



HAL
open science

Pharmacovigilance post-commercialisation et médicaments sous surveillance renforcée : exemple du TYSABRI® (Natalizumab) dans le traitement de la sclérose en plaque

Gladys Becuwe

► **To cite this version:**

Gladys Becuwe. Pharmacovigilance post-commercialisation et médicaments sous surveillance renforcée : exemple du TYSABRI® (Natalizumab) dans le traitement de la sclérose en plaque. Sciences pharmaceutiques. 2019. dumas-02412962

HAL Id: dumas-02412962

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02412962>

Submitted on 16 Dec 2019

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

THESE

PRESENTEE ET PUBLIQUEMENT SOUTENUE DEVANT LA FACULTE DE
PHARMACIE DE MARSEILLE

Le 06 décembre 2019

PAR

Mlle Gwladys Céline Dorothée BECUWE

Né(e) le 6 avril 1991 à Tourcoing

EN VUE D'OBTENIR

LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

TITRE :

Pharmacovigilance post-commercialisation et médicaments sous
surveillance renforcée : exemple du TYSABRI® (Natalizumab) dans le
traitement de la sclérose en plaque.

JURY :

Président : Docteur Evelyne OLLIVIER

Membres :

Docteur Véronique ANDRIEU

Docteur Armelle CONTE



27 Boulevard Jean Moulin – 13385 MARSEILLE Cedex 05
Tel. : 04 91 83 55 00 – Fax : 04 91 80 26 12

ADMINISTRATION :

<i>Doyen :</i>	Mme Françoise DIGNAT-GEORGE
<i>Vice-Doyens :</i>	M. Jean-Paul BORG, M. François DEVRED, M. Pascal RATHELOT
<i>Chargés de Mission :</i>	Mme Pascale BARBIER, M. David BERGE-LEFRANC, Mme Manon CARRE, Mme Caroline DUCROS, Mme Frédérique GRIMALDI
<i>Conseiller du Doyen :</i>	M. Patrice VANELLE
<i>Doyens honoraires :</i>	M. Jacques REYNAUD, M. Pierre TIMON-DAVID, M. Patrice VANELLE
<i>Professeurs émérites :</i>	M. José SAMPOL, M. Athanassios ILIADIS, M. Jean-Pierre REYNIER, M. Henri PORTUGAL
<i>Professeurs honoraires :</i>	M. Guy BALANSARD, M. Yves BARRA, Mme Claudette BRIAND, M. Jacques CATALIN, Mme Andrée CREMIEUX, M. Aimé CREVAT, M. Bernard CRISTAU, M. Gérard DUMENIL, M. Alain DURAND, Mme Danielle GARÇON, M. Maurice JALFRE, M. Joseph JOACHIM, M. Maurice LANZA, M. José MALDONADO, M. Patrick REGLI, M. Jean-Claude SARI
<i>Chef des Services Administratifs :</i>	Mme Florence GAUREL
<i>Chef de Cabinet :</i>	Mme Aurélie BELENGUER
<i>Responsable de la Scolarité :</i>	Mme Nathalie BESNARD

DEPARTEMENT BIO-INGENIERIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Philippe PICCERELLE

PROFESSEURS

BIOPHYSIQUE	M. Vincent PEYROT M. Hervé KOVACIC
GENIE GENETIQUE ET BIOINGENIERIE	M. Christophe DUBOIS
PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE, BIOPHARMACIE ET COSMETIQUE	M. Philippe PICCERELLE

MAITRES DE CONFERENCES

BIOPHYSIQUE	M. Robert GILLI Mme Odile RIMET-GASPARINI Mme Pascale BARBIER M. François DEVRED Mme Manon CARRE M. Gilles BREUZARD Mme Alessandra PAGANO
GENIE GENETIQUE ET BIOTECHNOLOGIE	M. Eric SEREE-PACHA Mme Véronique REY-BOURGAREL
PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE, BIOPHARMACIE ET COSMETOLOGIE	M. Pascal PRINDERRE M. Emmanuel CAUTURE Mme Véronique ANDRIEU Mme Marie-Pierre SAVELLI
NUTRITION ET DIETETIQUE	M. Léopold TCHIAKPE

A.H.U.

THERAPIE CELLULAIRE	M. Jérémy MAGALON
---------------------	-------------------

ENSEIGNANTS CONTRACTUELS

ANGLAIS	Mme Angélique GOODWIN
---------	-----------------------

DEPARTEMENT BIOLOGIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Philippe CHARPIOT

PROFESSEURS

BIOCHIMIE FONDAMENTALE, MOLECULAIRE ET CLINIQUE	M. Philippe CHARPIOT
BIOLOGIE CELLULAIRE	M. Jean-Paul BORG
HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE	Mme Françoise DIGNAT-GEORGE Mme Laurence CAMOIN-JAU Mme Florence SABATIER-MALATERRE Mme Nathalie BARDIN
MICROBIOLOGIE	M. Jean-Marc ROLAIN M. Philippe COLSON
PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET ZOOLOGIE	Mme Nadine AZAS-KREDER

MAITRES DE CONFERENCES

BIOCHIMIE FONDAMENTALE, MOLECULAIRE ET CLINIQUE	Mme Dominique JOURDHEUIL-RAHMANI M. Thierry AUGIER M. Edouard LAMY Mme Alexandrine BERTAUD Mme Claire CERINI Mme Edwige TELLIER M. Stéphane POITEVIN
HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE	Mme Aurélie LEROYER M. Romaric LACROIX Mme Sylvie COINTE
MICROBIOLOGIE	Mme Michèle LAGET M. Michel DE MEO Mme Anne DAVIN-REGLI Mme Véronique ROUX M. Fadi BITTAR Mme Isabelle PAGNIER Mme Sophie EDOUARD M. Seydina Mouhamadou DIENE
PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET ZOOLOGIE	Mme Carole DI GIORGIO M. Aurélien DUMETRE Mme Magali CASANOVA Mme Anita COHEN
BIOLOGIE CELLULAIRE	Mme Anne-Catherine LOUHMEAU

A.H.U.

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE	M. Maxime LOYENS
----------------------------	------------------

DEPARTEMENT CHIMIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Patrice VANELLE

PROFESSEURS

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	Mme Catherine BADENS
CHIMIE PHYSIQUE - PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. Philippe GALLICE
CHIMIE MINERALE ET STRUCTURALE - CHIMIE THERAPEUTIQUE	M. Pascal RATHELOT M. Maxime CROZET
CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE	M. Patrice VANELLE M. Thierry TERME
PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOLOGIE, HOMEOPATHIE	Mme Evelyne OLLIVIER

MAITRES DE CONFERENCES

BOTANIQUE ET CRYPTOLOGIE, BIOLOGIE CELLULAIRE	Mme Anne FAVEL Mme Joëlle MOULIN-TRAFFORT
CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	Mme Catherine DEFOORT M. Alain NICOLAY Mme Estelle WOLFF Mme Elise LOMBARD Mme Camille DESGROUAS
CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. David BERGE-LEFRANC M. Pierre REBOUILLON
CHIMIE THERAPEUTIQUE	Mme Sandrine FRANCO-ALIBERT Mme Caroline DUCROS M. Marc MONTANA Mme Manon ROCHE
CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE HYDROLOGIE	M. Armand GELLIS M. Christophe CURTI Mme Julie BROGGI M. Nicolas PRIMAS M. Cédric SPITZ M. Sébastien REDON
PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOLOGIE, HOMEOPATHIE	M. Riad ELIAS Mme Valérie MAHIOU-LEDDET Mme Sok Siya BUN Mme Béatrice BAGHDIKIAN

MAITRES DE CONFERENCE ASSOCIES A TEMPS PARTIEL (M.A.S.T.)

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	Mme Anne-Marie PENET-LOREC
CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. Cyril PUJOL
DROIT ET ECONOMIE DE LA PHARMACIE	M. Marc LAMBERT
GESTION PHARMACEUTIQUE, PHARMACOECONOMIE ET ETHIQUE PHARMACEUTIQUE OFFICINALE, DROIT ET COMMUNICATION PHARMACEUTIQUES A L'OFFICINE ET GESTION DE LA PHARMAFAC	Mme Félicia FERRERA

A.H.U.

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	M. Mathieu CERINO
--	-------------------

ATER

CHIMIE ANALYTIQUE	M. Charles DESMARCHELIER
CHIMIE THERAPEUTIQUE	Mme Fanny MATHIAS

DEPARTEMENT MEDICAMENT ET SECURITE SANITAIRE

Responsable : Professeur Benjamin GUILLET

PROFESSEURS

PHARMACIE CLINIQUE	Mme Diane BRAGUER M. Stéphane HONORÉ
PHARMACODYNAMIE	M. Benjamin GUILLET
TOXICOLOGIE GENERALE	M. Bruno LACARELLE
TOXICOLOGIE DE L'ENVIRONNEMENT	Mme Frédérique GRIMALDI

MAITRES DE CONFERENCES

PHARMACODYNAMIE	M. Guillaume HACHE Mme Ahlem BOUHLEL M. Philippe GARRIGUE
PHYSIOLOGIE	Mme Sylviane LORTET Mme Emmanuelle MANOS-SAMPOL
TOXICOCINETIQUE ET PHARMACOCINETIQUE	M. Joseph CICCOLINI Mme Raphaëlle FANCIULLINO Mme Florence GATTACECCA
TOXICOLOGIE GENERALE ET PHARMACIE CLINIQUE	M. Pierre-Henri VILLARD Mme Caroline SOLAS-CHESNEAU Mme Marie-Anne ESTEVE

A.H.U.

PHARMACIE CLINIQUE	M. Florian CORREARD
PHARMACOCINETIQUE	Mme Nadège NEANT

CHARGES D'ENSEIGNEMENT A LA FACULTE

Mme Valérie AMIRAT-COMBRALIER, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Pierre BERTAULT-PERES, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Marie-Hélène BERTOCCHIO, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Martine BUES-CHARBIT, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Nicolas COSTE, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Sophie GENSOLLEN, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Sylvain GONNET, Pharmacien titulaire

Mme Florence LEANDRO, Pharmacien adjoint

M. Stéphane PICHON, Pharmacien titulaire

M. Patrick REGGIO, Pharmacien conseil, DRSM de l'Assurance Maladie

Mme Clémence TABELLE, Pharmacien-Praticien attaché

Mme TONNEAU-PFUG, Pharmacien adjoint

M. Badr Eddine TEHHANI, Pharmacien – Praticien hospitalier

M. Joël VELLOZZI, Expert-Comptable

Mise à jour le 22 février 2018

« L'Université n'entend donner aucune approbation, ni improbation aux opinions émises dans les thèses. Ces opinions doivent être considérées comme propres à leurs auteurs. »

Remerciements

A Madame le Docteur Evelyne Ollivier, vous me faites l'honneur de présider mon jury de thèse et je vous en remercie chaleureusement.

A Madame le Docteur Véronique Andrieu, je vous remercie sincèrement d'avoir accepté la Direction de ma thèse, de m'avoir encadré et aidé tout au long de ce travail. Je tiens aussi à vous remercier pour la qualité des enseignements que vous avez dispensé tout au long de mon parcours universitaire.

A Madame le Docteur Armelle Conte, je te remercie d'avoir accepté de faire partie des membres de mon jury. J'ai eu la chance d'apprendre la pharmacovigilance à tes côtés et tu continues d'être une personne de référence pour moi.

A Madame Nathalie Dahuron, qui, chaque jour, me transmet avec bienveillance ses connaissances en pharmacovigilance.

A Madame le Docteur Emilie Panicucci, pour sa relecture et ses conseils de neurologue.

A Maxime, pour ta patience et ton écoute. Merci d'être présent chaque jour.

A Salomé, pour m'avoir encouragé durant toutes (sans exception) ces années d'études. Tu m'as donné une force incroyable.

A Janna, mon binôme, sans qui toutes ces années d'étude n'auraient pas été aussi sympathiques.

A ma famille et mes amis, pour le soutien et les bons moments passés ensemble.

Table des matières

Liste des abréviations	13
Introduction	16
I. Pharmacovigilance : définition, organisation et outils	20
A) Définition	20
B) Historique et organisation	23
1) La pharmacovigilance française	23
2) La pharmacovigilance européenne	30
3) La pharmacovigilance internationale	35
C) Outils et méthodes de la Pharmacovigilance post-commercialisation	37
1) La notification spontanée	37
2) Les rapports périodiques de sécurité (PSUR/PBRER) et la détection de signal	43
3) Le Plan de gestion des risques et les mesures additionnelles de minimisation du risque.....	47
4) Les études de sécurité post-autorisation	49
5) Les enquêtes ou suivis nationaux	50
6) Les procédures européennes d'arbitrage	51
7) La surveillance renforcée	53
II. La sclérose en plaque.....	56
A) Définition et physiopathologie	56
B) Symptômes	62
C) Formes et évolution	64
D) Epidémiologie et étiologie.....	66
E) Diagnostic.....	67
F) Les traitements	70
III. TYSABRI® Natalizumab	73
A) Mécanisme d'action	73
B) Données d'efficacité.....	75
C) Indications et conditions d'utilisation	77
D) Précautions d'emploi, mises en gardes et contre-indications	79
E) Données de tolérance et effets indésirables.....	84
IV. Evolution des données pharmacovigilance après commercialisation de TYSABRI®.....	89
A) Plans de gestion des risques Européen et Français, mesures de minimisations du risque.....	90
1) Le PGR Européen.....	90
2) Le PGR Français	91

3)	Le suivi national français.....	94
4)	Etudes générales sur la sécurité d'emploi en conditions réelles d'utilisation : études TYSDEMUS, TOP et TYGRIS.....	98
B)	La surveillance renforcée	103
1)	LEMP (leucoencéphalopathie multifocale progressive).....	103
2)	Atteintes hépatiques	116
3)	Hypersensibilité et immunogénicité.....	118
4)	Risque de cancer, notamment de lymphome	122
5)	Grossesses exposées	125
	Conclusion.....	131
	Bibliographie.....	133
	Annexes.....	144

Liste des abréviations

Ac	Anticorps
AFSSAPS	Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
ANSM	Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de santé
ASMR	Amélioration du Service Médical Rendu
ATU	Autorisation Temporaire d'Utilisation
BDD	Base de données
BHE	Barrière Hémato-Encéphalique
BNPV	Base Nationale de Pharmacovigilance
BOC	Bandes Oligoclonales
BPPV	Bonnes Pratiques de Pharmacovigilance Françaises
CE	Commission Européenne
CHMP	Comité des médicaments à usage humain / Committee for Medicines Products for Human Use
CIOMS	Conseil des organisations internationales des sciences médicales / Council for International Organizations of Medical Sciences
CMDh	Groupe de coordination des procédures de reconnaissance mutuelle et décentralisées / Coordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures - Human
CRPV	Centre Régional de Pharmacovigilance
CSP	Code de la Santé Publique
CT	Commission de la Transparence
CTD	Common Technical Document
DIS	Dissémination Spatiale
DIT	Dissémination Temporelle
DLP	Data Lock Point
DR	Document de Référence
DCT	Data Collection Tool
EBV	Epstein-Barr Virus
EDMUS	European Database for Multiple Sclerosis
EDSS	Expanded Disability Status Scale
EI	Effet indésirable
EMA	Agence Européenne du Médicament / European Medicines Agency
eRMR	Rapport électronique de surveillance des réactions / electronic Reaction Monitoring Report
EV	EudraVigilance
EVDAS	Eudravigilance Data Analysis System
EWEB	Eudravigilance WEB reporting application
FDA	Food and Drug Administration
GVP	Good Pharmacovigilance Practice

HAS	Haute Autorité de Santé
HS	Hypersensibilité
IBD	International Birth Date
ICH	Conseil international pour l'harmonisation des exigences techniques pour les produits pharmaceutiques à usage humain / International Conference of Harmonisation
ICSR	Observation individuelle d'effet indésirable / Individual Case Safety Report
IH	Insuffisance Hépatique
IME	Important Medical Event
INF-β	Interféron bêta
IR	Insuffisance Rénale
IRIS	Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome / Syndrome inflammatoire de reconstitution immunitaire
IRM	Imagerie par Résonance Magnétique
JC	John Cunningham
JCV	John Cunningham Virus
LCR	Liquide Céphalo-Rachidien
LEMP / PML	Leucoencéphalopathie multifocale progressive / Progressive multifocal leukoencephalopathy
MARR	Mesures additionnelles de réduction du risque
MedDRA	Dictionnaire Médical des Affaires Réglementaires / Medical Dictionary for Regulatory Activities
MSSO	Maintenance and Support Services Organisation
NCG	Neuropathie des cellules granulaires
NRA	Nécrose rétinienne aiguë
NTZ	Natalizumab
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
PASS	Etude de sécurité post-autorisation / Post-autorisation Safety Study
PBRER	Rapport périodique d'évaluation de la balance bénéfice-risque / Periodic Benefit-Risk Evaluation Report
PCR	Polymerase Chain Reaction
PGR	Plan de Gestion de Risque
PP	Primaire Progressive
PR	Pharmacien Responsable
PRAC	Pharmacovigilance Risk Assessment Committee
PSMF	Dossier permanent du système de pharmacovigilance / Pharmacovigilance System Master File
PSUR	Rapport périodique actualisé de sécurité / Periodic Safety Update Report
PV	PharmacoVigilance
QPPV	Qualified Person for PharmacoVigilance / Personne qualifiée en Pharmacovigilance
RCP	Résumé des Caractéristiques du Produit
RR	Rémittente-Récurrente
RSI	Reference Safety Information

RTU	Recommandation Temporaire d'Utilisation
RPV	Responsable Pharmacovigilance
SCI	Syndrome Clinique Isolé
SEP	Sclérose en plaques
SMR	Service Médical Rendu
SNC	Système Nerveux Central
SNP	Système Nerveux Périphérique
SP	Secondairement Progressive
STRATA	Safety of TYSABRI® Re-Dosing and Treatment
SUSAR	Effet indésirable grave inattendu suspecté / Suspected Unexpected Serious Adverse Event
TOP	TYSABRI® Observational Program
TYGRIS	TYSABRI® Global Observational Program in Safety
UE	Union Européenne
UMC	Uppsala Monitoring Centre
URD	Union Reference Dates
VZV	Varicelle-Zoster Virus

Introduction

Le développement d'un nouveau médicament est un processus long et contrôlé, composé d'études pharmaceutiques et d'essais cliniques, destiné à valider l'efficacité et à établir le profil de sécurité du produit. Les études pharmaceutiques, ou pré-cliniques, sont composées d'études de toxicologie avec notamment des tests pour déterminer si la molécule entraîne des effets sur les fonctions de reproduction (reprotoxicité) ou des modifications du matériel génétique (génotoxicité), ou encore si elle possède un éventuel mécanisme cancérigène. Seront aussi étudiées la pharmacodynamie, effet du produit sur l'organisme, et la pharmacocinétique, devenir de la molécule dans l'organisme. Les études pré-cliniques se font in vitro (via des cultures cellulaires) et in vivo chez les animaux (souris, lapin). [1] Les essais cliniques sont constitués de quatre phases qui se déroulent toutes chez l'homme :

- La phase I correspond à l'évaluation de la molécule pour la première fois chez l'homme. Le produit est administré à un petit groupe de volontaires, le plus souvent sains mais, selon la molécule étudiée, l'administration se fera chez un groupe de patients malades (notamment en oncologie). Durant cette phase, des doses de posologie croissante seront administrées pour vérifier la tolérance déjà établie lors des études pré-cliniques, confirmer la pharmacocinétique et rechercher les effets indésirables.
- La phase II correspond à la vérification de l'activité thérapeutique de la molécule et à la détermination de la relation dose-effet chez un petit groupe de volontaires malades.
- La phase III se déroule sur un grand nombre de patients et permet d'évaluer l'intérêt thérapeutique du médicament et d'établir son rapport bénéfice/risque. Ainsi, durant cette phase, on compare la nouvelle molécule soit à un médicament préexistant, de référence, soit à une molécule inactive, dite placebo. C'est à la suite de la réalisation de la phase III qu'une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) peut être délivrée pour le nouveau médicament.
- La phase IV a lieu après la mise sur le marché du médicament, c'est la phase de pharmacovigilance post-commercialisation. Elle consiste à suivre l'utilisation du produit en situation réelle, assurer la surveillance de la sécurité d'emploi et permettre de détecter les effets indésirables non identifiés au cours des phases précédentes. [2]

L'activité de pharmacovigilance post-commercialisation est une activité constamment revue et renforcée notamment à la suite de crises sanitaires. En effet, c'est, par exemple, le scandale de la thalidomide qui entraîne la mise en place par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) de méthodes et moyens permettant l'identification et la surveillance des effets indésirables. La thalidomide, utilisée comme hypnotique mais surtout comme anti-nauséeux chez la femme enceinte, est commercialisée à partir de 1956 et est disponible sans prescription. Dès 1960, des médecins remontent au laboratoire des effets secondaires tels que des lésions nerveuses. Puis, en 1961, les premières suspicions de risque tératogène apparaissent avec des malformations des membres à type de phocomélie (atrophie des membres) ou de polydactylie (présence d'un nombre supérieur de doigts ou d'orteils), mais aussi des malformations du tube digestif, des pertes visuelles ou auditives. Cependant, le retrait du médicament sur le marché est tardif, six semaines plus tard, et avec des délais différents selon le pays, menant par endroit à une disponibilité jusqu'en 1963. A la suite de cette affaire, l'OMS demande la mise en place de système nationale de pharmacovigilance et la mise en commun des informations recueillies au sein de chaque pays. [3][4]

Depuis, l'activité de pharmacovigilance ne cesse d'évoluer. Cette évolution comporte quelques points-clés comme l'obligation faite aux entreprises du médicament d'établir un service de pharmacovigilance sous la responsabilité d'un médecin ou d'un pharmacien ; la mise en place, depuis 2005, d'un Plan de Gestion de Risque (PGR ; ensemble de dispositions permettant de minimiser les risques, connus ou potentiels, liés à l'utilisation du médicament) associé à tout nouveau médicament autorisé ; l'instauration en 2011 d'une obligation, destinée à tout titulaire d'AMM, de mener des études post-AMM de sécurité ou d'efficacité afin de contribuer à une meilleure connaissance du médicament. Enfin, la publication d'une liste européenne de médicaments placés sous « surveillance renforcée » est l'un des derniers points-clés marquant de l'évolution de ce système de pharmacovigilance. Cette liste a été mise en place depuis le 25 avril 2013 dans le cadre des nouvelles dispositions communautaires relatives à la sécurité des médicaments entrées en vigueur en 2012. [5] Les médicaments concernés par cette liste sont ceux qui nécessitent une surveillance particulière soit au vue de la nouveauté de la substance active ou de la classe pharmaceutique (dont les médicaments biologiques), entraînant alors un moindre recul et un manque d'informations disponibles ; soit suite à une autorisation conditionnelle du médicament (dans l'attente de l'obtention de données complémentaires du laboratoire) ou suite à une autorisation du médicament sous conditions exceptionnelles (lorsque le laboratoire n'a pas pu fournir un ensemble complet de

données); soit en raison de risques identifiés nécessitant des études post-autorisations, comme un manque de données sur une utilisation à long terme ou l'identification d'un effet indésirable rare pendant les essais cliniques ; soit, pour finir, sur décision du Comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance (PRAC) de l'Agence européenne. La surveillance renforcée permet aux patients d'accéder à de nouveaux médicaments possédant un suivi du profil de sécurité plus étroit, et elle est particulièrement adaptée aux produits traitant des pathologies invalidantes pour lesquelles il existe peu de traitements disponibles.

[6]

La sclérose en plaque (SEP) est une maladie qui touche le système nerveux central et évolue par poussées pouvant laisser des séquelles de type troubles de la marche, des sphincters ou de la sensibilité. Elle est la première cause de handicap d'origine non traumatique chez l'adulte jeune. Il existe plusieurs formes de SEP qui selon leur sévérité seront traitées par différentes classes pharmaco-thérapeutiques de molécules : les immunomodulateurs ou les immunosuppresseurs. Le médicament TYSABRI® est indiqué pour traiter la forme rémittente-récurrente de la sclérose en plaque et est utilisé soit en seconde intention après échec d'un traitement par immunomodulateur, soit en première intention dans les formes sévères et agressives de SEP. La substance active contenue dans TYSABRI® est le natalizumab qui est un anticorps monoclonal. Sa nature lui donne le statut de médicament biologique. [7] Il est placé, depuis sa commercialisation, sous surveillance renforcée en raison de son statut de médicament biologique, de la nouveauté de la substance active qu'il contient et de plusieurs risques identifiés au cours des études pré-cliniques et des essais cliniques. Comment la surveillance renforcée augmente-t-elle les informations disponibles sur la sécurité d'un nouveau médicament et sur les risques identifiés ? Comment sont diffusées les informations nouvellement mises en évidence ?

L'objectif de ce mémoire est de rassembler les données issues de la pharmacovigilance post-commercialisation de TYSABRI®, médicament sous surveillance renforcée, et de décrire les mesures prises en fonction des nouvelles informations disponibles ainsi que leurs moyens de diffusion. Dans un premier temps, la pharmacovigilance et les outils disponibles à son activité seront définis. Puis, la sclérose en plaques et le médicament TYSABRI® seront décrits. Pour finir, les outils mis en place dans le cadre de la surveillance renforcée de TYSABRI® seront développés. Tout d'abord de façon générale, avec la description du plan de gestion de risque, des différentes études post-autorisation et du suivi national associés à la commercialisation de

TYSABRI®. Ensuite, seront détaillés les motifs de surveillance renforcée, composés de risques identifiés au cours des essais cliniques et d'informations manquantes, et l'évolution des connaissances scientifiques et mesures de sécurité associées à ces motifs.

I. Pharmacovigilance : définition, organisation et outils

A) Définition

L'organisation mondiale de la santé (OMS) définit la pharmacovigilance comme la science et les activités relatives à la détection, l'évaluation, la compréhension et la prévention des effets indésirables et de tout autre problème lié à l'utilisation d'un médicament. [8] La pharmacovigilance consiste en la surveillance et la prévention des risques d'effets indésirables des médicaments mis sur le marché que ce risque soit potentiel ou avéré.

Les bonnes pratiques de Pharmacovigilance française indiquent que la pharmacovigilance a pour objet la surveillance, l'évaluation, la prévention et la gestion du risque d'effet indésirable résultant de l'utilisation des médicaments. Un effet indésirable (EI) est défini comme une réaction nocive et non voulue suspectée d'être due à un médicament survenant dans les conditions d'utilisation conforme ou non conforme aux termes de l'autorisation ou de l'enregistrement du médicament y compris en cas d'usage hors-AMM, de surdosage, de mésusage, d'abus, d'erreur médicamenteuse, d'interaction, lors d'une prise pendant la grossesse, l'allaitement et lors d'une exposition professionnelle. [9]

L'effet indésirable peut être attendu ou inattendu. Selon l'article 5121-152 du Code de la Santé Publique (CSP) [10], un effet indésirable inattendu est un effet indésirable dont la nature, la sévérité ou l'évolution ne correspondent pas aux informations contenues dans le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP). L'effet indésirable est caractérisé comme grave ou non-grave, un effet indésirable grave se définissant comme un effet indésirable léthal, ou susceptible de mettre la vie du patient en danger, ou entraînant une invalidité ou une incapacité importante ou durable, ou provoquant ou prolongeant une hospitalisation, ou se manifestant par une anomalie ou une malformation congénitale. Peut également être considéré comme grave tout effet indésirable jugé comme tel par le professionnel de santé mais ne rentrant pas dans le cadre de cette définition réglementaire. A noter, que l'Agence Européenne du médicament (European Medicines Agency EMA) a créé, en mai 2007, une liste contenant des termes identifiés comme importants sur le plan médical, indépendamment de la présence des critères de gravité cités ci-dessus. Cette IME (Important Medical Event) liste est mise à jour deux fois par an. [11]

La pharmacovigilance s'intéresse aux médicaments et produits ayant fait l'objet d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) mais aussi aux médicaments bénéficiant d'une Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU) ou d'une Recommandation Temporaire d'Utilisation (RTU). Le Code de la Santé Publique français précise le champ d'application de la pharmacovigilance en définissant les produits concernés par la pharmacovigilance dans les articles L.5121-150 [12] et L.5121-1 [13] :

- Les spécialités pharmaceutiques, y compris les médicaments génériques ;
- Les préparations magistrales, hospitalières et officinales ;
- Les médicaments immunologiques, y compris les allergènes préparés spécialement pour un seul individu ;
- Les médicaments radiopharmaceutiques y compris le générateur, la trousse et le précurseur ;
- Les médicaments homéopathiques ;
- Les préparations de thérapie génique et de thérapie cellulaire xénogénique ;
- Les médicaments biologiques et les biosimilaires ;
- Les médicaments traditionnels à base de plantes ;
- Les médicaments de thérapie innovante qu'ils soient ou non préparés ponctuellement ;
- Les médicaments dérivés du sang ;
- Les produits diététiques comprenant des substances ayant des propriétés thérapeutiques ;
- Les produits présentés comme supprimant l'envie de fumer ou réduisant l'accoutumance au tabac.

Dans la suite de ce manuscrit, les produits cités ci-dessus seront appelés « médicament » ou « produit de santé ».

Les activités de pharmacovigilance assurent la gestion de l'innocuité des médicaments à usage humain sur l'entièreté de leur cycle de vie [14] et, comme mentionné dans la définition d'effet indésirable, dans toutes les situations, qu'elles soient conformes ou non aux conditions d'utilisation décrites dans l'AMM. Ainsi la collecte des informations concerne aussi les situations particulières suivantes avec ou sans survenue d'effet indésirable :

- Une exposition en cours de grossesse (maternelle ou via le sperme) avec le cas échéant, enregistrement du suivi (issue de la grossesse et suivi des enfants exposés) ;

- Une exposition paternelle (altération potentielle des spermatozoïdes) ;
- Une exposition au cours de l'allaitement ;
- Un effet indésirable ou une suspicion d'effet indésirable en rapport avec un défaut qualité du produit ou de médicaments falsifiés. Le défaut de qualité se définit comme tout défaut de fabrication, dégradation du produit, détection de falsification, non-conformité avec l'autorisation de mise sur le marché (AMM) ou le dossier de spécification, ou tout autre problème sérieux de qualité ; [9]
- Une interaction médicamenteuse ;
- Un surdosage défini comme l'administration d'une quantité de médicament ou de produit, quantité prise ou cumulée, supérieure à la dose maximale recommandée dans le Résumé des Caractéristiques du Produit ; [9]
- Un abus caractérisé comme un usage excessif, intentionnel, persistant ou sporadique de médicaments ou produits, accompagné de réactions physiques ou psychologiques nocives ; [9]
- Un mésusage caractérisé par une utilisation intentionnelle dans un but médical et inapproprié, non conforme aux termes de l'AMM ou à l'enregistrement ainsi qu'aux recommandations de bonnes pratiques ; [9]
- Une erreur médicamenteuse définie par l'omission ou la réalisation non intentionnelle d'un acte par un professionnel de santé, un patient ou un tiers, au cours du processus de soin impliquant un médicament qui peut être à l'origine d'un risque ou d'un événement indésirable pour le patient. Elle peut être avérée, potentielle (interceptée avant l'administration au patient) ou latente (observation témoignant d'un danger potentiel pour le patient) ; [15]
- Une exposition professionnelle correspondant à la mise en contact (accidentelle ou non) d'une tierce personne avec un médicament au cours d'un processus de soin dans le cadre de son activité professionnelle ou non, en effet cette définition comprend aussi les expositions des aidants non professionnels de santé (famille, entourage proche) ; [9]
- Une suspicion d'inefficacité thérapeutique (partielle ou totale), en dehors des progressions naturelles de la maladie sous-jacente ; [9]
- Une suspicion de transmission d'un agent infectieux par le produit.

Il s'agit des effets signalés de façon spontanée par les professionnels de santé, les patients ou

tout autre usager du système de santé, ou des effets signalés de façon sollicitée lors d'une étude post- autorisation. Sont concernés les effets indésirables graves ou non graves, attendus ou inattendus ou toute autre situation jugée cliniquement pertinente. Il peut aussi s'agir des effets bénéfiques.

Selon l'article R5121-151 du Code de la Santé Publique [16], la pharmacovigilance est une activité comportant le signalement des effets indésirables ainsi que le recueil des informations les concernant ; l'enregistrement, l'évaluation et l'exploitation de ces informations dans un but de prévention ; et la réalisation de toutes études et de tous travaux concernant la sécurité d'emploi des médicaments et produits de santé. L'objectif est de prévenir les effets néfastes résultant de l'emploi d'un médicament, toute situation confondue, et de promouvoir une utilisation sûre et efficace. La pharmacovigilance est l'activité engageant la mise à jour des données de tolérance ainsi que la communication et la diffusion de toute information relative à la sécurité d'emploi du médicament afin de contribuer à la santé publique et à la protection des patients.

B) Historique et organisation

A la suite du scandale de la thalidomide, c'est en 1963 que l'Organisation Mondiale de la Santé prend l'initiative de promouvoir une politique internationale et demande aux états de diffuser les informations sur les effets indésirables des médicaments, nécessitant alors la mise en place d'une organisation au niveau nationale pour chaque état. [17] Puis en 1968, le Programme OMS de pharmacovigilance internationale est lancé pour mettre en commun les données existantes sur le profil de sécurité des médicaments. [18]

1) La pharmacovigilance française

En France, l'arrêté du 2 décembre 1976 officialise les structures de la pharmacovigilance à la suite d'une expérience pilote conduite depuis 1973 et constituée par la création de centres hospitaliers de pharmacovigilance et d'un Centre National de Pharmacovigilance. En 1976, est créée la Commission Technique de Pharmacovigilance, coordonnant les centres, et ayant pour but principal la surveillance du risque d'effet indésirable résultant de l'utilisation des médicaments et produits à usage humain, et la proposition de mesures permettant la sécurité d'emploi des médicaments. En 1979, les arrêtés du 17 janvier et du 30 mai définissent un réseau de Pharmacovigilance agréant officiellement 15 centres hospitaliers de

pharmacovigilance placés sous la responsabilité de pharmacologues ou toxicologues. En 1980, l'arrêté du 10 avril définit la pharmacovigilance et réorganise le système. Le champ d'action est agrandi aux intoxications médicamenteuses et une Commission de la pharmacovigilance est créée. La loi du 7 juillet 1980 donne une structure juridique à la pharmacovigilance qui était jusque-là seulement définie par des arrêtés. Enfin, le décret du 30 juillet 1982 relatif à l'organisation de la pharmacovigilance, met en place et définit les rôles et missions des différentes structures composant le système de pharmacovigilance : une Commission Nationale de Pharmacovigilance, un Comité Technique et des Centres Régionaux de Pharmacovigilance (CRPV). [19][20]

Aujourd'hui, le système de pharmacovigilance français comprend un échelon national avec l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) et un échelon régional constitué par 31 Centres Régionaux de Pharmacovigilance (CRPV). Les autres acteurs de la pharmacovigilance sont les professionnels de santé, les patients et/ou associations de patients et les entreprises du médicament. Sont aussi intégrés au système les établissements pharmaceutiques (grossistes-répartiteurs et dépositaires) y compris ceux gérés par des établissements publics de santé pour leur activité de réalisation de préparation hospitalière et de préparation magistrale. [21]

➤ **L'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM)**
[9][22]

L'échelon national en matière de Pharmacovigilance (PV) en France est représenté par l'ANSM, anciennement Afssaps (Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé), qui a été créée en 2011 par la loi Bertrand dans le but de renforcer la sécurité sanitaire via la prévention des conflits d'intérêt entre les entreprises du médicament et les professionnels de santé. Cette loi est parue au journal officiel en décembre 2011 [23], en réponse au drame du MEDIATOR® afin d'éviter la reproduction d'un scandale comparable.

Le MEDIATOR®, composé de benfluorex, est commercialisé par le laboratoire SERVIER® dès 1976 comme adjuvant au traitement des hyperlipidémies et du diabète de type 2 chez des patients en surcharge pondérale. Il sera aussi utilisé en situation de mésusage comme coupe-faim car possédant les propriétés anorexigènes de la classe pharmacologiques des fenfluramines dont font partie les médicaments ISOMERIDE® et PONDERAL®. Ces deux derniers médicaments anorexigènes sont retirés du marché en 1997, en raison d'un risque

d'hypertension artérielle pulmonaire ainsi que d'atteintes graves des valves cardiaques. Ces risques sont étendus par la suite à l'ensemble de la classe des anorexigènes. Par ailleurs, entre 1997 et 1998, l'Afssaps sera alerté plusieurs fois par des médecins conseils de l'Assurance Maladie sur le mésusage du MEDIATOR® en tant qu'anorexigène mais ce dernier ne sera pas concerné par une quelconque prévention sur les risques d'hypertension artérielle pulmonaire et de valvulopathies. En 1999, en France, le premier cas de valvulopathie sous MEDIATOR® est déclaré ainsi qu'un cas d'hypertension artérielle pulmonaire. En 2003, un cas de valvulopathies multiples en Espagne est notifié. Entre 2003 et 2004, le produit est alors retiré du marché en Espagne et en Italie. Cependant, il faut attendre 2007, en France pour que l'Afssaps demande une réévaluation du bénéfice-risque du médicament avec au final, un arrêt de commercialisation en novembre 2009. L'EMA recommande alors, dès décembre 2009, le retrait des médicaments contenant du benfluorex. Selon les études réalisées, on compte entre 500 et 2000 décès imputables à l'utilisation du MEDIATOR®. [24][25]

C'est donc depuis 2011, que l'ANSM est l'entité qui assure la veille sanitaire ainsi que la mise en œuvre et la coordination du système de Pharmacovigilance sur tout le territoire. Ce système est examiné tous les deux ans via des audits et les résultats sont transmis à la Commission Européenne (CE).

L'ANSM a pour mission de :

- Recueillir et évaluer toutes les déclarations d'effets indésirables qui lui parviennent ; puis de les transmettre au niveau européen via la base de données « EudraVigilance » en respectant les délais réglementaires ;
- Informer les professionnels de santé des procédures et des recommandations établies ;
- Coordonner l'activité des Centres Régionaux de Pharmacovigilance (CRPV) ;
- Mettre en place des groupes de réflexion scientifique et méthodologique, ainsi que des études, enquêtes ou travaux concernant la sécurité d'emploi des médicaments ;
- Participer aux activités de l'Union Européenne en matière de pharmacovigilance (coopération avec l'EMA et les autorités compétentes des autres États membres pour la surveillance et l'analyse des informations de la base de données européenne, participation aux groupes de travail européen et autres instances consultatives).

Elle représente l'autorité compétente prenant les mesures qui s'imposent en matière de Santé Publique afin de prévenir les risques ou de les réduire en vue d'assurer la sécurité d'emploi

des médicaments dans le respect des procédures européennes et nationales applicables. Elle veille et contribue au bon usage des médicaments en évaluant toutes les informations lui parvenant. Elle est destinataire de toutes déclarations survenant sur le territoire mais aussi de différents rapports provenant des entreprises du médicament et établissements pharmaceutiques exploitant un produit de santé (rapports périodiques actualisés de sécurité, systèmes de gestion des risques, dossier permanent du système de pharmacovigilance, études de sécurité et d'efficacité post-autorisation, etc.).

En tant qu'autorité nationale, l'ANSM participe aux décisions et à l'élaboration des textes réglementaires nationaux, communautaires et internationaux concernant la pharmacovigilance.

➤ **Les Centres Régionaux de Pharmacovigilance (CRPV) [9][26]**

Les Centres Régionaux de Pharmacovigilance (CRPV) constituent l'échelon régional. Présents au nombre de 31, ils sont implantés dans des services de pharmacologie ou toxicologie au sein des Centres Hospitaliers Universitaires (CHU) et sont liés à l'ANSM par convention et agréés par arrêté ministériel.

Ils ont pour mission de :

- Recueillir et d'évaluer les déclarations d'effet indésirable sur leur territoire d'intervention ;
- Transmettre les informations collectées aux Autorités compétentes ;
- Diffuser des informations et conseils auprès des professionnels de santé ;
- Sensibiliser à la prévention des effets indésirables et au bon usage du médicament ;
- Conduire toutes études, enquêtes ou travaux qui leur sont demandés par l'ANSM.

Avec leur zone d'activité géographiquement ciblée, les CRPV assurent une mission locale de pharmacovigilance favorisant un accès rapide et complet à toute information concernant les risques médicamenteux et la prévention de ces risques.

➤ **Les entreprises du médicament [9][27]**

Toute entreprise du médicament, incluant les titulaires d'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) et les entreprises ou organismes exploitant un médicament ou produit à usage

humain, doit mettre en place un système de pharmacovigilance dans le but d'assurer le recueil, l'enregistrement et l'évaluation scientifique des informations relatives aux effets indésirables susceptibles d'être dus à leurs médicaments, dans un but de prévention et de réduction des risques et au besoin prendre des mesures appropriées. Les activités relatives à la pharmacovigilance doivent être réalisées sur le territoire national par l'exploitant. [9] L'exploitation d'un médicament peut être effectuée par le titulaire d'AMM, par une autre entreprise pour le compte de ce titulaire, ou par l'un et l'autre. Cette activité d'exploitation comprend les opérations de vente en gros ou de cession à titre gratuit, de publicité, d'information, de pharmacovigilance, de suivi des lots ainsi que de leur stockage ou de leur retrait si applicable. [28]

La responsabilité du respect des obligations liées à la pharmacovigilance incombe, en France, au pharmacien responsable (PR) nommé par l'exploitant. Pour assurer ces obligations, l'exploitant, via le pharmacien responsable, dispose des services d'une personne de référence en pharmacovigilance, ainsi, le système est placé en permanence sous la responsabilité d'une personne qualifiée. En effet, l'exploitant désigne une personne de référence en matière de pharmacovigilance (RPV), médecin ou pharmacien justifiant d'une expérience en matière de PV, résidant et exerçant en France, qui est rattaché à une personne qualifiée responsable pour les activités de pharmacovigilance (QPPV). Le titulaire d'AMM nomme un QPPV justifiant de qualifications appropriées en PV, résident et exerçant dans un pays membre de l'Union Européenne ou de l'Espace Economique Européen. Le RPV peut également être le QPPV si les exigences sont respectées.

En matière de pharmacovigilance, les entreprises du médicament sont tenues, entre autres, de :

- Mettre en place, gérer et maîtriser le système de pharmacovigilance sur le territoire national ;
- Déclarer les effets indésirables de leurs médicaments aux autorités en charge de la pharmacovigilance en respectant les délais réglementaires ;
- Assurer une veille bibliographique des publications médicales et/ou scientifiques afin de détecter tout effet indésirable ou information de sécurité concernant leurs produits ;
- Préparer et soumettre des rapports périodiques actualisés de pharmacovigilance (Periodic Safety Update Report ou PSUR) ;

- Mettre en place une détection et une validation des signaux et coopérer à l'évaluation d'un signal confirmé par les Autorités ;
- Mettre en œuvre et actualiser le système de gestion des risques et les mesures de réduction des risques associés à un médicament si applicable ;
- Mettre en œuvre et à jour les mesures décrites dans le PGR européen au niveau national ainsi que les mesures spécifiques au territoire national demandées par l'autorité compétente du pays ;
- Surveiller les résultats des mesures de minimisation du risque appliquées aux médicaments qu'il commercialise ;
- Mettre en place et réaliser toutes études de sécurité post-AMM demandées par les autorités ;
- Veiller à répondre aux demandes des Autorités de santé et leur communiquer toute autre information présentant un intérêt pour l'évaluation du rapport bénéfice/risque de ses médicaments ;
- Disposer des éléments garantissant une maîtrise des systèmes informatiques utilisés lors de l'exécution des activités de pharmacovigilance.

La pharmacovigilance impose un certain nombre d'obligations aux exploitants et titulaires d'AMM, leur non-respect entraîne des sanctions financières, ainsi le système de pharmacovigilance doit être robuste et fiable. Tout système de pharmacovigilance mis en place est décrit précisément dans le dossier permanent du système de pharmacovigilance (PSMF) qui contient toutes les informations sur tous les aspects des activités de pharmacovigilance. Il peut être demandé par les autorités compétentes à tout moment et doit être présenté dans les 7 jours suivants la demande. Le PSMF est requis au niveau Européen pour décrire l'organisation du système de pharmacovigilance européen du titulaire d'AMM et au niveau Français pour décrire l'organisation du système de pharmacovigilance français de l'exploitant, dans la mesure où les deux entités ne se confondent pas.

➤ **Les professionnels de santé [9][29]**

Les professionnels de santé jouent un rôle essentiel dans le système national de pharmacovigilance, car ils participent à la prescription, la délivrance et l'administration des médicaments, ainsi qu'au suivi médical et pharmaceutique des patients. Ils sont définis dans les BPPV françaises comme toute personne qualifiée intervenant d'une manière ou d'une

autre dans l'administration des soins. On distingue les professions médicales avec les médecins, chirurgiens-dentistes, sages-femmes et pharmaciens, des professions paramédicales (infirmiers, kinésithérapeutes, préparateurs en pharmacie, etc.).

Ainsi, selon l'article R5121-161 du CSP [29], les professions médicales ont l'obligation de déclarer immédiatement tout effet indésirable suspecté d'être dû à un médicament, ou à un produit, dont ils ont connaissance. Les professions paramédicales peuvent déclarer les effets indésirables mais n'en ont pas l'obligation.

La réglementation impose que les professionnels adressent leurs déclarations au CRPV dont ils dépendent, soit directement soit via le portail de signalement du ministère chargé de la santé (www.signalement-sante.gouv.fr). Ils peuvent également directement les renseigner aux entreprises du médicament.

➤ **Les patients et associations de patients [9]**

Les patients, proches des patients et associations de patients ont la possibilité de déclarer directement un effet indésirable sans passer par un professionnel de santé. Ils peuvent notifier tout effet indésirable qu'ils suspectent d'être lié à l'utilisation d'un ou plusieurs médicaments, soit au CRPV de la région concernée, soit directement à l'ANSM via le portail de signalement du ministère chargé de la santé (www.signalement-sante.gouv.fr), soit à l'industrie pharmaceutique qui devra alors, suite à l'arrêté du 10 juin 2011 [30], le déclarer aux Autorités compétentes en respectant les mêmes délais qu'une notification provenant d'un professionnel de santé. L'élargissement de la déclaration aux patients et associations de patients avait pour objectif d'élargir la base de recueil des effets indésirables et de détecter des signaux complémentaires à ceux rapportés par les professionnels de santé.

➤ **La Haute Autorité de Santé (HAS) [31]**

De par son activité de promotion du bon usage des soins et de recommandations sur les bonnes pratiques aux professionnels de santé et au public, la Haute Autorité de Santé (HAS) est également un acteur de la pharmacovigilance. Créée par la loi du 13 août 2004 relative à l'Assurance maladie [32], la HAS est une autorité publique indépendante à caractère scientifique. Ces trois missions sont d'évaluer les produits de santé, d'émettre des recommandations sur les bonnes pratiques et politiques en matière de santé publique, et enfin

de mesurer et d'améliorer la qualité des soins et les accompagnements sociaux et médico-sociaux.

Pour assurer ses missions, la HAS est composée de plusieurs commissions, comme par exemple :

- La Commission de la transparence (CT) qui évalue les médicaments après obtention de leur AMM en vue d'une inscription sur la liste des médicaments remboursables. Pour se faire, elle se base sur deux critères qui sont le Service Médical Rendu (SMR) et l'Amélioration du Service Médical Rendu (ASMR). Le SMR prend en compte la gravité de la maladie et les données propres au médicament telles que son efficacité, ses effets indésirables et sa place dans la stratégie thérapeutique. L'ASMR juge de l'amélioration que le produit peut apporter par rapport aux traitements déjà disponibles. La Commission de la transparence contribue au bon usage des médicaments par la publication d'une information scientifique pertinente et indépendante ;
- La Commission nationale d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé évalue les dispositifs médicaux et technologies de santé en vue de leur remboursement et contribue au bon usage de ces produits via des documents d'information destinés aux professionnels de santé ;
- La Commission Evaluation Economique et de Santé Publique apporte une expertise médico-économique aux deux commissions précédemment décrites afin de contribuer à la mise en place des stratégies de soin, de prescription et de prise en charge les plus efficaces.

Le système de pharmacovigilance français est un système stratifié qui s'intègre dans une organisation européenne de pharmacovigilance et d'évaluation du médicament.

2) La pharmacovigilance européenne

Le 1er janvier 1995 est créée, à Londres, l'Agence Européenne pour l'évaluation des médicaments (European Agency for the Evaluation of Medicinal Products ou EMEA) sur la base du règlement n°2309/93 ayant pour objet l'établissement de procédures communautaires,

pour l'autorisation et la surveillance des médicaments à usage humain et à usage vétérinaire, et l'institution d'une agence européenne. [33] C'est la directive européenne n° 2000/38/CE [34] qui introduit dans le code communautaire un chapitre complet consacré à la pharmacovigilance.

En 2005, la Commission Européenne entreprend une revue du système européen de pharmacovigilance suite à l'observation d'un grand nombre de décès imputable aux effets indésirables des médicaments. L'EMEA devient l'Agence Européenne des médicaments (European Medicines Agency ou EMA) suite à l'application du règlement n° 726/2004 [35] en vue d'améliorer le fonctionnement des procédures d'AMM et d'adapter certaines modalités en prenant en compte l'évolution probable de la science et des techniques.

L'analyse faite par la Commission Européenne entraîne la parution de deux nouveaux textes réglementaires qui sont la directive 2010/84/UE [36] et le règlement 1235/2010. [37] C'est en juillet 2012, qu'entre en vigueur cette nouvelle législation, apportant un renforcement de la surveillance des médicaments en accentuant la centralisation au niveau européen. Elle ouvre le droit à la déclaration par les patients sans passer par un professionnel de santé (appliquée en France dès juin 2011, comme vu précédemment), fait évoluer la définition de l'effet indésirable en y ajoutant les situations particulières, crée un comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee ou PRAC) et met en place une liste de médicaments sous surveillance renforcée. Les cas d'effets indésirables non graves sont dorénavant à déclarer en 90 jours, alors qu'il n'était jusque-là pas nécessaire d'effectuer une déclaration. Toute déclaration se fait de manière électronique vers l'EMA ainsi les déclarations d'effets indésirables sont désormais centralisées dans une base de données européenne commune appelée EudraVigilance (EV) dans le but de détecter plus rapidement les signaux de pharmacovigilance. Un élargissement de la procédure européenne pour les situations d'urgence est également mis en place lorsqu'un signal de pharmacovigilance pour un médicament autorisé dans plus d'un Etat membre est détecté. Cette procédure européenne d'arbitrage (ou « referral ») aboutit à des recommandations communes pour tous les Etats membres dans lesquels le médicament incriminé est commercialisé (cf. I) B) 6) *Les procédures européennes d'arbitrage*). [38] Afin de soutenir la mise en œuvre de cette nouvelle législation, un ensemble de lignes directrices a été mis au point appelé « Good Pharmacovigilance Practices (GVP) ». Ces bonnes pratiques sont conçues pour faciliter les activités de pharmacovigilance dans l'Union Européenne et

s'appliquent aux entreprises du médicament, à l'EMA et aux autorités compétentes des États membres de l'UE.

La création d'une Agence européenne a permis d'instaurer, d'organiser et de structurer un système de pharmacovigilance au niveau communautaire. Ce système européen permet : **[39]**

- Une identification ainsi qu'une communication rapide et efficace sur les problèmes de pharmacovigilance ;
- Une coopération dans l'évaluation des risques liés à l'utilisation des médicaments ;
- La mise en place de mesures pour répondre à un problème de pharmacovigilance ;
- Une information commune sur les médicaments permettant de favoriser l'utilisation sûre et efficace des médicaments.

De nos jours, l'EMA coopère étroitement avec les autorités nationales de chaque États membres, la direction générale de la santé de la Commission Européenne et d'autres agences telles que le Centre Européen de prévention et de contrôle des maladies (ECDC) et l'Autorité européenne de sécurité des aliments (EFSA).

La principale mission de l'EMA est la protection et la promotion de la santé publique et animale, à travers l'évaluation et la supervision des médicaments à usage humain et vétérinaire. Elle est ainsi en charge de : **[40]**

- L'évaluation scientifique des demandes d'AMM européennes ;
- Le contrôle et le suivi permanent de l'innocuité des médicaments grâce à un réseau de pharmacovigilance européen ;
- La publication de recommandations sur les procédures à mettre en œuvre par les laboratoires pharmaceutiques afin d'évaluer l'efficacité et la sécurité des médicaments ;
- La promotion de l'innovation et de la recherche dans l'industrie pharmaceutique ;
- La coordination d'un réseau international de partage des ressources scientifiques.

L'EMA a aussi pour mission d'assurer la gestion et la maintenance du système EudraVigilance qui est la base de données commune aux États membres et qui est conçue pour recevoir la notification des effets indésirables avant et après autorisation. EudraVigilance est composé de deux modules : le module « essais cliniques » recevant les déclarations des

effets indésirables graves inattendus suspectés (Suspected Unexpected Serious Adverse Event ou SUSAR) apparaissant au cours d'un essai clinique ; et le module « post-autorisation » où sont notifiés les effets indésirables spontanément déclarés par les professionnels de santé ou les patients, provenant d'études post-autorisation ou issus de la littérature scientifique. [41]

L'objectif de cette plate-forme commune est de :

- Améliorer la santé publique en favorisant la surveillance de la sécurité des médicaments ;
- Soutenir les activités de détection de signaux ;
- Informer les professionnels de santé et le grand public en publiant des informations relatives aux notifications spontanées enregistrées ;
- Améliorer la communication et faciliter la collaboration en pharmacovigilance entre les autorités compétentes des états membres ;
- Permettre l'utilisation des données d'EudraVigilance à des fins de recherche.

Depuis le 22 novembre 2017 [42], faisant suite aux modifications dans la gestion de la pharmacovigilance faites en 2005 et complétées en 2012, une nouvelle version d'EudraVigilance est disponible et intègre de nouvelles fonctionnalités dont le but est la simplification des échanges entre les Autorités compétentes nationales, les titulaires d'AMM et l'EMA, ainsi qu'une accessibilité plus étendue aux données de pharmacovigilance. Premièrement, la transmission des observations individuelles d'effets indésirables (Individual Case Safety Report ou ICSR) a été élargie aux effets indésirables non graves qui jusque-là n'étaient pas déclarés. Deuxièmement, la déclaration des ICSRs se fait désormais directement à l'EMA via EudraVigilance, les titulaires d'AMM ne doivent plus notifier à l'Autorité compétente nationale. De plus, l'Autorité compétente nationale ne transmet plus les notifications qu'elle reçoit aux titulaires d'AMM, elle les transmet dans EudraVigilance. Ainsi, pour les récupérer, le titulaire utilise la nouvelle fonctionnalité EVWEB (Eudravigilance WEB reporting application) qui permet de créer, envoyer et télécharger tout ICSR concernant les substances actives qu'il commercialise. Troisièmement, les titulaires d'AMM ont un accès à une nouvelle fonctionnalité EVDAS (Eudravigilance data analysis system). Cet outil, construit pour la détection de signal réalisée par l'EMA et maintenant accessible également aux titulaires d'AMM, permet d'accéder à des rapports électroniques de surveillance des réactions (eRMR) contenant des données et des mesures statistiques utiles à

la détection précoce d'un signal, aux line-listings des cas inclus dans l'eRMR, voire à certains éléments définis des ICSRs. Ceci pour toute substance active enregistrée au sein de l'Union Européenne, avec toutefois quelques limitations sur la visibilité des données présentées dans les ICSRs selon la qualité de l'entité interrogeant le système (Autorité compétente, titulaire d'AMM, organisations de recherche ou grand public [43]).

Cette nouvelle fonctionnalité que représente EVDAS permet :

- Une surveillance plus efficace des données de pharmacovigilance ;
- Une meilleure prise en charge de la détection des signaux et de leur évaluation ;
- Une quantité plus importante de données accessibles.

Les données d'EudraVigilance sont aussi analysées régulièrement par l'Agence européenne via le comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance (PRAC). Le comité évalue les signaux provenant de la base de données puis il émet des recommandations qui seront examinées soit par le comité des médicaments à usage humain (CHMP) si elles concernent un médicament avec une AMM centralisée, soit par le groupe de coordination des procédures de reconnaissance mutuelle et décentralisées (CMDh) pour les autres produits.

Ces trois comités (PRAC, CHMP et CMDh) sont constitués de représentants des autorités compétentes nationales des Etats membres (ainsi que de l'Islande et de la Norvège) : [44]

➤ **CMDh (Coordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures-Human)**

Il ne constitue pas un comité de l'EMA contrairement aux deux autres comités. Le CMDh est dépendant des agences des médicaments de l'Espace économique européen (Heads of Medicines Agencies ou HMA). Il intervient sur les questions de pharmacovigilance des médicaments ayant une AMM obtenue par procédure nationale, de reconnaissance mutuelle ou décentralisée, en s'appuyant sur les recommandations émises par le PRAC.

➤ **CHMP**

Comité de l'EMA, il est sollicité pour les demandes de nouvelles AMM, les mises à jour d'AMM (renouvellement ou modification) et les réévaluations du rapport bénéfice/risque

pour les médicaments autorisés via une procédure centralisée. Lui aussi se base sur les recommandations du PRAC si disponibles.

➤ **PRAC**

Le PRAC est une instance d'expertise scientifique en charge de l'évaluation de tous les aspects de sécurité et de gestion des risques des médicaments à usage humain. Il émet des recommandations ou avis suite à l'évaluation des procédures réglementaires qui s'appliquent à un médicament sur l'entièreté de son cycle de vie :

- Les signaux de pharmacovigilance ;
- Les rapports périodiques de sécurité (PBRER/PSUR) ;
- Les plans de gestion de risques (PGR) ;
- Les études de sécurité post-autorisation (PASS) ;
- Les procédures d'arbitrage d'une réévaluation du bénéfice/risque (referral procedure).

Afin d'effectuer ses missions, le PRAC nomme un Etat membre et un état co-rapporteur pour évaluer les données issues des dossiers cités ci-dessus et rédiger un rapport d'évaluation. Ce rapport, ainsi que les signaux et procédures d'arbitrages, sont discutés lors des séances du PRAC qui se tiennent mensuellement, appelées « PRAC meeting ».

Les propositions du PRAC sont ensuite examinées par le CHMP ou le CMDh, selon la procédure d'enregistrement du médicament, qui vont rendre un avis préparatoire transmis à la Commission Européenne qui prendra la décision finale, si applicable.

3) La pharmacovigilance internationale

L'Organisation Mondiale de la Santé, institution spécialisée de l'Organisation des Nations Unies (ONU) pour la santé publique créée en 1948, établit un programme de surveillance internationale des médicaments. A la fin 2010 et encore actuellement, on compte 134 pays y adhérant. Ce programme appelé « International Drug Monitoring » a pour but de promouvoir une pharmacovigilance au niveau international. La responsabilité de la gestion de ce programme est confiée depuis 1978 au centre UMC (Uppsala Monitoring Centre) situé en Suisse.

Les missions du centre UMC sont de : [45]

- Coordonner le programme OMS « International Drug Monitoring » ;
- Collecter, évaluer et communiquer, aux pays membres du programme, les informations sur les bénéfices et les risques liés aux produits de santé ;
- Collaborer avec les pays membres du programme, au développement et à la pratique de la pharmacovigilance.

En 1949, conjointement avec l'UNESCO, l'OMS établit le Conseil des organisations internationales des sciences médicales (Council for International Organizations of Medical Sciences ou CIOMS) [46] qui est une organisation internationale, non gouvernementale et à but non lucratif. Sa mission principale est de faire progresser la santé publique en fournissant des lignes directrices sur trois grands domaines du médical : la bioéthique, la pharmacovigilance et le développement des médicaments. Le conseil a, par exemple, créé un formulaire CIOMS pour le recueil des informations concernant la survenue d'un effet indésirable, a publié plusieurs guides tel que le guide sur la surveillance active de la sécurité des vaccins ou encore des lignes directrices internationales d'éthique pour la recherche en matière de santé.

Une autre institution internationale est créée en 1990 par les représentants des autorités compétentes et des industries pharmaceutiques d'Europe, du Japon et des Etats-Unis, qui décident la création d'un conseil international pour l'harmonisation des exigences techniques pour les produits pharmaceutiques à usage humain (International Conference of Harmonisation ou ICH) [47]. La mission principale de ce conseil est de parvenir à une plus grande harmonisation au niveau mondial afin de garantir que des médicaments sûrs, efficaces et de haute qualité soient développés et enregistrés de la manière la plus économique possible. En ce sens, un groupe de travail rédige et publie des lignes directrices concernant la Qualité, la Sécurité et l'Efficacité. Par exemple, ICH a créé le dictionnaire MedDRA permettant un vocabulaire standardisé et partagé, (cf. I) C) 1) *La notification spontanée*) et a harmonisé le document technique commun (Common Technical Document ou CTD) servant à la soumission des demandes d'AMM en y groupant tous les aspects qualité, sécurité et efficacité du produit.

C) Outils et méthodes de la Pharmacovigilance post-commercialisation

1) La notification spontanée

La notification spontanée correspond à la déclaration d'un effet indésirable, suspecté d'être dû à un médicament, par un professionnel de santé ou un non professionnel de santé à une Autorité compétente ou à l'entreprise commercialisant le médicament. Elle peut décrire un ou plusieurs effets indésirables survenus chez un patient ayant reçu un ou plusieurs médicaments. La notification spontanée permet d'augmenter la connaissance sur l'efficacité et sur le profil de tolérance des produits dans les conditions réelles d'utilisation. En effet, les essais cliniques donnent des informations issues d'une population ciblée, « contrôlée » et limitée (en nombre et dans le temps), ils permettent la validation de l'effet clinique du médicament et de son innocuité grâce à la détection précoce des effets secondaires. Cette détection se fait dans un environnement maîtrisé, de ce fait, la surveillance post-commercialisation dans les conditions d'usage réelles des médicaments permet d'établir un profil de tolérance plus large et factuel. L'analyse de façon cumulée des notifications spontanées de même nature peut faire émerger des signaux de pharmacovigilance, ainsi les notifications doivent être documentées au maximum pour augmenter la connaissance et permettre une meilleure gestion d'un potentiel risque.

La documentation consiste à recueillir au minimum les quatre éléments nécessaires à la création d'un cas de pharmacovigilance, on parle alors d'observation individuelle d'effet indésirable (ICSR). Le day zéro D0 correspond au jour de réception de ces 4 éléments et donc à la prise de connaissance, par toute personne concernée, d'un ICSR valide. Une notification pour laquelle il manque un ou plusieurs de ces quatre éléments est considérée comme invalide et ne sera pas déclarée aux Autorités compétentes.

Ces éléments sont : [48]

- Un patient identifiable (c'est-à-dire par ses initiales, son âge, sa date de naissance, son appartenance à un groupe d'âge, ou son sexe) ;
- Un déclarant identifiable défini par les BPPV françaises par un professionnel de santé ou usager (patient, proche, représentant ou tiers) qui transmet un cas d'effet

indésirable ou information relative à une exposition à un médicament au système de pharmacovigilance ;

- Un produit suspect ;
- Un effet indésirable.

Afin d'évaluer l'imputabilité entre le médicament et les effets indésirables suspectés, il faut obtenir le plus de renseignements possibles.

En particulier sur :

- L'identité du patient (initiales, sexe, âge ou date de naissance ou appartenance à un groupe d'âge, poids, taille) ;
- Les antécédents médicaux ;
- Le médicament/produit suspect et les traitements concomitants (posologie, indication, voie d'administration, date de début et de fin) ;
- L'effet indésirable (chronologie claire, en particulier une description précise de la réaction avec date d'apparition et évolution si disponible) ;
- Les conditions de survenue (progressivement, du jour au lendemain, après un repas, etc.) ;
- Les actions prises et/ou le traitement correcteur administré ;
- Les éventuels examens complémentaires effectués ;
- L'action prise avec le médicament suspect ;
- La durée des manifestations et leur évolution finale.

Ces informations supplémentaires sont essentielles pour mener à la meilleure évaluation possible de la relation de causalité entre la prise du produit et la survenue de l'effet indésirable.

De plus, le critère de gravité de cette notification sera évalué en fonction des informations fournies par le déclarant. En effet, s'il y a eu hospitalisation ou prolongation d'hospitalisation, incapacité ou invalidité permanente, mise en jeu du pronostic vital ou décès, la notification sera considérée comme grave. Un effet peut également être considéré comme grave, si le déclarant le juge comme tel ; il est alors caractérisé comme un effet médicalement significatif, ou si l'effet fait partie de l'IME liste générée par l'EMA (*cf. A) Définition*).

L'ICSR sera ensuite enregistré dans une base de données afin de pouvoir être déclaré aux Autorités compétentes dans le respect des délais réglementaires :

- 15 jours suivant la réception de la première information (D0) pour un ICSR grave ;
- 90 jours suivant la réception de la première information (D0) pour un ICSR non grave ;

Une base de données (BDD) est un ensemble structuré et organisé de données de façon à ce qu'elles soient facilement accessibles, consultables et mises à jour. La BDD est au centre des dispositifs de collecte, mise en forme, stockage et utilisation d'informations.

En pharmacovigilance, le volume de données à recueillir est tel qu'un outil informatique est essentiel. Les bases de données construites sur un format identique et répondant aux mêmes règles permettent de répondre à la réglementation européenne, qui impose des échanges de données en format électronique entre l'EMA, les agences nationales et les entreprises du médicament. Ainsi une guideline de l'ICH nommée « E2B Data Elements for transmission of Individual Case Safety Reports » a été créée en juillet 1997. Son but est de standardiser les données contenues dans les champs d'une base, permettant alors des échanges simplifiés entre deux bases de données.

La saisie dans une base de données doit utiliser la « terminologie MedDRA ». Le Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) est une initiative de l'ICH créée à la fin des années 1990. Il fut élaboré afin d'avoir une terminologie médicale commune à l'échelle internationale, pour les activités d'enregistrement, de documentation et de surveillance des médicaments. Il permet d'harmoniser la communication, l'échange et le partage d'informations lors de toutes les phases du cycle de vie des produits de santé à usage humain, entre l'Europe, le Japon et les Etats-Unis. Ainsi, MedDRA contient des termes pour décrire les symptômes, les signes, les maladies et les diagnostics. Il décrit également les indications thérapeutiques, les noms et résultats qualitatifs des analyses, les termes se rapportant aux erreurs médicamenteuses et aux problèmes qualité des produits, les interventions chirurgicales et médicales, et contient des termes médicaux, sociaux et relatifs au domaine des antécédents familiaux. Le dictionnaire est géré par le Maintenance and Support Services Organisation (MSSO) qui est chargé des deux mises à jour annuelles permettant une évolution constante en réponse aux progrès et aux changements médicaux et scientifiques. [49]

Tout ICSR sera évalué par une personne qualifiée en pharmacovigilance, qui déterminera le caractère attendu ou inattendu ainsi que la relation de causalité entre l'apparition de l'effet indésirable et la prise du médicament, appelée imputabilité. La qualification du caractère « attendu/inattendu » se fait pour chaque effet indésirable par rapport au Document de Référence (DR) du produit. Ce dernier peut être soit le Résumé des Caractéristiques du Produit en vigueur dans le pays de survenue, soit le document de référence global, le « Reference Safety Information » (RSI).

En général, cette caractérisation est à établir par le titulaire d'AMM et sa méthode d'évaluation est à mentionner dans les procédures, le caractère attendu/inattendu est évalué selon les paragraphes 4.3 à 4.8 (et 4.9 en cas de surdosage) du RCP ou RSI.

Ces paragraphes sont les suivants :

- 4.3. Contre-indications ;
- 4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi ;
- 4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions ;
- 4.6. Grossesse et allaitement ;
- 4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines ;
- 4.8. Effets indésirables ;
- 4.9. Surdosage.

Un effet indésirable est dit inattendu si sa nature, sévérité ou fréquence n'est pas mentionnée dans le RCP. En effet, une différence clinique, anatomique et histologique, une sévérité ainsi qu'une évolution inhabituelle sont des circonstances pour lesquelles l'effet est considéré comme inattendu. Les effets indésirables survenant lors d'une situation particulière (grossesse, interactions médicamenteuses, surdosage, etc.) sont attendus s'ils sont mentionnés dans le paragraphe du RCP correspondant à la situation.

L'imputabilité est le lien causal susceptible d'exister entre un effet indésirable et l'administration du médicament. Elle est évaluée grâce aux méthodes d'imputabilité accompagnées du jugement de la personne qualifiée en pharmacovigilance qui réalise l'évaluation.

Les éléments à prendre en compte pour cette évaluation sont :

- Des éléments chronologiques (délai de survenue de l'effet, évolution à l'arrêt du médicament, réapparition ou non de l'effet après ré-administration) ;
- Des éléments sémiologiques (mécanisme d'action et données pharmacocinétiques, explication alternative, facteurs favorisants, test spécifique prouvant la cause médicamenteuse) ; **[50]**

Il existe plusieurs méthodes d'imputabilité qui servent à harmoniser et standardiser la démarche, ainsi qu'à la rendre reproductible d'un évaluateur à l'autre. Ces différentes méthodes se divisent en approches de type algorithmique ou en approche probabiliste. Les algorithmes sont les plus utilisés, ils font appel à l'évaluation successive d'un certain nombre de critères dont la combinaison permet d'obtenir un score d'imputabilité. L'approche probabiliste est fondée sur une formulation de probabilité conditionnelle permettant de calculer la probabilité de survenue d'un événement selon qu'une condition soit remplie ou non. **[51]**

Par exemple, la méthode internationale développée par le centre UMC **[52]** est une méthode d'évaluation globale de type algorithme prenant en compte les aspects physiopathologiques et pharmacologiques de l'observation d'effet indésirable.

Selon les critères de l'ICSR, l'imputabilité se trouvera dans les six catégories suivantes :

- « Certain » : concerne une anomalie clinique ou biologique survenant dans un délai compatible avec la prise du médicament et ne pouvant être liée à une maladie intercurrente ou à un autre médicament. La régression de l'effet doit coïncider avec l'arrêt du médicament et il y a une ré-administration du produit avec réapparition de l'effet. De plus, l'événement doit pouvoir être expliqué par un mécanisme pharmacologique ;
- « Probable » : anomalie clinique ou biologique, ayant une relation temporelle raisonnable avec l'administration du médicament, qui ne paraît pas liée à une maladie ou à un autre traitement. L'évolution clinique est favorable à l'arrêt du médicament et les données sur la ré-administration ne sont pas nécessaires pour répondre à la définition ;

- « Possible » : événement clinique ou biologique, ayant une relation temporelle raisonnable avec l'administration du médicament, qui pourrait être expliqué par une maladie intercurrente ou par la prise concomitante d'une substance médicamenteuse ou chimique. Les informations sur l'évolution à l'arrêt du médicament sont floues ou absentes ;
- « Improbable » : le délai d'apparition de l'événement clinique ou biologique après la prise du médicament rend la relation de cause à effet improbable (relation temporelle douteuse). De plus, une maladie ou d'autres médicaments expliquent de façon plausible la survenue de l'effet ;
- « Conditionnel / non classé » : présence d'un événement clinique ou biologique, rapporté comme étant un effet indésirable, mais l'analyse du cas nécessite un complément d'information pour soumettre une imputabilité ou les informations supplémentaires ne sont pas encore disponibles car en cours d'évaluation ;
- « Non évaluable / non classée » : une notification suggérant un effet indésirable qui ne peut être imputé car les informations sont insuffisantes ou contradictoires. De plus, il y a une impossibilité de compléter ou vérifier ces informations.

Autre exemple de méthode d'imputabilité : la méthode française, aussi appelée méthode Bégau [53], combine trois critères chronologiques, trois critères sémiologiques et un score bibliographique. Les critères chronologiques concernent le délai de survenue depuis la prise médicamenteuse (« challenge »), l'évolution de l'effet après arrêt du médicament (« dechallenge ») et le résultat après une réintroduction du produit (« rechallenge »). Au niveau sémiologique, les critères sont la présence d'un facteur favorisant connu, l'existence d'un diagnostic différentiel possible et les résultats d'examens complémentaires spécifiques. Les scores obtenus sont croisés permettant d'établir un score d'imputabilité intrinsèque allant de 0 à 4. [54]

Imputabilité intrinsèque I (scores C + S)			
Chronologie	Sémiologie		
	S1	S2	S3
C0	I0	I0	I0
C1	I1	I1	I2
C2	I2	I2	I3
C3	I3	I3	I4

I0 : paraissant exclue I1 : douteuse
I2 : plausible I3 : vraisemblable
I4 : très vraisemblable

Score d'imputabilité intrinsèque de la méthode Bégau [5354]

Le score bibliographique sera attribué selon la notion de connaissance de l'effet indésirable dans les ouvrages de référence et dans les publications scientifiques. On parle d'imputabilité extrinsèque.

Les méthodes d'imputabilité sont donc en grande partie basées sur quatre considérations principales :

- La relation chronologique entre l'administration du médicament et l'événement ;
- Les données pharmacologiques (nature et fréquence des effets indésirables) ;
- La probabilité médicale ou pharmacologique (signes et symptômes, tests de laboratoire, données pathologiques, mécanisme) ;
- La présence ou l'absence d'autres causes plausibles.

La collecte, l'enregistrement et le traitement des notifications spontanées constituent la base de travail pour d'autres activités de pharmacovigilance, telles que la détection de signal et la rédaction des rapports périodiques de sécurité.

2) Les rapports périodiques de sécurité (PSUR/PBRER) et la détection de signal

Les rapports périodiques de sécurité sont des rapports, rédigés pour chaque substance active, présentant l'ensemble des données d'efficacité et de sécurité portées à la connaissance du titulaire de l'AMM sur une période définie par des dates de clôture des données (DLP ou Data Lock Point).

Le rapport périodique actualisé de sécurité (Periodic Safety Update Report ou PSUR) est défini dans le Module VII des GVP par « l'ensemble des documents de pharmacovigilance destiné à fournir une évaluation du rapport bénéfice/risque d'un médicament, à soumettre par le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché à des moments définis de la phase de surveillance post-autorisation. » Le format et le contenu du PSUR sont imposés par l'ICH E2C(R2) « Periodic Benefit-Risk Evaluation Report (PBRER) ». Ce format a évolué en 2012 passant d'un document centré sur les données de sécurité collectées sur un intervalle de temps à un document comportant des données périodiques et cumulatives d'efficacité et de sécurité.

[55]

Le PSUR collecte la totalité des données disponibles sur une substance active. Il précise le statut du médicament en renseignant la date de première autorisation, les indications et dosages validés et les pays qui le commercialisent. Il va comporter des informations relatives au volume des ventes, des prescriptions et une estimation de la population exposée au médicament. Il regroupe les actions prises pour des raisons de sécurité sur la période concernée ainsi que les modifications du RCP si applicable. Il compile et résume les effets indésirables collectés sur une période définie mais aussi depuis le début de la commercialisation de manière cumulée, qu'ils soient issus des essais cliniques ou de la surveillance post-marketing, avec une détection de signal associée à cette collecte. Il résume les nouvelles informations sur les risques connus du produit et sur les données manquantes comme par exemple l'exposition chez la femme enceinte, chez la population pédiatrique, gériatrique ou encore chez les insuffisants rénaux. Une analyse particulière chez les populations à risque est apportée dans le PSUR. Il fait aussi une synthèse et analyse les erreurs médicamenteuses et les données issues de la littérature scientifique. Enfin, il évalue le bénéfice du produit et analyse la balance bénéfique/risque. [56]

Les PSURs constituent une source essentielle d'informations sur le profil de sécurité d'un médicament après l'octroi de son AMM. Ils seront soumis à l'EMA par voie électronique via une plateforme appelée PSUR « repository » en respectant les délais réglementaires de 70 jours (si le PSUR couvre une période inférieure ou égale à 12 mois) ou 90 jours (si le PSUR couvre une période supérieure à 12 mois) après la date de clôture des données (DLP). [56]

Le programme d'harmonisation mis en place depuis 2005 en Europe, et renforcé en 2012, mène à la création d'une liste appelée Union Reference Dates liste (URD List) ayant comme objectif l'évaluation harmonisée des PSURs. Les PSURs qui concernent une substance active identique seront soumis électroniquement à la même date et analysés par le même Etat membre rapporteur. Ainsi, afin d'accorder les dates de soumission, une date de référence européenne est attribuée à chaque substance active. Elle correspond à la date de délivrance de la première AMM d'un produit contenant cette substance active dans un pays de l'Union. Cette date est aussi appelée International Birth Date (IBD). L'URD liste est publiée par l'EMA et précise la substance active, la date de référence européenne, la fréquence de soumission des PSURs, la date de clôture des données (DLP) et la date limite de soumission. Le schéma classique de soumission des rapports est de tous les 6 mois à partir de l'obtention de l'AMM et durant les deux premières années de commercialisation, puis une fois par an

durant les 2 années suivantes, puis tous les 3 ans. Certains rapports peuvent couvrir des périodes supérieures à 3 ans en fonction de la substance active. Pour les substances actives n'appartenant pas à l'URD liste (médicaments autorisés uniquement en France par exemple), la fréquence de soumission des rapports suit le schéma classique de soumission des PSURs ci-dessus.

Entrée en vigueur le 1^{er} avril 2013, l'URD liste a donc été mise en place afin de faciliter et d'harmoniser les fréquences et dates de soumission des PSURs pour les médicaments contenant la même substance active mais commercialisés par différents laboratoires. Ainsi peut être réalisée une évaluation unique européenne de toutes les spécialités contenant la même substance active par un État membre rapporteur (celui-ci sera aussi indiqué dans l'URD List) permettant de déterminer si des risques nouveaux sont apparus, si les risques existants ont changé ou si le rapport bénéfice/risque est modifié. L'évaluation sera faite conjointement par l'Autorité compétente de l'État membre rapporteur désigné qui rendra un rapport au comité scientifique du PRAC. Ce dernier fournira des recommandations et si celles-ci aboutissent à une variation de l'AMM, sa suspension ou son retrait, elles seront analysées par le CHMP ou le CMDh selon la procédure d'enregistrement. Si un médicament contient une substance active enregistrée en procédure centralisée, c'est le CHMP qui recevra les recommandations, a contrario, en cas de procédures nationales, de reconnaissance mutuelle ou décentralisée, se sera au CMDh de revoir les recommandations du PRAC (*cf. I B) 2) La pharmacovigilance européenne*). Les opinions du CHMP et CMDh seront envoyés à la Commission Européenne qui décidera la mise à jour ou non des AMMs. Toute décision de la Commission Européenne s'applique à tous les titulaires d'AMM commercialisant la substance active. [55]

Le PSUR contient un résumé des informations sur les bénéfices et les risques du médicament, les informations sur les nouveaux signaux identifiés ou confirmés et une analyse critique du rapport bénéfice/risque suivie d'éventuelles propositions de modifications du RCP.

Il est inclus dans le PSUR les résultats des détections de signal réalisées périodiquement par le titulaire d'AMM. La détection de signal est une des missions essentielles de la pharmacovigilance. Les signaux détectés doivent être évalués afin de confirmer et caractériser un risque éventuel. En fonction du risque, différentes mesures sont prises et l'impact de ces dernières sont ensuite étroitement surveillé. [57] La détection de signal est basée sur l'analyse des cas issus de la notification spontanée, des essais cliniques et autres études ainsi que des

publications scientifiques, à la recherche d'un nouveau « couple » effet indésirable/produit définie par une relation entre un médicament et un effet, inconnue et non documentée, ou connue mais dont un paramètre est modifié (fréquence, durée, sévérité, population touchée). [58][59] La détection de signal est souvent appuyée par un outil statistique qui identifie les « couples » effet indésirable/produit dont l'occurrence est proportionnellement plus fréquente que pour ce même effet indésirable survenant avec d'autres produits, ou plus fréquente que l'apparition des autres effets indésirables avec ce médicament. On parle de disproportionnalité. Après identification et validation d'un signal, il doit être évalué en prenant en compte le lien causal probable, le caractère inattendu (pour le produit concerné mais aussi pour les produits contenant la même substance active ou avec un mécanisme d'action très proche), et toutes informations permettant de juger que le signal est confirmé ou non.

Après évaluation, les signaux confirmés seront caractérisés comme un risque important ou non, et identifié ou potentiel. Un risque identifié correspond à un résultat clinique indésirable pour lequel il existe suffisamment de preuves scientifiques de la mise en cause du médicament. Un risque potentiel correspond à un résultat clinique indésirable pour lequel il existe des preuves scientifiques permettant de soupçonner la possibilité d'un lien de causalité avec le médicament, mais pas suffisamment pour être confirmé. Les risques seront définis comme « importants » s'ils peuvent modifier la balance bénéfice/risque du produit ou avoir un impact sur la santé publique. [60] La détection et confirmation d'un signal peut entraîner une prise de décision ou la mise en place d'une étude adaptée. Selon la nature du risque, les mesures réglementaires possibles sont la mise en place d'une étude de sécurité post-commercialisation (Post Authorisation Safety Study ou PASS), l'instauration d'une enquête, des modifications du RCP ou de l'emballage, la diffusion de renseignements aux professionnels de santé et aux consommateurs, la suspension ou le retrait d'AMM. [61]

Après évaluation, le signal peut aussi être réfuté si les informations collectées et les données disponibles dans la littérature scientifique permettent d'exclure un lien de causalité avec le médicament. Si les informations sont insuffisantes pour conclure, le signal peut rester sous surveillance (« ongoing signal »).

3) Le Plan de gestion des risques et les mesures additionnelles de minimisation du risque

En 2005, l'application du règlement 726/2004 et de la directive 2004/27/CE rend obligatoire la mise en place des plans de gestion de risque (PGR) pour tous les médicaments contenant une nouvelle substance active et les médicaments biosimilaires, et font partie intégrante du dossier d'AMM. Un PGR peut aussi être requis après commercialisation si des changements significatifs apparaissent (nouvelle indication, nouveau dosage, nouvelle voie d'administration, nouveau procédé de fabrication) ou si un risque important a été identifié.

Lors de la phase de commercialisation, les effets indésirables déjà déterminés grâce aux essais cliniques vont évoluer en termes de gravité, de probabilité d'occurrence, de progression chez les patients ou encore d'impact sur la santé publique. De plus, de nouveaux effets indésirables vont être identifiés. L'objectif du PGR est de mieux caractériser, quantifier, prévenir ou minimiser les risques d'un médicament, d'obtenir des informations manquantes lors de la mise sur le marché et de surveiller le bon usage dans les conditions réelles d'utilisation.

Il implique, si besoin, des mesures complémentaires aux activités de routine, comme :

- Une pharmacovigilance renforcée sur certains des risques ;
- Des études de sécurité d'emploi post-AMM et/ou des études d'utilisation à long terme ;
- Des mesures de minimisation du risque. [62]

Suite à la publication du décret n°2012-1244 du 8 novembre 2012, un titulaire d'AMM se voit mettre en œuvre un système de gestion des risques pour tout médicament dont l'AMM a été délivrée après le 21 juillet 2012. [63] Ce décret applique le texte contenu dans la directive 2010/84/UE qui dit que « Tout titulaire de l'autorisation de mise sur le marché devrait planifier des mesures de pharmacovigilance pour chaque médicament individuellement dans le cadre d'un système de gestion des risques. Les mesures devraient être proportionnées aux risques avérés, aux risques potentiels ainsi qu'au besoin d'informations supplémentaires sur le médicament. Il convient également de veiller à ce que toute mesure essentielle prévue par un système de gestion des risques soit une condition de l'autorisation de mise sur le marché. » [29]

Le PGR comprend deux parties :

- **Partie I, plan de Pharmacovigilance** : décrit premièrement le profil de sécurité déjà établi du médicament (identification des risques importants avérés et potentiels, détail des informations manquantes ou de problème particulier de PV) ; et deuxièmement il va décrire le plan de pharmacovigilance constitué d'activités de routine (notification spontanée, PSUR) et d'activités supplémentaires (études de sécurité post-autorisation, études pharmaco-épidémiologiques, procédures de détection de signal, évaluations spécifiques dans les PSURs, etc.) ;
- **Partie II, plan de Réduction des risques** : donne la justification du besoin en activités de minimisation du risque, et décrit le plan de minimisation des risques, c'est à dire l'ensemble des mesures de minimisation de « routine » et des mesures additionnelles de réduction du risque (MARR) ; ainsi que les modalités d'évaluation des activités supplémentaires. [64]

Les mesures additionnelles de réduction du risque (MARR) sont mises en œuvre lorsque les mesures de « routine » (RCP et notice, conditionnement du médicament, conditions de prescription et de délivrance) sont jugées insuffisantes dans l'application du bon usage du médicament. Elles sont destinées à prévenir ou réduire la probabilité de survenue d'un effet indésirable, la gravité et/ou l'impact sur le patient.

Ce sont des outils ou documents à destination des professionnels de santé et/ou des patients :

- Les lettres aux professionnels de santé ;
- Les documents d'information pour les professionnels de santé et/ou patients, sur divers supports : lettres, guides, check-list, brochures, cartes-patients, diaporamas de formation ;
- Programme de prévention de la grossesse ;
- Les programmes d'accès restreint : distribution contrôlée, programme de prévention des grossesses.

Tout outil ou document constituant une MARR sera validé en amont par l'Autorité compétente. [65]

L'efficacité des activités de réduction des risques, qu'elles soient de routine ou additionnelles, sera évaluée régulièrement afin d'établir si la mesure est efficace ou non, et mettre en place

des actions correctives si nécessaire. L'évaluation de l'efficacité doit être faite pour chaque mesure mise en place individuellement, mais aussi globalement pour juger de l'efficacité du plan de gestion de risque. Les critères principaux pour l'évaluation seront sur la bonne mise en œuvre de la mesure, son impact sur le changement de comportement du public concerné et le résultat de son application. [66]

4) Les études de sécurité post-autorisation

En 2011, la loi n°2011-2012 du 29 décembre relative au renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé renforce le suivi des médicaments en créant notamment une obligation pour les entreprises de mener des études post-AMM de sécurité ou d'efficacité si nécessaire.

Les bonnes pratiques de pharmacovigilance européennes définissent les études de sécurité post-autorisation comme « toute étude relative à un médicament autorisé menée dans le but d'identifier, de caractériser ou de quantifier un risque afin de confirmer le profil de sécurité du médicament ou de mesurer l'efficacité des mesures de gestion de risque ». Elles peuvent être interventionnelles ou non-interventionnelles.

Une étude post-AMM sera définie comme une étude de sécurité post-autorisation si son objectif principal est :

- De quantifier un risque potentiel ou identifié ;
- D'évaluer les risques du médicament dans une population pour laquelle les données de sécurité sont manquantes (ex : femme enceinte, allaitement, population pédiatrique, sujets âgés...) ;
- D'évaluer les risques du médicament après une utilisation prolongée ;
- De fournir des preuves sur l'absence de risque ;
- D'analyser les modes d'utilisation du médicament pour augmenter la connaissance sur le profil de sécurité (ex : utilisation hors AMM, posologie, utilisation concomitante d'autres médicaments, erreurs médicamenteuses...) ;
- De mesurer l'efficacité d'une mesure de gestion de risque mise en place. [67]

Une étude de sécurité post-AMM peut être réalisée de façon volontaire par le titulaire d'AMM ou imposée par les autorités compétentes. [68] En effet, la directive 2010/84/UE

indique « qu'après avoir délivré l'autorisation de mise sur le marché, l'autorité nationale compétente peut imposer l'obligation à son titulaire d'effectuer une étude de sécurité post-autorisation s'il existe des craintes quant aux risques de sécurité posés par un médicament autorisé. » [36]

Le titulaire d'AMM devra surveiller les données générées pendant l'étude et évaluer leur impact sur le rapport bénéfice/risque. Toute nouvelle information susceptible d'avoir une incidence sur le rapport bénéfice/risque du médicament devra être immédiatement communiquée par écrit aux autorités compétentes des Etats membres dans lesquels le produit est commercialisé ainsi qu'à l'EMA. Les effets indésirables suspectés devront être déclarés selon la réglementation applicable à la nature interventionnelle ou non de l'étude.

5) Les enquêtes ou suivis nationaux

Les enquêtes ou suivis nationaux sont réalisés afin d'étudier le profil de sécurité d'un produit à l'échelle nationale. Chaque Etat membre peut mettre en place une enquête qui aura des modalités propres au pays.

En France, l'ANSM débute des enquêtes nationales ciblées dès lors que certains effets indésirables sont jugés inquiétants. Selon les BPPV françaises [9], une enquête nationale de pharmacovigilance a pour objectif la revue des données disponibles de pharmacovigilance remontées par les CRPV et/ou les titulaires d'AMM ou exploitants et/ou issues de la littérature permettant de :

- Confirmer un signal potentiel ;
- Caractériser un signal avéré ;
- Surveiller le profil de risque d'un médicament.

L'enquête concernera tout médicament, et ses spécialités génériques ou biosimilaires si applicable, qui entrent dans le champ d'application de la pharmacovigilance décrit par le Code de la Santé Publique (cf. I) A) *Définition*)

L'enquête de pharmacovigilance est un travail d'évaluation, réalisé à la demande des autorités compétentes par un expert d'un CRPV, en collaboration avec la personne responsable de la pharmacovigilance de l'entreprise ou l'exploitant du médicament concerné, chaque fois qu'il existe des raisons de penser qu'un risque médicamenteux doit être évalué ou réévalué.

L'expert collecte les données des différentes sources disponibles, les analyse et rédige un rapport présentant les résultats qui est transmis à l'ANSM avant toute publication. Dans le cas où l'enquête concerne un médicament autorisé par une procédure européenne, l'expert pourra être sollicité par l'ANSM pour participer à l'évaluation des données européennes de pharmacovigilance.

Il existe deux types d'enquête :

- Le suivi national de pharmacovigilance : réalisé dans le but d'effectuer une surveillance particulière du profil de tolérance du médicament ou produit dès sa mise sur le marché, pendant les premières années, voire pendant toute la durée de sa commercialisation ;
- L'enquête de pharmacovigilance : réalisée dans le but de réévaluer un risque à la suite d'une alerte.

L'identification de signaux dans le cadre d'une enquête est transmise à l'ANSM dans les meilleurs délais. [69]

6) Les procédures européennes d'arbitrage

Un arbitrage (« referral ») est une procédure d'évaluation européenne aboutissant à une décision commune et contraignante pour l'ensemble des États membres de l'Union européenne [9]. Une procédure d'arbitrage survient, semblablement aux enquêtes nationales, suite aux questions sur le profil de sécurité d'un produit et si le problème identifié ne peut pas être géré par des mesures de routine. Elle est utilisée pour résoudre des problématiques relatives à la sécurité, la qualité et/ou la balance bénéfice-risque d'un médicament, d'un ensemble de médicaments contenant la même substance active ou d'une classe de médicament. L'EMA, via le PRAC, effectue alors une évaluation scientifique afin d'émettre une recommandation harmonisée à travers l'Union Européenne qui sera validée par le CHMP ou le CMDh à travers une position finale.

La demande d'une procédure d'arbitrage peut être réalisée par la Commission Européenne, par un État membre ou par un titulaire d'AMM. Il y a différents types d'arbitrage qui sont décrits dans les textes de lois européens. [70][71]

➤ **Article 107i ou « Urgent Union Procedure »**

Cet article est invoqué lorsqu'un État membre ou la Commission Européenne estime, après évaluation des données de pharmacovigilance, qu'une action urgente doit être prise :

- Suspendre ou retirer une AMM ;
- Empêcher la délivrance d'un médicament ;
- Apporter des changements majeurs à l'AMM comme la suppression d'indications, la réduction de la dose recommandée ou la mise en place de nouvelles contre-indications.

La procédure est également automatiquement déclenchée si le titulaire d'une AMM, qui en raison d'inquiétudes concernant la sécurité, a interrompu la mise sur le marché d'un médicament, a pris des mesures pour faire retirer l'AMM, ou envisage de prendre une telle mesure, ou n'a pas demandé le renouvellement de l'AMM.

➤ **Article 31 ou « Union Interest »**

Le recours à cet article est déclenché lorsque l'intérêt communautaire est en jeu, à la suite de préoccupations relatives à la qualité, à la sécurité ou à l'efficacité d'un médicament ou d'une classe de médicaments mais sans nécessité de mise en place d'une action urgente. Il existe deux types d'article 31 : l'article 31 spécifique à la pharmacovigilance et l'article 31 concernant une préoccupation qui reste en dehors du champ d'application de la pharmacovigilance. [72]

➤ **Article 20**

Ce type de procédure est déclenché pour les médicaments autorisés via la procédure centralisée, en cas de doute sur le bon respect des obligations en termes de qualité, sécurité et efficacité qui incombent au fabricant ou à l'importateur, établi sur le territoire européen, d'un produit de santé. Il existe deux catégories de procédure d'article 20 : une catégorie concernant la pharmacovigilance et une catégorie « non-pharmacovigilance ».

➤ **Article 29**

Cet article est invoqué en cas de désaccord dans l'approbation par un État membre du rapport d'évaluation, du RCP, de la notice ou de l'étiquetage, préparé par l'État membre de référence

désigné pour l'évaluation d'une procédure de reconnaissance mutuelle ou décentralisée, en raison d'un risque potentiel grave pour la santé publique et qu'aucun accord n'a été trouvé au préalable.

Il existe aussi un article 29 spécifique à la population pédiatrique qui peut être déclenché par le titulaire d'AMM lorsqu'il demande une nouvelle indication, une nouvelle forme pharmaceutique ou une nouvelle voie d'administration à utiliser chez l'enfant pour un produit déjà autorisé.

➤ **Article 13**

Ce type de referral est déclenché pour un médicament autorisé par reconnaissance mutuelle ou par procédure décentralisée en cas de désaccord entre les États membres, en raison d'un risque potentiel grave pour la santé publique, sur une variation de type II (modification de l'AMM d'importance majeure).

➤ **Article 30**

Cette procédure est déclenchée lorsque les États membres ont adopté des décisions différentes au fil des ans pour certains médicaments (par exemple, des indications différentes, des contre-indications ou une posologie) et qu'il est nécessaire d'harmoniser les informations du RCP d'un médicament au sein des différents pays de l'Union Européenne.

A la suite d'une procédure d'arbitrage, l'AMM sera maintenue, modifiée (en imposant certaines conditions à l'utilisation du produit), suspendue voire révoquée.

7) La surveillance renforcée

Depuis le 25 avril 2013 [73], à la suite de la nouvelle législation composée de la directive 2010/84/UE [36] et du règlement 1235/2010 [3737], une liste de médicament sous « surveillance renforcée » est publiée tous les mois par l'EMA. L'inscription d'un médicament sur cette liste signifie qu'il sera surveillé de manière plus étroite du fait par exemple d'un manque d'informations disponibles lors d'une mise sur le marché récente, de renseignements limités sur une utilisation à long terme ou encore pour les produits présentant de nouvelles préoccupations en matière de sécurité. [74]

En effet, le statut de médicament sous « surveillance renforcée » s'applique systématiquement si :

- Le médicament contient une nouvelle substance active autorisée dans l'Union Européenne depuis le 1^{er} janvier 2011 ;
- Il s'agit d'un médicament biologique autorisé dans l'Union Européenne après le 1^{er} janvier 2011 ;
- Le médicament bénéficie d'une AMM conditionnelle, c'est-à-dire que son rapport bénéfice/risque est positif, qu'il n'y pas de traitement approprié disponible sur le marché et que la mise à disposition du produit entraîne un avantage pour la santé publique supérieur aux risques liés au manque d'informations. Toute information complémentaire sur le rapport bénéfice/risque sera fournie par le titulaire d'AMM [75] ;
- Le médicament est autorisé dans des conditions exceptionnelles, c'est-à-dire que le titulaire d'AMM n'est pas en mesure de fournir un ensemble complet de données en raison d'une maladie rare ou d'une collecte d'information impossible voir contraire à l'éthique [76] ;
- Le médicament est soumis à une étude post-autorisation de sécurité.

Il s'agit de médicaments pour lesquels les autorités compétentes souhaitent disposer d'informations complémentaires et ils sont signalés par la présence d'un triangle noir inversé dans leur notice et dans le RCP avec la mention suivante « *Ce médicament fait l'objet d'une surveillance renforcée qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables* ». Ainsi les professionnels de santé mais aussi les patients sont vivement encouragés à déclarer tous les effets indésirables suspectés. Les sensibiliser davantage à la nécessité de signaler les effets indésirables suspectés d'un médicament est un moyen important pour surveiller le profil d'innocuité du produit.

Les principaux objectifs sont de collecter le plus tôt possible des informations supplémentaires afin d'établir le profil de sécurité des produits lorsqu'ils sont utilisés en pratique courante et d'informer de l'utilisation sûre et efficace du produit.

Les motifs particuliers de surveillance renforcée peuvent être précisés par les autorités compétentes. Ces motifs sont par exemple, la présence de risques identifiés, de risques de mésusage ou de potentielles utilisations hors-AMM, ou une insuffisance de données chez une population particulière.

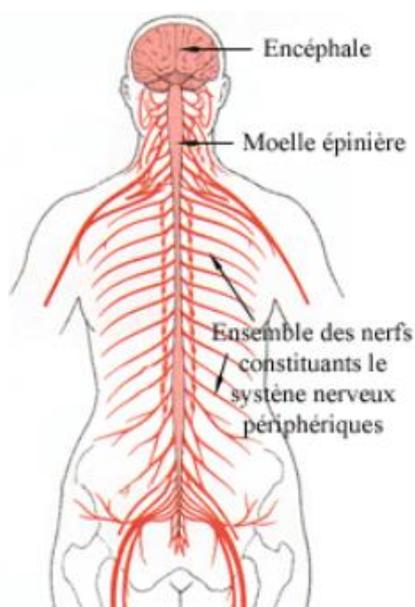
La surveillance renforcée est une utilisation accentuée des outils et méthodes disponibles en pharmacovigilance sur le produit surveillé, permettant une détection plus rapide des risques et une augmentation des données disponibles afin d'améliorer rapidement la connaissance du profil de sécurité de ce produit.

II. La sclérose en plaque

A) Définition et physiopathologie

La sclérose en plaques est une maladie inflammatoire auto-immune démyélinisante chronique du Système Nerveux Central (SNC).

Le système nerveux central a pour rôle de recevoir, enregistrer, traiter et interpréter les informations provenant de la périphérie du corps humain, puis de générer des réponses



adéquates à ces informations réceptionnées. Ainsi, le SNC organise, contrôle et régule les fonctions essentielles de l'organisme comme la motricité, l'équilibre, la perception, les fonctions intellectuelles, les émotions, le comportement et le fonctionnement de plusieurs organes. [77] Le SNC est composé de deux parties : l'encéphale et la moelle épinière. L'encéphale est situé dans la boîte crânienne, il comprend le cerveau, le tronc cérébral et le cervelet. La moelle épinière est située dans la colonne vertébrale et prolonge l'encéphale. Le SNC est en communication constante avec le Système Nerveux Périphérique (SNP) qui est composé par les nerfs. Il existe deux types de nerfs : les nerfs crâniens provenant du tronc cérébral et les nerfs rachidiens

Anatomie du système nerveux [78]

prenant leurs origines au niveau de la moelle épinière. [78]

Les nerfs, constitués par les axones des neurones, acheminent les informations dans les deux sens entre le SNC et la périphérie c'est-à-dire les muscles, la peau, les organes, etc. L'information est déplacée d'un point à l'autre par influx nerveux via les neurones. Le neurone est une cellule excitable spécialisée dans la réception, l'intégration et la transmission d'informations. Le SNC est composé de deux types de cellules : les neurones et les cellules gliales (oligodendrocytes, cellules de Schwann, astrocytes et microglie) présentes pour apporter protection et nutriments aux neurones. [77]

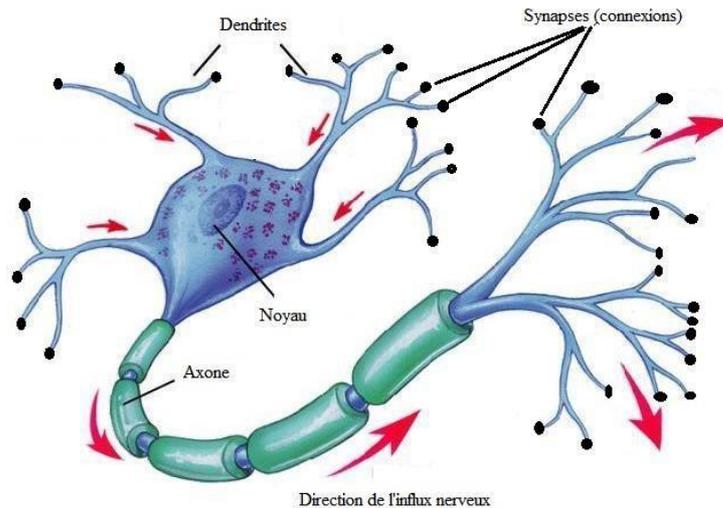
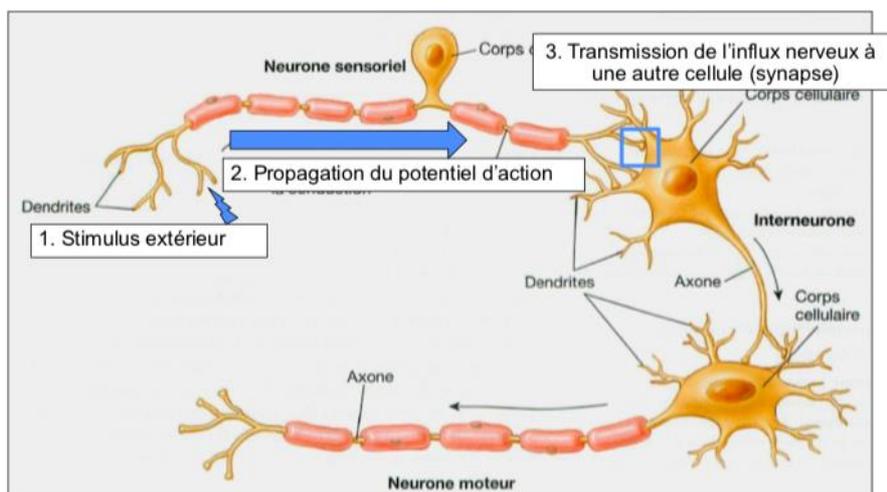


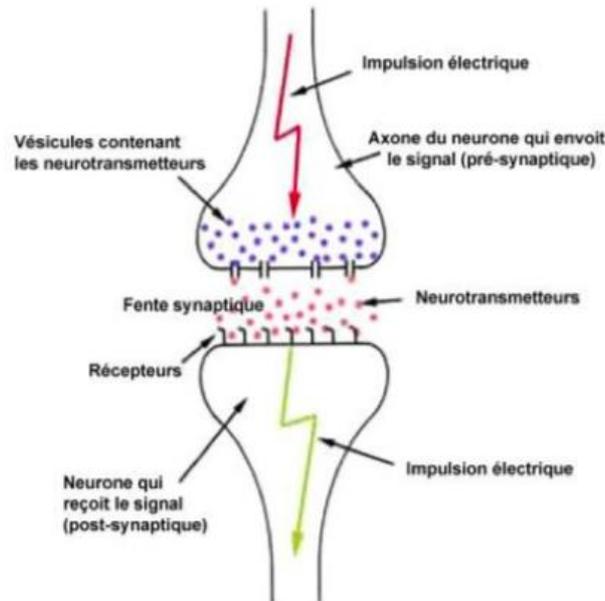
Schéma d'un neurone [79]

Les neurones transmettent l'information sous forme de courant électrique généré via la modification du potentiel de membrane du neurone. Chaque cellule possède un « potentiel de membrane » dû à une répartition inégale des charges portées par les ions entre l'intérieur et l'extérieur de la membrane cellulaire. Au niveau du corps cellulaire du neurone, ce potentiel de membrane, initialement au repos, est transformé par un stimulus extérieur en « potentiel d'action » permettant de transmettre l'information. Ce courant électrique est appelé influx nerveux. Il est transmis le long du neurone, de la dendrite ou du corps cellulaire jusqu'à l'extrémité de l'axone formée par une synapse. Les dendrites sont des prolongements du corps cellulaire qui comporte le noyau de la cellule. [77][80]



L'influx nerveux [80]

A l'arrivée au niveau de la synapse, le message électrique est converti en message chimique. L'information est alors transmise par des neurotransmetteurs et permet la propagation d'un neurone à l'autre. Le message redevient électrique dans le neurone suivant.

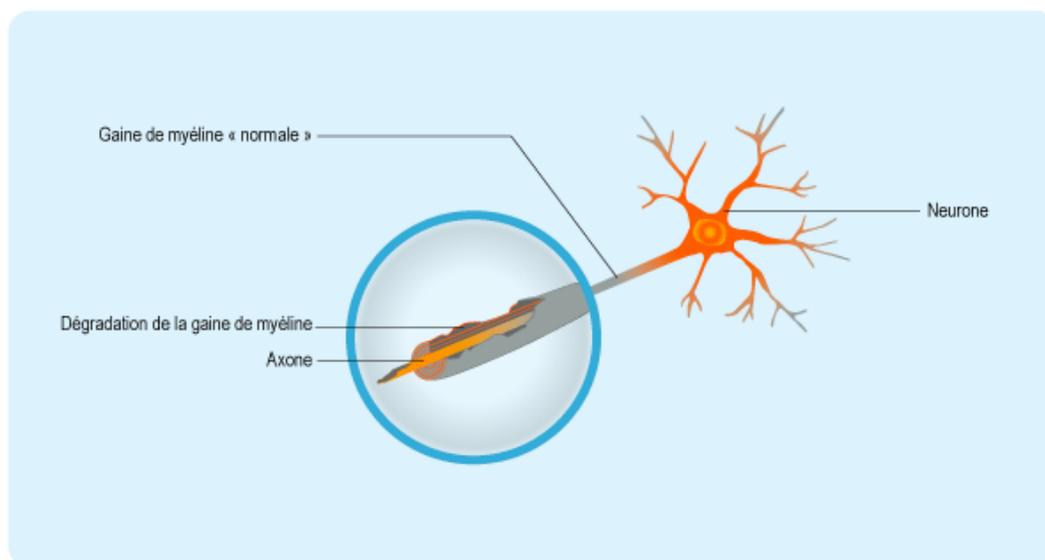


La transmission de l'influx d'une cellule à l'autre [80]

L'influx nerveux se propage le long d'un neurone par courant électrique, ainsi les neurones sont protégés par une gaine protectrice blanchâtre appelée « gaine de myéline », servant d'isolant et de conducteur du courant électrique. Cette gaine a alors pour rôle de protéger les nerfs mais aussi d'augmenter la vitesse de propagation de l'influx nerveux et donc de l'information entre le SNC et les différentes parties du corps. La gaine de myéline a aussi un rôle nutritif pour le neurone et l'axone. La gaine de myéline est formée par différents types de cellules selon la localisation dans le SNC ou dans le SNP. Dans le SNC, ce sont les oligodendrocytes qui génèrent la myéline. Dans le SNP, ce sont les cellules de Schwann. Du fait de la couleur blanche de la gaine de myéline, on parle de substance blanche en opposition à la substance grise. En effet, le SNC est formé de ces deux substances, la substance grise correspond aux zones où sont concentrés les corps cellulaires des neurones et les cellules gliales alors que la substance blanche est composée des axones entourés par la gaine de myéline. [81]

La sclérose en plaque est causée par une dégradation de la gaine de myéline aussi bien au niveau de l'encéphale qu'au niveau de la moelle épinière, on parle de démyélinisation. La dégradation de la gaine de myéline se fait par réaction inflammatoire entraînant une difficulté

de conduction de l'influx nerveux. L'inflammation est généralement transitoire et quand celle-ci est terminée, un processus de réparation effectué par les oligodendrocytes, la « remyélinisation », se met en place et permet de retrouver une conduction nerveuse correcte. Dans certaines formes évoluées ou lors d'inflammations sévères, le mécanisme de remyélinisation est dépassé et des troubles irréversibles de la conduction s'installent associés à des signes neurologiques. L'endommagement de la myéline laisse place à des lésions sclérosées, épaisses et dures, les « plaques de démyélinisation », disséminées dans la substance blanche et qui selon leur localisation entraînent les différents symptômes de la sclérose en plaques. [82][83][84]

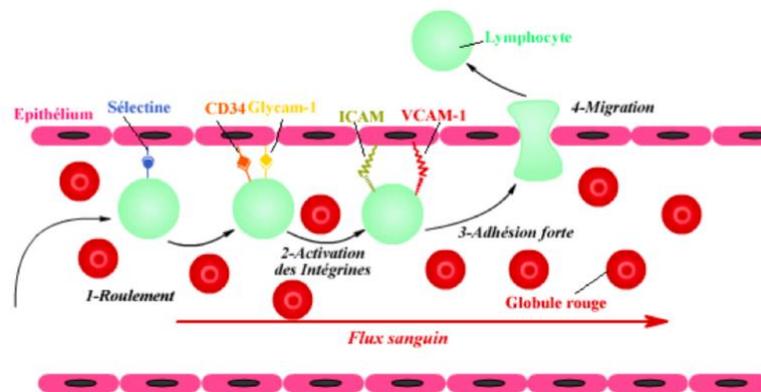


Neurone entouré de sa gaine de myéline [82]

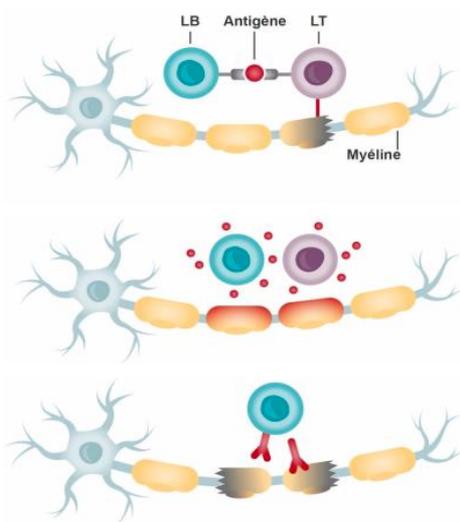
La réaction inflammatoire, à l'origine de l'altération de la myéline, est déclenchée par le système immunitaire de l'individu. Ce système immunitaire, habituellement système de défense contre les organismes étrangers (bactéries, virus, microbes), « s'emballe » et se met à attaquer les propres éléments ou cellules de l'individu. On parle de maladie auto-immune. Dans la sclérose en plaque, le système immunitaire s'attaque à la myéline des neurones du système nerveux central par le biais des lymphocytes (principales cellules de défense de l'organisme et jouant le rôle le plus important dans le cadre des réactions immunitaires [85]) et de leur production de cytokines (molécules du système immunitaire ayant pour rôle la transmission d'informations [86]).

En temps normal, les lymphocytes n'accèdent pas au système nerveux central qui est protégé par la barrière hémato-encéphalique (BHE), barrière physiologique imperméable à un grand

nombre de molécules. Les lymphocytes doivent être « activés » pour franchir la barrière. L'antigène responsable de l'activation des lymphocytes dans la SEP reste encore inconnu à ce jour. L'hypothèse la plus probable est une activation par le virus Epstein-Barr (EBV) permettant alors la migration des lymphocytes à travers la BHE. [87] Le passage de la BHE se fait en plusieurs étapes : roulement, adhésion et migration. Ces étapes sont possibles grâce à l'interaction des lymphocytes avec différents récepteurs. Le roulement permet un ralentissement des lymphocytes circulant via une adhérence faible aux sélectines. Ensuite la fixation à d'autres récepteurs présents dans la membrane endothéliale permet une adhésion forte et par la suite une migration à travers l'endothélium de la BHE. Les lymphocytes se retrouvent alors dans le SNC.



Passage des lymphocytes activés à travers la BHE [88]

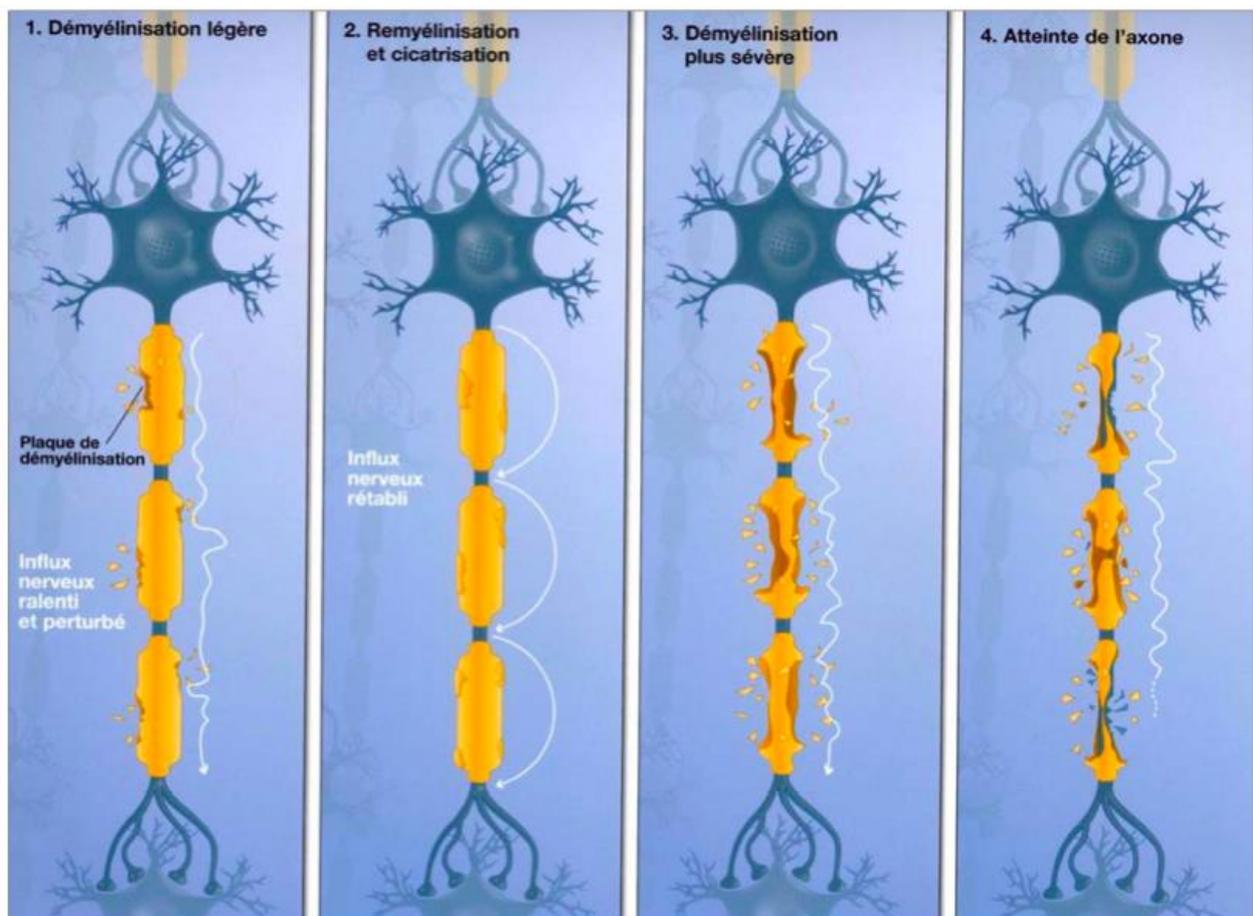


Attaque de la myéline par les lymphocytes [79]

Les lymphocytes B et T activés ayant réussi à franchir la BHE s'attaquent à la gaine de myéline comme s'il s'agissait d'un organisme pathogène, une réaction immunitaire se met alors en place. Les lymphocytes synthétisent des molécules pro-inflammatoires, les cytokines (interleukines, interféron bêta et TNF alpha) qui agissent sur la gaine de myéline directement et, de plus, augmentent la perméabilité de la BHE et facilitent le recrutement d'autres cellules inflammatoires, comme les macrophages, sur le site de

l'inflammation. Les lymphocytes B, suite à l'interaction avec les lymphocytes T, synthétisent et sécrètent des anticorps qui s'attaquent eux aussi à la gaine de myéline. [89] Les zones lésées forment des « plaques de démyélinisation ».

Suite à cette dégradation, un processus de remyélinisation spontanée se déclenche chez le patient, formant des cicatrices sur la myéline. Les cellules permettant la remyélinisation seraient en grande majorité des précurseurs d'oligodendrocytes. Malheureusement, la nouvelle myéline fabriquée est plus mince que l'originale et la capacité de remyélinisation diminue au cours de l'évolution de la maladie. [90] De plus, selon la forme de SEP (cf. II) C) *Formes et évolution*), les poussées et démyélinisations peuvent devenir plus sévères allant même jusqu'à une atteinte de l'axone lorsque la gaine de myéline a totalement disparu. [91]



Physiopathologie de la SEP [9191]

L'altération de la gaine de myéline perturbe ou interrompt le trajet de l'influx nerveux et empêche la bonne circulation de l'information. Les symptômes seront liés à ce défaut

d'information et vont dépendre du nombre de plaques de démyélinisation et de leur localisation dans l'organisme.

B) Symptômes

La SEP constitue la première cause non traumatique de handicap sévère acquis du sujet jeune. Les lésions provoquent des perturbations motrices, sensitives, cognitives et sphinctériennes qui peuvent progresser vers un handicap irréversible. Le retentissement de l'incapacité et du handicap sur la vie quotidienne familiale et professionnelle est souvent majeur. [92] Les symptômes sont variables d'une personne à l'autre car dépendant du nombre et de la localisation des lésions. Ils vont aussi être modifiés au cours de la vie d'un même patient.

Dans 85% des cas, la maladie va débiter par une poussée. On parle de syndrome clinique isolé (SCI) qui est le premier événement clinique et consiste en un épisode unique de symptômes neurologiques évoquant une poussée. Une surveillance clinique et/ou un examen IRM (Imagerie par Résonance Magnétique) seront instaurés pour confirmer ou non la présence d'une SEP. La poussée correspond à l'apparition de signes neurologiques nouveaux ou étant déjà survenus, d'installation le plus souvent progressive sur quelques heures ou quelques jours en dehors de tout contexte fébrile et de tout problème intercurrent et durant au moins 24h. [93] Durant les premières années de la maladie, les symptômes disparaissent après chaque poussée et la récupération est souvent complète. Il peut s'écouler quelques mois ou plusieurs années entre deux poussées. [8181]

Les principaux symptômes sont moteurs, sensitifs ou cognitifs. Les troubles moteurs incluent une faiblesse musculaire pouvant être associée à une spasticité (raideur musculaire) entraînant des troubles de la marche et de l'équilibre. Les troubles sensitifs correspondent à l'apparition de picotements, de fourmillements ou d'engourdissements au niveau de la peau, d'une altération du toucher et d'une baisse de la perception physique. [94] Les troubles cognitifs sont représentés par des difficultés de concentration, des troubles de la mémoire et de l'attention avec une diminution de la vitesse de traitement d'une information et donc de réaction. [95]

Ces signes peuvent être isolés ou groupés. Ils peuvent survenir en quelques heures ou quelques jours, et disparaître totalement ou partiellement en quelques semaines. Quand les symptômes restent permanents ou laissent des séquelles, on parle de symptômes résiduels. Ils

peuvent être associés à une fatigue extrême et inhabituelle, d'abord lors des poussées puis qui s'installe de façon chronique, ainsi que d'un syndrome anxio-dépressif. [8181][84]

La SEP comporte quelques symptômes qui sont évocateurs : [8484][91]

- La névrite optique rétrobulbaire, révélatrice de la maladie dans un quart des cas car les lésions de SEP touchent préférentiellement le nerf optique. Elle se manifeste par une baisse de l'acuité visuelle s'installant sur quelques heures ou quelques jours, accompagnée d'une douleur périorbitaire. La récupération de la fonction visuelle est complète dans la plupart des cas (80%). Le phénomène d'Uhthoff est un symptôme séquentaire et consiste en la diminution transitoire de la vision ou une vision double (diplopie), après un effort physique ou autre circonstance responsable d'une élévation de la température corporelle ;
- Le signe de Lhermitte qui correspond à une impression de décharge électrique très brève le long de la colonne vertébrale, parfois des membres, se déclenchant après une flexion de la tête vers l'avant. Ce signe traduit une atteinte médullaire cervicale ;
- Les troubles génito-sphinctériens : apparition de mictions impérieuses (envies urgentes d'uriner), de difficultés de vidange de la vessie, d'incontinences, de constipation, de troubles de l'érection, de sécheresse vaginale et de baisse de la libido ;
- Les douleurs notamment faciales (névralgies), les spasmes toniques ou autres algies liées à la spasticité (exagération du tonus musculaire avec contractures ou sensations de raideur), les douleurs rachidiennes et neurogènes (survenant suite à l'altération du système nerveux).

Une augmentation de la chaleur corporelle, interne ou externe (fièvre, exercice physique intense ou température extérieure importante), peut mener à l'apparition ou la réapparition d'un signe neurologique. Surtout visible avec les symptômes visuels et comme cité ci-dessus, le phénomène d'Uhthoff peut aussi atteindre les troubles moteurs et sensitifs. Cette exacerbation temporaire des troubles correspond à une pseudo-poussée et ne nécessite pas de traitement particulier mais du repos et des mesures pour abaisser la température corporelle. Les symptômes sont de courte durée et disparaissent complètement dès que la chaleur du corps diminue, contrairement à la poussée qui est définie par des symptômes durant au moins 24h. [96][97]

Les symptômes de la SEP peuvent être multiples et sont hétérogènes conduisant à un diagnostic difficile à établir et une évolution du handicap de la maladie variable chez les patients. De plus, il existe plusieurs formes de la maladie possédant des niveaux d'atteinte et de progression différents.

C) Formes et évolution

Il existe deux événements de base dans la SEP qui sont les poussées et la progression. Comme vu précédemment, la poussée est l'apparition de nouveaux symptômes, la réapparition d'anciens symptômes ou l'aggravation de symptômes préexistants, s'installant de manière subaiguë en quelques heures à quelques jours, durant au moins 24 heures et récupérant de manière plus ou moins complète. Par définition, pour être définis comme une poussée individualisée, les symptômes doivent être séparés d'au moins un mois. La progression est définie comme l'aggravation continue, sur une période d'au moins un an, de symptômes neurologiques. Une fois commencée, la progression ne s'interrompt pas. [8484]

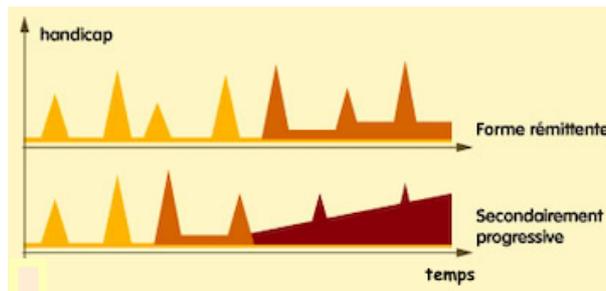
Il existe trois formes cliniques principales : [84][89][98]

➤ Forme rémittente-récurrente – SEP RR

La forme rémittente-récurrente est composée exclusivement de poussées bien individualisées et pouvant laisser des séquelles ou non, ces séquelles restant stables entre deux épisodes ; il n'y a pas de progression du handicap entre les poussées. Cette forme débute vers 30 ans en moyenne et représente 85 % des formes de début.

➤ Forme secondairement progressive – SEP SP

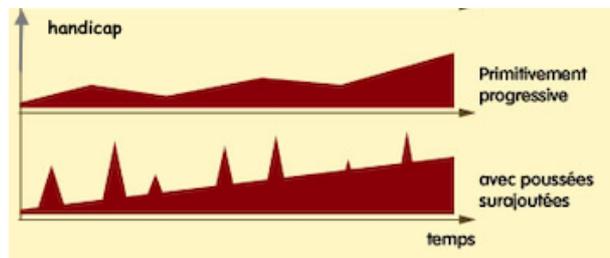
La forme secondairement progressive est l'évolution naturelle tardive de la forme rémittente-récurrente comportant des phases de progression avec ou sans poussées, suivies de rémissions minimales et de phase de plateau. Les poussées deviennent plus rares ou disparaissent totalement pour céder la place à une progression continue des signes neurologiques. Elle peut toucher tous les patients initialement rémittents, après une période de durée variable (de 15 à 20 ans en moyenne).



Evolution SEP-RR et SEP-SP [98]

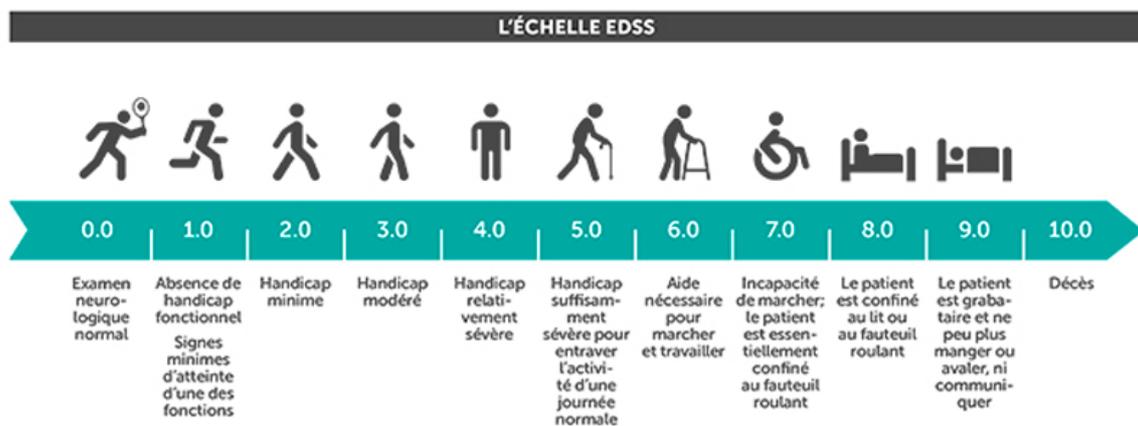
➤ **Forme primaire progressive – SEP PP**

La forme primaire progressive ou progressive d’emblée, est la forme où la progression est présente dès le début, sans poussée. Le handicap s’installe alors plus rapidement et se manifeste habituellement par une gêne à la marche avec une faiblesse des membres inférieurs, des troubles de l’équilibre et des troubles urinaires. Des poussées « surajoutées » sont possibles mais rares. Cette forme affecte 15 % des patients et est plus fréquente lorsque la maladie débute tardivement, vers 40 ans.



Evolution SEP-PP avec ou sans poussées [98]

Chaque patient présentera une manifestation et une évolution de la maladie différentes. L’échelle EDSS (Expanded Disability Status Scale) permet de juger l’évolution des patients par cotation allant de zéro représentant un examen neurologique normal, et donc aucune déficience, à 10 correspondant au décès lié à la SEP. Cette cotation se base principalement sur la capacité à marcher du patient (distance parcourue, avec ou sans aide, utilisation d’une canne ou d’un fauteuil roulant), mais aussi sur la conservation des grandes fonctions de l’organisme (relation, nutrition et reproduction [99]) et de la capacité à communiquer. (**Annexe 1**)



Echelle EDSS simplifiée [100]

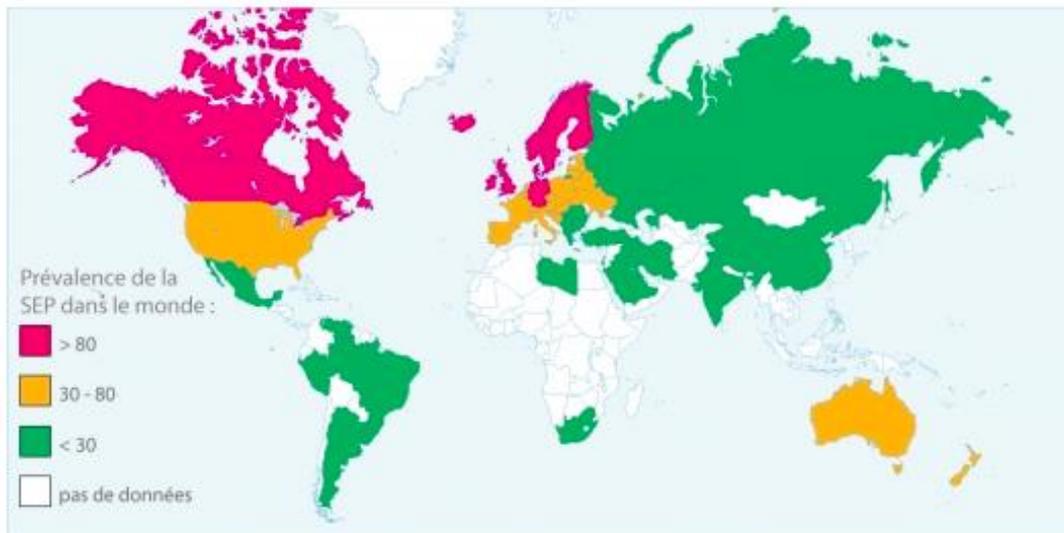
D) Epidémiologie et étiologie

La sclérose en plaque est l'affection neurologique la plus fréquente de l'adulte jeune. Elle touche préférentiellement une population comprise entre 20 et 40 ans, avec une prédominance féminine (3 femmes pour un homme). [8484] En 2018, les chiffres du Ministère des solidarités et de la santé estiment que 100 000 personnes en France sont atteintes de sclérose en plaques. [101] Au niveau européen, 400 000 personnes semblent être atteintes et 2,3 millions dans le monde. [102]

C'est une maladie d'origine multifactorielle. Bien que les causes exactes restent inconnues à ce jour, il existe des facteurs génétiques et environnementaux. On retrouve premièrement une prédisposition génétique : la probabilité d'apparition de la maladie est plus grande dans les familles déjà concernées par la maladie même si la SEP n'est pas caractérisée comme une maladie familiale. Il s'agirait de transmission de gènes de susceptibilité ayant un rôle sur l'immunité, en particulier via le gène HLA (Human Leucocyte Antigen) qui est impliqué dans la reconnaissance des cellules du « soi » par le système immunitaire. [8181] Plusieurs gènes doivent être réunis, c'est une maladie « polygénique », et ceux-ci doivent être associés à des éléments extérieurs pour permettre le déclenchement de la SEP. [82][83][8484]

Des facteurs environnementaux, additionnés aux facteurs génétiques, vont influencer le développement de la SEP. Tout d'abord, il y a un facteur « climatique » lié à un faible niveau d'ensoleillement (surtout au cours de l'enfance, pendant les 15 premières années de vie) et ainsi à une carence en vitamine D. Un faible taux sérique de vitamine D augmente le risque de déclencher une SEP. De ce fait, la répartition mondiale n'est pas uniforme. En effet,

l'apparition de la maladie est plus fréquente lorsque l'on s'éloigne de l'équateur. Les zones de haute prévalence sont alors la Scandinavie, l'Ecosse, l'Europe du nord, le Canada et le nord des Etats-Unis. [81][84]



Prévalence de la SEP dans le monde [87]

Le tabagisme, l'obésité et une hygiène « excessive » durant l'enfance semblent aussi faire partie des facteurs participant au développement de la maladie. Pour finir, le risque infectieux, notamment d'une infection par le virus Epstein-Barr (virus incriminé entre autres dans la mononucléose infectieuse), est une piste importante dans la survenue de la maladie et est toujours à l'étude. [81][8484]

E) Diagnostic

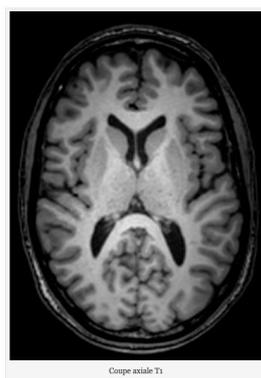
Il n'existe pas de test spécifique permettant de poser un diagnostic de SEP. Il est établi en fonction de l'examen clinique et des symptômes décrits par le patient ainsi que leurs disséminations spatiale et temporelle. La dissémination temporelle se définit comme la succession d'épisodes neurologiques au sein du SNC dans le temps. Elle est déterminée par l'occurrence de nouvelles lésions et donc de nouveaux symptômes. La dissémination spatiale correspond à l'atteinte de plusieurs zones du SNC étant due à des plaques localisées à différents endroits anatomiques. Le diagnostic repose sur l'apparition d'au moins deux lésions accompagnées d'au moins deux épisodes neurologiques séparés d'un mois ou plus. [8484]

Ces deux types de dissémination sont mis en évidence via l'examen clinique et l'interrogatoire du patient mais aussi grâce à l'IRM (imagerie par résonance magnétique) qui permet de visualiser les plaques et de confirmer le diagnostic. [103]

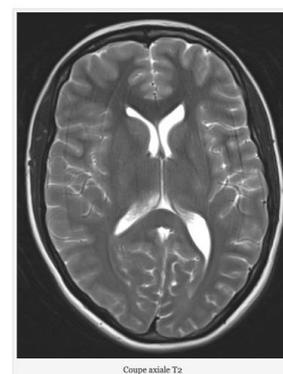
Une ponction lombaire peut compléter l'établissement du diagnostic, car elle permet de rechercher les signes d'inflammation dans le liquide céphalo-rachidien (LCR) entourant le cerveau et la moelle. L'analyse cytologique du LCR est réalisée afin d'étudier le nombre et le type de cellules présentes. Sont recherchées les molécules de l'inflammation, et particulièrement les anticorps qui, à l'électrophorèse, se répartissent sous la forme de bandes caractéristiques appelées « bandes oligoclonales » (BOC). Cet examen permet de détecter une inflammation limitée au système nerveux central car les bandes oligoclonales mettent en évidence la synthèse locale intra-thécale d'immunoglobulines. Les BOC sont caractéristiques d'une inflammation du SNC mais non spécifique de la SEP car retrouvées dans d'autres pathologies inflammatoires ou infectieuses touchant le système nerveux central. [104]

Cependant, l'IRM encéphalique reste l'examen de choix autant pour le diagnostic que pour le suivi de la maladie. L'aspect des lésions sur l'IRM permet de déterminer s'il s'agit de lésions récentes et donc actives, ou de lésions plus anciennes correspondant aux plaques. [105]

A l'IRM on retrouve principalement deux types de « séquences » T1 et T2. En séquence T1, le LCR est de couleur noire et la substance grise plus foncée que la blanche, a contrario, en séquence T2 le LCR sera blanc et la substance grise plus claire que la blanche.



Coupe du cerveau en séquence T1 [106]



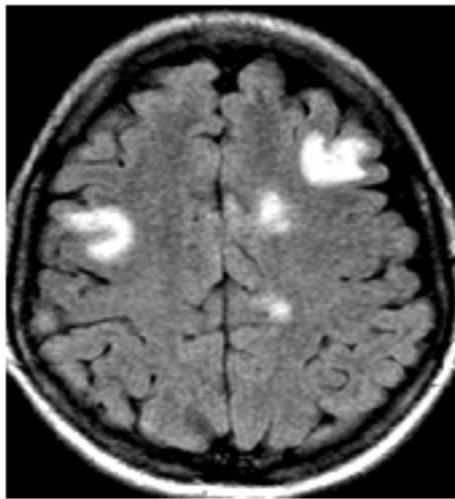
Coupe du cerveau en séquence T2 [106]

Les lésions récentes de SEP (apparues il y a moins d'un mois) apparaissent en hypersignal T1 après une injection d'un produit de contraste (le gadolinium), on parle de « réhaussement » après injection. C'est à dire que les lésions auront une coloration blanche et très intense après

fixation anormale du produit de contraste. En temps normal, le produit de contraste ne passe pas la BHE, ainsi la fixation sur les lésions indique une rupture de cette barrière et donc une plaque active avec activité inflammatoire.

Les lésions plus anciennes, c'est à dire les plaques, apparaissent en hypersignal T2 : elles sont plus claires que le reste de la substance blanche. Les lésions de SEP sont la plupart du temps multiples, touchant les deux hémisphères cérébraux de façon asymétrique. Elles sont arrondies ou ovoïdes, de taille variable allant de quelques millimètres à plusieurs centimètres.

[107]



Exemple de lésions T2 corticales [108]

Les diagnostics différentiels de la SEP sont nombreux ; les maladies inflammatoires systémiques (telles que la sarcoïdose, le lupus érythémateux disséminé ou les artérites cérébrales), les maladies inflammatoires du SNC (telle que la neuromyéélite optique NMO), les tumeurs, malformations vasculaires ou encore une compression médullaire. [84]

Ainsi, des recommandations de stratégie diagnostique ont été établies mais celles-ci ne permettent pas de différencier la SEP d'autres maladies. Ces recommandations sont les critères de McDonald, qui ont été développés et validés sur des données de centres académiques, chez des adultes de moins de 50 ans, d'origine génétique/ethnique européenne occidentale, avec une présentation clinique typique de syndrome cliniquement isolé (SCI) qui représente le premier épisode neurologique de la SEP. [83] Les critères de McDonald reposent sur la dissémination temporelle DIT (nombre de poussées que le patient a présenté) et la dissémination spatiale DIS (nombre de lésions présentes dans des régions cliniques

différentes) misent en évidence cliniquement ou par IRM. L'analyse des bandes oligoclonales (BOC) spécifiques dans le LCR fait partie des données diagnostiques utiles. [108]

Présentation clinique	Données supplémentaires nécessaires pour le diagnostic de SEP
≥2 poussées cliniques et preuve clinique objective de ≥2 lésions	Aucune
≥2 poussées cliniques et preuve clinique objective d'une lésion	DIS démontrée par une nouvelle poussée clinique impliquant un autre territoire du SNC OU par IRM
1 poussée clinique et preuve clinique objective de ≥2 lésions	DIT démontrée par une nouvelle poussée clinique OU par IRM OU BOC spécifiques du LCR
1 poussée clinique et preuve clinique objective d'une lésion	DIS démontrée par une nouvelle poussée clinique impliquant un autre territoire du SNC OU par IRM DIT démontrée par une nouvelle poussée clinique OU par IRM OU BOC spécifiques du LCR

Critères de McDonald 2017 [108]

DIS = dissémination spatiale / DIT = dissémination dans le temps / BOC = bandes oligoclonales

F) Les traitements

Il y a deux types de traitements : les traitements des poussées et les traitements de fond.

Les traitements des poussées permettent de réduire la durée et l'intensité des poussées puis d'accélérer la récupération. Ce sont des corticoïdes administrés à fortes doses par voie intraveineuse. Généralement, est utilisé le méthylprednisolone (SOLUMEDROL®). [84][93]

Les traitements de fond ont pour but d'accélérer la récupération des symptômes dus aux poussées, de limiter la fréquence de survenue des poussées et la progression de la maladie, et enfin d'améliorer les symptômes résiduels. [84] Les traitements de fond sont séparés en deux grandes classes : les immunomodulateurs qui vont stimuler ou freiner les réactions du système immunitaire, et les immunosuppresseurs qui vont empêcher la réponse immunitaire de l'organisme. [109]

De manière générale, les traitements immunomodulateurs sont des traitements de première intention :

- **Interférons bêta** (AVONEX®, BETAFERON®, REBIF®, EXTAVIA®, PLEGRIDY®) : les interférons sont des cytokines médiatrices d'activités antivirale, antiproliférative et immunomodulatrice. Les interférons se lient à des récepteurs spécifiques à la surface des cellules humaines pour déclencher une cascade complexe d'événements intracellulaires menant à la synthèse et à la régulation d'un grand nombre de molécules. Dans le cas de la SEP, les interférons diminuent la synthèse de cytokines impliquées dans la formation des lésions ; [110]
- **Acétate de glatiramère** (COPAXONE®) : le mécanisme d'action de l'acétate de glatiramère n'est pas encore entièrement élucidé. La molécule, possédant des propriétés immunomodulatrices, agirait sur certaines cellules de l'immunité engagée dans la différenciation des lymphocytes T ce qui permettrait une modification des mécanismes pro-inflammatoires induits par ces derniers et ainsi une régulation des cytokines ; [111]
- **Diméthyl fumarate** (TECFIDERA®) : le mécanisme d'action reste encore mal connu mais le diméthyl fumarate possède une activité antioxydante et anti-inflammatoire qui semblent être médiées par l'activation d'un facteur nucléaire. Il réduirait les mécanismes d'adhérence cellulaire et la production de cytokines ; [112]

A contrario, les immunosuppresseurs sont le plus souvent utilisés en seconde intention :

- **Fingolimod** (GYLENIA®) : c'est une molécule modulatrice de certains récepteurs présents à la surface des lymphocytes empêchant ces derniers de sortir des ganglions lymphatiques et ainsi leur passage vers le SNC ; [113]
- **Mitoxantrone** (ELSEP®) : possède une action cytostatique ce qui empêche la croissance de certaines cellules, en particulier les lymphocytes ; [93]
- **Alemtuzumab** (LEMTRADA®) : anticorps monoclonal humanisé qui provoque la dégradation par lyse des lymphocytes T et B en ciblant l'antigène CD52 présents à leur surface ; [114]

- **Ocrelizumab** (OCREVUS®) : anticorps monoclonal humanisé ciblant de façon sélective les lymphocytes B possédant l'antigène de surface CD20 permettant une réduction du nombre et une modification de la fonction des lymphocytes B ; [115]
- **Tériflunomide** (AUBAGIO®) : est un immunosuppresseur sélectif qui possède des propriétés anti-inflammatoires. Il bloque de façon sélective et irréversible une enzyme impliquée dans la prolifération et le fonctionnement des lymphocytes B et T activés permettant une réduction de leur nombre ; [116]
- **Natalizumab** (TYSABRI®) : anticorps monoclonal qui « empêche » l'entrée de certains globules blancs dans le cerveau et qui réduit ainsi l'inflammation. [117]

En association au traitement de fond et aux traitements des poussées, le patient aura des traitements symptomatiques en vue d'améliorer sa qualité de vie.

III. TYSABRI® Natalizumab

La première commercialisation d'un produit contenant du natalizumab est lancée en décembre 2004 aux Etats-Unis. Mais le produit est retiré du marché deux mois plus tard, en février 2005, suite à la survenue de trois cas de leuco-encéphalopathie multifocale progressive dont une d'issue fatale. Parmi ces trois cas, deux concernaient des patients traités concomitamment par un interféron- β pendant plus de deux ans. Ainsi, après réévaluation, l'autorité compétente américaine (Food and Drug Administration FDA) a autorisé le retour sur le marché du produit avec une nouvelle AMM indiquant une utilisation strictement en monothérapie. [118]

Une AMM européenne est délivrée par procédure centralisée le 27 juin 2006. Cette autorisation européenne est accompagnée de la mise en place d'un plan de gestion de risque européen, complété par un PGR national en France, et de mesures additionnelles de réduction du risque [119]. De plus, l'autorisation du produit est accompagnée d'une surveillance renforcée. En France, la commercialisation a débuté le 12 avril 2007 et TYSABRI® fait partie des médicaments sur liste I : sa prescription est réservée aux spécialistes et services de neurologie, et son usage est hospitalier. [117]

TYSABRI® est utilisé pour traiter les patients atteints de sclérose en plaque de forme rémittente-récurrente. En janvier 2008, la FDA a autorisé l'indication de TYSABRI® dans les formes modérées à sévères de la maladie de Crohn (maladie auto-immune inflammatoire chronique de l'intestin). Cette extension d'indication est refusée par l'Europe en juillet 2007. [119]

A) Mécanisme d'action

Le médicament TYSABRI® contient la substance active natalizumab (NTZ) qui est un anticorps monoclonal anti- α 4-intégrine humanisé recombinant. Un anticorps monoclonal reconnaît un seul épitope (partie de l'antigène reconnue par l'anticorps). Un anticorps est « humanisé » si la partie spécifique permettant de reconnaître l'antigène cible a été ajoutée sur un anticorps humain. Les parties hypervariables de l'anticorps (qui reconnaissent l'épitope) sont d'origine murine, celles-ci représentent 5 à 10% de la structure. Les structures constantes

sont d'origine humaine, ainsi, environ 90% de l'anticorps est humain permettant qu'il ne soit pas rejeté par l'organisme. [120][121]

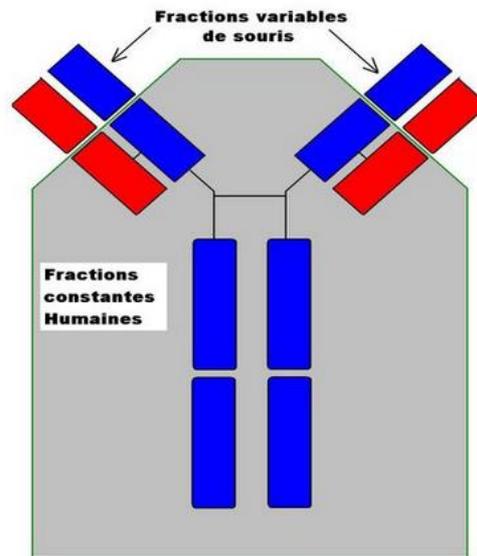
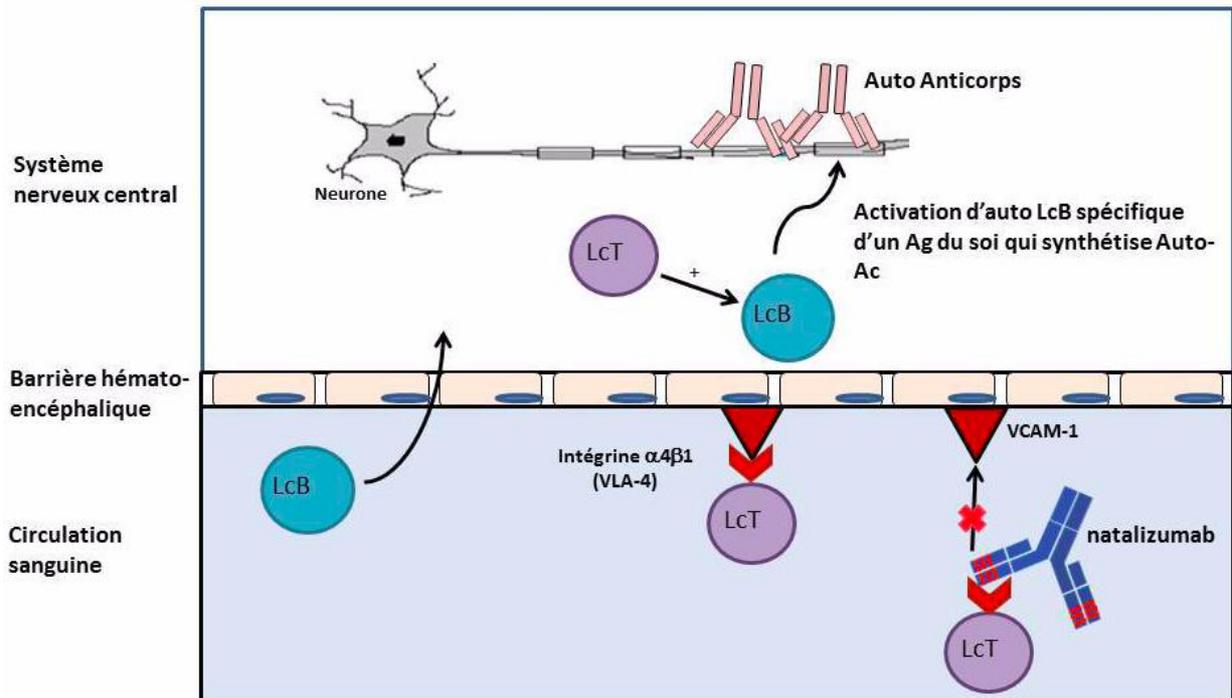


Schéma d'un anticorps humanisé [121]

TYSABRI® fait partie de la classe pharmacothérapeutique des agents immunosuppresseurs sélectifs (Code ATC L04AA23). C'est un inhibiteur sélectif des molécules d'adhésion (les intégrines) exprimées à la surface des leucocytes. En se fixant à une sous-unité spécifique, la sous-unité $\alpha 4$, fortement exprimée à la surface de tous les leucocytes (sauf les neutrophiles) et particulièrement aux intégrines $\alpha 4\beta 1$ et $\alpha 4\beta 7$, le natalizumab bloque l'interaction de ces molécules avec leurs récepteurs, respectivement VCAM-1 et MadCAM-1 situés dans la membrane endothéliale de la barrière hémato-encéphalique. L'inhibition de ces interactions moléculaires empêche la transmigration des leucocytes vers les sites inflammatoires. De plus, un autre mécanisme d'action serait la suppression de l'activité inflammatoire au site de la maladie par inhibition de la cascade inflammatoire au sein du tissu cérébral.



Mécanisme d'action du TYSABRI® [120]

Ainsi, le natalizumab, en bloquant l'interaction entre les molécules d'adhésion cellulaire, empêche la migration des cellules à travers la BHE et vers les sites d'inflammation. La conséquence est donc une diminution de l'activité inflammatoire cérébrale et une inhibition du recrutement ultérieur des cellules immunitaires, ce qui permet une baisse de formation ou d'extension des lésions de SEP. [117][122]

B) Données d'efficacité

Les données disponibles sur la sécurité et l'efficacité du TYSABRI® proviennent principalement de deux essais cliniques réalisés sur une durée de deux ans chacun, l'étude AFFIRM et l'étude SENTINEL.

L'étude AFFIRM est une étude comparative randomisée menée sur deux ans chez l'adulte : patients traités par natalizumab en monothérapie versus patients recevant un placebo. Un total de 942 patients a été inclus (627 traités par natalizumab contre 315 sous placebo) chez qui la maladie évoluait depuis environ 5 ans.

Après deux ans d'étude, les résultats versus placebo ont été les suivants : [123] [124]

- Diminution de 42% du risque de progression du handicap (évaluée par l'échelle EDSS) ;
- Réduction de 68% du taux annualisé des poussées ;
- Réduction de 83% du nombre des lésions T2 hyperintenses : lésions anciennes d'apparition nouvelle, ou en cours de réactivation ;
- Réduction de 92% du nombre moyen de lésions réhaussées par le gadolinium : lésions en hypersignal T1 traduisant la présence de plaques actives.

Il y a eu 122 arrêts prématurés de traitement (arrêt avant la fin du suivi prévu dans l'étude) dont 76 patients sous TYSABRI®. Les effets indésirables ont été le motif d'arrêt le plus fréquent : 6% de patients sous TYSABRI® contre 4% sous placebo. Un total de 856 patients a été suivi pendant les deux années d'étude ; mais 24 patients sous TYSABRI® ont arrêté le traitement et 15 patients dans le groupe placebo. [118]

L'étude SENTINEL est une étude comparative, randomisée en deux groupes : groupe natalizumab + interféron bêta (589 patients) versus groupe placebo + interféron bêta (582 patients).

Un total de 1171 patients adultes a été suivi. A l'issue des deux ans d'étude, il a été observé : [123]

- Diminution de 24% du risque de progression du handicap ;
- Réduction de 55% du taux annualisé des poussées ;
- Diminution de 83% du nombre de lésions T2 hyperintenses ;
- Réduction de 89% du nombre moyen de lésions réhaussées par le galodinium.

Il y a eu 229 arrêts prématurés dont 8% dans le groupe NTZ/interféron bêta dû à un effet indésirable contre 7% dans le groupe placebo. L'apparition d'un effet indésirable était le motif d'arrêt le plus fréquent. Un total de 1003 patients a été suivi pendant les deux années de l'étude ; mais 27 patients du groupe NTZ ont arrêté le traitement contre 34 dans le groupe placebo. [118]

Lors de ces deux essais cliniques, TYSABRI® s'est avéré efficace dans la réduction du nombre de poussées et du degré d'aggravation du handicap mesuré par l'échelle EDSS. [125]

L'association de TYSABRI® avec un interféron- β n'est pas pertinente puisque les résultats de l'étude AFFIRM (TYSABRI® en monothérapie versus placebo) montrent un bénéfice supérieur par rapport aux résultats de l'étude SENTINEL (TYSABRI® + INF- β vs placebo + INF- β). Par ailleurs, suite aux essais cliniques et lors de la surveillance post-commercialisation du produit, il a été découvert que l'association avec un interféron- β est reliée à un risque augmenté d'apparition de leucoencéphalopathie multifocale progressive, effet indésirable grave et potentiellement mortel.

C) Indications et conditions d'utilisation

A l'heure actuelle, le RCP mentionne que TYSABRI® est indiqué en monothérapie comme traitement de fond chez les adultes présentant des formes très actives de SEP rémittente-récurrente pour les groupes de patients suivants :

- Patients présentant une forme très active de la maladie malgré un traitement complet et bien conduit par au moins un traitement de fond ;
- Patients présentant une SEP rémittente-récurrente sévère et d'évolution rapide, définie par deux poussées invalidantes ou plus au cours d'une année associées à une ou plusieurs lésion(s) réhaussée(s) après injection de gadolinium sur l'IRM cérébrale (lésions récentes) ou une augmentation significative de la charge lésionnelle en T2 par rapport à une IRM antérieure récente (lésions anciennes). [117]

TYSABRI® est donc indiqué dans les formes rémittentes-récurrentes de la SEP en première ou seconde ligne de traitement :

- En traitement de seconde ligne dans des formes très actives et en cas d'échec de l'instauration d'un premier traitement de fond ;
- En traitement de première ligne pour les formes sévères et d'évolution rapide, c'est à dire si le patient a présenté deux poussées ou plus au cours d'une année, avec une IRM montrant une ou plusieurs lésions récentes voire actives ou une augmentation significative des lésions anciennes en comparaison au dernier IRM réalisé.

Pour résumé, TYSABRI® est utilisé chez les patients qui n'ont pas répondu à un autre traitement de fond ou dont la maladie s'aggrave rapidement. [125]

La spécialité TYSABRI® 300 milligrammes se présente sous forme de flacon en verre de 15 ml de solution à diluer pour perfusion. La solution est incolore, transparente à légèrement opalescente. Pour un millilitre de solution, on trouve 20 mg de natalizumab. Après dilution, la solution pour perfusion contient 2,6 mg/mL de natalizumab. Le traitement sera administré en perfusion intraveineuse (goutte-à-goutte) une fois toutes les 4 semaines. La solution sera diluée et administrée pendant environ une heure. Les patients doivent rester en observation pendant toute la durée de la perfusion et ensuite pendant l'heure suivant la perfusion. Cette précaution est établie afin de surveiller l'apparition éventuelle de signes et symptômes de réactions d'hypersensibilité (cf. IV) B) 3) *Hypersensibilité et immunogénicité*). Le traitement doit être instauré et surveillé en continu par des médecins spécialistes, ayant l'expérience du diagnostic et du traitement des affections neurologiques, dans des centres bénéficiant d'un accès rapide à l'IRM. L'accès à l'IRM permettra de surveiller tout changement au niveau du cerveau ou de la moelle épinière, et de déterminer si le changement est lié à l'évolution de la SEP ou à la survenue d'une infection cérébrale, appelée leuco-encéphalopathie multifocale progressive ou LEMP qui est l'effet indésirable majeur associé au traitement par TYSABRI® (cf. IV) B) 1) *LEMP (leucoencéphalopathie multifocale progressive)*. [125]

Avant la mise en route du traitement, des résultats d'analyses complémentaires sont nécessaires : [122][123]

- Un bilan biologique afin de vérifier l'absence d'immunodépression ;
- Une vérification de l'absence de tuberculose latente ou en cours ;
- Une analyse sanguine pour détecter la présence d'anticorps contre le virus John Cunningham (JC) et évaluer son taux qui est un facteur de risque d'apparition de LEMP ;
- Une IRM récente avec des résultats datant de moins de trois mois, permettant de comparer les clichés dans le cas d'une suspicion de LEMP.

La poursuite du traitement devra être reconsidérée soigneusement chez les patients ne présentant aucun signe de bénéfice thérapeutique au-delà de 6 mois et la prolongation du traitement après deux ans ne devra être envisagée qu'après une réévaluation du rapport bénéfice-risque.

D) Précautions d'emploi, mises en gardes et contre-indications

Les données des essais cliniques et de post-commercialisation ont abouti à la mise en place de plusieurs précautions d'emploi et mises en garde liées à l'utilisation de TYSABRI® qui sont décrites dans le Résumé des Caractéristiques du Produit : [117]

➤ **Leucoencéphalopathie multifocale progressive LEMP**

L'utilisation de TYSABRI® a été associée à un risque accru de LEMP, une infection causée par le virus John Cunningham (JC). Ce virus JC se trouve couramment dans l'environnement. L'infection est très courante et se produit plutôt durant l'enfance. Près de 60% de la population est exposée au virus mais il ne provoque pas de maladie chez les personnes possédant un système immunitaire compétent. Cependant, après l'infection, le virus n'est pas complètement éliminé mais cette persistance du virus ne cause pas de troubles chez l'individu infecté. Le virus peut rester latent à l'intérieur de l'encéphale et être réactivé lorsque le patient présente une défaillance de ces défenses immunitaires, telle qu'une immunodépression. [126] [127]

La réplication du virus dans l'encéphale provoque une infection lytique ciblant les oligodendrocytes et entraînant une destruction massive de la gaine de myéline par lésions microscopiques qui grossissent et peuvent fusionner, donnant des images caractéristiques visibles à l'IRM. Le virus peut également cibler les cellules neuronales granulaires du cervelet entraînant une neuropathie des cellules granulaires (NCG) dont les symptômes sont similaires à ceux de la LEMP. La démyélinisation par le virus JC est multifocale et entraîne donc des lésions diffuses. Les symptômes sont multiples : troubles visuels, moteurs et cognitifs avec le plus souvent une cécité corticale, une hémiparésie et une altération de l'état mental ou un changement de comportement. Il peut aussi y avoir des déficits sensoriels, des vertiges et des convulsions. Les symptômes de LEMP peuvent être similaires à ceux d'une poussée de SEP. [122][123] La LEMP peut être fatale ou entraîner un handicap sévère ainsi il est indispensable que les patients et l'entourage soient informés des signes et symptômes évocateurs.

Il existe des facteurs de risques dans la survenue d'une LEMP, ceux-ci seront recherchés par le médecin avant prescription de TYSABRI® :

- Présence d'anticorps contre le virus JC ;

- Utilisation de TYSABRI® au-delà de deux ans ;
- Traitement par immunosuppresseur avant l'instauration de TYSABRI®.

Devant tout patient traité par TYSABRI® présentant des symptômes neurologiques et/ou de nouvelles lésions cérébrales à l'IRM, le diagnostic de LEMP doit être évoqué. En cas de suspicion de LEMP, ou de NCG, le traitement devra être suspendu tant que le diagnostic n'est pas exclu. Si la LEMP est confirmée, le traitement par TYSABRI® devra être arrêté définitivement.

La phase de récupération d'une LEMP et l'arrêt de TYSABRI® sont associés dans la plupart des cas à un syndrome inflammatoire de reconstitution immunitaire (IRIS pour Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome). L'IRIS est une réaction inflammatoire intracérébrale consécutive à la restauration du système immunitaire. Cette inflammation locale peut se manifester par une détérioration des symptômes neurologiques comme l'hémiplégie, l'ataxie, les troubles de l'élocution, les troubles visuels, les changements cognitifs et comportementaux et des convulsions. [122] L'IRIS peut conduire à des complications neurologiques graves et à de sévères séquelles telles que le coma voire le décès.

Toutes ces informations sur l'apparition des LEMP sont issues de la PV post-commercialisation du produit et l'évolution de ces données sont décrites au chapitre **IV) B) *La surveillance renforcée.***

➤ **Infections notamment infections opportunistes**

Une infection opportuniste est une infection due à un micro-organisme généralement non pathogène, ou provoquant une pathologie à faible risque voire spontanément résolutive si la fonction immunitaire du sujet est normale, mais qui est nocive en cas de système immunitaire dysfonctionnel comme l'immunodépression. [122] Le natalizumab augmente principalement les infections herpétiques : encéphalite, méningite et nécrose rétinienne aiguë (NRA) causées par les virus du groupe Herpes (comme le virus herpès simplex et le virus varicelle-zona). La NRA est une infection fulminante de la rétine et peut entraîner la cécité. Des cas graves d'encéphalite et de méningite engageant le pronostic vital et parfois d'issue fatale ont été rapportés durant les essais cliniques, et après commercialisation de TYSABRI®.

Il existe aussi un risque théorique de réactivation de la tuberculose du fait du mécanisme d'action du TYSABRI® entraînant une diminution de la surveillance lymphocytaire. [122]

➤ **Hypersensibilité**

Les réactions d'hypersensibilités surviennent habituellement pendant la perfusion ou durant l'heure qui suit. Le risque est plus important lors des premières perfusions ou chez les patients recevant de nouveau TYSABRI® après une ou deux perfusions suivies d'une interruption de traitement de trois mois ou plus. Les symptômes sont principalement des éruptions cutanées et démangeaisons avec angio-œdème, des difficultés respiratoires, hypotension, hypertension, douleur et gêne thoracique. Des réactions systémiques graves, telles que des bronchospasmes et des chocs cardiovasculaires, peuvent survenir, ainsi les patients doivent être surveillés pendant toute la perfusion et une heure après. [123]

➤ **Traitement associé par immunosuppresseur ou traitement antérieur par immunosuppresseurs ou immunomodulateurs**

L'utilisation concomitante de médicaments immunosuppresseurs est susceptible d'augmenter le risque de survenue d'infections opportunistes ou non. Par ailleurs, un traitement antérieur par immunosuppresseur a été associé à un risque plus élevé de survenue de LEMP. Ainsi, une période suffisante pour permettre une reconstitution du système immunitaire et un retour à la normal du taux de lymphocytes est nécessaire entre l'arrêt du traitement par immunosuppresseur et l'introduction de TYSABRI®.

➤ **Immunogénicité**

Le développement d'anticorps anti-natalizumab (immunogénicité) est susceptible d'entraîner une aggravation de la maladie ou la survenue d'événements indésirables liés à la perfusion car, lorsqu'ils sont persistants, la présence d'anticorps conduit à une diminution de l'efficacité de TYSABRI® et à une augmentation de l'incidence des réactions d'hypersensibilité et d'intolérance à la perfusion. Ces dernières sont caractérisées par des frissons, nausées, vomissements et bouffées vasomotrices. [122]

La présence d'anticorps est le plus souvent décelée entre 3 et 6 mois de traitement et est confirmée par deux tests positifs dont le second sera réalisé au moins six semaines après le premier. Les patients ayant reçu une ou deux perfusions de TYSABRI® suivie d'une

interruption de trois mois ou plus, ont un risque plus fort de développer des anticorps anti-NTZ. Après environ 6 mois de traitement, et dans le cas d'une diminution d'efficacité ou de persistance d'effets associés à la perfusion, la présence d'anticorps anti-natalizumab persistants doit être suspectée. [122]

➤ **Troubles hépatiques**

Le risque d'apparition de troubles hépatiques a été découvert après la mise sur le marché de TYSABRI®. Ces troubles, pouvant être graves, sont le plus souvent caractérisés par une augmentation des enzymes hépatiques et une hyperbilirubinémie. Ils peuvent survenir à tout moment au cours du traitement et dès la première perfusion, ainsi la fonction hépatique des patients doit être surveillée, en particulier chez les sujets ayant des antécédents d'anomalies biologiques hépatiques. De plus, les patients doivent être sensibilisés aux signes et symptômes évocateurs de troubles hépatiques tels qu'une jaunisse, des vomissements ou des urines plus foncées qu'habituellement. [122] Nous verrons comment cette nouvelle information de sécurité, identifiée après mise sur le marché, a été diffusée (*cf. IV) B) 2) Atteintes hépatiques*).

➤ **Arrêt du traitement**

A l'arrêt du traitement, le natalizumab reste présent dans le sang et conserve ses effets pendant environ douze semaines. Il faut donc prendre en compte cette exposition persistante en cas d'instauration d'un nouveau traitement. [117]

➤ **Teneur en sodium**

Par dose administrée, la teneur en sodium revient à 406 mg. Ce taux est à prendre en compte chez les patients contrôlant leur apport alimentaire en sodium (insuffisant cardiaque ou rénal, patients présentant des œdèmes, etc.)

La plupart de ces précautions d'emploi et mises en garde font partie des motifs de la mise sous surveillance renforcée du produit. La synthèse des données disponibles sur ces risques et l'évolution des précautions et mesures préventives associées seront détaillées dans la partie *IV. Evolution des données pharmacovigilance après commercialisation de TYSABRI®*

Du fait des risques connus avec TYSABRI®, les contre-indications à l'utilisation sont les suivantes :

- Hypersensibilité au NTZ ou à l'un des excipients ;
- Leuco-encéphalopathie multifocale progressive LEMP ;
- Patients présentant un risque accru d'infections opportunistes, dont les patients immunodéprimés (patients sous traitement immunosuppresseur ou patients immunodéprimés par des traitements antérieurs) ;
- Association avec d'autre traitement de fond de la sclérose en plaques ;
- Cancers diagnostiqués en évolution, à l'exception des carcinomes basocellulaires.

Il n'y a pas d'interactions médicamenteuses connues entre TYSABRI® et d'autres produits, la seule contre-indication médicamenteuse est l'association avec d'autres traitements de fond de la SEP.

L'utilisation de TYSABRI® est indiquée chez l'adulte et les recommandations chez les populations particulières sont les suivantes :

- Le produit n'est pas recommandé chez les sujets âgés de plus de 65 ans en raison de l'absence de données dans cette population ;
- Aucune étude n'a été effectuée pour examiner les effets chez les patients atteints d'insuffisance rénale (IR) ou d'insuffisance hépatique (IH). Le mécanisme d'élimination et les résultats des études pharmacocinétiques suggèrent qu'il n'est pas nécessaire d'ajuster la posologie en cas d'IR ou IH ;
- La sécurité et l'efficacité chez les enfants et adolescents âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Aucune recommandation sur la posologie.

Il est recommandé de suspendre le traitement en cas de grossesse ou d'allaitement (NTZ est excrété dans le lait maternel) ; de toute infection tant que le diagnostic d'infections opportunistes n'est pas exclu ; de symptômes pouvant évoquer une LEMP ; de suspicion de lymphome et de mélanome. Le traitement sera définitivement arrêté en cas de confirmation du diagnostic d'infection opportuniste ou de LEMP, de réaction d'hypersensibilité, de présence persistante d'anticorps anti-natalizumab, de découverte d'un cancer en évolution (sauf si cancer cutané baso-cellulaire) et d'atteinte hépatique significative. [123]

E) Données de tolérance et effets indésirables

Les données de tolérance de l'étude AFFRIM montrent que plus de 95% des patients ont présenté au moins un événement indésirable lors de l'étude. Les plus fréquents étaient les céphalées, rhinopharyngites, poussées, la fatigue et les réactions à la perfusion :

	Pourcentage patients groupe NTZ (%)	Pourcentage patients groupe placebo (%)
Céphalées	35	31
Rhinopharyngites	32	33
Poussées de SEP	30	57
Fatigue	27	21
Réactions à la perfusion	24	18

Evènements indésirables survenus durant l'étude AFFIRM [118]

Un événement indésirable grave a été observé chez 19% des patients sous NTZ et 24% chez le groupe placebo, le plus fréquent était la survenue d'une poussée (6% vs 13%).

Les événements indésirables considérés comme reliés au traitement par les médecins de l'étude ont été les céphalées, nausées et la fatigue :

	Pourcentage patients groupe NTZ (%)	Pourcentage patients groupe placebo (%)
Céphalées	11	8
Fatigue	5	2
Nausées	5	4

Effets indésirables reliés survenus durant l'étude AFFIRM [118]

Des anticorps anti-natalizumab ont été détectés chez 57 patients traités et ont persisté chez 37 patients.

Les données de tolérance de l'étude SENTINEL montrent que plus de 99% des patients ont présenté au moins un événement indésirable. Les événements les plus fréquents sont identiques à ceux trouvés durant l'étude AFFIRM :

	Pourcentage patients groupe NTZ (%)	Pourcentage patients groupe placebo (%)
Céphalées	46	44
Poussées de SEP	43	67
Rhinopharyngites	39	35
Fatigue	32	33
Réactions à la perfusion	24	20

Evènements indésirables survenus durant l'étude SENTINEL [118]

Un événement grave a été identifié chez 18% des patients sous NTZ et 21% chez les patients sous placebo, le plus fréquent était la survenue d'une poussée de SEP. Parmi les événements graves rapportés sous NTZ, il y a un cas de LEMP survenu chez un patient ayant reçu un traitement par interféron β 1a pendant plus de 2 ans.

Les événements indésirables considérés comme reliés au traitement par les médecins de l'étude ont été les mêmes que l'étude AFFIRM avec l'apparition de sensations vertigineuses non décrite durant l'étude AFFIRM :

	Pourcentage patients groupe NTZ (%)	Pourcentage patients groupe placebo (%)
Céphalées	14	11
Nausées	5	4
Fatigue	5	6
Sensations vertigineuses	2	5

Effets indésirables reliés survenus durant l'étude SENTINEL [118]

Des anticorps anti-natalizumab ont été détectés chez 70 patients traités et ont persisté chez 38 patients.

Les résultats des essais cliniques sur la tolérance du TYSABRI® ont été similaires dans les deux études, permettant d'établir un profil de sécurité pour le produit.

Le résumé du profil de sécurité, décrit dans le RCP de TYSABRI®, informe que durant les essais cliniques, des événements indésirables conduisant à l'arrêt de traitement se sont produits chez 5,8% des patients recevant TYSABRI® contre 4,8% des patients sous placebo. Pendant toute la durée des essais cliniques (2 ans), 43,5% des patients traités ont présenté des effets indésirables liés au médicament contre 39,6% chez le groupe placebo. Les effets indésirables les plus souvent rapportés ont été des étourdissements, des nausées, de l'urticaire et des frissons associés aux perfusions.

Le tableau ci-dessous reporte les effets indésirables survenus sous TYSABRI® ayant une incidence supérieure de 0,5% par rapport au placebo, ils sont retrouvés dans le RCP (juillet 2019). Ils y sont présentés selon les termes inclus dans le dictionnaire MedDRA et classés par système d'organes :

Classe de système d'organes MedDRA	Réaction indésirable	Catégorie de fréquence
<u>Infections et infestations</u>	Infection urinaire	Fréquent
	Infection rhinopharyngée	Fréquent
<u>Affections du système immunitaire</u>	Urticaire	Fréquent
	Hypersensibilité	Peu fréquent
<u>Affections du système nerveux</u>	Céphalées	Fréquent
	Sensations vertigineuses	Fréquent
	Leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP)	Peu fréquent
<u>Affections gastro-intestinales</u>	Vomissements	Fréquent
	Nausées	Fréquent
<u>Affections musculo-squelettiques et systémiques</u>	Arthralgies	Fréquent
<u>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</u>	Frissons	Fréquent
	Fièvre	Fréquent
	Fatigue	Fréquent

Tableau des réactions indésirables reliées au TYSABRI® [117]

Les fréquences sont définies comme suivant : [117]

- Un effet indésirable fréquent possède une fréquence inférieure ou égale à 1/100 et supérieure à 1/10 ;
- Un effet indésirable peu fréquent possède une fréquence inférieure ou égale à 1/1000 et supérieure à 1/100 ;

L'avis de la Commission de la Transparence du 03 octobre 2018 [128] présente un tableau des événements indésirables très fréquents et fréquents de LEMTRADA, GILENYA et TYSABRI® qui sont des comparateurs cliniques entre eux. On peut voir que TYSABRI® présente moins d'évènements indésirables que ses comparateurs.

	LEMTRADA	GILENYA	TYSABRI
Evénements indésirables très fréquents (>1/10)	Infection des voies respiratoires supérieures, infection des voies urinaires, infection herpétique, zona (y compris neurologique), leucopénie, lymphopénie, maladie de Basedow, hyperthyroïdie, hypothyroïdie, céphalées, tachycardie, bouffées vasomotrices, nausées, urticaire, éruption cutanée, prurit, rash généralisé, fièvre, fatigue, frissons,	Grippe, sinusite, céphalées ; toux, diarrhées, dorsalgies, élévation des ALAT, GammaGT, ASAT	/
Evénements indésirables fréquents (>1/100)	Infection des voies respiratoires inférieures, gastro-entérite, candidose orale, candidose vulvo-vaginale, grippe, infection de l'oreille, pneumonie, infection vaginale, lympho-adénopathie, purpura thrombopénique immunologique, thrombopénie, augmentation des globules blancs, anémie, diminution de l'hématocrite, augmentation des neutrophiles et des éosinophiles, syndrome de libération des cytokines, thyroïdite auto-immune, goitre, anticorps anti-thyroïde positifs, insomnie, anxiété, dépression, poussée de SEP, étourdissement, hypoesthésie, paresthésie, tremblements, dysgueusie, conjonctivite, ophtalmo-pathie endocrine, vision trouble, vertiges, bradycardie, palpitations, hypotension, hypertension, dyspnée, toux, épistaxis, hoquet, douleur oro-pharyngée, douleur abdominale, vomissements, diarrhées, dyspepsie, stomatite, augmentation des ASAT et ALAT, érythème, ecchymose, alopecie, hyperhidrose, acné, myalgie, faiblesse musculaire, arthralgie, dorsalgie, extrémités douloureuses, contractures musculaires, cervicalgie, protéinurie, hématurie, ménométrorragies, gêne thoracique, douleur, œdèmes périphériques, asthénie, syndrome grippal, malaise, douleur au point d'injection, augmentation de la créatinine sanguine, augmentation du nombre de lymphocyte, leucocyte estérase positive dans les urines, contusion, réaction à la perfusion	Infection à herpes virus, bronchite, pityriasis versicolor, carcinome basocellulaire, lymphopénie, leucopénie, dépression, sensation vertigineuse, migraine, vision trouble, hypertension, bradycardie, bloc auriculo-ventriculaire, dyspnée, eczéma, alopecie, prurit, asthénie, hypertriglycéridémie	Infection urinaire, infection nasopharyngée, urticaire, céphalées, sensation vertigineuse, vomissements, nausées, arthralgie, frissons, fièvre, fatigue

Evènements indésirables très fréquents et fréquents sous LEMTRADA, GILENYA et TYSABRI®

[128]

Malgré son profil de tolérance contenant moins d'évènements indésirables que ses comparateurs, TYSABRI® possède plusieurs risques importants identifiés, un risque important potentiel et des informations manquantes :

Risques importants identifiés	LEMP Infection herpétique Réaction d'hypersensibilité Anticorps anti natalizumab Lésions hépatiques
Risque important potentiel	Tumeurs malignes
Informations manquantes	Impact du natalizumab sur la fertilité et la grossesse Utilisation chez les patients de plus de 65 ans, chez les enfants et adolescents Pharmacocinétique et tolérance chez insuffisant rénaux et hépatiques Risque de LEMP après un traitement antérieur par immunosuppresseurs

Risques importants identifiées et potentiels, informations manquantes de TYSABRI® [128]

Une partie de ces risques et informations manquantes ont entraîné la mise sous surveillance renforcée de TYSABRI®.

Les motifs de surveillance renforcée sont les suivants :

- Risque de LEMP et autres infections opportunistes ;
- Risque d'atteintes hépatiques ;
- Risque d'hypersensibilité et d'immunogénicité ;
- Risque de cancer, notamment de lymphome ;
- Manque d'information sur les grossesses exposées.

La définition de ces motifs, les actions mises en place pour les limiter et l'évolution des données menant à une meilleure connaissance de ces risques sont décrits dans la suite de ce rapport.

IV. Evolution des données pharmacovigilance après commercialisation de TYSABRI®

Comme vu précédemment, TYSABRI® est premièrement autorisé aux Etats-Unis fin 2004 mais il est retiré du marché deux mois plus tard en raison de cas graves de LEMP. Le 6 juin 2006, il est de nouveau autorisé aux Etats-Unis après réévaluation du dossier et modification de l'AMM qui mentionne désormais une utilisation en monothérapie stricte. [118] De plus, cette nouvelle autorisation sur le marché américain s'accompagne de la mise en place du programme « TOUCH » d'encadrement de la distribution de TYSABRI® ayant pour but de déterminer l'incidence des infections opportunistes, notamment des LEMP, et des décès chez les patients traités. C'est le risque d'apparition de LEMP qui a engendré la mise en place de ce programme conduisant à une distribution contrôlée de TYSABRI® sur le territoire américain. Tous les acteurs des différentes étapes de distribution du produit doivent être inscrits dans le programme TOUCH, c'est à dire les médecins prescripteurs, les pharmacies qui délivrent, les sites d'administration et pour finir les patients. Chacun doit comprendre les risques liés à l'utilisation de TYSABRI® (particulièrement le risque de LEMP et d'autres infections opportunistes) avant d'initier le traitement. [129]

En Europe, TYSABRI® est autorisé via une procédure centralisée le 27 juin 2006. Son autorisation datant d'après 2005 (cf. I) C) *Le Plan de gestion des risques et les mesures additionnelles de minimisation du risque*), un Plan de Gestion de Risque européen est mis en place. En France, un PGR national est instauré, composé de mesures nationales et de documents de minimisation du risque validés par l'Autorité compétente française.

TYSABRI® fait partie de la liste des produits sous surveillance renforcée en raison de plusieurs risques importants et d'informations manquantes :

- Risque de survenue d'infections, dont infections opportunistes, leuco-encéphalopathies multifocales progressives (LEMP) ;
- Risque d'atteinte hépatique ;
- Risque de développement d'anticorps anti-natalizumab (immunogénicité) ;
- Réaction d'hypersensibilité (HS) immédiate ;
- Risque potentiel de cancer, notamment de lymphome ;

- Insuffisance de données chez la femme enceinte. [129]

Avant l'instauration du traitement, le prescripteur devra informer le patient des risques liés à l'utilisation du médicament et évaluer la balance bénéfique/risque pour ce patient.

Dans un premier temps, les PGR européen et français, y compris les mesures de minimisation associées, le suivi national français et les études générales sur la sécurité d'emploi seront présentés. Puis, l'évolution des données disponibles, de la connaissance et de la prévention des risques, ainsi que les moyens de diffusion des nouvelles informations de tolérance, spécifiques aux motifs de la surveillance renforcée seront développés.

A) Plans de gestion des risques Européen et Français, mesures de minimisations du risque

1) Le PGR Européen

Les mesures mises en place dans le cadre du PGR européen [130] comprennent la réalisation de plusieurs études de sécurité post-autorisation (PASS) et la tenue d'un registre des grossesses exposées : (**Annexe 2**)

➤ Etude STRATA (Safety of TYSABRI® Re-dosing and Treatment) [131]

Cette étude a été conduite en Europe, au Canada et aux Etats-Unis dans le but d'évaluer les risques d'hypersensibilité et d'immunogénicité associés à la réintroduction de TYSABRI® et confirmer la tolérance lors d'un switch de traitement de première ligne vers le natalizumab. Etude terminée.

➤ Etude prospective observationnelle TYGRIS (TYSABRI® Global Observational Program in Safety) [132]

Cette étude a été conduite en Europe, au Canada et aux Etats-Unis et visait à évaluer la sécurité d'emploi à long-terme (suivi sur 5 ans) dans les conditions réelles d'utilisation du TYSABRI®. Détermination en particulier de l'incidence des réactions d'hypersensibilité, des infections et des cancers. Etude terminée.

➤ **Etude TOP (TYSABRI® Observational Program) [133]**

TOP est une étude prospective observationnelle conduite en Europe visant à évaluer l'efficacité et la sécurité d'emploi du TYSABRI® à long-terme (suivi pendant 15 ans) dans les conditions réelles d'utilisation. Etude toujours en cours.

➤ **Ensemble d'études, précliniques et cliniques**

Principalement axées sur les LEMP, ces études ont permis d'investiguer les facteurs de risque d'apparition d'une LEMP et de permettre une détection précoce ainsi qu'un traitement efficace.

➤ **Registre de suivi des grossesses**

Il a été mis en place un registre visant à analyser le profil de sécurité d'emploi du natalizumab chez les femmes exposées au TYSABRI®.

Le PGR européen comprend aussi la mise en place d'un plan de minimisation du risque composé actuellement d'un guide de prescription pour les neurologues, d'une brochure-patient comportant des informations importantes sur le traitement, d'une carte-patient et de trois formulaires de suivi de traitement destinés aux patients : à l'instauration, après deux ans de traitement et à l'arrêt. (**Annexes 3, 4 et 5**)

2) *Le PGR Français*

En France, l'Autorité compétente : **[130]**

- A mis en place une pharmacovigilance renforcée avec un suivi national effectué par le CRPV de Nice ;
- A instauré une étude épidémiologique TYSEDMUS dans le but de déterminer la sécurité d'emploi du TYSABRI® à court, moyen et long terme, et de surveiller les conditions réelles d'utilisation ;

- A mis en place un Groupe National Référent TYSABRI® composé d'experts pluridisciplinaire (neurologie, neuroradiologie, infectiologie, immunologie et virologie) pouvant être sollicités via un guichet électronique afin de répondre aux demandes de renseignements des prescripteurs. La décision du 1er octobre 2007 publiée dans le Journal Officiel de la République française [134] officialise la création de ce groupe de travail, pour une durée de trois ans, et chargé de :
 - Répondre à des questions ponctuelles de médecins prescripteurs de TYSABRI®, avant l'initiation ou en cours de traitement, portant particulièrement sur la prise en charge de patients difficiles et potentiellement immunodéprimés, ou pour lesquels l'utilisation du médicament peut poser problème en raison de pathologies associées ou en cas de suspicion de LEMP ;
 - Effectuer une veille scientifique concernant le suivi des patients traités par TYSABRI® ;
 - Actualiser le document d'information publié par l'Agence française, cf. « Mise au point sur l'utilisation de la spécialité TYSABRI® 300 mg (natalizumab) dans le traitement de la sclérose en plaques », en fonction de l'évolution des connaissances sur le médicament ou la pathologie ;
 - Caractériser d'éventuels cas de LEMP survenus en France chez des patients traités par TYSABRI®.

Entre mai 2007 et jusqu'à la date de dissolution en novembre 2010, le groupe a répondu à plus de 70 questions. Les questions les plus fréquentes sont regroupées et publiées dans un document de « Questions/Réponses » disponible en ligne. [135]

L'Agence nationale française a aussi mis en place des documents de minimisation du risque :

- Diffusion d'une « Mise au point sur l'utilisation du TYSABRI® » [123] pour promouvoir le bon usage et minimiser les risques. Ce document a été rédigé en collaboration avec un groupe d'experts et la Fédération Française de Neurologie. Publié en novembre 2011, il fournit les données d'efficacité du TYSABRI®, ses indications, les risques liés à son administration, les conditions préalables à l'initiation du traitement, ses conditions d'administration et la surveillance nécessaire au cours de la perfusion, les conduites à tenir face à la survenue de certains effets indésirables, les

raisons entraînant la suspension ou l'arrêt du traitement et les recommandations et conseils à fournir aux patients ;

- Validation du programme d'éducation et d'information diffusé par le laboratoire dans le cadre du plan de minimisation du risque européen. Ce programme, qui a évolué dans le temps, comprend actuellement les documents suivants : guide de prescription, brochure patient, carte-patient et fiche de suivi de traitement. Ils sont diffusés et adaptés dans chaque pays de commercialisation :
 - Le guide de prescription doit contenir : un rappel sur le fait que le traitement par TYSABRI® doit être instauré et surveillé en continu par des médecins spécialisés ayant l'expérience en terme de diagnostic et de traitement, dans des centres avec accès rapide à un IRM ; des informations détaillées sur les risques d'infections opportunistes en particulier de LEMP ; des informations sur les réactions liées à la perfusion, les réactions d'hypersensibilité et la formation d'anticorps anti-natalizumab (immunogénicité) ; des informations sur tout registre ou programme de suivi de l'Etat membre concerné et sur la procédure d'inscription du patient si applicable ; des formulaires pour le suivi de traitement. [122]
 - La brochure-patient donne les informations essentielles sur le médicament, son administration, ses effets indésirables et la conduite à tenir par le patient en cas d'aggravation ou d'apparition de nouveaux symptômes durant le traitement mais aussi après son arrêt. De plus, elle mentionne les coordonnées des associations de patients françaises. [136]
 - La carte-patient a pour but de sensibiliser le patient aux risques de LEMP, d'infections graves et d'atteintes hépatiques. Elle décrit les symptômes de ces trois risques qui nécessitent une consultation médicale immédiate. (Annexe 6)
 - Les formulaires de suivi de traitement permettent d'informer le patient des différents risques de survenue de LEMP à l'instauration du traitement, après deux ans d'utilisation du TYSABRI® et à l'arrêt. Ils sont signés conjointement

par le patient et le neurologue au cours d'un entretien pendant lequel le neurologue aura expliqué les risques et répondu à toutes les interrogations du patient. (**Annexes 3, 4 et 5**)

3) Le suivi national français

Le suivi national a été mis en place par l'Agence de sécurité nationale française dans le cadre de la pharmacovigilance renforcée au niveau national de TYSABRI®, qui complète l'établissement du PGR européen. Il fait suite à l'apparition de trois cas de LEMP aux Etats-Unis, dont deux d'évolution fatale, qui a entraîné la suspension du médicament sur le marché américain entre février 2005 et juin 2006. Ainsi lors de la commercialisation de TYSABRI® en France, l'Autorité compétente a voulu renforcer la surveillance du produit et a donc demandé au CRPV de Nice de prendre en charge un suivi national.

Durant ce suivi, les données évaluées provenaient de différentes sources telles que la littérature scientifique, les données des PSURs et du PGR, les notifications enregistrées dans la Base Nationale de Pharmacovigilance (BNPV) et celles transmises par le laboratoire titulaire.

Le compte-rendu de la Commission Nationale de Pharmacovigilance du 25 novembre 2008 [137], rapporte les premières observations du suivi national et concerne la période depuis le début de commercialisation jusqu'au 22 octobre 2008. Un total de 202 notifications a été rapporté dont 74 graves et 128 non graves. Les réactions ou situations particulièrement surveillées sont mentionnées dans le tableau suivant avec leur fréquence :

	Nombre de cas total	Nombre de cas graves
Décès	4	4
Réactions d'intolérance à la perfusion	51	0
Réactions allergiques	31	28
Réactions cutanées	18	0
Infections	29	13
Toxicité hépatique	8	8

Troubles psychiatriques	7	4
Inefficacité / poussées de SEP	25	12

Données du suivi national au 22 octobre 2008 [137]

A la suite des observations de cette période, représentant un an et demi de commercialisation en France, les données du suivi national sont conformes au profil de tolérance attendu.

Les nouvelles données identifiées concernent le risque majoré d'infections herpétiques chez les patients traités, le risque de réaction d'hypersensibilité lors de la reprise du traitement chez les patients précédemment exposés à TYSABRI® et le risque de réactions hépatiques. En ce sens, le document de référence (RCP) a été modifié :

- Ajout du risque majoré de réaction allergique chez les patients pré-exposés au natalizumab sur une courte durée (de 2 à 3 perfusions) puis présentant une période sans traitement avant réinstauration ;
- Précision sur la survenue d'infections herpétiques qui, durant les essais cliniques, a été plus fréquente chez les patients traités par NTZ que ceux recevant le placebo, et que des cas graves, dont une encéphalite herpétique d'issue fatale, ont été rapportés depuis la commercialisation ;
- Ajout du risque rare d'atteinte hépatique.

En date du 25 novembre 2008, les points suivants restent à surveiller :

- Les troubles dépressifs, et en particulier le risque suicidaire : faisant suite au cas de suicide chez un patient aux antécédents de dépression et tentatives de suicide ;
- Les morts subites : deux cas rapportés chez des patients sans antécédent notoire ;
- L'issue des grossesses exposées : 38 grossesses en cours à la fin de la période ;
- Les cas d'inefficacité ou de poussées sévères de SEP ;
- Les cas de maladie sérique : durant le suivi national, trois cas rapportent des symptômes multi-systémiques survenant entre deux perfusions et évocateurs d'une maladie sérique mais sans diagnostic établi, ces cas sont complétés de quatre cas de syndromes évocateurs d'une maladie sérique survenue à distance des perfusions publiés dans la littérature.

Le compte-rendu de la Commission Nationale de Pharmacovigilance du 25 janvier 2011 [138], rapporte les observations du suivi national après trois ans de commercialisation, c'est à dire jusqu'au 31 décembre 2010. Au total, 261 cas d'événements indésirables graves ont été rapportés en France avec TYSABRI® depuis le début de la commercialisation et plus de 500 cas non graves.

Nombre de cas graves	
Décès	14
Réactions allergiques	50
Infections	58 (dont 7 cas confirmés de LEMP et 3 infections herpétiques)
Cytolyse hépatique	10
Cancers	19
Inefficacité / poussées de SEP	36
Troubles neurologiques	16
Troubles psychiatriques	23
Troubles hématologiques	21
Grossesses exposées	50

Données du suivi national au 31 décembre 2010 [137]

La conclusion est, qu'après plus de 3 ans de commercialisation en France, les données du suivi national sont toujours conformes au profil de sécurité d'emploi attendu pour ce médicament.

En date du 25 janvier 2011, les points à surveiller sont :

- L'identification des facteurs de risques de survenue d'une LEMP, des facteurs pouvant limiter sa sévérité et l'identification d'un traitement possible ;
- L'incidence des cancers, notamment des mélanomes et de cancers viro- induits ;
- Le risque de poussée d'intensité très sévère à l'arrêt du traitement ;
- Les décès sans étiologies retrouvées ;

- Les anémies hémolytiques auto-immunes : l'Agence instaure une revue cumulée des cas d'anémie hémolytique à réaliser par le laboratoire dans le cadre du prochain PSUR du produit.

Dans l'avis de la Commission de la Transparence de l'HAS du 29 février 2012 [119], les données jusqu'au 17 janvier 2012 sont évaluées, et un total de 469 cas graves a été rapporté depuis la commercialisation.

Nombre de cas graves	
Décès	21
Réactions allergiques/Hypersensibilité	71
Infections	104 (dont 20 cas confirmés de LEMP et 6 infections herpétiques)
Cytolyse hépatique	16
Cancers	36
Inefficacité / poussées de SEP	53
Troubles neurologiques	22
Troubles psychiatriques	44
Troubles hématologiques	29

Données du suivi national au 17 janvier 2012 [118]

La plupart des notifications rapportent des réactions liées à la perfusion, intolérances et évènements cutanés, pour la majorité sans gravité, ainsi que des hypersensibilités parfois sévères. Parmi les 21 décès rapportés, cinq cas n'ont pas d'étiologie identifiée dont 4 morts subites survenues durant le sommeil. Certains cas de poussées de SEP sont apparus à l'arrêt de traitement et un syndrome de reconstitution immunitaire (IRIS) pourrait être impliqué. L'incidence des mélanomes et des cancers viro-induits reste à surveiller. La surveillance des données des grossesses exposées fournit des résultats rassurants mais ceux-ci n'autorisent pas pour le moment une utilisation durant la grossesse.

Lors du Comité Technique de Pharmacovigilance du 15 mai 2018 [139], il a été décidé de clôturer ce suivi national après 11 ans de commercialisation du produit et tout autant de surveillance renforcée en France. Depuis le dernier rapport d'évaluation des données du suivi

national, il avait été décidé d'une restriction du suivi aux cas d'infections sévères et de cancers. La synthèse finale du suivi national conclut que le profil d'effets indésirables de TYSABRI® est désormais bien connu et que les risques majeurs sont inclus dans le document de référence.

La surveillance du produit est bien sûr poursuivie au niveau européen avec par exemple une fréquence des PSURs à un an (EURD list du 12 juillet 2019) incluant des synthèses détaillées sur les cas d'infections et les cancers. Pour rappel, la fréquence classique de soumission des PSURs est de tous les 6 mois dès l'obtention de l'AMM et durant les deux premières années de commercialisation, puis une fois par an durant les 2 années suivantes, puis tous les 3 ans. Ici, en vue du profil de risque de TYSABRI®, l'EMA a décidé d'une fréquence plus élevée. Le produit reste de plus sous surveillance renforcée permettant une remontée rapide des informations sur les effets indésirables et les risques importants connus.

4) Etudes générales sur la sécurité d'emploi en conditions réelles d'utilisation : études TYSDEMUS, TOP et TYGRIS

➤ **TYSEDMUS**

Le projet EDMUS (European Database for Multiple Sclerosis) débute dans les Hospices Civils de Lyon en 1976 et s'étend à l'Europe en 1990. Les objectifs du projet sont l'amélioration des soins et la promotion de la recherche sur la SEP en développant un logiciel (la base de données EDMUS) permettant la saisie des données sur les patients atteints, et en encourageant son utilisation auprès des services de neurologie, amenant à un langage commun standardisé utile pour conduire des études cliniques et scientifiques sur la SEP, et ainsi améliorer la connaissance sur la pathologie et sur les traitements disponibles. [140]

A la suite de ce projet débute l'étude épidémiologique TYSEDMUS qui est un suivi observationnel prospectif des patients atteints de SEP et traités par TYSABRI® en France, réalisé dans les bases de données EDMUS par le centre de coordination EDMUS. Cette étude a été demandée par l'Agence française dans le cadre du PGR national, et s'est déroulée de novembre 2007 à décembre 2012. Le suivi des patients continue actuellement au sein de la cohorte OFSEP (Observatoire Français de la Sclérose en Plaque) dont les données sont directement saisies dans le logiciel EDMUS. [141]

Le but principal de TYSEDMUS était de documenter le profil de sécurité d'emploi du TYSABRI® à court, moyen et long terme. En particulier l'incidence des évènements suivants : [144]

- Réactions liées à la perfusion ;
- Réactions allergiques ;
- Apparition des anticorps anti-natalizumab et de leur persistance ;
- Infections graves, en particulier opportunistes ;
- Évènements cardiovasculaires ;
- Grossesses et leurs issues ;
- Cancers ;
- Autres signaux éventuels détectés après la commercialisation du produit.

Les objectifs secondaires étaient de décrire l'évolution clinique des patients traités en termes de poussées et d'accumulation du handicap, de déterminer les conditions d'utilisation en situation réelle et d'évaluer le bon usage en France.

Au total, 4061 patients ont été suivi lors de l'étude dont 50% pendant 31 mois et 21% pendant plus de 4 ans. Les résultats de l'étude en termes de sécurité n'ont pas remis en cause le profil du médicament. Les effets indésirables non graves les plus fréquents concernent les réactions liées à la perfusion avec par ordre décroissant : asthénie, céphalées, rash ou prurit.

Il y a eu 93 signalements d'infections incluant 27 LEMP (dont 3 d'issue fatale), 7 infections graves atypiques (leuco-encéphalopathie fulminante à mycoplasme fatale, une encéphalite herpétique, une nécrose rétinienne à VZV (Varicelle-Zoster Virus) avec une amaurose définitive, une méningomyélite à VZV, une méningite à entérovirus, une pneumonie à pneumocoque avec hémorragie cérébrale et une septicémie) et 59 infections non graves banales.

Les réactions d'hypersensibilité rapportées incluent 17 réactions allergiques, un choc anaphylactique et 3 HS non graves. En ce qui concerne le risque de cancer, 29 ont été signalés, dont 4 lymphomes et 8 cancers du sein, et 7 hyperplasies. Ces résultats sont similaires à l'incidence des cancers dans la population générale. [142]

L'étude TYSEDMUS a donc confirmé le profil de sécurité déjà connu de TYSABRI® et a permis d'établir des recommandations à l'arrêt du traitement. La recommandation principale concerne le suivi post-traitement qui est important en raison du risque de rebond de la maladie et en raison de cas de LEMP décrits dans les premiers mois suivant l'arrêt. Ainsi, en plus du suivi clinique de base, il est recommandé de réaliser une IRM systématique à 3 et à 6 mois de l'arrêt afin d'évaluer une possible reprise de la SEP et de s'assurer de l'absence de lésions suspectes de LEMP. [143]

➤ **TYGRIS [144] [145]**

Cette étude est une étude prospective de cohorte de suivi au long terme des événements graves survenant chez des patients traités par TYSABRI®. Elle a été conduite sur une durée de 5 ans, de septembre 2007 à mai 2015, en Europe, au Canada et aux Etats-Unis. Au total, 6 508 patients ont été inclus dont 1152 en France (environ 70% des patients français étaient aussi inclus dans l'étude TYSEDMUS).

Durant cette étude, les effets indésirables les plus fréquents ont été des infections urinaires, des pneumonies, des LEMP et des syndromes inflammatoires de reconstitution immunitaire (IRIS). 55 patients ont présenté des infections opportunistes et 44 d'entre elles étaient des LEMP (dont deux fatales). L'analyse du taux d'apparition de cancer confirme les résultats de l'étude TYSEDMUS, en qualifiant que le taux d'incidence de cancers chez les patients traités par TYSABRI® est similaire au taux d'incidence dans la population générale. Six patients ont développé des événements hépatotoxiques et la majorité présentait une explication alternative ou des facteurs de risques confondants.

En conclusion, les résultats de cette étude sur les données d'innocuité au long terme en conditions réelles d'utilisation de TYSABRI® correspondent au profil de sécurité précédemment connu du médicament.

➤ **TOP [133]**

TOP est une étude prospective observationnelle, débutée en juin 2007 et actuellement toujours en cours, conduite en Europe, en Australie et au Canada, et qui a pour but d'évaluer l'efficacité et la tolérance à long terme du Natalizumab au cours d'un suivi des patients pendant 15 ans. Le critère de jugement principal de l'étude est le nombre de patients développant un effet indésirable sérieux ainsi que la nature de l'EI. Il y a plusieurs critères

secondaires incluant des mesures de l'activité de la maladie (comme par exemple le nombre de poussées) et l'évolution du score EDSS.

Dans la publication de Kappos L. et al. [146], les résultats collectés en juin 2011 sur 3484 patients recrutés, montre un taux d'évènements indésirables graves de 5,1% composé en majorité d'infections et de réactions d'hypersensibilité. Sept cas de LEMP ont été rapporté chez des patients traités depuis plus de 12 mois et parmi lesquels trois avaient été précédemment exposés à un traitement immunosuppresseur. Cette publication conclut que l'incidence et la nature des évènements indésirables graves sont en concordance avec le profil de sécurité établi du Natalizumab.

La publication de Butzkueven H. et al. [147], publie des résultats collectés en décembre 2012 sur une population de 4821 patients. Un total de 8% des patients ont expérimenté un évènement indésirable grave dont 2,6% ont été évalués comme relié ou possiblement relié à l'utilisation de TYSABRI®. La nature des EI est similaire avec les résultats collectés en juin 2011 avec une majorité d'infections et de réactions d'hypersensibilité. Sur les 97 infections sérieuses rapportées, douze sont identifiées comme opportunistes : deux infections à Varicelle-Zoster virus, deux méningites herpétiques, deux pneumonies, une infection urinaire, une pyélonéphrite, une méningite à streptocoque, une septicémie à staphylocoque, une encéphalite et une infection à *Mycobacterium kansasii*.

Serious adverse event*	All serious adverse events	Incidence† of serious adverse events, n (%)
Overall	465‡	388 (8.0)
Infection	97	93 (1.9)
Not coded	56	55 (1.1)
Hypersensitivity reaction	26	26 (0.5)
Malignancy	24	24 (0.5)
PML	18	18 (0.4)
Abortion	15	13 (0.3)
Thrombosis/embolism	12	12 (0.2)
Elevated liver function tests	7	7 (0.1)
Depression	7	5 (0.1)
Herniated disc	5	4 (0.1)
Epileptic seizure	4	4 (0.1)
Panic attack	4	4 (0.1)
Bladder disorder	3	3 (0.1)
Migraine aggravated	3	3 (0.1)
Mood disorder not otherwise specified	3	3 (0.1)
Neurologic symptoms	3	3 (0.1)
Suicide	3	3 (0.1)
TIA	3	3 (0.1)
Abdominal pain	2	2 (0.0)
Anaemia	2	2 (0.0)
Attempted suicide	2	2 (0.0)

Effets indésirables sérieux avec une incidence supérieure à 1 survenus au cours de l'étude TOP
(data lock au 01 décembre 2012) [147]

Dix-huit cas de LEMP ont été diagnostiqués parmi lesquels quatorze patients étaient sous TYSABRI® depuis plus de deux ans et quatre avaient reçu un traitement antérieur par immunosuppresseurs. Deux cas de LEMP ont eu une issue fatale.

Au total, 24 patients ont développé un cancer : sept cas de cancer du sein, trois cas de cancer papillaire de la thyroïde, deux cas de cancer cervical, deux cas de mélanome, deux cas de leucémie. Les autres types de cancer (chacun rapporté une fois) sont un cancer rectal, un cancer du côlon, un glioblastome, un carcinome basocellulaire, une tumeur rénale, un cancer de la prostate et un néoplasme testiculaire.

L'avis de la commission de la Transparence de l'HAS du 21 juin 2017 [144] et le rapport d'évaluation d'extension d'indication du CHMP du 26 mai 2016 [148], fournissent des résultats de l'analyse intermédiaire en date du 1er mai 2014. A cette date, 5623 patients étaient inclus dans l'étude, 9,8% des patients ont expérimenté au moins un événement indésirable grave parmi lesquels 3,5% étaient évalués comme reliés à l'utilisation de

TYSABRI®. Au total, 30 patients ont développé une LEMP, huit de ces patients avait antérieurement reçu des immunosuppresseurs et 25 sont apparus après un traitement par TYSABRI® de plus de deux ans. Les cas de cancer sont au nombre de 41 et la distribution des types de cancer est similaire à celle observée au sein de la population générale.

Le profil de sécurité actuellement mis en évidence lors de l'étude TOP n'a pas montré de différence majeure en termes d'incidence, de nature ou de fréquence d'effet indésirable, d'apparition de cancer ou de taux d'apparition de LEMP, par rapport au profil déjà établi. La date de fin estimée de l'étude TOP est au 28 décembre 2028.

B) La surveillance renforcée

Les motifs de la mise en place de TYSABRI® sous surveillance renforcée sont les suivants :

- Risque de leucoencéphalopathie multifocale progressive ;
- Risque d'atteintes hépatiques ;
- Risque de réactions d'hypersensibilité ;
- Risque d'immunogénicité ;
- Risque de cancer ;
- Manque d'information sur les grossesses exposées.

1) LEMP (leucoencéphalopathie multifocale progressive)

La LeucoEncéphalopathie Multifocale Progressive (LEMP) est une encéphalopathie rare, démyélinisante du SNC et souvent fatale dans les six mois suivant le diagnostic, ou laissant des séquelles irréversibles chez le patient. Elle est due à une infection opportuniste et lytique des oligodendrocytes par le virus John-Cunningham (JC) qui est un virus présent sous forme latente chez la majorité des adultes sains. La réactivation et réplication du virus n'ont lieu que chez les personnes présentant un déficit de l'immunité, principalement chez les personnes affectées par le VIH (Virus de l'Immunodéficience Humaine) mais aussi chez les patients traités par immunosuppresseurs et présentant alors une immunodépression. Le virus entraîne une destruction massive de la myéline depuis plusieurs foyers, provoquant des symptômes

multiples et pouvant être similaires à ceux d'une poussée de SEP. Cependant, les lésions de la gaine de myéline donnent des images caractéristiques à l'IRM qui peuvent contribuer à différencier la LEMP d'une poussée. [123][149]

Deux cas de LEMP, dont un avec issue fatale, sont survenus au cours des essais cliniques de TYSABRI®, chez des patients traités de façon concomitante par interféron pendant plus deux ans. Ainsi la mise sur le marché de TYSABRI® aux Etats-Unis, autorisée le 23 novembre 2004, a été suspendue deux mois plus tard en février 2005. Un troisième cas de LEMP a été découvert à postériori, en mars 2005, chez un patient traité pour une maladie de Crohn et qui avait reçu des traitements immunosuppresseurs prolongés. Le 6 juin 2006, la FDA attribue une nouvelle AMM suite à la réévaluation du dossier. Cette nouvelle AMM comporte une nouvelle indication précisant que l'utilisation de TYSABRI® doit se faire en monothérapie stricte. [118] Une AMM européenne est délivrée le 27 juin 2006, accompagnée d'un PGR européen et d'un PGR national en France, où la commercialisation débute le 12 avril 2007.

En date de l'autorisation, le RCP européen comporte plusieurs mentions au paragraphe **4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi** sur le risque accru de survenue de LEMP, sur la nécessité d'avoir un examen IRM récent de référence avant l'initiation du traitement et sur l'importance de surveiller les patients régulièrement afin de détecter des symptômes évocateurs. Le RCP précise que les bénéfices et les risques du traitement seront discutés entre le médecin et le patient qui recevra une carte d'alerte patient décrivant les symptômes qui nécessitent une consultation immédiate. La section **4.8 Effets indésirables**, décrit les trois cas de LEMP apparus durant les essais cliniques.

Enfin, il existe une contre-indication pour les patients présentant un risque accru d'infections opportunistes, dont les patients immunodéprimés (patients sous traitement immunosuppresseur ou patients immunodéprimés par des traitements antérieurs, par exemple mitoxantrone ou cyclophosphamide). [144]

De plus, toutes les recommandations associées aux LEMP se retrouveront de manière détaillée dans le Guide de Prescription destinés aux neurologues, document faisant parti des mesures additionnelles de réduction du risque du PGR européen.

A la fin du mois de juillet 2008, deux cas de LEMP sont rapportés en Europe chez des patients traités par TYSABRI® en monothérapie depuis respectivement 14 et 17 mois. Ce sont les premiers cas de LEMP rapportés chez des patients traités en monothérapie. Une lettre

aux professionnels de santé est alors publiée et envoyée aux prescripteurs rappelant l'importance d'une vigilance clinique tout au long du traitement mais aussi après son arrêt. La lettre insiste aussi sur la contre-indication d'une instauration de traitement chez une population à risque d'infections opportunistes, comprenant les patients immunodéprimés. [150][151]

A la suite de ces nouvelles connaissances, une modification du RCP est acceptée en octobre 2008 qui ajoute dans les mises en gardes sur la survenue de LEMP le message suivant : « *En cas de doute, des examens complémentaires, notamment une IRM, de préférence avec produit de contraste (à comparer avec l'IRM réalisée avant traitement) et un dosage de l'ADN du virus JC dans le LCR ainsi que des examens neurologiques répétés devront être envisagés, tels que décrits dans le Guide de Prescription pour la prise en charge des patients présentant une sclérose en plaques et traités par TYSABRI® (voir conduite éducative). Le traitement par natalizumab ne pourra redémarrer qu'après exclusion de LEMP (si nécessaire après avoir réitéré les examens cliniques, d'imagerie et/ou biologiques si un doute clinique subsiste).* »

La mention suivante est ajoutée : « *En cas de suspicion de LEMP, le traitement devra être suspendu tant que le diagnostic de LEMP n'aura pas été exclu.* » et la conduite éducative présente dans le RCP est complétée par « *Tous les médecins ayant l'intention de prescrire TYSABRI® doivent avoir pris connaissance du Guide de Prescription pour la prise en charge des patients présentant une sclérose en plaques et traités par TYSABRI®* ».

Pour finir, la section **4.8 Effets indésirables** mentionne désormais que des cas de LEMP chez des patients ayant reçu TYSABRI® en monothérapie ont été rapportés après commercialisation. L'actualisation du RCP permet de renforcer la vigilance sur le risque de LEMP et recommande la suspension du traitement en cas de doute.

Entre juillet 2008 et octobre 2009, un total de 23 cas confirmés de LEMP a été rapporté dans le monde, dont quatre cas d'issue fatale. Les données issues de ces cas suggèrent que le risque de LEMP augmente significativement après deux ans de traitement. Ainsi en octobre 2009, la Commission Européenne initie une procédure d'arbitrage selon l'article 20 du règlement n° 726/2004 dans laquelle le CHMP devra faire une revue des bénéfices et des risques de TYSABRI®. [152]

A la fin de la procédure, le 20 janvier 2010, le nombre mondial de cas de LEMP est passé à 31, parmi lesquels 23 patients avaient été traité pendant plus de deux ans, mettant en évidence

que la fréquence des LEMP augmente après 24 mois d'administration du produit. En dépit de l'absence de prévention possible pour cet événement, le CHMP s'est intéressé aux moyens permettant un diagnostic précoce et rapide de la LEMP :

- Les patients doivent être surveillés de manière régulière afin de détecter toute détérioration neurologique ou nouveaux symptômes pouvant être suggestifs d'une LEMP (problèmes visuels, troubles cognitifs, hémiparésie, altération de l'état mental ou comportemental) ;
- En cas de suspicion, le médecin doit examiner le patient scrupuleusement afin de déterminer si les symptômes sont liés au développement d'une LEMP avec appui si nécessaire d'un examen IRM, d'un examen du LCR pour recherche du virus JC et d'évaluations neurologiques répétées ;
- Une IRM de référence doit être disponible avant traitement et l'examen doit dater de moins de trois mois. Il sera réactualisé tous les ans ;
- Un examen clinique doit être réalisé mensuellement lors de l'administration du médicament et si un trouble neurologique évolue suite à la perfusion, une IRM doit être effectuée rapidement (entre une à deux semaines après l'administration du produit) ;
- Les patients et leur entourage doivent être informés et formés à la reconnaissance des symptômes suggestifs de LEMP ;
- Un traitement par échange plasmatique (plasmaphérèse), permettant de diminuer la concentration sérique de TYSABRI® qui possède une demi-vie longue, doit être instauré en cas de confirmation du diagnostic de LEMP.

Cependant, l'utilisation de la plasmaphérèse semble accélérer la survenue d'un syndrome de reconstitution immunitaire (IRIS), réaction inflammatoire associée à la LEMP et consécutive à la restauration du système immunitaire. L'IRIS peut mener à de graves symptômes neurologiques et doit être surveillé chez chaque patient ayant présenté une LEMP. Les patients présentant un IRIS seront traités par de fortes doses de stéroïdes et dans des unités de soins intensifs.

Durant cette procédure d'article 20, le CHMP a discuté de l'utilité d'un dosage PCR du virus JC dans le liquide céphalo-rachidien pour confirmer le diagnostic. Un dosage PCR (Polymerase Chain Reaction) est une technique de dosage permettant l'amplification de l'ADN quand celui-ci est présent en faible quantité. La conclusion a été qu'un dosage négatif

ne peut pas permettre d'exclure le diagnostic en raison de la possible charge virale très basse du virus JC. Ainsi, si les clichés d'IRM et le tableau clinique du patient entraînent la suspicion d'une LEMP, le dosage doit être fait mais si celui-ci est négatif, une autre IRM de contrôle doit être réalisée une ou deux semaines plus tard.

Dans le rapport d'évaluation de cet article 20, il est mentionné que le développement d'un test sérologique pour le virus JC est prévu. En effet, le titulaire d'AMM a évalué le lien entre une exposition antérieure par le virus JC et l'apparition d'une LEMP. Une exposition ou infection ancienne étant déterminée par la présence d'anticorps dirigés contre le virus. Des analyses sanguines ont été conduites chez les trois patients ayant présenté une LEMP durant les essais cliniques et tous avaient un taux d'anticorps anti-virus JC positif avant de commencer le traitement par TYSABRI®. Les résultats ont été reproductibles chez 5 autres patients atteints de LEMP après commercialisation du produit. Afin de confirmer ce lien, le titulaire a analysé les prises de sang de 1000 patients et retrouvé que 50% des patients étaient séropositifs pour le virus JC, sans que chaque patient ne développe une LEMP. Ainsi, la prévalence des patients avec un taux d'anticorps anti-JCV étant forte, les résultats des huit patients ayant expérimenté une LEMP ne permettent pas de conclure à un lien entre l'apparition de l'infection et la présence d'anticorps anti-JCV avant traitement. A cette date, le titulaire souhaitait poursuivre l'analyse d'un éventuel lien.

Des mesures de minimisation du risque ont été mises en place à la suite de la procédure d'évaluation de l'article 20 :

- Des modifications du RCP ont été faites concernant le risque de LEMP :
 - Section **4.2 Posologie et modes d'administration** : en plus de la carte patient que le patient reçoit à l'initiation de son traitement, ils doivent aussi être informés oralement des risques associés au médicament. Après deux ans de traitement, les patients devront être informés de nouveau des risques et particulièrement de celui de LEMP. Les patients et l'entourage doivent être informés des signes et symptômes précoces évocateurs de LEMP.
 - Section **4.4 Mises en garde et précautions d'emploi** : nouvelle information précisant que le risque de développer une LEMP augmente avec la durée de

traitement surtout après deux ans ce qui mène à la nécessité d'une réévaluation du bénéfice-risque.

- Le CHMP a recommandé la mise en place de registres ou d'études observationnelles dans lesquelles les patients traités pourraient être enregistrés, permettant un environnement contrôlé et une détection des cas de LEMP le plus rapidement possible. La mise en place est à faire par les autorités compétentes nationales de chaque Etat Membre dans le respect du cadre juridique associé au pays.
- La création de formulaires d'initiation et de suivi de traitement a été décidée. Ces formulaires sont destinés à informer les patients des risques au début de traitement et après deux ans de traitement, ils seront remis par le médecin traitant qui s'assurera de la bonne compréhension par le patient et de l'obtention de son consentement éclairé et signé. Le formulaire d'initiation de traitement informera sur les risques de LEMP, d'IRIS et d'autres effets indésirables pouvant survenir sous TYSABRI® et lors de son arrêt en cas de LEMP. Le formulaire de suivi de traitement à 2 ans devra contenir les mêmes éléments que le formulaire d'initiation en précisant que les risques de LEMP augmentent avec la durée de traitement surtout si celle-ci dépasse deux ans. Ces formulaires ont été diffusés en avril 2010 (**Annexes 3 et 4**)
- La carte-patient, déjà instauré comme mesure de minimisation du risque inclus dans le PGR européen, a été mise à jour afin de décrire de façon approfondie les symptômes évocateurs nécessitant une consultation

A la fin de cette procédure, le CHMP a émis la conclusion que le rapport bénéfice-risque pour TYSABRI® reste favorable, les bénéfices étant supérieurs aux risques. Le 21 janvier 2010, l'EMA publie un document de Questions-Réponses sur TYSABRI® qui explique le but de l'article 20 mis en place, les données revues par le CHMP et les conclusions et recommandations faisant suite à cette revue. [153]

En France, un document d'« Information importante de Pharmacovigilance » est publié en février 2010 reprenant les données de l'article 20 et les recommandations de l'EMA. Suite aux recommandations émises par le CHMP sur l'enregistrement des patients dans des registres ou études observationnelles, cette note propose le suivi des patients au sein de

l'étude TYSEDMUS (cf. IV) 4) *Etudes générales sur la sécurité d'emploi en conditions réelles d'utilisation : études TYSDEMUS, TOP et TYGRIS*) afin d'établir une surveillance approfondie du patient. [154]

En mars 2010, le titulaire d'AMM met en place deux études post-autorisation : STRATIFY 1 et 2. L'étude STRATIFY-1 avait pour objectif primaire de définir la prévalence des anticorps sériques anti-JCV chez les patients atteints de SEP traités par TYSABRI® ou en prévision de traitement. [155] L'étude STRATIFY-2 a été mise en place pour démontrer que l'incidence des LEMP chez les patients sous TYSABRI® qui ne possèdent pas d'anticorps détectables contre le virus JC, est inférieure à celle des patients ayant des anticorps détectables (positifs). [156] Les résultats de ces deux études ont permis de déterminer qu'environ 56% des patients atteints de SEP ont un taux d'anticorps anti-JCV positif. Pour rappel, la prévalence dans la population générale est de 50 à 70% [157]. Le taux d'anticorps n'est pas modifié par la présence des facteurs de risque de LEMP, c'est-à-dire la durée de traitement et un traitement antérieur par immunosuppresseurs. La totalité des patients inclus dans les études et ayant développés une LEMP avaient des anticorps positifs. Cependant, le dosage des anticorps anti-JCV ne doit pas être utilisé seul pour le diagnostic de LEMP car la sensibilité du test est trop faible. [158]

Le RCP est modifié en juin 2011 pour y ajouter les facteurs de risque de LEMP et le détail des analyses des anticorps anti-JCV :

« 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP)

Chacun des facteurs de risque indépendants suivants est associé à un risque accru de LEMP :

- *La durée du traitement, surtout au-delà de 2 ans. Il existe peu de données concernant les patients qui ont reçu un traitement par TYSABRI® pendant plus de 4 ans. C'est pourquoi, le risque de survenue d'une LEMP chez ces patients ne peut être évalué actuellement.*
- *Traitement immunosuppresseur avant un traitement par TYSABRI®.*
- *La présence d'anticorps contre le virus JC.*

Le statut des anticorps contre le virus JC détermine le niveau de risque de survenue de LEMP chez les patients traités par TYSABRI®. Les patients positifs pour les anticorps contre le virus JC présentent un risque accru de survenue de LEMP par comparaison aux patients négatifs pour les anticorps contre le virus JC. Les patients qui présentent les trois facteurs de risque de LEMP (c'est-à-dire les patients ayant reçu un traitement par TYSABRI® pendant plus de 2 ans et ayant reçu antérieurement un traitement immunosuppresseur et qui sont positifs pour les anticorps contre le virus JC) présentent le plus haut risque de survenue de LEMP (soit 9 sur 1000 patients traités). Les patients devront être informés de ce risque accru de survenue de LEMP avant de poursuivre le traitement au-delà de 2 ans. Une analyse des anticorps contre le virus JC pourra confirmer la stratification du risque avant ou pendant le traitement par TYSABRI®. »

Cette modification du RCP ajoute aussi la LEMP à la section **4.8 Effets indésirables** avec la mention “Peu fréquent”.

Au niveau du suivi national français, l'analyse des cas d'infections et particulièrement de LEMP donne les résultats suivant au 25 janvier 2011 [138] : en France, 7 cas de LEMP confirmées sont survenus chez des patients ayant reçu en moyenne 30 perfusions de TYSABRI® (de 18 à 45 perfusions). Les symptômes étaient principalement des troubles cognitifs et/comportementaux évoluant depuis quelques semaines et suivis de troubles moteurs et/ou sensitifs. Les données de ces cas ont montré des images très suggestives à l'IRM pour chaque patient et des dosages positifs pour le virus JC. La LEMP a été traitée par échanges plasmatiques et tous les patients ont développé un IRIS qui a été traité par corticoïdes à fortes doses. Concernant les évolutions, une a été fatale, trois sont rapportées comme stables avec séquelles (notamment perte d'autonomie partielle) et les trois dernières sont inconnues. Au niveau mondial, à cette date, le nombre de LEMP s'élève à 86 depuis commercialisation. Les cas surviennent en moyenne après 29 perfusions et un IRIS est associé dans la plupart des cas. Concernant l'évolution, elle est fatale dans 19% des cas, rétablie avec séquelles mineures dans 15% des cas et rétablie avec séquelles majeures dans 50% des cas. Les facteurs de gravité associés à l'évolution de la LEMP sont un âge élevé, l'état préexistant du patient (SEP avancée, score EDSS élevé, etc.), le délai de diagnostic et de prise en charge de la LEMP et l'étendue des lésions cérébrales causées par le virus.

En juin 2013, le PRAC émet son avis scientifique après évaluation du PSUR couvrant la période du 24 mai 2012 au 23 novembre 2012, qui amène à la mise à jour de la section **4.4** du

RCP afin d'inclure l'information que 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 virus JC récente, d'une fluctuation du taux d'anticorps ou d'un résultat faussement négatif à l'analyse. [159] Cette actualisation du RCP fait suite à la publication d'une étude mettant en évidence une proportion considérable de faux négatifs et d'autres études montrant que la prévalence d'anticorps anti-JVC augmente avec le temps ce qui peut être lié à des infections nouvelles ou à des fluctuations du statut sérologique.

Le 29 avril 2015, la Commission Européenne engage une nouvelle procédure d'article 20 du fait de la quantité de données scientifiques sur la LEMP qui augmente rapidement et mène à reconsidérer les recommandations déjà établies sur les points suivants : [160]

- L'estimation du risque, associé à l'initiation du traitement mais aussi à sa poursuite, est basée sur un algorithme dans lequel le risque de LEMP est calculé statistiquement après collecte des données de multiples sources. Les données nouvellement disponibles issues de l'étude STRATIFY-2 semblent indiquer un risque plus élevé que celui décrit dans l'algorithme. Ainsi, le schéma de l'arbre décisionnel est à réévaluer ;
- Les LEMP asymptomatiques présentent un meilleur taux de survie que les LEMP symptomatiques. En conséquence, les données de la littérature scientifique suggèrent que des examens IRM plus rapprochés dans le temps pourraient permettre une détection précoce à un stade asymptomatique et donc une prise en charge plus rapide et une évolution plus favorable ;
- Des études ont montré que la modification du statut sérologique des anticorps anti-JVC était de 13%, c'est à dire que 13% des patients avec anticorps négatifs avant ou au début du traitement développent des anticorps par la suite et deviennent donc séropositif. Un test négatif de base n'est donc pas suffisant pour exclure le risque sur le long terme et il doit être réactualisé tous les 6 mois. La littérature scientifique apporte l'hypothèse qu'un taux d'anticorps anti-JCV (index) supérieur à 1,5 pourrait être un facteur de risque de LEMP.

Cette procédure d'arbitrage a pour but d'évaluer s'il est nécessaire de modifier les conseils sur la prise en charge des LEMP en regard des nouvelles données scientifiques mises en évidence. [161] Le 07 mai 2015, une liste de questions est adressée au titulaire d'AMM [162]

en rapport avec les trois points à considérer cités ci-dessus. Le 11 février 2016, l'évaluation finale faite par le PRAC est publiée et de nouvelles informations sur les trois points cités ci-dessus sont établies. [163]

➤ **Diagnostic de la LEMP avant apparition des symptômes**

En mai 2015, un total mondial de 566 cas de LEMP est connu dont 62 cas ont été des LEMP asymptomatiques, définies par l'absence de manifestations au moment du diagnostic alors que l'examen IRM montre l'affection du patient. Le produit a été suspendu dans tous les cas asymptomatiques et 70,8% des patients n'ont pas développé de symptômes. Un IRIS s'est produit dans 83,9% et 95% des patients étaient vivants. Trois cas ont été rapportés comme fatal. Les neurologues traitants ayant eu un cas de patient avec une LEMP confirmée ont été interrogés via un outil standardisé de collecte d'informations (PML Data Collection Tool DTC) conçu par le laboratoire et permettant de collecter des informations spécifiques et pertinentes pour évaluer le risque de LEMP.

Dans le groupe de patients avec LEMP asymptomatique, en comparaison avec le groupe avec LEMP symptomatique :

- Le score EDSS avant l'occurrence de la LEMP était moins élevé ;
- Le temps entre la suspicion et la confirmation de la LEMP était plus court ;
- Les lésions cérébrales étaient plus localisées, moins diffuses.

Dans 22 cas sur les 62 de LEMP asymptomatiques, les neurologues ont effectué des IRM plus régulièrement que l'examen annuel recommandé, à une fréquence comprise entre 3 et 6 mois. L'IRM est considéré comme la méthode la plus sensible pour identifier les lésions asymptomatiques de SEP même celles de petites tailles. Selon plusieurs publications, cet examen de routine peut être effectué sans injection de produit de contraste (gadolinium) excluant alors le risque de réaction au produit par le patient et permettent une fréquence plus élevée des examens.

➤ **Taux d'anticorps anti-virus John Cunningham**

Les études STRATIFY 1 et 2, ainsi que l'étude d'efficacité AFFIRM, ont permis la collecte d'échantillons sanguins de patients traités par TYSABRI® mais aussi de patients sous placebo. Les analyses réalisées sur ces échantillons montrent que le taux d'anticorps anti-

virus JC est corrélé au risque de LEMP chez des patients qui n'ont pas d'antécédents de traitements par immunosuppresseurs. Chez les patients traités par TYSABRI® depuis plus de deux ans, le risque est faible lorsque l'index d'anticorps est inférieur ou égal à 0,9 et il augmente lorsqu'il dépasse 1,5. Il n'existe pas de différence significative de l'index chez les patients précédemment traités par immunosuppresseurs ayant présenté ou non une LEMP. [164]

L'évaluation faite durant cet article 20 confirme le fait que les patients négatifs à l'anticorps anti-virus JC doivent être testés deux fois par an pour vérifier l'absence de séroconversion. Il ajoute que les patients exempts de traitements immunosuppresseurs antérieurs et possédant un faible taux d'anticorps devront faire l'objet de dosages tous les six mois si le traitement dépasse deux ans ; pour ceux présentant un taux élevé d'anticorps, des examens IRM plus fréquents doivent être réalisés pour surveiller les lésions de LEMP. [164]

➤ Détermination du risque de LEMP

Deux nouvelles méthodes de stratification du risque de LEMP dérivées d'études de cohorte ont été validées et seront incluses dans le guide de prescription destiné aux neurologues. Un de ces arbres décisionnels est représenté ci-dessous et est encore aujourd'hui utilisé.

Durée d'exposition au natalizumab	Estimation du risque de LEMP pour 1 000 patients				
	Patient sans traitement antérieur par immunosuppresseur				Patient ayant eu un traitement antérieur par immunosuppresseur
	Absence de valeur d'index	Index ≤ 0,9	0,9 < Index ≤ 1,5	Index > 1,5	
1-12 mois	0,1	0,1	0,1	0,2	0,3
13-24 mois	0,6	0,1	0,3	0,9	0,4
25-36 mois	2	0,2	0,8	3	4
37-48 mois	4	0,4	2	7	8
49-60 mois	5	0,5	2	8	8
61-72 mois	6	0,6	3	10	6

Algorithme d'estimation du risque de LEMP en fonction du statut sérologique du patient [122]

Une analyse de l'apparition de LEMP après arrêt du traitement a été faite : sur les 566 cas étudiés durant cette procédure, 232 sont survenus avant la dernière perfusion de TYSBARI, 249 dans les quatre semaines suivant la dernière perfusion et 74 se sont développés après quatre semaines d'arrêt. [163] Ces résultats confirment la recommandation déjà établie qui précise que les médecins doivent rester vigilants pendant environ six mois après l'arrêt de traitement et continuer à surveiller l'apparition de signes et symptômes de LEMP durant cet intervalle. [164]

Bien que le rapport bénéfice/risque de TYSABRI® reste favorable, cette procédure a renforcé la surveillance du risque de LEMP et a conduit à la mise en place de plusieurs activités :

- La collecte des DCT et des clichés IRM associés pour augmenter la connaissance sur les conditions d'apparition et d'évolution des LEMP symptomatiques et asymptomatiques ;
- Les modifications du RCP et de la notice comprenant les nouvelles informations mises en évidence ;
- La mise à jour des documents éducatifs (guide de prescription, carte patient, formulaires de traitement) ;
- La publication, le 12 février 2016, d'une actualisation des recommandations permettant de minimiser le risque de LEMP sous TYSABRI® [165], suivie de la confirmation de ces recommandations par l'EMA le 25 avril 2016, à la fin de la procédure [166] ;
- L'envoi de lettres aux professionnels de santé ;
- La mise en place d'un formulaire d'arrêt de traitement afin de rappeler l'importance du suivi dans les six mois consécutifs (**Annexe 5**) Ce document s'ajoute aux deux formulaires existants.

En conclusion, cet article 20 a mis en évidence qu'une détection précoce de LEMP entraînant un traitement lorsque la maladie est asymptomatique peut limiter le handicap induit. Les cas asymptomatiques peuvent être détectés par un examen IRM jugé par des experts (les lésions de LEMP étant difficiles à interpréter) ou évalué grâce au tableau des caractéristiques de l'IRM pour le diagnostic différentiel entre SEP et LEMP présent dans le guide de prescription (**Annexe 7**). Les patients sous TYSABRI® doivent subir une IRM annuelle mais, selon les cas, cet examen peut être plus fréquent (tous les 3 à 6 mois). La recherche du virus JCV dans le LCR peut accompagner le diagnostic : chez les patients non-traités par

immunosuppresseurs avant l'introduction de TYSABRI®, le taux sanguin d'anticorps anti-virus JC détermine le niveau de risque de LEMP.

Les patients ont un risque plus élevé de développer une LEMP s'ils ont des résultats positifs aux tests de dépistage du virus JC, s'ils sont traités depuis plus de deux ans, s'ils ont pris un immunosuppresseur avant TYSABRI® ou s'ils n'ont pas reçu d'immunosuppresseur mais présentent un index élevé d'anticorps au virus JC. Chez ces patients, le bénéfice-risque doit être réévalué de façon continue. [166]

En mars 2016, l'ANSM publie une lettre aux professionnels de santé contenant ces nouvelles informations [167], et en avril 2016, le bulletin des vigilances de l'Agence présente les mises à jour et les nouveaux algorithmes à utiliser pour l'estimation de l'incidence de LEMP et pour le suivi du patient. [168]

Natalizumab (Tysabri®): mise à jour des mesures de réduction du risque de leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP)

Le natalizumab (Tysabri®) dispose d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) européenne centralisée depuis 2006 pour le traitement de fond des formes très actives de la sclérose en plaques rémittente récurrente. Il est commercialisé en France depuis 2007.

Il est connu pour être associé à un risque accru de leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP). La LEMP est une infection opportuniste rare du cerveau causée par le virus de John Cunningham (VJC) qui peut être fatale ou entraîner un handicap sévère.

Des mesures ont déjà été mises en place pour réduire ce risque, telles que des mises en garde dans l'autorisation de mise sur le marché (AMM), un guide pour le prescripteur, des documents d'information pour le patient.

Les progrès récents des connaissances relatives au risque de LEMP ont conduit le Comité européen pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance (PRAC) à réévaluer les règles de gestion de ce risque (pays rapporteurs Allemagne et Italie). Ses conclusions, rendues en février 2016, sont les suivantes :

- ◆ un diagnostic précoce de LEMP, y compris à un stade asymptomatique, peut améliorer le pronostic;
- ◆ les 3 facteurs de risque déjà identifiés (présence d'anticorps anti-VJC, durée du traitement par Tysabri® supérieure à 2 ans, antécédent de traitement immunosuppresseur) sont confirmés, l'association de ces facteurs augmente le risque de LEMP;
- ◆ le suivi de l'index reflétant la concentration d'anticorps anti-VJC des patients présentant des anticorps anti-VJC, traités depuis plus de 2 ans et n'ayant pas été préalablement traités par immunosuppresseur permet de mieux définir le risque de LEMP: il est faible pour les valeurs $\leq 0,9$ et augmente de façon importante pour les valeurs $> 1,5$. (figure 1).

Les recommandations sur la fréquence des IRM (protocoles simplifiés type FLAIR en accord avec les recommandations locales) et la fréquence des dosages des anticorps anti VJC en fonction du profil de risque identifié pour les patients ont été mises à jour (figure 2).

Les professionnels de santé impliqués dans la prise en charge de la sclérose en plaques ont reçu un courrier les informant de ces mises à jour. Les

documents d'information et d'aide à la prescription (AMM, guide de prescription, carte patient, formulaire de prescription) sont mis à jour en conséquence.

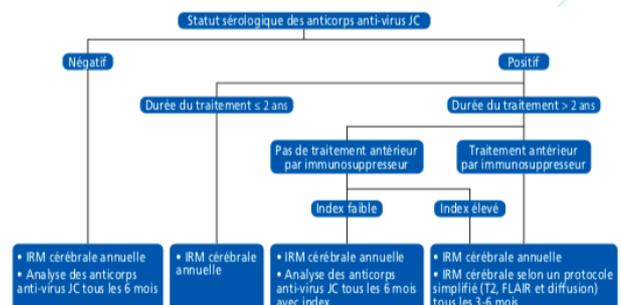
Carine CONDY
pharmacovigilance@ansm.sante.fr

Figure 1. Estimation des incidences de LEMP en fonction des facteurs de risque

Durée d'exposition au natalizumab	Positif				
	Estimation du risque de LEMP pour 1000 patients				Patients avec un traitement antérieur par IS*
	Absence de valeur d'index	Index $\leq 0,9$	0,9 > Index $\leq 1,5$	Index $> 1,5$	
1-12 mois	0,1	0,1	0,1	0,2	0,3
13-24 mois	0,6	0,1	0,3	0,9	0,4
25-36 mois	2	0,2	0,8	3	4
37-48 mois	4	0,4	2	7	8
49-60 mois	5	0,5	2	8	8
61-72 mois	6	0,6	3	10	6

* IS = immunosuppresseur

Figure 2. Recommandations pour le suivi du patient



Mises à jour des mesures de réduction du risque de LEMP [168]

En 2016, une modification du RCP ajoute que la réalisation d'échanges plasmatiques ou l'utilisation d'immunoglobulines intraveineuses (IgIV) peut affecter significativement l'interprétation du dosage des anticorps anti-virus JC dans le sérum. L'analyse ne doit donc pas être effectuée dans les deux semaines suivant un échange plasmatique en raison de l'élimination des anticorps du sérum, ni dans les six mois suivants l'administration d'IgIV : les six mois correspondent à 5 fois la demi-vie des IgIV. Le temps d'élimination d'un médicament est estimé par cinq fois sa demi-vie.

Actuellement, le Résumé des Caractéristiques du Produit, le guide de prescription, la brochure-patient et la carte-patient regroupent les données disponibles sur le risque de LEMP recueillies durant les essais cliniques et depuis la commercialisation de TYSABRI®. Les informations concernent la prévention sur le risque aux différents moments du traitement (à l'initiation, après deux ans et à l'arrêt), les signes et symptômes évocateurs, les facteurs de risque, la stratification du risque par algorithme, les analyses et examens à effectuer pour le diagnostic, les facteurs pouvant affecter l'interprétation des résultats d'examens, la prise en charge des patients et le pronostic.

La pharmacovigilance active qui a entouré le risque de LEMP sous TYSABRI® a permis de faire évoluer les recommandations sur les facteurs de risque, le diagnostic, la prise en charge et la surveillance de cet effet indésirable. [169]

2) Atteintes hépatiques

Le 20 mars 2008, un communiqué de presse de l'EMA [170] indique qu'il est nécessaire d'ajouter un avertissement aux documents d'informations de TYSABRI® concernant le risque d'atteinte hépatique, se définissant comme tout signe de mal fonctionnement du foie, comme par exemple une élévation des enzymes hépatiques ou une jaunisse.

En effet, à cette date, 29 cas d'atteintes hépatiques sous traitement ont été rapportés depuis l'autorisation de mise sur le marché délivrée par la Commission Européenne en juin 2006. Certaines de ces atteintes hépatiques ont été caractérisées comme graves, pouvant apparaître dès le sixième jour suivant la première injection mais également plus tardivement. De plus, dans certains cas, les troubles ont totalement régressé à l'arrêt du traitement mais sont réapparus lors de la réintroduction du traitement (dechallenge et rechallenge positifs). Ainsi, à

la vue des informations collectées, l'EMA a demandé au titulaire d'AMM de modifier les documents de référence de TYSABRI®.

Le 19 mai 2008 [171], le Résumé des Caractéristiques du Produit est modifié, et la mention suivante est ajoutée à la section **4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi** :

« Troubles hépatiques

Des troubles hépatiques graves ont été rapportés spontanément depuis la mise sur le marché de TYSABRI®. Ces troubles hépatiques peuvent survenir à tout moment au cours du traitement, même après la première perfusion. Dans certains cas, les troubles hépatiques sont réapparus à la reprise du traitement par TYSABRI®. Certains patients ayant des antécédents d'anomalies biologiques hépatiques ont présenté une aggravation de ces anomalies sous TYSABRI®. La fonction biologique hépatique des patients traités doit être surveillée de façon appropriée ; les patients doivent être avertis de la nécessité de de contacter leur médecin en cas de survenue de signes ou symptômes évocateurs de troubles hépatiques tels qu'une jaunisse ou des vomissements. En cas de troubles hépatiques significatifs, le traitement par TYSABRI® devra être arrêté. »

Cette mention est complétée par l'ajout au paragraphe **4.8. Effets indésirables**, du commentaire suivant :

« Troubles hépatiques

Des cas de troubles hépatiques graves, des cas d'augmentation des enzymes hépatiques, et d'hyperbilirubinémie, ont été rapportés spontanément depuis la mise sur le marché de TYSABRI® (voir rubrique 4.4). »

Ainsi, au cours du suivi des patients, il est recommandé de prendre en considération les facteurs de risque suivant : antécédents de troubles hépatiques iatrogènes ou d'origine virale, médicaments hépatotoxiques concomitants, consommation d'alcool et autres situations pouvant altérer la fonction hépatique. Chez ces patients, un bilan hépatique à l'initiation du traitement est indiqué alors qu'il n'est pas systématique chez les patients ne présentant pas une de ces prédispositions. La surveillance de la fonction hépatique est recommandée particulièrement durant les six premiers mois de traitement.

En cas d'augmentation des enzymes hépatiques supérieure ou égale à 5 fois la valeur normale, TYSABRI® devra être suspendu et la cause du trouble devra être recherchée. Si l'augmentation est inférieure à 5 fois la valeur normale, une évaluation comportant l'analyse des antécédents, des médicaments concomitants, des symptômes et de l'examen clinique, doit être réalisée afin de décider de la poursuite du médicament. [122][122]

La carte-patient possède une mention expliquant aux patients de signaler à leur médecin tout signe évocateur d'un trouble hépatique : jaunisse ou urines anormalement foncées. Cette mention est aussi renseignée dans la brochure-patient.

L'apparition de désordres hépatiques sous natalizumab avait été mise en évidence durant les essais cliniques (AFFIRM et SENTINEL). En effet, une élévation des enzymes hépatiques avait été retrouvée chez 5% des patients contre 3% dans le groupe placebo permettant de conclure à une observation comparable entre les deux groupes. Ces augmentations étaient d'intensité modérée et transitoires puisque réversibles à l'arrêt du traitement avec un mécanisme d'action probablement d'origine hépatique. Cependant, l'augmentation rapide du nombre de cas de troubles hépatiques rapportés après commercialisation, associés à une sévérité plus aigüe, a conduit EMA à réagir rapidement pour prévenir ce risque. [122][172]

3) Hypersensibilité et immunogénicité

Le risque d'hypersensibilité est fréquent lors de l'utilisation d'un médicament et se définit par une réponse immunitaire disproportionnée suite au contact entre la substance étrangère et l'organisme. Il existe plusieurs types d'hypersensibilité et elles peuvent être immédiates ou retardées. [173] Au cours des essais cliniques de TYSABRI®, des réactions d'hypersensibilités sont survenues chez 4% des patients traités et majoritairement pendant la perfusion ou l'heure suivant la perfusion. [117] Ainsi, une surveillance pendant la perfusion et une heure après est nécessaire, avec présence du matériel permettant la prise en charge des réactions. Si le patient présente une réaction d'hypersensibilité, TYSABRI® sera arrêté définitivement. [174]

Les symptômes associés aux réactions d'hypersensibilité lors de l'administration de TYSABRI® ont été décrits lors d'études post-autorisation et notamment lors du suivi national français. Le suivi national a permis d'établir une description des symptômes associés à l'hypersensibilité qui sont principalement des réactions cutanées (érythème, urticaire) parfois

généralisées, des troubles cardiovasculaires et/ou généraux (hypertensions, hypotensions, douleurs thoraciques et choc cardiovasculaire). Une variation du RCP a été approuvée le 23 janvier 2009 pour ajouter ces différents symptômes issus des données post-commercialisation, même si ceux-ci sont des signes attendus et communs lors d'une réaction d'hypersensibilité. Le paragraphe **4.8. Effets indésirables**, a été mis à jour comme suivant : [119] « *Après commercialisation, des réactions d'hypersensibilités ont été rapportées en association avec un ou plusieurs symptômes suivants : hypotension, hypertension, douleur thoracique, gêne thoracique, dyspnée, angio-œdème, en plus de symptômes plus fréquents tels qu'une éruption cutanée ou une urticaire* ».

Dans presque tous les cas d'hypersensibilité rapportés après commercialisation, la réaction apparaît durant les trente premières minutes d'administration et au cours des trois premières perfusions, avec une prévalence plus forte au cours de la seconde. [137] Les réactions nécessitent arrêt de traitement et prise en charge médicale ce qui permet une évolution favorable dans la majorité des cas.

Les données des études post-autorisation STRATA ont permis de déterminer qu'il y avait une majoration du risque d'hypersensibilité chez les patients pré-exposés sur une courte durée (2 ou 3 perfusions) suivie d'une période sans traitement. Cette clarification a été ajoutée au RCP le 25 avril 2008 [119] au paragraphe **4.2. Posologie et voie d'administration**.

« Hypersensibilité

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

L'étude STRATA a débuté en 2006 et consistait à évaluer le risque d'hypersensibilité et d'immunogénicité du natalizumab en monothérapie dans les 48 semaines suivant la réintroduction du produit. Elle visait aussi à confirmer la tolérance du switch de TYSABRI® vers les interférons et à évaluer la fréquence des poussées et la progression du handicap. Un total de 1094 patients, provenant d'études cliniques précédemment conduites (AFFIRM et SENTINEL par exemple) a été inclus dans cette étude.

Les résultats [131] ont montré que sur 1094 patients, 55 (5%) ont expérimenté une réaction à la perfusion définie comme toute réaction survenant dans les deux heures suivant le début de la perfusion. Treize des 55 patients (24%) avaient été pré-exposés de façon courte au TYSABRI® : une à deux perfusions. Les réactions à la perfusion les plus courantes étaient les maux de têtes et l'apparition d'une hypersensibilité. Dans cette étude, il a été mis en évidence que la présence d'anticorps anti-natalizumab augmente le risque de réaction à la perfusion : 42% des patients avec des anticorps anti-NTZ ont développés des réactions à la perfusion contre 4% chez les patients anticorps négatifs. Au total, il a été rapporté huit cas d'hypersensibilité liée à l'administration de TYSABRI® dont quatre chez des patients pré-exposés sur une courte durée.

Un autre des objectifs de l'étude STRATA était d'évaluer l'immunogénicité du natalizumab : 31 patients (3%) ont développé des anticorps anti-NTZ persistants avec une prévalence chez les patients exposés à une ou deux perfusions suivies d'une interruption de traitement. Les données concernant les réactions d'hypersensibilité et la persistance d'anticorps anti-natalizumab ont montré un taux de survenue faible en général mais une incidence plus élevée chez les patients exposés brièvement au TYSABRI® puis sans traitement pendant une période prolongée. [175][176]

Les médicaments biologiques, tels que les anticorps monoclonaux, peuvent induire des réactions immunitaires indésirées entraînant des effets indésirables comme des réactions à la perfusion ou une hypersensibilité, mais aussi une réduction de l'efficacité du médicament. Ce phénomène s'explique par le développement par le corps humain d'anticorps ciblant le médicament biologique, on parle d'immunogénicité. Le fait qu'un anticorps soit humanisé, comme c'est le cas pour TYSABRI®, permet de diminuer ce risque d'immunogénicité mais il reste présent. [177][178] Ainsi, une incidence accrue de réactions à la perfusion ou d'hypersensibilité associée à une diminution marquée de l'efficacité de TYSABRI® peuvent être expliquées par la présence d'anticorps anti-natalizumab persistants. [117] En ce sens, en cas d'aggravation de la maladie ou de survenue d'évènements indésirables liés à la perfusion (définis comme un effet indésirable survenant durant la perfusion ou dans l'heure suivant la fin de la perfusion [117]) il faut réaliser une détection d'anticorps dirigés contre le natalizumab. [174] En cas de test positif, celui-ci sera confirmé par un second test mené au moins 6 semaines plus tard pour confirmer ou non la persistance des anticorps. Si les anticorps sont persistants, TYSABRI® sera définitivement arrêté.

Au cours des essais cliniques, des anticorps anti-NTZ ont été décelés chez 10% des patients et ils étaient persistants chez 6%. Cette persistance était associée à une diminution importante de l'efficacité et à une augmentation de la fréquence des réactions d'HS et des réactions liées à la perfusion de type frissons, nausées, vomissements et bouffées vasomotrices. [117] Au niveau de la pharmacocinétique du produit, il a été déterminé que la présence d'anticorps anti-NTZ persistants a approximativement triplé la clairance du produit entraînant donc une diminution de la concentration sérique et donc de l'efficacité. [117] Les résultats de l'étude STRATA ont permis de déterminer que les patients pré-exposés sur une période courte puis ayant eu une interruption de traitement ont plus de risque de développer des Ac anti-natalizumab persistants.

Ainsi, bien qu'il fût déjà mentionné dans le RCP qu'une aggravation de la maladie ou la survenue de réactions à la perfusion devaient faire suspecter la présence d'anticorps anti-natalizumab, en avril 2008, il est ajouté au paragraphe **4.4 Mises en gardes spéciales et précautions d'emploi** la conduite à tenir en cas de suspicion d'anticorps et la notion d'incidence supérieure chez les patients pré-exposés [119] :

« (...) il conviendra de détecter la présence d'anticorps et en cas de résultat positif confirmé par un second test effectué au moins 6 semaines plus tard, le traitement devra être arrêté, car la présence d'anticorps persistants est associée à une diminution marquée de l'efficacité de TYSABRI® et à une incidence accrue de réaction d'hypersensibilité. Les patients ayant reçu TYSABRI® pendant une période initiale courte suivie d'une période prolongée sans traitement présentent un risque plus élevé de développer des anticorps anti-natalizumab et/ou de présenter des réactions d'hypersensibilité en cas de réadministration du médicament. Il conviendra chez ces patients de détecter la présence d'anticorps avant la reprise du traitement ; en cas de résultat positif confirmé par un second test effectué au moins 6 semaines plus tard, le patient ne devra plus recevoir d'autres perfusions de TYSABRI®. »

La détermination des risques d'hypersensibilités et de développement d'anticorps anti-natalizumab persistants a été faite durant les essais cliniques. Cependant, ce sont les études post-autorisation qui ont permis d'établir un profil de patients « à risque » et d'émettre les recommandations actuelles : surveillance des symptômes évoquant une réaction d'hypersensibilité durant toute la perfusion puis pendant l'heure qui suit avec mise à disposition rapide de traitement correcteur, réalisation de deux tests biologiques pour évaluer le taux d'anticorps et leur persistance.

4) Risque de cancer, notamment de lymphome

Il existe une augmentation du risque de cancer chez les patients traités par immunosuppresseurs, qui est suggérée par le mécanisme d'action des médicaments au niveau du système immunitaire. [179] En effet, les médicaments immunosuppresseurs affectent les cellules immunitaires qui ne réagissent plus de la même façon et ne reconnaissent pas les cellules anormales cancéreuses. Le cancer est caractérisé par une prolifération anarchique de cellules anormales qui échappent au mécanisme de régulation de l'organisme effectué par le système immunitaire. [180] De plus, l'affaiblissement du système immunitaire par les immunosuppresseurs, favorise les infections virales possédant un potentiel oncogène et qui peuvent alors causer des hépatites ou autres cancers viro-induits. [181]

Il existe dans le RCP de TYSABRI® une contre-indication chez les patients avec un cancer diagnostiqué en évolution. Cette contre-indication résulte du fait que le cancer peut induire une insuffisance du système immunitaire secondaire qui pourrait déclencher la réplication du virus JC entraînant le développement d'une LEMP. [122]

Les résultats de l'essai clinique AFFIRM ont mis en évidence la survenue d'un total de six cas de cancers dont un dans le groupe placebo. Les cinq cas survenus dans le groupe natalizumab comprenaient trois cas de cancers du sein, un cas de cancer du col de l'utérus et un mélanome métastatique. [179179] Il a été conclu qu'au cours des essais cliniques réalisés, les incidences des tumeurs malignes n'ont pas été différentes entre les groupes de patients traités par natalizumab et les groupes de patients sous placebo. Cependant, le risque n'était pas exclu puisque le développement d'un cancer se fait sur plusieurs années et seules les données de tolérance à long terme peuvent exclure le risque. [118]

L'étude épidémiologique TYSEDMUS en France (cf. IV) A) 4) *Etudes générales sur la sécurité d'emploi en conditions réelles d'utilisation : études TYSEDMUS, TOP et TYGRIS*) avait comme objectif d'observer l'utilisation de TYSABRI® en conditions réelles et à court, moyen et long terme. L'incidence de certains événements dont les cancers était étroitement surveillée. Les résultats concernant l'incidence des cancers ont été similaires à ceux observés dans la population générale. Au cours des 5 ans de suivi de l'étude, jusqu'en décembre 2012, 29 cancers et 7 hyperplasies ont été signalés pour un total de 4061 patients traités. [142]

Au cours du suivi national français, le CRPV de Nice a surveillé l'incidence des cancers et rapporte au 25 janvier 2011 [138], 19 cas de cancers, et au 29 février 2012 [119], 36 cas avec une répartition superposable à ce qui est observé dans la population générale. Lors de ce suivi, il est évoqué un risque majoré de survenue de mélanome en raison du mécanisme d'action de TYSABRI® et de son interaction avec l'intégrine α -4, récepteur qui joue un rôle au niveau de l'infiltration des mélanocytes anormaux et de leur expansion aux tissus avoisinants. L'interaction entre TYSABRI® et l'intégrine α -4 pourrait favoriser la propagation locorégionale du mélanome. [119][179] Plusieurs publications rapportent des cas de mélanomes chez des patients traités par TYSABRI®, cependant des études approfondies sur ce risque sont nécessaires pour établir un lien. [182] Dans la publication de Munguia-Calzada P. et al, en 2017 [183], les auteurs rapportent qu'un total de 158 cas de mélanome malin sous TYSABRI® est présent dans la base de données mondiale de l'OMS VigiBase® pour 11 115 effets indésirables collectés. Mais le lien de causalité entre l'apparition de l'évènement et l'utilisation de TYSABRI® n'a pas été prouvé et les informations trouvées lors des essais cliniques ont montré une incidence identique entre le groupe médicament et le groupe placebo. Le RCP de TYSABRI® ne mentionne donc pas de risque particulier au sujet de l'apparition de mélanome sous traitement.

L'analyse intermédiaire de l'étude TOP (cf. IV) A) 4) *Etudes générales sur la sécurité d'emploi en conditions réelles d'utilisation : études TYSDEMUS, TOP et TYGRIS*) en date du 1^{er} mai 2014, mentionne l'apparition de 41 cas de cancers sur un total de 5623 patients inclus dans l'étude. Les cas sont repartis de la façon suivante : [148]

	Nombre de cas rapportés
Cancer du sein	11
Leucémies	5
Cancer de la thyroïde	3
Cancer du rein	3
Mélanome	3
Cancer du poumon	2
Cancer cervical	2
Cancer du colon	2
Cancer de l'ampoule de Vater	1
Cancer des ovaires	1
Cancer des testicules	1
Cancer rectal	1
Carcinome basocellulaire	1
Macroglobulinémie de Waldenström	1
Glioblastome	1
Oligodendrogliome	1

Chordome	1
Cancer de la vessie	1

Répartition des cas de cancers survenus durant l'étude TOP (data lock au 01 mai 2014) [148148]

La distribution des cancers dans l'étude TOP est similaire à la distribution des cancers au sein de la population générale.

Dans la publication de Lebrun et al. (2018) [179], en date du 31 mars 2018, une recherche dans la base de données de l'OMS VigiBase® trouve 3385 cas de cancers dont 375 cancers du sein et 150 mélanomes. Ces résultats ne montrent pas de différence distincte entre les taux d'incidence chez les patients traités par TYSABRI® et la population générale. Cependant une autre recherche, effectuée en mai 2015, a montré un total de 16 cas de lymphomes du SNC et l'analyse des cas suggère que le natalizumab pourrait entraîner une progression plus rapide des lymphomes.

Tous les résultats d'études analysant le risque de cancer chez les patients traités par TYSABRI® montrent une incidence et répartition identiques à celles trouvées au sein de la population générale. Il n'y a pas de lien établi entre l'utilisation de TYSABRI® et la survenue de tumeur maligne. Cependant, la plupart des cas de lymphomes rapportés chez les patients sous TYSABRI® sont évalués par les rapporteurs comme reliés à l'utilisation du produit (cas décrits dans la littérature scientifique et cas retrouvés dans la base de données mondiale). Ainsi, les données de la littérature sur la favorisation du risque de cancer par la prise d'immunosuppresseurs et les publications décrivant les cas de lymphome sous TYSABRI®, justifient que le risque de survenue de cancer, notamment de lymphome, soit caractérisé comme important et potentiel lors d'un traitement par natalizumab. Ce risque est étroitement suivi dans le cadre du PGR du produit. De plus, le RCP mentionne à la section **4.8 Effets indésirables** que « *Les taux et la nature des cancers apparus au cours des 2 ans de traitement ont été comparables sous natalizumab et sous placebo. Cependant, une observation sur des périodes de traitement plus longues est indispensable avant d'exclure tout effet du natalizumab sur l'apparition de cancers.* » [117]

5) Grossesses exposées

D'une manière générale, la prise de médicament au cours de la grossesse doit être évitée. [184] Cependant, dans une pathologie comme la SEP qui évolue par poussées et peut entraîner des handicaps sévères, le rapport bénéfice-risque du traitement doit être sérieusement évalué avant la conception et au cours de la grossesse, et le risque d'« effet rebond » en cas d'arrêt doit être envisagé. L'« effet rebond » correspond à une apparition ou réapparition de symptômes, contrôlés sous traitement, lorsque celui-ci est interrompu. L'intensité des symptômes est souvent plus forte qu'avant l'initiation du traitement. [185]

Lors des études conduisant à l'AMM, le risque au cours de la grossesse doit être déterminé. Ce risque comprend les effets sur la fertilité, sur le déroulement de la grossesse, le développement du fœtus et lors de l'allaitement. [184] Au cours des études pré-cliniques de TYSABRI®, les études effectuées sur l'animal ont montré une reprotoxicité. En effet, il a été démontré une diminution de la fertilité chez les femelles lors d'administration de doses supérieures à celle normalement utilisée chez l'homme. Cette diminution de la fertilité n'a pas été observée dans la population mâle. Le RCP mentionne qu'il est peu probable que natalizumab modifie la fécondité chez l'homme puisqu'il n'y a pas eu d'effets délétères à la dose maximale recommandée, les effets chez l'animal apparaissant à une dose supérieure à cette dernière. [117]

En 2014, dans la publication de Bodiguel E. et al [186], le Groupe de Réflexion sur la Sclérose en Plaques, composé d'experts en neurologie avec appui d'anesthésistes et d'obstétriciens, a émis des recommandations pour chaque traitement disponible dans la SEP et sur leur prise au moment de la conception, de la grossesse et au cours de l'allaitement. Pour le natalizumab, le groupe a conclu que malgré l'absence d'interdiction formelle dans le RCP et le fait que les études précliniques n'aient pas mis en évidence de toxicité embryofœtale chez l'animal, il est recommandé d'arrêter le traitement 3 mois avant l'arrêt de la contraception en raison de la pharmacodynamie du médicament qui, après l'arrêt, persiste dans le sang durant environ trois à quatre mois en conservant une activité pharmacodynamique. [122]

Du fait de cette pharmacodynamie, un arrêt du natalizumab est donc préférable avant la conception et durant toute la grossesse afin de lever tout risque pour le fœtus. Cependant selon l'activité de la maladie, le traitement pourra être maintenu. En effet, en présence d'une

maladie très active, le médecin pourra choisir de poursuivre le traitement afin d'éviter l'« effet rebond » entraînant des complications de la grossesse [185], et en surveillant les anomalies hématologiques pouvant survenir chez 75% des nouveau-nés exposés. En effet, les données post-commercialisation sur les grossesses exposées au TYSABRI® ont permis d'établir les risques chez les nouveau-nés exposés in utero qui sont principalement des troubles au niveau hématologique. [187]

Les données post-commercialisation ont notamment été recueillies grâce à la mise en place d'un registre prospectif des grossesses dans le cadre du PGR européen : TYSABRI® Pregnancy Exposure Registry [188] qui a été tenu de janvier 2007 à juillet 2012. En date du 25 novembre 2008 [136], le PSUR fait état d'un total de 164 grossesses enregistrées dans le monde. Le déroulement de la grossesse a été favorable dans 63 cas, il y a eu 4 naissances prématurées, 28 avortements et 29 fausses couches, pas d'informations sur les autres cas. Le suivi national réalisé par le CRPV de Nice a aussi surveillé les grossesses exposées au natalizumab. Au 25 janvier 2011 [138], en France, 50 cas de grossesses ont été colligés dans le cadre du suivi national. Grâce à une identification rapide des grossesses, les traitements ont été arrêtés de façon précoce dans la majorité des cas. Seuls trois cas rapportent des arrêts tardifs à trois et six mois de grossesse. Les issues, quand disponibles, ont été réparties de la façon suivante :

- 20 issues favorables
- 2 interruptions thérapeutiques : faisant suite à un cas de malformation cérébrale et un cas d'aggravation de SEP
- 4 interruptions volontaires
- 5 fausses couches spontanées

A la même date, un total de 661 grossesses exposées a été notifié au niveau mondial dont 19 rapportent des malformations diverses. Cependant, suite à l'analyse des cas, il ne semble pas exister de risque additionnel lié à une exposition au TYSABRI® durant la grossesse. Par contre, les données de pharmacovigilance ont identifié un passage du médicament dans le lait maternel, ainsi une modification du RCP est proposé et validé en février 2011. Cette modification du paragraphe **4.6 Fertilité, grossesse et allaitement**, ajoute l'information du passage de TYSABRI® dans le lait maternel et déconseille l'utilisation au cours de l'allaitement : [119]

« TYSABRI® passe dans le lait maternel. L'effet du natalizumab chez le nouveau-né/nourrisson n'est pas connu. Il convient d'arrêter l'allaitement pendant le traitement par TYSABRI®. »

La modification du RCP précise aussi qu'« en cas de grossesse débutant sous TYSABRI®, l'arrêt de TYSABRI® devra être envisagé. » De plus, le RCP indique désormais les données issues des études animales, qui ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction, mais précise que le risque sur l'espèce humaine reste inconnu. Sont aussi mentionnées les données sur la diminution de la fertilité des cobayes femelles. Dans ce RCP en date de février 2011, il est recommandé de ne pas administrer le natalizumab au cours de la grossesse sauf si l'état clinique de la patiente nécessite le traitement.

En date du 23 mai 2011 [119], les données mondiales collectent un total de 1073 grossesses. Pour 884 cas de grossesses, les issues ont été précisées et 453 sont favorables, 261 sont des grossesses en cours et 170 sont des fausses couches. Les données d'exposition au cours de la grossesse semblent rassurantes mais ne permettent pas d'autoriser l'utilisation au cours de la grossesse.

La publication de Friend S. et al en 2016 [189], évalue les données du registre prospectif européen dans lequel ont été incluses 376 femmes atteintes de SEP ou de la maladie de Crohn, et exposées au natalizumab au cours d'une période de trois mois précédant la conception ou au cours de la grossesse. Parmi les patientes suivies, 372 ont arrêté le natalizumab :

- 71 durant les trois mois précédant la conception
- 290 au cours du premier trimestre de la grossesse
- 10 au cours du second trimestre de la grossesse
- 1 au cours du troisième trimestre

Un total de 355 grossesses, regroupant 363 fœtus exposés, possède des résultats sur l'issue de la grossesse et sur la période d'exposition au produit. Concernant le moment de l'exposition fœtale au natalizumab, 73 fœtus ont été exposés avant la conception, 275 au cours du premier trimestre, 10 au cours du deuxième, 1 au cours du troisième et 4 ont été exposés pendant toute la grossesse.

Les issues sont réparties de la façon suivante :

- 32 avortements spontanés chez des patientes traitées durant le 1^{er} trimestre ;
- 1 avortement thérapeutique pour malformation chez une patiente traitée avant la conception ;
- 13 interruptions volontaires de grossesse dont 2 chez des patientes traitées avant la conception et 11 au cours du 1^{er} trimestre ;
- 1 décès à la naissance chez un fœtus sans malformation exposé avant conception ;
- 29 enfants nés vivants avec des malformations : 7 expositions avant conception et 22 expositions au cours du 1^{er} trimestre ;
- 287 enfants nés vivants sans malformations dont 62 exposés avant conception, 210 au cours du 1^{er} trimestre, 10 au cours du 2^{ème}, un durant le 3^{ème} et 4 nouveau-nés exposés durant toute la grossesse.

Ces résultats montrent un taux de malformations majeures supérieur à celui déterminé dans la population générale par le MACDP (Metropolitan Atlanta Congenital Defects Program est un suivi des anomalies congénitales de la population en Atlanta USA). Cependant, il n'a pas été mis en évidence un effet du traitement. Le taux d'avortements spontanés est comparable à celui de la population générale. La publication conclue que le natalizumab peut être administré pendant la grossesse après une évaluation du bénéfice/risque.

La publication de Ebrahimi N. et al en 2014 [190], a présenté des résultats d'une cohorte prospective allemande dans le but de comparer les grossesses de patientes exposées ou non au natalizumab au cours du premier trimestre. Dans le groupe exposé au natalizumab, on trouve 17,3% d'avortements spontanés, 3,9% de malformations majeures à la naissance et 7,9% de prématurité. Dans le groupe SEP, composé de patientes atteintes de SEP traités ou non par un traitement de fond (32% de ce groupe était traité), on compte 21,1% d'avortements spontanés/fausses couches, 1,4% de malformations majeures et 14,9% de prématurité. Pour finir, dans le groupe de sujets sains (sans SEP et donc sans traitement), il y a eu 4,1% d'avortements spontanés, 2,2% de malformations majeures et 9,8% de prématurité. Les résultats montrent qu'une exposition au natalizumab durant le premier trimestre de grossesse ne semble pas augmenter le risque d'apparition de malformations majeures ni de fausses couches ou de prématurité à la naissance.

La publication de Haghikia A. et al en 2014 [191], présente 13 cas d'enfants nés de grossesses exposées au natalizumab au cours du troisième trimestre. Sur les 13 nouveau-nés, 10 ont présenté des anomalies hématologiques d'intensité légère à modérée. Ces anomalies, 8 cas d'anémie et 6 cas de thrombocytopénie, se sont résolues au cours des quatre mois suivants la naissance et n'ont pas nécessité de traitement spécifique. Ces anomalies ont confirmé les données des études animales présentées dans la publication de Wehner NG et al en 2009 [192] qui montre des changements dans l'hématopoïèse des fœtus de singes exposés au natalizumab durant la grossesse. La surveillance d'anomalies hématologiques à la naissance est donc recommandée.

En mai 2015, la section 4.6 du RCP est une nouvelle fois modifiée. En effet, il existe désormais des données pertinentes sur l'administration de TYSABRI® chez la femme enceinte issues du registre mis en place dans le cadre du PGR et d'autres études post commercialisation. Depuis ce jour, cette section est inchangée et comporte les mentions suivantes : [144]

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

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

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

En cas de grossesse débutant sous TYSABRI®, l'arrêt du médicament devra être envisagé. L'évaluation du rapport bénéfices/risques de TYSABRI® au cours de la grossesse devra

prendre en considération l'état clinique de la patiente et le risque de reprise de l'activité de la maladie à l'arrêt du médicament. »

Actuellement, certains chercheurs se questionnent sur le moment le plus adéquat pour arrêter le traitement par TYSABRI® chez la femme enceinte permettant d'éviter l'apparition des effets hématologiques chez le nouveau-né et de minimiser le risque de poussée chez la mère. Il semblerait, d'après la publication de Kümpfel et al. en 2017 [193], que l'arrêt à environ 30 semaines de gestation est le meilleur moment pour garantir la sécurité du bébé et le contrôle des poussées chez la mère. Cette recommandation est issue des données collectées dans le registre allemand des grossesses chez les patientes atteintes de SEP qui comportait 40 femmes enceintes exposées. [187] D'autres études doivent être réalisées pour confirmer et pouvoir diffuser cette nouvelle recommandation.

Pour finir, la conduite à tenir en cas de grossesse chez une patiente traitée par TYSABRI® est donc d'envisager l'arrêt de traitement. L'évaluation sera faite au cas par cas en prenant particulièrement en compte l'intensité de la SEP et son activité au moment du désir de conception. Selon la maladie, le traitement pourra être arrêté 3 mois avant la conception ce qui supprimera tout risque d'exposition fœtale puisque le produit sera éliminé de l'organisme de la mère. S'il est nécessaire de conserver un traitement, il faudra notamment surveiller la présence d'éventuelles anomalies hématologiques à la naissance (thrombocytopénies transitoires et anémies) en particulier chez les nouveau-nés exposés durant le 3^{ème} trimestre. L'allaitement est déconseillé du fait du passage du médicament dans le lait maternel et de l'absence de données sur une exposition du nourrisson par ce biais.

Conclusion

La pharmacovigilance post-commercialisation est une activité indispensable à la connaissance d'un médicament en conditions réelles d'utilisation. Il existe plusieurs outils disponibles pour la bonne réalisation de cette activité. La réglementation de la pharmacovigilance évolue au fil des crises sanitaires en adaptant ces outils disponibles, en les rendant plus robustes, en créant de nouveaux outils ou méthodes, ou encore en mettant en place des obligations destinées aux titulaires d'AMM ou exploitants de médicaments.

Depuis 2013, une liste de médicaments sous « surveillance renforcée » est diffusée par l'EMA. La surveillance renforcée est une surveillance plus étroite appliquée à certains médicaments. Elle permet d'obtenir de nouvelles informations rapidement afin d'établir des recommandations adaptées. Elle permet de collecter les informations manquantes au profil de sécurité déterminé durant les essais cliniques (comme par exemple les données de sécurité lors de l'administration chez la femme enceinte ou chez le sujet âgé, populations exclues des essais cliniques standards) et de surveiller de façon très étroite les risques identifiés.

La surveillance renforcée est une utilisation accentuée des outils et méthodes de la pharmacovigilance post-commercialisation. Elle utilise les données collectées grâce aux notifications spontanées et leur analyse réalisée dans les PSURs ou lors des détections de signaux, les études post-autorisation, les enquêtes ou suivis nationaux, et les procédures d'arbitrage. La mise sous surveillance renforcée est décidée par le PRAC lorsque le comité juge nécessaire de recueillir des données complémentaires sur le profil de sécurité du médicament et de suivre les effets dans des conditions réelles d'utilisation. Par ailleurs, l'EMA délivre systématiquement le statut de médicament sous surveillance renforcée aux médicaments contenant une nouvelle substance active autorisée après le 1^{er} janvier 2011, aux médicaments biologiques, aux médicaments avec une autorisation conditionnelle ou une autorisation sous conditions exceptionnelles et si des autorisations post-autorisation sont associées aux produits.

Cette synthèse des données de pharmacovigilances disponibles depuis la commercialisation de TYSABRI® permet de montrer l'évolution active des recommandations établies sur les risques identifiés d'un médicament sous surveillance renforcée. En effet, les informations sur le produit ont été collectées rapidement, entraînant la mise en place de nouvelles

recommandations dans le but de réduire au maximum les risques. Plusieurs outils de la pharmacovigilance sont utilisés pour la surveillance de TYSABRI® telles que des études post-autorisation conduites volontairement par le laboratoire pharmaceutique ou imposées par les Autorités compétentes, des procédures d'arbitrage européen, l'analyse des publications d'experts du domaine thérapeutique, les notifications et suivis des cas de pharmacovigilance ainsi que des expositions durant la grossesse, etc.

Les nouvelles données de sécurité découvertes après commercialisation doivent être diffusées. Elles seront obligatoirement intégrées au document de référence du médicament mais pour favoriser la communication et la transmission d'informations, elles peuvent aussi être présentées dans des documents spécifiques. Dans l'exemple du TYSABRI®, les informations ont été diffusées via un guide de prescription, une brochure à l'attention des patients, des lettres aux professionnels de santé, la publication de mises au point ou de notes d'information par les autorités, etc.

Bibliographie

- [1] Pr R. Soulaymani BENCHEIKH. La vie d'un médicament. Essais cliniques limites à détecter les effets indésirables. OMS.
https://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/safety_efficacy/trainingcourses/1vie_medicaments.pdf, consulté le 09 février 2019
- [2] INSERM. Les essais cliniques. <https://www.inserm.fr/recherche-inserm/recherche-clinique/essais-cliniques-recherches-interventionnelles-portant-sur-produit-sante>, consulté le 09 février 2019
- [3] Association canadienne des victimes de la Thalidomide. <https://thalidomide.ca/>, consulté le 09 février 2019
- [4] CRPV Nord-Pas-de-Calais. La pharmacovigilance dans le monde. <http://pharmacovigilance-npdc.fr/histoire-de-la-pharmacovigilance/>, consulté le 09 février 2019
- [5] LEEM. Pharmacovigilance. <https://www.leem.org/pharmacovigilance>, consulté le 09 février 2019
- [6] VIDAL. EurekaSanté. La surveillance des médicaments. <https://eurekasante.vidal.fr/medicaments/regles-bon-usage/plan-gestion-risques-pgr.html>, consulté le 09 février 2019
- [7] VIDAL. EurekaSanté. Sclérose en plaques (SEP). <https://eurekasante.vidal.fr/maladies/systeme-nerveux/sclerose-plaques-sep.html>, consulté le 09 février 2019
- [8] World Health Organization. Medicines and health products. Pharmacovigilance.
https://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/safety_efficacy/pharmvigi/en/, consulté le 09 février 2019
- [9] ANSM. Bonnes pratiques de Pharmacovigilance française. Février 2018. <https://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Actualisation-des-Bonnes-pratiques-de-pharmacovigilance-Point-d-Information>, consulté le 09 février 2019
- [10] Légifrance. Article R.5121-152 du Code de la Santé Publique.
<https://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?idArticle=LEGIARTI000028083982&cidTexte=LEGITEXT00006072665>, consulté le 09 février 2019
- [11] MedDRA. Important Medical Events (IME) in the EU. Patricia Mozzicato, MD. MedDRA MSSO. https://www.meddra.org/sites/default/files/page/documents_insert/mozzicato_ime_in_eu_june2010.pdf, consulté le 09 février 2019
- [12] Légifrance. Article R5121-150 du Code de la Santé Publique.
<https://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?cidTexte=LEGITEXT000006072665&idArticle=LEGIARTI00006914902&dateTexte=&categorieLien=cid>, consulté le 09 février 2019
- [13] Légifrance. Article R5121-1 du Code de la Santé Publique.
<https://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?idArticle=LEGIARTI000026499732&cidTexte=LEGITEXT00006072665>, consulté le 09 février 2019
- [14] Union européenne. Règlement d'exécution (UE) N° 520/2012 du 19 juin 2012. Journal Officiel du 20 juin 2012. https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-1/reg_2012_520/reg_2012_520_fr.pdf, consulté le 09 février 2019
- [15] ANSM. Qu'est-ce qu'une erreur médicamenteuse ? <https://www.youtube.com/watch?v=W-aKuBKKd8A>, consulté le 09 février 2019
- [16] Légifrance. Article R5121-151 du Code de la Santé Publique.
<https://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?cidTexte=LEGITEXT000006072665&idArticle=LEGIARTI00006914903&dateTexte=&categorieLien=cid>, consulté le 10 février 2019
- [17] World Health Organization. Réseau Médicaments & Développement. N°43 : avril 2010.
<http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s17048f/s17048f.pdf>, consulté le 10 février 2019
- [18] World Health Organization. Programme OMS de pharmacovigilance internationale.
<http://apps.who.int/medicinedocs/fr/d/Js6165f/5.html>, consulté le 10 février 2019

- [19] Assistance Publique des Hôpitaux de Marseille. Historique de la Pharmacovigilance. <http://fr.ap-hm.fr/site/crpv-mc/pharmacovigilance/historique>, consulté le 10 février 2019
- [20] Centre Régional de Pharmacovigilance, Nord-Pas de Calais. La pharmacovigilance dans le monde. <http://pharmacovigilance-npdc.fr/histoire-de-la-pharmacovigilance/>, consulté le 10 février 2019
- [21] Légifrance. Article R5121-153 du Code de la Santé Publique. https://www.legifrance.gouv.fr/affichCode.do;jsessionid=0A64F8583E10DCE1F5E1C3CE6D8E55E9.tplgfr27s_1?iDSectionTA=LEGISCTA000006198808&cidTexte=LEGITEXT000006072665&dateTexte=20190218, consulté le 10 février 2019
- [22] ANSM. Pharmacovigilance. Rôle des différents acteurs. [https://www.ansm.sante.fr/Declarer-un-effet-indesirable/Pharmacovigilance/Role-des-differents-acteurs/\(offset\)/3](https://www.ansm.sante.fr/Declarer-un-effet-indesirable/Pharmacovigilance/Role-des-differents-acteurs/(offset)/3), consulté le 10 février 2019
- [23] Légifrance. Loi n° 2011-2012 du 29 décembre 2011 relative au renforcement de la sécurité sanitaire di médicament et des produits de santé. <https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000025053440&categorieLien=id>, consulté le 09 octobre 2019
- [24] EHESP. L'affaire Mediator et la sécurité des médicaments. Dossier documentaire mise à jour le 08 octobre 2012. https://documentation.ehesp.fr/wp-content/uploads/2012/10/DO_AffaireMediator_20121008.pdf, consulté le 09 octobre 2019
- [25] Bensadon A-C., Marie E., Morelle A. Inspection Générale des affaires sociales. Enquête sur le MEDIATOR®. Rapport définitif. <https://www.vie-publique.fr/sites/default/files/rapport/pdf/114000028.pdf>, consulté le 09 octobre 2019
- [26] Légifrance. Article R5121-158 du Code de la Santé Publique. https://www.legifrance.gouv.fr/affichCode.do;jsessionid=0A64F8583E10DCE1F5E1C3CE6D8E55E9.tplgfr27s_1?iDSectionTA=LEGISCTA000026596723&cidTexte=LEGITEXT000006072665&dateTexte=20190218, consulté le 10 février 2019
- [27] Légifrance. Article R5121-162 du Code de la Santé Publique. https://www.legifrance.gouv.fr/affichCode.do;jsessionid=0A64F8583E10DCE1F5E1C3CE6D8E55E9.tplgfr27s_1?iDSectionTA=LEGISCTA000026595442&cidTexte=LEGITEXT000006072665&dateTexte=20190218, consulté le 10 février 2019
- [28] Légifrance. Article R5124-2 du Code de la Santé Publique. <https://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?idArticle=LEGIARTI000033857013&cidTexte=LEGITEXT000006072665&dateTexte=20170112>, consulté le 10 février 2019
- [29] Légifrance. Article R5121-161 du Code de la Santé Publique. <https://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?cidTexte=LEGITEXT000006072665&idArticle=LEGIARTI000026596852>, consulté le 10 février 2019
- [30] Légifrance. Arrêté du 10 juin 2011 relatif aux modalités de signalement des effets indésirables par les patients et les associations agréées de patients. <https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000024153666&categorieLien=id>, consulté le 10 février 2019
- [31] Haute Autorité de Santé. Missions de la HAS. https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1002212/fr/missions-de-la-has, consulté le 17 février 2019
- [32] Légifrance. Loi n°2004-810 du 13 août 2004 relative à l'assurance maladie. <https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT00000625158&fastPos=2&fastReqId=1788257457&categorieLien=cid&oldAction=rechTexte>, consulté le 17 février 2019
- [33] EUR-Lex. Règlement (CEE) n°2309/93 du Conseil du 22 juillet 1993. <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/?uri=CELEX:31993R2309>, consulté le 17 février 2019
- [34] EUR-Lex. Directive 2000/38/CE de la Commission du 5 juin 2000. <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/?uri=CELEX%3A32000L0038>, consulté le 17 février 2019
- [35] EUR-Lex. Règlement (CE) n°726/2004 du Parlement européen et du Conseil du 31 mars 2004. <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/?uri=CELEX:32004R0726>, consulté le 17 février 2019

- [36] Union Européenne. Directive 2010/84/UE du Parlement européen et du Conseil du 15 décembre 2010. Journal Officiel du 31 décembre 2010. https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-1/dir_2010_84/dir_2010_84_fr.pdf, consulté le 17 février 2019
- [37] Union Européenne. Règlement (UE) n°1235/2010 du Parlement européen et du Conseil du 15 décembre 2010. Journal Officiel du 31 décembre 2010. <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/PDF/?uri=CELEX:32010R1235&from=EN>, consulté le 17 février 2019
- [38] LEEM. Comment améliorer la sécurité du médicament : qu'est-ce que la pharmacovigilance ? <https://www.leem.org/pharmacovigilance>, consulté le 17 février 2019
- [39] ANSM. Organisation de la pharmacovigilance européenne. [https://www.ansm.sante.fr/Declarer-un-effet-indesirable/Pharmacovigilance/Organisation-de-la-pharmacovigilance-europeenne/\(offset\)/1](https://www.ansm.sante.fr/Declarer-un-effet-indesirable/Pharmacovigilance/Organisation-de-la-pharmacovigilance-europeenne/(offset)/1), consulté le 17 février 2019
- [40] Union Européenne. Agence européenne des médicaments (EMA). https://europa.eu/european-union/about-eu/agencies/ema_fr, consulté le 17 février 2019
- [41] ADR reports. EudraVigilance. <http://www.adrreports.eu/fr/eudravigilance.html>, consulté le 17 février 2019
- [42] ANSM. Transmission électronique d'observations individuelles d'effets indésirables (ICSRs) avec l'ANSM. https://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/f16c9837fdb7d40d8dedb5b2fac00e21.pdf, consulté le 17 février 2019
- [43] AFMPS. Nouvelle réglementation européenne en matière de pharmacovigilance – Concepts clés. <https://www.afmps.be/sites/default/files/downloads/5.Acc%C3%A8s%20%C3%A0%20EudraVigilance%2012%2008%2031.pdf>, consulté le 17 février 2019
- [44] Laroche M-L, Batza A., Geniaux H., Fechant C., Merle L., Maison P. La pharmacovigilance européenne : place du Comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance. 2016; 71(2):151-160, consulté le 17 février 2019
- [45] World Health Organization. Welcome to Uppsala Monitoring Centre. <https://www.who-umc.org>, consulté le 02 mars 2019
- [46] CIOMS. CIOMS News, Recent publications. <https://cioms.ch/#news>, consulté le 02 mars 2019
- [47] ICH. Welcome to the ICH official website. <https://www.ich.org/home.html>, consulté le 02 mars 2019
- [48] Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP). Module VI – Collection, management and submission of reports of suspected adverse reactions to medicinal products (Rev 2) https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/guideline-good-pharmacovigilance-practices-gvp-module-vi-collection-management-submission-reports_en.pdf, consulté le 02 mars 2019
- [49] MedDRA. Guide d'introduction à MedDRA Version 21.1. Septembre 2018. https://www.meddra.org/sites/default/files/guidance/file/intguide_21_1_french.pdf, consulté le 02 mars 2019
- [50] WHO. Dr. Benjelloun Rajae. Cours Francophone Inter-pays de Pharmacovigilance. Méthode d'imputabilité française. https://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/safety_efficacy/trainingcourses/2imputabilitefr.pdf, consulté le 02 mars 2019
- [51] Theophile Hélène. Etude de la causalité en pharmacovigilance et en pharmaco-épidémiologie. Thèse de Sciences, Technologie, Santé Option : Epidémiologie et Santé Publique. Université de Bordeaux SEGALEN. 2011. 236 p., consulté le 02 mars 2019
- [52] The Uppsala Monitoring Centre. The use of the WHO-UMC system for standardised case causality assessment. https://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/safety_efficacy/WHOcausality_assessment.pdf, consulté le 02 mars 2019
- [53] Méthode française d'imputabilité réactualisée en 1985 par B. Bégaud, J.C. Evreux ; J. Jouglard et Lagier, consulté le 02 mars 2019
- [54] LEPELLEY M. CRPV CHU Grenoble-Alpes. Méthodes d'imputabilité d'un effet indésirable à un médicament. https://pharmacomedicale.org/images/desc2016/Methodes_dimputabilite - DES Pharmaco Med - 24112016.pdf, consulté le 02 mars 2019
- [55] ICH. ICH E2C (R2) Guideline: PBRER. Questions & Answers. Current versionated 31 March 2014. https://database.ich.org/sites/default/files/E2CR2_Q%26As_Q%26As.pdf, consulté le 09 mars 2019
- [56] Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP). Module VII – Periodic Safety Update Report. https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-good-pharmacovigilance-practices-gvp-module-vii-periodic-safety-update-report_en.pdf, consulté le 09 mars 2019

- [57] ANSM. Vigilances, Bulletin de l'ANSM. 2016 ; numéro 71.
https://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/3b8036de97deb7ca3a2c71793df80921.pdf, consulté le 09 mars 2019
- [58] Lillo-Le Louët A. CRPV Hôpital Européen Georges Pompidou APHP. Détection du signal et fouille de données en Pharmacovigilance. https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/Detection_du_signal_et_fouille_de_donnees_en_pharmacovigilance.pdf, consulté le 09 mars 2019
- [59] Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP). Module IX – Signal management
https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-good-pharmacovigilance-practices-gvp-module-ix-signal-management-rev-1_en.pdf, consulté le 09 mars 2019
- [60] Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP). Module V – Risk management systems
https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-good-pharmacovigilance-practices-module-v-risk-management-systems-rev-2_en.pdf, consulté le 09 mars 2019
- [61] WHO. Pr.R. Soulaymani-Bencheikh. Cours Francophone Inter-pays de Pharmacovigilance. Identification, évaluation d'un signalement et déclenchement d'une alerte.
https://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/safety_efficacy/trainingcourses/5evaluation_alerte.pdf, consulté le 09 mars 2019
- [62] ANSM. Médicaments faisant l'objet d'un Plan de Gestion des Risques (PGR)
[https://www.ansm.sante.fr/Activites/Surveillance-des-medicaments/Medicaments-faisant-l-objet-d-un-plan-de-gestion-des-risques/\(offset\)/2](https://www.ansm.sante.fr/Activites/Surveillance-des-medicaments/Medicaments-faisant-l-objet-d-un-plan-de-gestion-des-risques/(offset)/2), consulté le 10 mars 2019
- [63] Légifrance. Décret n°2012-1244 du 8 novembre 2012.
<https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000026592596&categorieLien=id>, consulté le 10 mars 2019
- [64] Javot Lucie. CRPV de Lorraine. Pharmacovigilance, Plans de gestion de risque.
http://www.infectiologie.com/UserFiles/File/medias/enseignement/seminaires_desc/2014/2014-DESC-PV-et-plan-de-gestion-de-risque-.pdf, consulté le 10 mars 2019
- [65] ANSM. Mesures additionnelles de réduction du risque. [https://www.ansm.sante.fr/Activites/Surveillance-des-medicaments/Mesures-additionnelles-de-reduction-du-risque/\(offset\)/1](https://www.ansm.sante.fr/Activites/Surveillance-des-medicaments/Mesures-additionnelles-de-reduction-du-risque/(offset)/1), consulté le 10 mars 2019
- [66] Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP). Module XVI – Risk minimization measures: selection of tools and effectiveness indicators (Rev 2) https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-good-pharmacovigilance-practices-module-xvi-risk-minimisation-measures-selection-tools_en-3.pdf, consulté le 10 mars 2019
- [67] Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP). Module VIII – Post-authorisation Safety Studies (Rev 3). https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-good-pharmacovigilance-practices-gvp-module-viii-post-authorisation-safety-studies-rev-3_en.pdf, consulté le 10 mars 2019
- [68] EUPATI Académie Européenne des Patients. Etude de sécurité post-AMM.
<https://www.eupati.eu/fr/glossary/etude-de-securite-post-amm/>, consulté le 10 mars 2019
- [69] Pharmacovigilance Ile-de-France. Glossaire. <https://www.pharmacovigilance-iledefrance.fr/glossaire.html>, consulté le 10 mars 2019
- [70] EMA. What is a European safety referral? https://www.ema.europa.eu/en/documents/presentation/presentation-what-european-safety-referral_en.pdf, consulté le 23 mars 2019
- [71] EMA. Referral procedures. <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/post-authorisation/referral-procedures>, consulté le 23 mars 2019
- [72] EMA. Questions & answers on Article 31 pharmacovigilance referral procedures.
https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/questions-answers-article-31-pharmacovigilance-referral-procedures_en.pdf, consulté le 23 mars 2019
- [73] ANSM. Médicaments sous surveillance renforcée. [https://www.ansm.sante.fr/Activites/Surveillance-des-medicaments/Medicaments-sous-surveillance-renforcee2/\(offset\)/0](https://www.ansm.sante.fr/Activites/Surveillance-des-medicaments/Medicaments-sous-surveillance-renforcee2/(offset)/0), consulté le 23 mars 2019
- [74] Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP). Module X – Additional monitoring.
https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-good-pharmacovigilance-practices-module-x-additional-monitoring_en.pdf, consulté le 23 mars 2019

- [75] EMA. Conditional marketing authorisation. <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/marketing-authorisation/conditional-marketing-authorisation> , consulté le 23 mars 2019
- [76] EMA. Exceptional circumstances. <https://www.ema.europa.eu/en/glossary/exceptional-circumstances>, consulté le 23 mars 2019
- [77] SEP Ensemble. Qu'est-ce que le Système Nerveux Central ? <https://www.sep-ensemble.fr/la-sep-c-est-quoi/comprendre-systeme-nerveux-central>, consulté le 24 mai 2019
- [78] Le cerveau à tous les niveaux. Les différentes parties de Système Nerveux. https://lecerveau.mcgill.ca/flash/capsules/articles_pdf/parties_systeme_nerveux.pdf, consulté le 24 mai 2019
- [79] Modélisation de molécules organiques hétérocycliques biologiquement actives par des méthodes QSAR/QSPR. Recherche de nouveaux médicaments - Scientific Figure on ResearchGate. Schéma d'un neurone. https://www.researchgate.net/figure/Le-neurone-biologique-Au-niveau-du-neurone-se-produit-une-integration-sommation-des_fig2_318699299, consulté le 24 mai 2019
- [80] République et canton de Genève. La transmission de l'influx nerveux http://edu.ge.ch/decandolle/sites/localhost.decandolle/files/sn5-influx_nerveux2e_version.pdf, consulté le 24 mai 2019
- [81] INSERM. Sclérose en plaque. <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/sclerose-en-plaques-sep>, consulté le 24 mai 2019
- [82] AMELI. Comprendre la sclérose en plaques. <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/sclerose-en-plaques/comprendre-sclerose-plaques>, consulté le 24 mai 2019
- [83] AFSEP Association Française de Sclérose en Plaque. La sclérose en plaques. <https://afsep.fr/la-sclerose-en-plaques/>, consulté le 24 mai 2019
- [84] Collège des Enseignants de Neurologie. Sclérose en plaques. <https://www.cen-neurologie.fr/deuxieme-cycle%20/sclerose-plaques>, consulté le 25 mai 2019
- [85] Société Canadienne du cancer. Le système immunitaire. <https://www.cancer.ca/fr-ca/cancer-information/cancer-101/what-is-cancer/the-immune-system/?region=bc>, consulté le 24 mai 2019
- [86] Psychomedia. Définition cytokines. <http://www.psychomedia.qc.ca/lexique/definition/cytokine>, consulté le 24 mai 2019
- [87] ARSEP. Immunologie et sclérose en plaques. https://www.arsep.org/library/media/other/la_lettre_trimestrielle/Dossiers%20complets/Lettre-96-texte-complet-Immunité-et-SEP-fev-2017.pdf, consulté le 25 mai 2019
- [88] HOBALLAH N. La sclérose en plaques : histoire, physiopathologie et thérapeutiques actuelles <https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01863495/document>, consulté le 24 mai 2019
- [89] Roche. Système immunitaire et sclérose en plaque. <http://www.roche.fr/pharma/sclerose-en-plaques/lymphocytes-b.html>, consulté le 25 mai 2019
- [90] Académie nationale de médecine. Le phénomène de remyélinisation dans la sclérose en plaques. <http://www.academie-medecine.fr/le-phenomene-de-remyelination-dans-la-sclerose-en-plaques/>, consulté le 25 mai 2019
- [91] BLIN C. Traitement de la sclérose en plaques par le natalizumab : bilan d'utilisation et évaluation de la qualité de vie au CHU de Nancy. http://docnum.univ-lorraine.fr/public/SCDPHA_T_2011_BLIN_CLAIRE.pdf, consulté le 25 mai 2019
- [92] HAS. Guide d'affection longue durée. Sclérose en plaque. https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/07-024_sclerose-guide_sans_lap.pdf, consulté le 25 mai 2019
- [93] LORSEP. Les traitements. <https://www.lorsep.org/la-sep/les-traitements/>, consulté le 25 mai 2019
- [94] SEP Ensemble. Les symptômes de la SEP. <https://www.sep-ensemble.fr/symptomes-diagnostic/sclerose-en-plaques-symptomes>, consulté le 25 mai 2019
- [95] SEP Ensemble. Les troubles cognitifs. <https://www.sep-ensemble.fr/symptomes-diagnostic/troubles-cognitifs>, consulté le 25 mai 2019
- [96] LORSEP. Manifestations paroxystiques. <https://www.lorsep.org/faq/quelles-sont-les-manifestations-paroxystiques-de-la-sep/>, consulté le 25 mai 2019
- [97] ARSEP. La poussée : l'identifier, la gérer. https://www.arsep.org/library/media/other/docs_patients/La-poussée-l-identifier-la-gerer-nov-2015.pdf, consulté le 25 mai 2019

- [98] MIDSEP. Les symptômes et formes évolutives. http://www.mipsep.org/mv/sep_symptomes.php, consulté le 25 mai 2019
- [99] ZELLER M. Université de Bourgogne. UFR Sciences de santé Dijon. Le corps humain : introduction <http://www.ifsidijon.info/v2/wp-content/uploads/2017/09/Corps-humain-2H-UE-2.2-2017.pdf>, c consulté le 25 mai 2019
- [100] BUYER DE MIMÉURE Emmanuelle. Rééducation kinésithérapique intensive d'un mois pour une patiente atteinte d'une sclérose en plaques de forme secondairement progressive. Etude d'un cas Clinique. Travail écrit de fin d'études, consulté le 25 mai 2019
- [101] Ministère des Solidarités et de la Santé. La sclérose en plaque. <https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/maladies/maladies-neurodegeneratives/article/la-sclerose-en-plaques>, consulté le 26 mai 2019
- [102] ARSEP. Définition et chiffre. <https://www.arsep.org/fr/168-définition%20et%20chiffres.html>, consulté le 26 mai 2019
- [103] ARSEP. Diagnostic et évolution. <https://www.arsep.org/fr/171-diagnostic%20et%20évolution.html>, consulté le 26 mai 2019
- [104] ARSEP. La ponction lombaire : son rôle aujourd'hui. https://www.arsep.org/library/media/other/docs_patients/Ponction-Lombaire-son-role-aujourd-hui-nov-2014.pdf, consulté le 26 mai 2019
- [105] Ligue sclérose. Le diagnostic de la sclérose en plaques. <http://www.ligue-sclerose.fr/La-SEP/Le-diagnostic-de-la-Sclerose-en-Plaques>, consulté le 26 mai 2019
- [106] MOUSTARHFIR M. L'IRM cérébrale : ce qu'il faut savoir pour l'ECN. <http://blog.letudiant.fr/medecine-examen-classant-national/lirm-cerebrale-ce-quit-faut-savoir-pour-lecn/>, consulté le 26 mai 2019
- [107] MIDSEP. Imagerie par Résonance Magnétique (IRM). http://www.mipsep.org/mv/sep_irm.php, consulté le 26 mai 2019
- [108] Sandra Vukusic. Révisions 2017 des critères diagnostiques de McDonald pour la Sclérose en Plaques. <https://sfsep.org/tag/mcdonald/>, consulté le 26 mai 2019
- [109] Futurasciences. Immunomodulateur définition. <https://www.futura-sciences.com/sante/definitions/medecine-immunomodulateur-2724/>, consulté le 01 juin 2019
- [110] Vidal. Interféron bêta. Mécanisme d'action. https://www.vidal.fr/substances/16607/interferon_beta/, consulté le 01 juin 2019
- [111] ANSM. Base de données publiques des médicaments. Résumé des Caractéristiques du Produit. COPAXONE®. <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=67611486&typedoc=R>, consulté le 01 juin 2019
- [112] ANSM. Base de données publiques des médicaments. Résumé des Caractéristiques du Produit. TECFIDERA®. http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2018/20181114142673/anx_142673_fr.pdf, consulté le 01 juin 2019
- [113] ANSM. Base de données publiques des médicaments. Résumé des Caractéristiques du Produit. GILENYA®. http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2018/20181122142701/anx_142701_fr.pdf, consulté le 01 juin 2019
- [114] ANSM. Base de données publiques des médicaments. Résumé des Caractéristiques du Produit. LEMTRADA®. http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2019/20190429144842/anx_144842_fr.pdf, consulté le 01 juin 2019
- [115] ANSM. Base de données publiques des médicaments. Résumé des Caractéristiques du Produit. OCREVUS®. http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2019/20190620144982/anx_144982_fr.pdf, consulté le 01 juin 2019
- [116] ANSM. Base de données publiques des médicaments. Résumé des Caractéristiques du Produit. AUBAGIO®. http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2018/20180528140833/anx_140833_fr.pdf, consulté le 01 juin 2019
- [117] ANSM. Base de données publiques des médicaments. Résumé des Caractéristiques du Produit. TYSABRI®. http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2018/20180802142037/anx_142037_fr.pdf, consulté le 01 juin 2019
- [118] HAS. Avis Commission de la Transparence 17 janvier 2007. https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/ct-3657_tysabri.pdf, consulté le 06 juillet 2019

- [119] HAS. Avis Commission de la Transparence 29 février 2012. https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-04/tysabri_29022012_avis_ct_11948.pdf, consulté le 06 juillet 2019
- [120] Université de Lille. Guide des anticorps monoclonaux à usage thérapeutique version Janvier 2019. https://acthera.univ-lille.fr/co/Natalizumab_TYSABRIJ.html, consulté le 07 juillet 2019
- [121] Technobio. Les anticorps monoclonaux. <http://www.technobio.fr/article-17887488.html>, consulté le 07 juillet 2019
- [122] BIOGEN. Guide de prescription TYSABRI. Septembre 2017. https://www.biogen-france.fr/content/dam/corporate/fr_FR/pdfs/TYSABRI/GUIDE-DE-PRESCRIPTION-TYSABRI-SEPT17.pdf, consulté le 25 mai 2019
- [123] Mise au point sur l'utilisation de la spécialité TYSABRI® 300 mg (natalizumab) dans le traitement de la sclérose en plaques. AFSSAPS, novembre 2011., consulté le 06 juillet 2019
- [124] Polman C., O'Connor P., Havrdova E., Hutchinson M., Kappos L., Miller D., Philips T. and al. A randomized, placebo-controlled trial of Natalizumab for relapsing multiple sclerosis. March 2006. N Engl J Med 2006; 354:899-910. https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa044397?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori%3Arid%3Acrossref.org&rfr_dat=cr_pub%3Dwww.ncbi.nlm.nih.gov, consulté le 06 juillet 2019
- [125] EMA/202281/2017. Résumé EPAR à l'intention du public. https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/tysabri-epar-summary-public_fr.pdf, consulté le 06 juillet 2019
- [126] Décard B., Derfus T. La LEMP comme effet secondaire des traitements contre la SEP. Vivre avec la SEP. N°1 Février 2015. https://www.multiplesklerose.ch/PDF/fr/Fachartikel/FORTE_1_2015_La_LEMP_comme_effet_secondaire_des_traitements_contre_la_SEP.pdf, consulté le 06 juillet 2019
- [127] Clinisciences. Kits qPCR pour la détection du virus JC (JCV). <https://www.clinisciences.com/achat/cat-kits-qpcr-pour-la-detection-du-4230.html>, consulté le 06 juillet 2019
- [128] HAS. Avis Commission de la Transparence 03 octobre 2018. https://www.biogen-france.fr/content/dam/corporate/fr_FR/pdfs/TYSABRI/CT-16918_TYSABRI_PICr%C3%A9%C3%A9val_avis3_CT16918.pdf, consulté le 06 juillet 2019
- [129] ANSM. Médicaments faisant l'objet d'un Plan de Gestion des Risques (PGR). TYSABRI. <https://www.ansm.sante.fr/Activites/Surveillance-des-medicaments/Medicaments-faisant-l-objet-d-un-plan-de-gestion-des-risques/Medicaments-faisant-l-objet-d-un-Plan-de-Gestion-des-Risques-PGR2/TYSABRI>, consulté le 06 juillet 2019
- [130] AFSSAPS. Plan de gestion de risque de la spécialité pharmaceutique TYSABRI® Biogen Idec France. https://www.ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/2f1e0a9636e72f0b546212a0428f1bb7.pdf, consulté le 05 juillet 2019
- [131] Clinical Trials.gov. Natalizumab (Tysabri) Re-initiation of Dosing (STRATA). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00297232?term=strata&cond=Multiple+Sclerosis&rank=1>, consulté le 06 juillet 2019
- [132] Clinical Trials.gov. TYSABRI Global Observational Program in Safety (TYGRIS). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00477113?term=tygris&rank=2>, consulté le 06 juillet 2019
- [133] Clinical Trials.gov. Tysabri Observational Program (TOP). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00493298?term=tysabri+observational+program&rank=1>, consulté le 06 juillet 2019
- [134] Legifrance. Décision du 1er octobre 2007 portant création du groupe de travail « groupe national référent Tysabri » de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé. <https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000000470134&categorieLien=cid>, consulté le 06 juillet 2019
- [135] AFSSAPS. Questions-réponses-suivi « type » dans le cadre de l'initiation et/ou suivi de Tysabri®. https://www.ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/5d8341e7eadf0d30ca5d97f77752bddc.pdf, consulté le 06 juillet 2019
- [136] Biogen. Brochure patient TYSABRI. https://www.biogen-france.fr/content/dam/corporate/fr_FR/pdfs/TYSABRI/BROCHURE-PATIENT-TYSABRI-SEPT17.pdf, consulté le 13 juillet 2019

- [137] AFSSAPS. Commission nationale de pharmacovigilance. Compte-rendu de la réunion du mardi 25 novembre 2008.
https://www.ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/725565619b641740d119ba326f37c5dd.pdf, consulté le 13 juillet 2019
- [138] AFSSAPS. Commission nationale de pharmacovigilance. Compte-rendu de la réunion du mardi 25 janvier 2011.
https://www.ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/0cf9c1dcc65b0dfdce0ece0b13f2093.pdf, consulté le 13 juillet 2019
- [139] ANSM. Réunion du Comité technique de Pharmacovigilance. Séance du mardi 15 mai., consulté le 13 juillet 2019
- [140] EDMUS. The EDMUS Project. <http://www.edmus.org/en/proj/index.html>, consulté le 13 juillet 2019
- [141] @ OFSEP. TYSEDMUS Suivi observationnel prospectif des patients atteints de sclérose en plaques et traités par TYSABRI® (natalizumab) dans les cas de données EDMUS en France.
<http://www.ofsep.org/fr/etudes/tyseumus>, consulté le 13 juillet 2019
- [142] SEP : 5 ans de recul sur la sécurité du Tysabri dans la vraie vie. Aude Lecrubier 11 avril 2013 Mediscapex., consulté le 13 juillet 2019
- [143] EDMUS. Suivi des patients après arrêt du TYSABRI – Recommandations.
https://www.edmus.org/fr/dl/tys/2012-03-06_Suivi%20post-arret%20TYSABRI.pdf, consulté le 13 juillet 2019
- [144] HAS. Commission de la transparence. Avis du 21 juin 2017. https://www.biogen-france.fr/content/dam/corporate/fr_FR/pdfs/TYSABRI/CT-TYSABRI-21-juin-2017.pdf, consulté le 13 juillet 2019
- [145] Foley J., Carrillo-Infante C., Wenten M. and al. Long-term safety of natalizumab treatment in multiple sclerosis (MS) in clinical practice: results from the tysabri global observational program in safety (TYGRIS) ECTRIMS online library. Sep 16, 2016; 145912; P1229. <https://onlinelibrary.ectrims-congress.eu/ectrims/2016/32nd/145912/john.foley.long-term.safety.of.natalizumab.treatment.in.multiple.sclerosis.html>, consulté le 13 juillet 2019
- [146] Kappos L. et al. Long-Term Safety and Efficacy and Association between Baseline Treatment History and Postbaseline Relapses in Multiple Sclerosis Patients Treated with Natalizumab in the TYSABRI® Observational Program (TOP) (P04.134) April 25, 2012; 78 (1 Supplement) APRIL 25,2012.
https://n.neurology.org/content/78/1_Supplement/P04.134.short, consulté le 13 juillet 2019
- [147] Butzkueven H, Kappos L. et al. Efficacy and safety of natalizumab in multiple sclerosis: interim observational programme results. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2014 Nov; 85(11): 1190–1197.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4215289/>, consulté le 13 juillet 2019
- [148] EMA. CHMP extension of indication variation assessment report.
https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/tysabri-h-c-603-ii-77-epar-assessment-report-variation_en.pdf, consulté le 20 juillet 2019
- [149] Maillart E., Taoufik Y., Gasnault J., Stankoff B. Leucoencéphalopathie multifocale progressive. Aout 2017. Doi : 10.1016/S0246-0378(17)75522-4. <https://www.em-consulte.com/article/1137995/leucoencephalopathie-multifocale-progressive>, consulté le 20 juillet 2019
- [150] ANSM. Tysabri® - Risque d'infection cérébrale – Communiqué. <https://www.ansm.sante.fr/S-informer/Communiqués-Communiqués-Points-presse/Tysabri-R-Risque-d-infection-cerebrale-Communiqué>, consulté le 20 juillet 2019
- [151] ANSM. Tysabri (natalizumab) et leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP) : nouvelles recommandations de l'Agence européenne des médicaments (EMA) – Point d'information.
<https://www.ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Tysabri-natalizumab-et-leucoencephalopathie-multifocale-progressive-LEMP-nouvelles-recommandations-de-l-Agence-europeenne-des-medicaments-EMA-Point-d-information>, consulté le 20 juillet 2019
- [152] EMA/430923/2010. Assessment report for TYSABRI. https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/tysabri-h-c-603-a20-0029-epar-assessment-report-article-20_en.pdf, consulté le 20 juillet 2019
- [153] EMA/27573/2010. Questions and answers on the review of Tysabri (natalizumab).
https://www.dmsg.de/dokumentearchiv/emea_tysabri_a2029_qa.pdf, consulté le 20 juillet 2019
- [154] ANSM. Information importante de Pharmacovigilance : données actualisées sur TYSABRI (natalizumab) et le risque de leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP) – Lettre aux professionnels de santé.
<https://ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/Information->

importante-de-Pharmacovigilance-Donnees-actualisees-sur-TYSABRI-natalizumab-et-le-risque-de-leucoencephalopathie-multifocale-progressive-LEMP-Lettre-aux-professionnels-de-sante, consulté le 20 juillet 2019

[155] ClinicalTrials.gov. JC-Virus (JCV) antibody program (STRATIFY-1).

<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01070823?term=stratify&draw=2&rank=3>, consulté le 20 juillet 2019

[156] ClinicalTrials.gov. JC Virus antibody study of participants with elapsing forms of MS receiving treatment with natalizumab (STRATIFY-2). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01070836?term=stratify&draw=2&rank=2>, consulté le 20 juillet 2019

[157] Brandstadter R., Katz Sand I. The use of natalizumab for multiple sclerosis. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2017; 13: 1691–1702. Published online 2017 Jun 28. doi: 10.2147/NDT.S114636.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5499927/>, consulté le 20 juillet 2019

[158] McGuigan C., Craner M., Guadagno J., Kapoor R., Mazibrada., Molyneux P., Nicholas R., Palace J., Pearson OR., Rog D., Young CA. Stratification and monitoring of natalizumab-associated progressive multifocal leucoencephalopathy risk: recommendations from an expert group. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2016 Feb; 87(2): 117–125. Published online 2015 Oct 22. doi: 10.1136/jnnp-2015-311100.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4752634/>, consulté le 20 juillet 2019

[159] EMA/178698/2014 TYSABRI Scientific conclusions and grounds recommending the variation to the terms of the marketing authorization. https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-conclusion/tysabri-h-c-603-psuv-0062-epar-scientific-conclusions-grounds-recommending-variation-terms-marketing_en.pdf, consulté le 20 juillet 2019

[160] EMA. Notification to the PRAC/EMA secretariat of a referral under article 20 of regulation (EC) 726/2004.

https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/tysabri-article-20-procedure-notification_en.pdf, consulté le 20 juillet 2019

[161] EMA/286215/2015. Review of Tysabri started. https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/tysabri-article-20-procedure-review-started_en.pdf, consulté le 20 juillet 2019

[162] EMA/PRAC/293316/2015. PRAC list of questions to be addressed by the marketing authorization holder.

https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/tysabri-article-20-procedure-prac-list-questions_en.pdf, consulté le 20 juillet 2019

[163] EMA/PRAC/171485/2016 Assessment report. Procedure under Article 20 of Regulation (EC) No 726/2004 resulting from pharmacovigilance data. Tysabri. https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/tysabri-article-20-procedure-assessment-report_en.pdf, consulté le 20 juillet 2019

[164] EMA. Conclusions scientifiques en suite de la procédure d'arbitrage selon l'article 20.

https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/tysabri-article-20-procedure-annex-iv_fr.pdf, consulté le 20 juillet 2019

[165] EMA/85655/2016. Updated recommendations to minimise the risk of the rare brain infection PML with Tysabri. https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/tysabri-article-20-procedure-updated-recommendations-minimise-risk-rare-brain-infection-pml-tysabri_en.pdf, consulté le 20 juillet 2019

166 EMA/266665/2016. EMA confirms recommendations to minimise risk of brain infection PML with Tysabri.

https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/tysabri-article-20-procedure-ema-confirms-recommendations-minimise-risk-brain-infection-pml-tysabri_en.pdf, consulté le 20 juillet 2019

[167] ANSM. Natalizumab (Tysabri®) : mise à jour des mesures de réduction du risque de LEMP – Lettre aux professionnels de santé. <https://ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/Natalizumab-Tysabri-R-mise-a-jour-des-mesures-de-reduction-du-risque-de-LEMP-Lettre-aux-professionnels-de-sante>, consulté le 20 juillet 2019

[168] ANSM. Vigilances, Bulletin de l'ANSM. 2016 ; numéro 69.

https://www.ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/3973b7ec970dc261c5aae0357550dfa2.pdf, consulté le 20 juillet 2019

[169] CRPV Nord-Pas de Calais. Brèves en pharmacovigilance n°36. <http://pharmacovigilance-npdc.fr/breves-en-pharmacovigilance-n36/>, consulté le 20 juillet 2019

[170] EMEA Press release. EMEA concludes new advice to doctors and patients for Tysabri (natalizumab) needed.

https://www.ema.europa.eu/en/documents/press-release/emea-concludes-new-advice-doctors-patients-tysabri-natalizumab-needed_en.pdf, consulté le 27 juillet 2019

- [171] ANSM. Tysabri (natalizumab) et atteintes hépatiques. Information destinée à tous les neurologues français (de ville et hospitaliers). <https://ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/Tysabri-natalizumab-et-atteintes-hepatiques>, consulté le 27 juillet 2019
- [172] NIH. LiverTox Clinical and Research information on drug-induced liver injury. Natalizumab. <https://livertox.nlm.nih.gov/Natalizumab.htm>, consulté le 27 juillet 2019
- [173] PHARMACOMédicale. Allergie, médicaments du choc : les points essentiels. <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/allergie-medicaments-du-choc-les-points-essentiels>, consulté le 03 août 2019
- [174] OMEDIT Ile de France. TYSABRI® Natalizumab. Fiche de recommandations pratiques. <http://www.omedit-idf.fr/wp-content/uploads/2018/11/RecoTysabri102018.pdf>, consulté le 03 août 2019
- [175] ClinicalTrials.gov. Natalizumab Re-Initiation of Dosing. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00306592?term=TYSABRI&draw=4&view=results>, consulté le 03 août 2019
- [176] O'Connor P., Goodman A., Kappos L. and al. Long-term safety and effectiveness of natalizumab redosing and treatment in the STRATA MS Study. American Academy of Neurology 2014., consulté le 03 août 2019
- [177] EMA. Commission européenne. Les médicaments biosimilaires dans l'UE. Guide d'information destiné aux professionnels de la santé. https://www.ema.europa.eu/en/documents/leaflet/biosimilars-eu-information-guide-healthcare-professionals_fr.pdf, consulté le 03 août 2019
- [178] BIOTEM. Anticorps monoclonaux humanisés. Humanisation d'anticorps. <https://www.biotem.fr/anticorps-a-facon/anticorps-humanises/>, consulté le 03 août 2019
- [179] LEBRUN C, ROCHER F. Cancer risk in patients with multiple sclerosis: potential impact of disease-modifying drugs Springe Nature Switzerland AG 2018., consulté le 24 août 2019
- [180] Ligue cancer. Le cancer, définition et chiffres. Qu'est-ce que le cancer ? https://www.ligue-cancer.net/article/26088_quest-ce-que-le-cancer, consulté le 24 août 2019
- [181] THAUNAT O., MORELON E. Immunosuppression et cancers : effet pro- et antitumoral des traitements immunosuppresseurs. Le Courrier de la transplantation. 2013 :3(2). <https://www.edimark.fr/Front/frontpost/getfiles/7423.pdf>, consulté le 24 août 2019
- [182] Sabol A., Noxon V., Sartor O and al. Melanoma complicating treatment with natalizumab for multiple sclerosis: A report from the Southern Network on Adverse Reactions (SONAR) Cancer Med. 2017; 6(7):1541-1551. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5504343/>, consulté le 24 août 2019
- [183] Munguía-Calzada, P., Vivanco, B., Oliva-Nacarino, P., Santos-Juanes, J. Melanoma, eruptive naevi and natalizumab: Causal relation or coincidence? Australasian Journal of Dermatology, 2017; 58(4), 330–331., consulté le 24 août 2019
- [184] ANSM. Médicaments et grossesse. [https://www.ansm.sante.fr/Dossiers/Medicaments-et-grossesse/Evaluation/\(offset\)/1](https://www.ansm.sante.fr/Dossiers/Medicaments-et-grossesse/Evaluation/(offset)/1), consulté le 01 septembre 2019
- [185] ARSEP. Devenir parents quand on a la sclérose en plaques. https://www.arsep.org/library/media/other/docs_patients/Devenir-parents-sept-2015.pdf, consulté le 01 septembre 2019
- [186] Bodiguel, E., Bensa, C., Brassat, D., Laplaud, D., Le Page, E., Ouallet, J.-C. and al. Multiple sclerosis and pregnancy. Revue Neurologique. 2014; 170(4), 247–265., consulté le 01 septembre
- [187] Medscape. Aude Lecrubier. Sclérose en plaques et grossesse : la prise en charge évolue. Nov 2017. <https://francais.medscape.com/voirarticle/3603705?pa=40hfvxUSnk4wVls2GcdssvSTt9RfHW3LgOZ3ySUTmeKsyRQtku4Ht0XmjdeujIpF43mU9jD%2B1DtnxY47OmyybA%3D%3D>, consulté le 01 septembre 2019
- [188] Clinical Trial.gov. Pregnancy Exposure Registry for Tysabri. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00472992>, consulté le 01 septembre 2019
- [189] Friend S., Richman S., Bloomgren G., Cristiano L., Wenten M. Evaluation of pregnancy outcomes from the Tysabri® (natalizumab) pregnancy exposure registry: a global, observational, follow-up study. BMC Neurol. 2016; 16(1): 150. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4995778/>, consulté le 01 septembre 2019
- [190] Ebrahimi N., Herbstritt S., Gold R., Amezcua L., Koren G., Hellwig K. Pregnancy and fetal outcomes following natalizumab exposure in pregnancy. A prospective, controlled observational study. Mult Scler. 2015; 21(2): 198-205. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25159275>, consulté le 01 septembre 2019

- [191] Haghikia A., Langer-Gould A., Rellensmann G. and al. Natalizumab use during the third trimester of pregnancy. *JAMA Neurol.* 2014;71(7):891-895.
<https://jamanetwork.com/journals/jamaneurology/fullarticle/1867507>, consulté le 01 septembre 2019
- [192] Wehner NG., Shopp G., Oneda S., Clarke J. Embry/fetal development in cynomolgus monkeys exposed to natalizumab, an alpha4 integrin inhibitor. *Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol.* 2009 Apr;86(2):117-30.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19278014>, consulté le 01 septembre 2019
- [193] Kümpfel T. Long-term exposure to natalizumab during pregnancy – a prospective case series from the German Multiple Sclerosis and Pregnancy Registry. *ECTRIMS. Online library.* 2017. <https://onlinelibrary.ectrims-congress.eu/ectrims/2017/ACTRIMS-ECTRIMS2017/202562/tania.kmpfel.long-term.exposure.to.natalizumab.during.pregnancy.-.a.html>, consulté le 01 septembre 2019

Annexes

Annexe 1 : Echelle EDSS

L'échelle EDSS (Expanded Disability Status Scale)

Kurtzke JF. Rating neurological impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale. *Neurology* 1983; **33**: 1444-1452

Score	Critères
0	Examen neurologique normal (tous systèmes fonctionnels (SF) à 0; SF 1 mental acceptable).
1.0	Absence de handicap fonctionnel, signes minimales d'atteinte d'une des fonctions (SF 1, à l'exclusion du SF mental).
1.5	Absence de handicap fonctionnel, signes minimales dans plus d'un SF (plus d'un SF 1, à l'exclusion du SF mental).
2.0	Handicap minimale d'un des SF (1 SF 2, les autres 0 ou 1).
2.5	Handicap minimale dans 2 SF (2 SF 2, les autres 0 ou 1).
3.0	Handicap modéré dans un SF (1 SF score 3, les autres 0 ou 1) ; ou atteinte minimale de 3 ou 4 fonctions (3 ou 4 SF 2 ; les autres 0 ou 1), mais malade totalement ambulatoire.
3.5	Totalement ambulatoire, mais atteinte modérée dans un SF (SF 3) et 1 ou 2 SF 2; ou 2 SF 3 ; ou 5 SF 2 (les autres 0 ou 1).
4.0	Malade totalement autonome pour la marche, vaquant à ses occupations 12h par jour malgré une gêne fonctionnelle relativement importante : 1 SF à 4 (les autres 0 ou 1), ou association de niveaux inférieurs dépassant les limites des degrés précédents. Capable de marcher 500 m environ sans aide ni repos.
4.5	Malade autonome pour la marche, vaquant à ses occupations la majeure partie de la journée, capable de travailler une journée entière, mais pouvant parfois être limité dans ses activités ou avoir besoin d'une aide minimale, handicap relativement sévère : un SF 4 (les autres 0 ou 1), ou association de niveaux inférieurs dépassant les limites des degrés précédents. Capable de marcher 300m environ sans aide ni repos.
5.0	Capable de marcher environ 200 m sans aide ni repos, handicap suffisamment sévère pour entraver l'activité d'une journée normale. (En général un SF 5, les autres 0 ou 1, ou association de niveaux plus faibles dépassant ceux du grade 4.0).
5.5	Capable de marcher environ 100 m sans aide ni repos ; handicap suffisamment sévère pour empêcher l'activité d'une journée normale. (En général un SF 5, les autres 0 ou 1, ou association de niveaux plus faibles dépassant ceux du grade 4.0).
6.0	Aide unilatérale (cane, canne anglaise, béquille) constante ou intermittente nécessaire pour parcourir environ 100 m avec ou sans repos intermédiaire. (En général association de SF comprenant plus de 2 SF 3+).
6.5	Aide permanente bilatérale (cannes, cannes anglaises, béquilles) nécessaire pour marcher 20 m sans s'arrêter. (En général association de SF comprenant plus de 2 SF 3+).

7.0	Incapable de marcher plus de 5 m même avec aide ; essentiellement confiné au fauteuil roulant; fait avancer lui-même son fauteuil et effectue le transfert; est au fauteuil roulant au moins 12 h par jour. (En général association de SF comprenant plus d'un SF 4+; très rarement, SF 5 pyramidal seulement).
7.5	Incapable de faire plus de quelques pas; strictement confiné au fauteuil roulant; a parfois besoin d'une aide pour le transfert; peut faire avancer lui-même son fauteuil mais ne peut y rester toute la journée; peut avoir besoin d'un fauteuil électrique. (En général association de SF comprenant plus d'un SF 4+).
8.0	Essentiellement confiné au lit ou au fauteuil, ou promené en fauteuil par une autre personne; peut rester hors du lit la majeure partie de la journée; conserve la plupart des fonctions élémentaires; conserve en général l'usage effectif des bras. (En général SF 4+ dans plusieurs systèmes).
8.5	Confiné au lit la majeure partie de la journée ; garde un usage partiel des bras ; conserve quelques fonctions élémentaires. (En général SF 4+ dans plusieurs systèmes).
9.0	Patient grabataire ; peut communiquer et manger. (En général SF 4+ dans plusieurs systèmes).
9.5	Patient totalement impotent, ne peut plus manger ou avaler, ni communiquer. (En général SF 4+ dans presque tous les systèmes).
10	Décès lié à la SEP.

Annexe 2 : Plan de Gestion de Risque TYSABRI®



REPUBLIQUE FRANÇAISE

Avril 2007
Mise à jour Janvier 2011

Plan de gestion de risque de la spécialité pharmaceutique TYSABRI® Biogen Idec France

Dénomination

TYSABRI 300 mg solution à diluer pour perfusion

Substance active

Natalizumab

Statut d'enregistrement

Procédure européenne centralisée (Rapporteur/Co-rapporteur : Allemagne / Italie)

AMM : 27 juin 2006

Date de Commercialisation en France : 12 avril 2007

Indications et conditions d'administration

Tysabri® est un anticorps monoclonal humanisé se fixant sur les cellules qui jouent un rôle essentiel dans la pathogenèse inflammatoire de la sclérose en plaques (SEP). Il est indiqué en **monothérapie** comme traitement de fond des formes **très actives** de sclérose en plaques (SEP) rémittente-récurrente **chez les patients adultes uniquement**.

Compte tenu des effets indésirables préoccupants liés à son utilisation, le traitement est **limité aux groupes de patients suivants** :

- Patients présentant une forme très active de la maladie malgré un traitement par interféron bêta. Ces patients peuvent être définis comme 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 1 poussée au cours de l'année précédente alors qu'ils étaient sous traitement et doivent présenter au moins 9 lésions hyperintenses en T2 à l'IRM cérébrale ou au moins 1 lésion réhaussée après injection de Gadolinium. Un « non répondeur » peut 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 sévères.
- ou
- Patients présentant une sclérose en plaques rémittente-récurrente sévère et d'évolution rapide, définie par 2 poussées invalidantes ou plus au cours d'une année associées à 1 ou plusieurs lésion(s) réhaussé(s) après injection de Gadolinium sur l'IRM cérébrale ou une augmentation significative de la charge lésionnelle en T2 par rapport à une IRM antérieure récente.

Tysabri® est réservé à l'usage hospitalier. Ce traitement doit être instauré et surveillé par des médecins spécialistes en neurologie dans des centres bénéficiant d'un **accès rapide à l'IRM**. Avant l'instauration du traitement le prescripteur doit **informer son patient** des risques liés à l'utilisation du médicament (particulièrement le risque accru de LEMP), **évaluer le rapport bénéfice/risque individuel** du traitement, **vérifier l'absence d'immunodépression** de son patient (bilan biologique systématique) et **l'absence de tuberculose** (radiographie du thorax et IDR).

Le traitement sera administré en perfusion intraveineuse lente sur 1 heure à raison d'une fois toutes les 4 semaines.

Le patient devra être surveillé pendant toute la durée de la perfusion et jusqu'à une heure après.

Chez les patients ne présentant aucun signe de bénéfice thérapeutique au-delà de 6 mois, la poursuite du traitement devra être reconsidérée.

Les données disponibles sur la sécurité et l'efficacité du natalizumab à 2 ans sont issues d'études contrôlées menées en double insu. La prolongation du traitement après ce délai ne devra être envisagée qu'après une réévaluation du rapport bénéfice-risque au cas par cas.

Le natalizumab doit être suspendu chez la femme enceinte ou au cours de l'allaitement.

Profil de sécurité d'emploi

143/147, bd Anatole France - F-93285 Saint-Denis cedex - tél. +33 (0)1 55 87 30 00 - www.afssaps.sante.fr

Le profil de sécurité d'emploi de Tysabri® dans la sclérose en plaques a été évalué sur 1617 patients souffrant de SEP, traités pendant 2 ans au cours des essais cliniques. Depuis la mise sur le marché en France en avril 2007, environ 7300 patients-année ont été traités par Tysabri®.

La survenue d'infections opportunistes représente le principal risque du traitement par Tysabri® :

- **Leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP) :**
L'utilisation de Tysabri® est associée à un risque accru de LEMP, qui peut être fatale ou entraîner un handicap sévère. En novembre 2010, 75 cas de LEMP ont été rapportés dont 5 cas en France. Ces cas montrent que le risque de LEMP augmente avec la durée du traitement, notamment après 2 ans. L'expérience dont on dispose avec un traitement par Tysabri® pendant plus de 3 ans est à ce jour trop limitée pour qu'il soit possible d'estimer le risque de LEMP chez ces patients.
Le risque de LEMP est également accru chez les patients qui ont été traités par un immunosuppresseur avant de recevoir Tysabri®. Cette augmentation du risque semble indépendante de la durée du traitement par Tysabri®. En raison de ce risque accru de LEMP, le neurologue et le patient devront réévaluer les bénéfices et risques du traitement par Tysabri®.
Par ailleurs, la plupart des cas de LEMP survenus chez des patients traités par TYSABRI depuis la commercialisation, ont été associés à une réaction inflammatoire consécutive à la reconstitution immunitaire appelée **Syndrome Inflammatoire de Reconstitution Immunitaire (IRIS)**. L'IRIS peut conduire à des complications neurologiques graves, voire au décès.
- **d'autres cas d'infections opportunistes** sont survenus chez des patients atteints de SEP traités par natalizumab, tels, un cas fatal d'encéphalite herpétique, une cytolyse hépatique à Cytomégalo virus, un cas de diarrhée à *Cryptosporidium*. D'autres cas d'infections opportunistes ont été occasionnellement rapportés depuis la commercialisation de Tysabri®.

Dans ce contexte, une réactivation de tuberculose est également possible.

Le risque de survenue de cancers, notamment de lymphomes, est à prendre en compte.

Il est nécessaire d'arrêter Tysabri® en cas de suspicion de toute infection opportuniste ou de cancer diagnostiqué en évolution (à l'exception du baso-cellulaire), et de procéder à des investigations complémentaires rapidement.

Des réactions allergiques parfois sévères sont également survenues chez 4% des patients, au cours de la perfusion ou dans l'heure suivant la fin de la perfusion (par exemple : éruption et démangeaisons, œdème du visage, difficultés respiratoires). Elles nécessitent l'arrêt définitif du traitement.

Par ailleurs, des réactions liées à la perfusion sont fréquemment rapportées dont des nausées, sensations vertigineuses, frissons. Ces réactions surviennent durant la perfusion ou dans l'heure suivant l'arrêt de celle-ci. Elles sont généralement transitoires et ne nécessitent pas l'arrêt définitif du traitement.

Des troubles hépatiques graves ont été rapportés spontanément depuis la mise sur le marché de Tysabri®. Ces troubles hépatiques peuvent survenir à tout moment au cours du traitement. Certains patients ayant des antécédents d'anomalies biologiques hépatiques ont présenté une aggravation de ces anomalies sous Tysabri®. La fonction biologique hépatique des patients traités doit être surveillée de façon appropriée. En cas de troubles hépatiques significatifs, le traitement par Tysabri® devra être arrêté.

Enfin, au cours des études, des anticorps anti-natalizumab persistants (présents lors de 2 dosages consécutifs à 6 semaines d'intervalle) ont été détectés chez 6% des patients. Leur présence a été associée à une diminution importante de l'efficacité de Tysabri® et/ou une augmentation des réactions allergiques graves et des réactions d'intolérance à la perfusion. En cas de survenue d'anticorps persistants, il est recommandé d'arrêter définitivement le traitement.

Mesures mises en place dans le cadre du plan de gestion de risque (PGR)

Le PGR européen comprend notamment la réalisation de plusieurs études de sécurité d'emploi ainsi qu'un plan de minimisation de risque. En particulier sont mises en place :

- **une étude d'extension des deux essais de phase III du dossier d'AMM**, en cours aux Etats-Unis et en Europe qui a permis d'évaluer le risque de réactions d'hypersensibilité et le risque d'immunogénicité lors de la ré-introduction du natalizumab.
- **une étude prospective observationnelle de sécurité (Tygris)** : incluant 2000 patients en Europe et 3000 aux Etats-Unis traités par Tysabri® et suivis pendant 5 ans, visant en particulier à déterminer l'incidence des réactions d'hypersensibilité, des infections dont les infections opportunistes et des cancers.
- **une étude clinique randomisée, en ouvert**, visant à évaluer l'effet du natalizumab sur la réponse immunitaire, aux Etats-Unis.

En complément du PGR européen, l'Afssaps :

- a mis en place une pharmacovigilance renforcée avec un suivi national de pharmacovigilance.
- a mis en place depuis 2007 **une étude épidémiologique**, avec la collaboration des neurologues français, à partir des bases de données utilisant le logiciel EDMUS (European Database for Multiple Sclerosis), et dont l'objectif est de mieux déterminer la sécurité d'emploi du Tysabri® à court, moyen et long terme et de suivre les

2

conditions d'utilisation du produit dans la vraie vie. A ce jour, plus de 2800 patients (dossiers saisis + promis) sont suivis dans le cadre de cette étude TYSEDMUS.

- a validé le **programme d'éducation et d'information** diffusé par le laboratoire, comprenant un guide de prescription destiné aux neurologues, ainsi qu'un document d'information sur le traitement destiné aux patients et incluant une carte patient. Depuis septembre 2010 **des formulaires d'information à l'initiation et après 2 ans de traitement doivent être signés par le patient et le neurologue et archivés dans le dossier médical du patient.**
- diffuse une « **Mise au point sur l'utilisation du Tysabri®** », mise à jour en janvier 2011, pour promouvoir le bon usage de ce médicament et minimiser les risques liés à son utilisation, élaborée en collaboration avec un groupe d'experts et la Fédération Française de Neurologie.
- met en place un **Groupe National Référent Tysabri®** composé d'experts neurologues, neuroradiologues, infectiologues, immunologistes et virologistes pouvant être sollicités par les prescripteurs via un guichet électronique, en particulier pour toute question relative à l'instauration du traitement chez des patients complexes au plan de l'immunité, ou pour avis en cas de suspicion de LEMP ou d'autres infections opportunistes. L'adresse électronique spécifique sera indiquée dans la Mise au Point sur l'utilisation du Tysabri®.

L'Afssaps rappelle que tout effet indésirable grave ou inattendu susceptible d'être lié à la prise de Tysabri® doit être déclaré par les professionnels de santé au CRPV de rattachement géographique (coordonnées disponibles sur le site Internet de l'Afssaps www.afssaps.fr ou dans le Dictionnaire Vidal).

Lien avec l'EPAR (European Public Assessment Report) :

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000603/human_med_001119.jsp&url=menus/medicines/medicines.jsp&mid=WC0b01ac058001d125

Ont participé à la rédaction de la fiche : F. Cardona, M.Jousselin-Pautrot, M.Uzzan, L. Zanetti

Annexe 3 : Formulaire au moment de l'instauration de TYSABRI®

Formulaire destiné à l'information du patient/de la patiente au moment de l'instauration de 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 A REMPLIR, A SIGNER ET A REMETTRE AU MEDECIN]

Je soussigné(e)..... Né(e) le :

certifie avoir été personnellement informé(e) par le Docteur

[nom et adresse du médecin]

Cachet 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. Le virus JC est un virus banal qui infecte de nombreuses personnes mais ne cause généralement pas de maladie. La raison de cette prolifération chez certains patients traités par TYSABRI® n'a pas pu être expliquée.
- Trois facteurs augmentent le risque de LEMP avec TYSABRI® :
 - si vous avez des anticorps anti-virus JC dans le sang. Ces anticorps sont un signe indiquant que vous avez été infecté(e) par le virus JC,
 - 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).
- Votre neurologue pourra discuter avec vous du risque potentiel de développer une LEMP avant de commencer le traitement par TYSABRI®.
- Votre neurologue pourra vous prescrire une analyse de sang pour détecter la présence éventuelle d'anticorps anti-virus JC avant de commencer le traitement par TYSABRI®. Il pourra renouveler l'analyse régulièrement pour vérifier qu'il n'y a pas eu de changement pendant le traitement par TYSABRI®. Le risque de LEMP est plus élevé si vous présentez tous les facteurs de risque mentionnés plus haut ou si vous n'avez pas pris de médicament immunosuppresseur avant de commencer le traitement par TYSABRI®, que vous avez un taux élevé d'anticorps anti-virus JC et que vous êtes traité(e) par TYSABRI® depuis plus de deux ans. Si vous présentez un risque élevé de LEMP, vous bénéficierez d'un suivi plus rapproché par votre neurologue.
- Vous devez 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 à Le

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)

Mai 2016

Annexe 4 : Formulaire après 2 ans de traitement de TYSABRI®

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 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 A REMPLIR, A SIGNER ET A REMETTRE AU MEDECIN]

Je soussigné(e).....
..... Né(e) le :

certifie avoir été personnellement informé(e) par le Docteur

[nom et adresse du médecin]

Cachet 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. Le virus JC est un virus banal qui infecte de nombreuses personnes mais ne cause généralement pas de maladie. La raison de cette prolifération chez certains patients traités par TYSABRI® n'a pas pu être expliquée.

- Trois facteurs augmentent le risque de LEMP avec TYSABRI® :

- si vous avez des anticorps anti-virus JC dans le sang. Ces anticorps sont un signe indiquant que vous avez été infecté(e) par le virus JC,
- 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).

- Votre neurologue pourra discuter avec vous du risque potentiel de développer une LEMP avant de poursuivre le traitement par TYSABRI®.

- Votre neurologue pourra vous prescrire une analyse de sang pour détecter la présence éventuelle d'anticorps contre le virus JC avant de poursuivre le traitement par TYSABRI®. Il pourra renouveler l'analyse régulièrement pour vérifier qu'il n'y a pas eu de changement pendant le traitement par TYSABRI®. Le risque de LEMP est plus élevé si vous présentez tous les facteurs de risque mentionnés plus haut ou si vous n'avez pas pris de médicament immunosuppresseur avant de commencer le traitement par TYSABRI®, que vous avez un taux élevé d'anticorps anti-virus JC et que vous êtes traité par TYSABRI® depuis plus de deux ans. Si vous présentez un risque élevé de LEMP, vous bénéficierez d'un suivi plus rapproché par votre neurologue.

- Vous devez discuter avec votre médecin afin de déterminer si TYSABRI® est le traitement le plus adapté pour vous avant de poursuivre votre traitement au-delà de deux 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 à Le

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)

Mai 2016

Annexe 5 : Formulaire d'arrêt de TYSABRI®

Formulaire d'arrêt du traitement par TYSABRI® TYSABRI® (natalizumab) 300 mg solution pour perfusion

Veillez lire attentivement ce formulaire lors de l'arrêt de votre traitement par TYSABRI®.
Veillez suivre les indications figurant dans ce formulaire afin de vous assurer que vous êtes pleinement informé(e) et que vous comprenez le risque de LEMP (leucoencéphalopathie multifocale progressive) auquel vous continuez d'être exposé(e) dans les 6 mois suivant l'arrêt de TYSABRI®.
Avant de débuter votre traitement par TYSABRI®, vous devez avoir reçu une Carte patient, remise par votre neurologue. Conservez cette carte avec vous durant les 6 mois suivant l'administration de la dernière dose de TYSABRI®. Cette carte contient des informations importantes sur la LEMP.

[DOCUMENT A REMPLIR, A SIGNER ET A REMETTRE AU MEDECIN]

Je soussigné(e)..... Né(e) le :

certifie avoir été personnellement informé(e) par le Docteur

[nom et adresse du médecin]

Cachet 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®. Cette infection peut entraîner un handicap sévère ou le décès. Des cas de LEMP ont été rapportés jusqu'à 6 mois après l'arrêt du traitement par TYSABRI®. Les symptômes de la LEMP peuvent être :

- Troubles des facultés intellectuelles et de la concentration
- Troubles comportementaux
- Faiblesse d'une partie du corps
- Troubles de la vision
- Tout trouble neurologique nouveau et inhabituel.

Les symptômes de la LEMP peuvent ressembler à ceux d'une poussée de SEP. Par conséquent, si vous pensez que votre SEP s'aggrave ou si vous remarquez de nouveaux symptômes dans les 6 mois suivant l'arrêt de votre traitement par TYSABRI®, il est très important d'en parler avec votre neurologue dès que possible.

Durant les 6 mois qui suivent l'arrêt du traitement par TYSABRI®, votre neurologue continuera à vous suivre et décidera du moment où vous devrez bénéficier d'une IRM (imagerie par résonance magnétique). En général, vous devrez réaliser une IRM tous les 3 à 6 mois, si vous présentez l'une des associations de facteurs de risque de LEMP suivante :

- Vous avez des anticorps anti-virus JC dans le sang, vous avez été traité(e) par TYSABRI® pendant plus de 2 ans et vous avez reçu un traitement par immunosuppresseur (un médicament qui affaiblit les défenses immunitaires de votre corps) à quelque moment que ce soit avant le début de votre traitement par TYSABRI®.
- Vous n'avez jamais reçu de traitement par immunosuppresseur avant de commencer votre traitement par TYSABRI®, mais vous avez été traité(e) pendant plus de 2 ans par TYSABRI® et avez un index élevé d'anticorps anti-virus JC (augmentation de la quantité d'anticorps dans votre sang).

Si vous n'êtes dans aucun des cas décrits ci-dessus, vous continuerez à bénéficier du suivi IRM habituel, prescrit par votre neurologue.

Si vous avez des questions, n'hésitez pas à les poser à votre neurologue.

Si vous n'avez plus la Carte patient qui vous a été remise en début de traitement, demandez-en une nouvelle à votre neurologue. Conservez cette carte avec vous, afin de vous rappeler des informations importantes de sécurité d'emploi du traitement et en particulier des symptômes qui pourraient être évocateurs d'une LEMP.

Le cas échéant, 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 à Le

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)

M 01 2016

Annexe 6 : Carte-patient

2016/06-TYS-FR-0025



CARTE PATIENT



Nom du patient :

Médecin neurologue traitant :

Nom :

Téléphone :

Date de début de traitement par **TYSABRI**® :/...../.....

*Cette carte contient d'importantes informations sur la sécurité d'utilisation de **TYSABRI**® ; vous devez en prendre connaissance **avant de commencer le traitement et les garder à l'esprit au cours et après l'arrêt du traitement par **TYSABRI**®.***

AVANT DE DÉBUTER LE TRAITEMENT PAR **TYSABRI**®

- Vous ne devez pas être traité par **TYSABRI**® si vous présentez un trouble grave de votre système de défense immunitaire.

AU COURS DU TRAITEMENT PAR **TYSABRI**®

Au cours du traitement par **TYSABRI**® vous ne devez prendre aucun autre traitement de fond pour traiter votre sclérose en plaques (SEP).

Leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP)

- Des cas d'infection cérébrale rare appelée LEMP ont été rapportés chez des patients traités par **TYSABRI**®. Cette infection peut entraîner un handicap sévère ou le décès.
- Le risque de développer une LEMP augmente avec la durée de traitement, en particulier au-delà de 2 ans.

- La prise en charge de la LEMP nécessite l'arrêt du traitement et son élimination du sang grâce à des échanges plasmatiques. Chez les patients ayant développé une LEMP, une réaction inflammatoire sévère appelée syndrome inflammatoire de reconstitution immunitaire (IRIS) survient généralement quelques jours à quelques semaines après le traitement de la LEMP lorsque **TYSABRI**® a été éliminé de l'organisme. L'IRIS peut se traduire par des symptômes variables dont notamment une détérioration de la fonction cérébrale.

- **Montrez** cette carte à tous les médecins en charge de votre traitement et pas uniquement à votre neurologue.
- **Lisez** attentivement la notice de **TYSABRI**® avant de débuter votre traitement.
- **Conservez** cette carte avec vous pendant toute la durée de votre traitement par **TYSABRI**® et pendant 6 mois après administration de la dernière dose de **TYSABRI**® car des effets secondaires peuvent se produire même après l'arrêt du traitement par **TYSABRI**®.
- **Discutez de votre traitement et montrez** cette carte à votre conjoint, votre entourage et au personnel soignant. Ceux-ci pourraient constater des symptômes liés à la leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP) que vous pourriez ne pas remarquer, tels que des changements d'humeur ou de comportement, des trous de mémoire, des difficultés d'élocution ou de communication. Vous devez continuer à rester vigilant sur l'apparition de symptômes qui pourraient survenir jusqu'à 6 mois après l'arrêt du traitement par **TYSABRI**®.
- **Informez immédiatement** votre médecin de toute grossesse en cours, suspectée ou envisagée.

- Les symptômes de LEMP peuvent être semblables à une poussée de SEP. Ils se développent généralement plus lentement (sur plusieurs jours ou semaines) que ceux associés à une poussée de SEP. Par conséquent, si vous pensez que votre SEP s'aggrave ou si vous remarquez de nouveaux symptômes, au cours du traitement par **TYSABRI**® ou dans les 6 mois suivant l'arrêt du traitement par **TYSABRI**®, il est très important d'en parler à votre médecin dès que possible.

- Ces symptômes peuvent être : un changement d'humeur ou de comportement, des trous de mémoire, des difficultés d'élocution ou de communication, une faiblesse d'une partie du corps, des troubles visuels ou tout trouble neurologique nouveau et inhabituel.

Infections graves

- D'autres infections graves peuvent aussi survenir sous **TYSABRI**®. Prévenez votre médecin dès que possible si vous pensez avoir une infection grave. Les symptômes d'infections comportent les signes suivants : fièvre inexplicable, diarrhée sévère, essoufflement, vertiges prolongés, céphalées, nuque raide, perte de poids, lassitude.

Troubles hépatiques (atteinte du foie)

- Signalez immédiatement à votre médecin tout signe évocateur d'éventuels troubles hépatiques :
 - jaunisse (coloration jaune de la peau ou du blanc des yeux),
 - urines anormalement foncées.

Annexe 7 : Caractéristique de l'IRM pour le diagnostic différentiel entre SEP et LEMP

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

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

SERMENT DE GALIEN

Je jure, en présence de mes maîtres de la Faculté, des conseillers de l'Ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

- ❖ D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.*
- ❖ D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.*
- ❖ De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.*
- ❖ En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.*

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre, méprisé de mes confrères, si j'y manque.