentionnés dans la littérature en tant que traitement pour l'IRIS :

1. Prednisone orale 1,5 mg/kg/jour pendant 2 semaines avec réduction de la dose sur 2 mois.
2. Méthylprednisolone intraveineuse (1 g/jour pendant 3 ou 5 jours) avec une réduction orale sur 2 mois (Williamson et Berger 2017).

Si une progression de la détérioration est observée au cours de la période de réduction de dose du stéroïde et que cette dégradation est

attribuée à des réactions inflammatoires nouvelles ou persistantes, l'administration de stéroïdes plus fortement dosés peut s'avérer nécessaire. Un traitement prophylactique par stéroïdes n'est pas recommandé actuellement (Antoniol 2012 ; Scarpazza 2017).

2.8. Pronostic de LEMP

Une survie améliorée à une LEMP après traitement par natalizumab a été associée à un âge de diagnostic de LEMP plus précoce, une incapacité fonctionnelle plus faible avant le diagnostic de LEMP, une charge de VJC plus faible lors du diagnostic de LEMP et une atteinte cérébrale plus localisée en IRM lors du diagnostic (Dong-Si et al. 2015). De plus, il a été décrit que des patients asymptomatiques lors du diagnostic de LEMP présentent une meilleure survie et une incapacité fonctionnelle réduite par rapport à des patients symptomatiques lors du diagnostic de LEMP (Dong-Si et al. 2014 ; Prosperini et al. 2016). Pour plus d'informations sur les résultats associés à la PLEX, voir la rubrique 2.7 « Traitement de la LEMP ».

Selon les lignes directrices publiées, 3 facteurs sont nécessaires pour confirmer la LEMP : les symptômes cliniques, les images caractéristiques à l'IRM et la présence d'ADN du VJC déterminé par PCR dans des échantillons de LCR ou de tissus cérébraux (Berger et al. 2013). Cependant, il peut y avoir des cas où une caractéristique clinique cruciale manque et où la LEMP semble **asymptomatique** (Berger et al. 2013, Dong-Si et al. 2014). Les patients asymptomatiques peuvent avoir un meilleur pronostic que les patients symptomatiques au moment du diagnostic (Dong-Si et al. 2014).

2.9. LEMP diagnostiquée après l'arrêt du Natalizumab

La LEMP a été signalée après l'arrêt du traitement par natalizumab (Gheuens et al. 2012, Wattjes et al. 2014). Les médecins et les patients doivent rester vigilants vis-à-vis de tout nouveau signe ou symptôme pouvant évoquer une LEMP, et ce pendant environ 6 mois après l'arrêt du traitement, en tenant compte du basculement vers d'autres traitements SEP modificateurs de la maladie qui sont associés à un risque de LEMP.

3. INFORMATION DESTINÉE AUX PATIENTS

Comme le risque de développer une LEMP augmente avec la durée du traitement, les avantages et les inconvénients du traitement par natalizumab doivent être réévalués au cas par cas et faire l'objet d'une discussion entre le médecin traitant et le patient.

Le patient doit recevoir à plusieurs reprises des informations sur les risques de LEMP liés à natalizumab après une durée de traitement de 24 mois et doit être informé des premiers signes et symptômes de la LEMP avec leurs partenaires et les soignants. Les patients qui interrompent le traitement par natalizumab doivent aussi être avisés du fait que des cas de LEMP se sont produits chez des patients jusqu'à 6 mois après la dernière dose de natalizumab et que le même protocole de surveillance doit être poursuivi pendant environ six mois après l'arrêt du traitement par natalizumab.

Les patients doivent également être informés des risques accrus d'infections opportunistes.

Appendice 2 contient un « formulaire d'instauration du traitement », un « formulaire d'arrêt du traitement » et un « formulaire de poursuite du traitement ».

De plus amples informations sont disponibles auprès de Sandoz nv/sa via belgium.pharmacovigilance@sandoz.com.

3.1. Informer des patients sur les bénéfices et les risques

La notice, incluse dans chaque emballage de Tyruko, explique les bénéfices et les risques dans un langage spécialement adapté aux patients, afin qu'ils puissent en comprendre le contenu sans difficulté. Un exemplaire de cette notice d'information du patient est également disponible sur www.afmps.be, rubrique « Chercher des informations sur un médicament autorisé »

Les médecins doivent informer leurs patients de l'importance d'une administration ininterrompue, surtout au cours des premiers mois du traitement.

Les médecins doivent donner aux femmes enceintes des conseils sur l'utilisation de natalizumab durant la grossesse en tenant compte de l'état clinique de la patiente. Cette discussion concernant le rapport bénéfice/risque doit aussi porter sur une possible réapparition de l'activité de la maladie après l'arrêt de natalizumab et sur la surveillance des nouveau-nés pour détecter d'éventuelles anomalies hématologiques en cas d'exposition au natalizumab au cours du troisième trimestre.

De plus, vous trouvez dans l'Appendice 2 des modèles approuvés localement pour un « formulaire d'instauration du traitement », un « formulaire de poursuite du traitement » un « formulaire d'arrêt du traitement ». Ils décrivent spécifiquement le risque de LEMP associée au traitement par natalizumab et l'importance de la surveillance de LEMP. Ces formulaires doivent être signés, remis aux patients et discutés avec eux avant l'instauration du traitement, après leur avoir donné des conseils après 24 mois de traitement et après la fin du traitement afin de garantir que les patients sont pleinement informés du risque de LEMP. Le médecin doit conserver une copie de ces formulaires et une copie doit être remise au patient.

3.2. Carte de mises en garde destinée aux patients

La carte de mises en garde destinée aux patients doit être remise au patient afin qu'il la remplisse et la conserve.

Les partenaires et les soignants doivent également prendre connaissance des informations figurant sur la carte de mises en garde destinée aux patients. Cette carte recommande expressément au patient de la garder sur lui jusqu'à 6 mois après la dernière dose de traitement par natalizumab, puisque les signes et symptômes évoquant des infections opportunistes, y compris la LEMP (p. ex. , des changements d'humeur ou de comportement, des troubles de la mémoire, une faiblesse moteur, des lacunes dans le langage ou la communication) peuvent se produire jusqu'à 6 mois après l'arrêt du traitement ; les patients et leurs partenaires et soignants doivent signaler toute modification suspecte du statut neurologiques durant cette période.

La carte du patient prévoit un espace où inscrire les coordonnées des personnes à contacter en cas d'inquiétude. Le médecin doit remplir cet espace avant de remettre la carte au patient.

Les cartes de mises en garde (voir Appendice 1) constituent une partie du matériel destiné aux médecins. Des cartes supplémentaires peuvent être commandées via belgium.pharmacovigilance@sandoz.com.

3.3. Formulaires de traitement

Les formulaires de traitement (voir Appendice 2) constituent une partie du matériel destiné aux médecins. Des formulaires supplémentaires peuvent être commandés via belgium.pharmacovigilance@sandoz.com.

Le RCP et PL peuvent être consultés sur site www.afmps.be, rubrique « Chercher des informations sur un médicament autorisé ».

4. NOTIFICATION DES EFFETS INDÉSIRABLES

Déclaration des effets indésirables (y compris les cas de LEMP) lors de l'utilisation de Tyruko

Les professionnels de la santé sont invités à notifier les effets indésirables ainsi que les éventuelles erreurs médicamenteuses liés à l'utilisation de Tyruko à la division Vigilance de l'AFMPS. La notification peut se faire de préférence en ligne via www.notifieruneffetindesirable.be, sinon à l'aide de la « fiche de notification en version papier » disponible sur demande à l'AFMPS ou imprimable à partir du site internet de l'AFMPS, www.afmps.be. La « fiche de notification en version papier » remplie peut être envoyée par la poste à l'adresse AFMPS – Division Vigilance – Avenue Galilée 5/03 – 1210 Bruxelles, par fax au numéro 02/528.40.01, ou encore par email à adr@afmps.be. Les effets indésirables liés à l'utilisation du Tyruko peuvent également être notifiés au service de Pharmacovigilance de Sandoz nv/sa par e-mail à adverse.event.belgium@sandoz.com.

5. LISTE DES ABRÉVIATIONS

ADC	Apparent Diffusion Coefficient (coefficient de diffusion apparent)
ADN	Acide désoxyribonucléique
AFMPS	Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé
FLAIR	Fluid Attenuated Inversion Recovery (inversion récupération avec annulation du signal de l'eau)
IC	Intervalle de confiance
IRIS	Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome (syndrome inflammatoire de reconstitution immune)
IS	Immunosuppresseurs
IRM	Imagerie par résonance magnétique
LCR	Liquide céphalo-rachidien
LEMP	Leucoencéphalopathie multifocale progressive
NCG	Neuronopathie des cellules granulaires
PCR	Polymerase Chain Reaction (amplification en chaîne par polymérase)
PL	Ponction lombaire
PLEX	Échange plasmatique
RCP	Résumé des caractéristiques du produit (notice scientifique)
RMA	Risk minimization activities (activités de minimisation des risques)
SIDA	Syndrome de l'immunodéficience acquise
SNC	Système nerveux central
SOP	Procédure standard
Virus JC	Virus de John Cunningham
VJC	Virus de John Cunningham

6. REFERENCES

- Agnihotri SP, Dang X, Carter JL, et al. JCV GCN in a natalizumab-treated MS patient is associated with mutations of the VPI capsid gene. *Neurology*. 2014;83(8):727-32.
- Antoniol C, Jilek S, Schluep M, et al. Impairment of JCV-specific T-cell response by corticotherapy: effect on PML-IRIS management? *Neurology*. 2012;79(23):2258-64. Epub 2012/11/21.
- Berger JR. The clinical features of PML. *Cleve Clin J Med*. 2011 Nov;78 Suppl 2:S8-12. doi: 10.3949/ccjm.78.s2.03.
- Berger JR, Aksamit AJ, Clifford DB, et al. PML diagnostic criteria: consensus statement from the AAN Neuroinfectious Disease Section. *Neurology*. 2013;80(15):1430-8.
- Bozic C, Subramanyam M, Richman S, et al. Anti-JC virus (JCV) antibody prevalence in the JCV Epidemiology in MS (JEMS) trial. *Eur J Neurol*. 2014;21(2):299-304. Epub 2013/11/30.
- Calabrese LH, Molloy E, Berger J. Sorting out the risks in progressive multifocal leukoencephalopathy. *Nat Rev Rheumatol*. 2015 Feb;11(2):119-23. doi: 10.1038/nrrheum.2014.167. Epub 2014 Oct 14. PMID: 25314016.
- Carruthers RL, Berger J. Progressive multifocal leukoencephalopathy and JC Virus-related disease in modern neurology practice. *Mult Scler Relat Disord*. 2014;3(4):419-30. Epub 2014/02/08.
- Clifford DB. Progressive multifocal leukoencephalopathy therapy. *J Neurovirol*. 2015;21(6):632-6. Epub 2014/09/17.
- Clifford DB, DeLuca A, Simpson DM, et al. Natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy in patients with multiple sclerosis: lessons from 28 cases. *Lancet Neurol*. 2010;9(4):438-446.
- Cortese I, Muranski P, Enose-Akahata Y, Ha SK, Smith B, Monaco M, Ryschkewitsch C, Major EO, Ohayon J, Schindler MK, Beck E, Reoma LB, Jacobson S, Reich DS, Nath A. Pembrolizumab Treatment for Progressive Multifocal Leukoencephalopathy. *N Engl J Med*. 2019 Apr 25;380(17):1597-1605
- Correia I, Jesus-Ribeiro J, Batista S, Martins AI, Nunes C, Macário MC, Cunha L, Sousa L. Anti-JCV antibody serostatus and longitudinal evaluation in a Portuguese Multiple Sclerosis population. *J Clin Neurosci*. 2017 Nov;45:257-260.
- Dong-Si T, Gheuens S, Gangadharan A, et al. Predictors of survival and functional outcomes in natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy. *J Neurovirol*. 2015;21(6):637-44. Epub 2015/03/14.
- Dong-Si T, Richman S, Wattjes MP, et al. Outcome and survival of asymptomatic PML in natalizumab-treated MS patients. *Ann Clin Transl Neurol*. 2014;1(10):755-64. Epub 2014/10/09.
- Dwyer CM, Jokubaitis VG, Stankovich J, Baker J, Haartsen J, Butzkueven H, Cartwright A, Shuey N, Fragoso YD, Rath L, Skibina O, Fryer K, Butler E, Coleman J, MacIntyre J, Macdonell R, van der Walt A. High rates of JCV seroconversion in a large international cohort of natalizumab-treated patients. *Ther Adv Neurol Disord*. 2021 Apr 16;14:1756286421998915.
- Elston JW, Thaker H. Immune reconstitution inflammatory syndrome. *Int J STD AIDS*. 2009;20(4):221-4.
- Foley JF, Defer G, Ryerson LZ, Cohen JA, Arnold DL, Butzkueven H, Cutter G, Giovannoni G, Killestein J, Wiendl H, Smirnakis K, Xiao S, Kong G, Kuhelj R, Campbell N; NOVA study investigators. Comparison of switching to 6-week dosing of natalizumab versus continuing with 4-week dosing in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis (NOVA): a randomised, controlled, open-label, phase 3b trial. *Lancet Neurol*. 2022 Jul;21(7):608-619
- Frohman EM, Monaco MC, Remington G, Ryschkewitsch C, Jensen PN, Johnson K, Perkins M, Liebner J, Greenberg B, Monson N, Frohman TC, Douek D, Major EO. JC virus in CD34+ and CD19+ cells in patients with multiple sclerosis treated with natalizumab. *JAMA Neurol*. 2014 May;71(5):596-602
- Gheuens S, Smith DR, Wang X, Alsop DC, Lenkinski RE, Korálnik IJ. Simultaneous PML-IRIS after discontinuation of natalizumab in a patient with MS. *Neurology*. 2012 May 1;78(18):1390-3. doi: 10.1212/WNL.0b013e318253d61e. Epub 2012 Apr 18. PMID: 22517104; PMCID: PMC334578
- Hellwig K, Gold R. Progressive multifocal leukoencephalopathy and natalizumab. *J Neurol*. 2011 Nov;258(11):1920-8. doi: 10.1007/s00415-011-6116-8. Epub 2011 Jun 7
- Ho PR, Koendgen H, Campbell N, et al. Risk of natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy in patients with multiple sclerosis: a retrospective analysis of data from four clinical studies. *Lancet Neurol*. 2017 Epub 2017/09/29
- Kappos L, Bates D, Edan G, et al. Natalizumab treatment for multiple sclerosis: updated recommendations for patient selection and monitoring. *Lancet Neurol*. 2011;10(8):745-58.
- Kappos L, McGuigan C, Derfuss T, et al. Determinants of clinical outcomes for patients with natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy, Presented at European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis - 35th Congress (2019); Stockholm, Sweden
- Paz SPC, Branco L, Pereira MAC, Spessotto C, Fragoso YD. Systematic review of the published data on the worldwide prevalence of John Cunningham virus in patients with multiple sclerosis and neuromyelitis optica. *Epidemiol Health*. 2018 Jan 5;40:e2018001. doi: 10.4178/epih.e2018001.

Prosperini L, de Rossi N, Scarpazza C, et al. Natalizumab-Related Progressive Multifocal Leukoencephalopathy in Multiple Sclerosis: Findings from an Italian Independent Registry. *PLoS One*. 2016;11(12):e0168376. Epub 2016/12/20.

Ryerson LZ, Foley J, Chang I, Kister I, Cutter G, Metzger RR, Goldberg JD, Li X, Riddle E, Smirnakis K, Kasliwal R, Ren Z, Hotermans C, Ho PR, Campbell N. Risk of natalizumab-associated PML in patients with MS is reduced with extended interval dosing. *Neurology*. 2019 Oct 8;93(15):e1452-e1462.

Scarpazza C, Prosperini L, De Rossi N, et al. To do or not to do? plasma exchange and timing of steroid administration in progressive multifocal leukoencephalopathy. *Ann Neurol*. 2017a;82(5):697-705. Epub 2017/10/31.

Scarpazza C, Prosperini L, Mancinelli CR, et al. Is maraviroc useful in multiple sclerosis patients with natalizumab-related progressive multifocal leukoencephalopathy? *J Neurol Sci*. 2017b;378:233-237. Epub 2017/05/12.

Scarpazza C, Signori A, Cosottini M, et al. Should frequent MRI monitoring be performed in natalizumab-treated MS patients? A contribution to a recent debate. *Mult Scler*. 2019;1352458519854162. Epub 2019/05/30.

Schipping S, Kempf C, Büchele F, et al. JC virus granule cell neuronopathy and GCN-IRIS under natalizumab treatment. *Ann Neurol*. 2013;74(4):622-6. Epub 2013/09/16.

Tan CS, Koralnik JJ. Progressive multifocal leukoencephalopathy and other disorders caused by JC virus: clinical features and pathogenesis. *Lancet Neurol*. 2010 Apr;9(4):425-37

TYRUKO Package Leaflet available at www.famhp.be

TYRUKO SmPC available at www.famhp.be

Vermersch P, Kappos L, Gold R, Foley JF, Olsson T, Cadavid D, Bozic C, Richman S. Clinical outcomes of natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy. *Neurology*. 2011 May 17;76(20):1697-704.

Vivekanandan G, Abubacker AP, Myneni R, Chawla HV, Iqbal A, Grewal A, Ndakotsu A, Khan S. Risk of Progressive Multifocal Leukoencephalopathy in Multiple Sclerosis Patient Treated With Natalizumab: A Systematic Review. *Cureus*. 2021 Apr 30;13(4):e14764. doi: 10.7759/cureus.14764.

Wattjes MP, Barkhof F. Diagnosis of natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy using MRI. *Curr Opin Neurol*. 2014;27(3):260-70.

Wattjes MP, Rovira À, Miller D, et al. Evidence-based guidelines: MAGNIMS consensus guidelines on the use of MRI in multiple sclerosis—establishing disease prognosis and monitoring patients. *Nat Rev Neurol*. 2015;11(10):597-606. Epub 2015/09/15.

Wattjes MP, Ciccarelli O, Reich DS, Banwell B, de Stefano N, Enzinger C, Fazekas F, Filippi M, Frederiksen J, Gasperini C, Hachohen Y, Kappos L, Li DKB, Mankad K, Montalban X, Newsome SD, Oh J, Palace J, Rocca MA, Sastre-Garriga J, Tintoré M, Traboulsee A, Vrenken H, Yousry T, Barkhof F, Rovira À; Magnetic Resonance Imaging in Multiple Sclerosis study group; Consortium of Multiple Sclerosis Centres; North American Imaging in Multiple Sclerosis Cooperative MRI guidelines working group. 2021 MAGNIMS-CMSC-NAIMS consensus recommendations on the use of MRI in patients with multiple sclerosis. *Lancet Neurol*. 2021 Aug;20(8):653-670. doi: 10.1016/S1474-4422(21)00095-8. Epub 2021 Jun 14.

Wijburg MT, Kleerekoper I, Lissenberg-Witte BI, et al. 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*. 2018;75(7):827-833.

Williamson EML, Berger JR. Diagnosis and Treatment of Progressive Multifocal Leukoencephalopathy Associated with Multiple Sclerosis Therapies. *Neurotherapeutics*. 2017;14(4):961-973.

Wollebo HS, White MK, Gordon J, et al. Persistence and pathogenesis of the neurotropic polyomavirus JC. *Ann Neurol*. 2015;77(4):560-70. Epub 2015/03/

Yamout BI, Sahraian MA, Ayoubi NE, et al. Efficacy and safety of natalizumab extended interval dosing. *Mult Scler Relat Disord*. 2018;24:113-116. Epub 2018/07/05.

Yousry TA, Pelletier D, Cadavid D, et al. Magnetic resonance imaging pattern in natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy. *Ann Neurol*. 2012;72(5):779-87.

7. ANNEXES

APPENDICE 1. CARTE DE MISES EN GARDE DESTINÉE AUX PATIENTS

APPENDICE 2. FORMULAIRE D'INSTAURATION DU TRAITEMENT, FORMULAIRE DE POURSUITE DU TRAITEMENT, FORMULAIRE D'ARRÊT DU TRAITEMENT