

Questions / Réponses

Questions-réponses-suivis « types » dans le cadre de l'initiation et/ou suivi de Tysabri®

Préambule

Lors de la commercialisation en mai 2007 de Tysabri® en France, l'Afssaps a constitué un Groupe National Référent Tysabri d'experts multidisciplinaires afin de répondre aux demandes de renseignement des médecins prescripteurs. Ces demandes portent essentiellement sur la prise en charge des patients difficiles potentiellement immunodéprimés, ou pour lesquels l'utilisation du médicament peut poser problème en raison de pathologies associées ou en cas de suspicion de LEMP (les connaissances concernant la prise en charge de la LEMP étant en constante évolution). Ce groupe peut être contacté via un guichet électronique (courrier électronique) à l'adresse suivante : groupe.tysabri@afssaps.sante.fr.

Le Groupe National Référent Tysabri a été présidé de 2007 à 2010 par le *Pr Michel Clanet (Toulouse)* et le *Pr Vittecoq (Paris)* et composé de : *B. Brochet (Bordeaux), J. Cohen (Reims), YS. Cordoliani (Paris), J. Gasnault (Paris), C. Goujard (Paris), ME. Lafon (Bordeaux), R. Liblau (Toulouse), MC Mazon (Paris), D. Salmon (Paris), JL Sarrazin (Paris), J.P. Stahl (Grenoble), B. Stankoff (Paris), Y. Taoufik (Paris)*.

Depuis mai 2007, le groupe a déjà répondu à plus de 70 questions avec la collaboration technique d'une équipe interne de l'Afssaps et du CRPV de Nice : *F. Cardona (Afssaps), A. Castot (Afssaps), M. Danan (Afssaps), C. Deguines (Afssaps), F. Rocher (CRPV de Nice), M. Uzzan (Afssaps)*.

Les questions « types » les plus fréquentes sont regroupées dans le tableau suivant afin de guider les médecins prescripteurs dans le cadre de l'initiation et/ou du suivi de Tysabri® :

<p>1/ Maladie associée et prescription de Tysabri® N° 1 : thrombocythémie N° 2 : rectocolite hémorragique N° 3 : neurofibromatose N° 4 : insuffisance antéhypophysaire N° 5 : polyarthrite rhumatoïde N° 6 : méningiome N° 7 : cancer du sein bilatéral N° 8 : grippe H1N1</p> <p>2/ IDR positive N° 9 N° 10</p>	<p>3/ IDR positive et QuantiFERON positif N° 11</p> <p>4/ Bilan immunitaire anormal N° 12 N° 13 N° 14 et N° 14 (suite) N° 15</p> <p>5/ Reprise de Tysabri® après une grossesse N° 16 N° 17</p>
--	--

<i>Type de question</i>	<i>Question</i>	<i>Réponse / Suivi</i>	<i>Commentaires/ Références bibliographiques</i>
Thrombocythémie (Maladie associée) N° 1	Peut-on prescrire Tysabri® chez une patiente atteinte d'une SEP RR) et traitée pour une thrombocythémie essentielle par Hydrea® (hydroxycarbamide) ?	Il n'y a pas de contre-indication formelle à associer le Tysabri® à l'Hydrea® qui est un immunosuppresseur faible, sous réserve de la normalité du bilan immunologique préalable à toute instauration de Tysabri® d'une part, et nécessité d'une vigilance toute particulière sur les plans clinique (neurologique et infectieux) et immunologique (un bilan tous les 3 mois est recommandé). Le risque de transformation maligne de la thrombocythémie essentielle sous Tysabri® est à ce jour inconnu, la surveillance clinique et biologique régulière, et l'évaluation du rapport bénéfice-risque individuel au long cours, par une équipe pluridisciplinaire, est recommandée.	
Rectocolite hémorragique (Maladie associée) N° 2	Peut-on prescrire Tysabri® chez une patiente atteinte d'une SEP RR très active malgré un traitement par INF bêta et ayant une rectocolite hémorragique (RCH) stabilisée sous Pentasa® (mésalazine)?	En l'absence de données publiées sur l'association de Tysabri® et RCH, le risque d'une éventuelle exacerbation de cette pathologie associée n'est à ce jour pas connu, de même qu'un éventuel bénéfice thérapeutique de Tysabri® dans cette pathologie. Des cas d'infections opportunistes ont été décrits après plusieurs mois de traitement par Tysabri® chez des patients atteints de maladie de Crohn qui étaient le plus souvent immunodéprimés. Nous vous recommandons donc d'évaluer l'état immunitaire de votre patiente avant toute instauration du Tysabri®, par un bilan biologique comprenant : dosage pondéral des immunoglobulines, NFS, taux de lymphocytes B, T CD4, CD8, VIH et IDR à la tuberculine. Compte tenu de ces incertitudes, il est recommandé également de prendre avis auprès d'un confrère gastro-entérologue et la plus grande vigilance dans la surveillance de la patiente en cas d'instauration de Tysabri®. SUIVI: Tysabri® non initié du fait du risque d'infections opportunistes.	Van Assche G.et al. "Progressive Multifocal Leukoencephalopathy after Natalizumab Therapy for Crohn's Disease. (NEJM 2005 ; 353:362-8)
Neurofibromatose (Maladie associée) N° 3	Peut-on prescrire Tysabri® chez une patiente atteinte d'une SEP évolutive sous IFN bêta et neurofibromatose (NF1) sans lésion tumorale médullaire ou cérébrale authentifiée ?	Devant le handicap clinique de la patiente en progression rapide, l'indication du Tysabri® peut être retenue. En effet, en l'absence de données publiées sur l'association de Tysabri® et NF1, notamment l'impact de Tysabri® sur les mastocytes possiblement impliqués dans la NF1, la prescription du Tysabri® est possible. Le risque d'une éventuelle exacerbation de cette pathologie concomitante n'étant pas connu, une surveillance clinique, biologique régulière et IRM cérébrale est recommandée.	1. Mullen JT.et al. "Melanoma Complicating Treatment with Natalizumab for Multiple Sclerosis" (NEJM 2008;358:648) 2. Bin Amer Y. "Fatal malignant melanoma in a child with neurofibromatosis type 1" (International Journal of Dermatology 2007, 46, 967-970)

		<p>SUIVI : la publication de cas de mélanomes sous Tysabri® a finalement fait récuser cette option thérapeutique car elle décrit une prédisposition des patients atteints de NF1 au mélanome, (bien que les cas de mélanomes ne soient pas fréquents).</p> <p>Il est à noter qu'à ce jour, aucune relation causale n'a été établie entre les cas de mélanome rapportés et le traitement par Tysabri®.</p>	
<p>Insuffisance antéhypophysaire</p> <p>(Maladie associée)</p> <p>N° 4</p>	<p>Peut-on prescrire Tysabri® chez une patiente avec SEP RR active malgré un traitement par INF bêta et traitée pour une insuffisance hypophysaire avec notamment de l'Hydrocortisone®.</p> <p>40 mg /j (+ Fludrocortisone® et Lévothyrox®), suite à l'adénomectomie hypophysaire plusieurs années auparavant ?</p>	<p>L'indication de Tysabri® peut être retenue après s'être assuré que le bilan biologique immunologique recommandé était normal. En effet, l'Hydrocortisone® ne doit pas être considérée comme un traitement immunosuppresseur mais comme un traitement substitutif «physiologique» et ne doit pas constituer un facteur d'augmentation du risque d'infection sous Tysabri®. Une surveillance clinique et biologique endocrinienne et métabolique est recommandée.</p>	
<p>Polyarthrite rhumatoïde</p> <p>(Maladie associée)</p> <p>N° 5</p>	<p>Est-il possible d'associer une corticothérapie au long cours à Tysabri® instauré depuis 18 mois chez une patiente atteinte d'une SEP RR et polyarthrite rhumatoïde (PR) ?</p> <p>Est-il possible de remplacer Tysabri® par Mabthera® (rituximab) ?</p>	<p>Il n'y a actuellement pas de données sur Tysabri® et corticothérapie au long cours ou PR. Le risque infectieux des corticoïdes est bien connu et ce d'autant significatif que la dose quotidienne est supérieure à 7-9 mg chez l'adulte et que la durée du traitement est prolongée.</p> <p>Concernant le risque LEMP et corticoïdes, l'interrogation de la littérature a permis de retrouver une vingtaine de cas dont la majorité est listée dans la publication de Calabrese LH. Le corticoïde est dans 1 cas sur 2 associé à d'autres agents notamment immunosuppresseurs et les 2/3 des cas sont des lupus (susceptibilité particulière du lupus pour la LEMP ?).</p> <p>Par ailleurs, 6 cas de PR et LEMP ont été publiés à ce jour dont : 2 cas sous corticoïdes "prednisone 50 mg/jour associé à méthotrexate 15 mg/j " et "prednisone 40 mg/j et hydroxychloroquine pour lequel il y a un doute avec un diagnostic de lupus" et 1 cas traité par rituximab.</p> <p>Au total, une corticothérapie à la dose de 20mg/j surtout si elle est administrée pendant une longue durée a probablement un rôle immunosuppresseur. Les données disponibles sur ses risques ne représentent pas une contre indication mais une précaution d'emploi à son association à Tysabri®. En effet, en cas de bénéfice clinique sur la maladie rhumatoïde, les doses devraient être diminuées. De toute évidence des doses de corticoïdes soit prolongées, soit > 20 mg risquent de majorer l'immunodépression et ne seraient pas</p>	<p>1. Calabrese LH et al. "Progressive multifocal leucoencephalopathy in rheumatic diseases." (Arthritis and rheumatism 2007;56:2116-29)</p> <p>2. DDL 14/11/2008</p> <p>3. Hauser SL et al. " B-Cell Depletion with Rituximab in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis." (NEJM, 2008;358:676-88).</p> <p>4. Case records of the Massachusetts General Hospital : CASE 20-1995. (NEJM,1995; 332 :1773-80)</p>

		<p>recommandées posant la question du rapport bénéfice risque individuel auquel seuls peuvent répondre les neurologues et dont la patiente sera dûment informée.</p> <p>Le rituximab a l'AMM en association avec le méthotrexate dans la PR active, sévère chez des patients en échec ou intolérants aux traitements de fond dont au moins un anti-TNF.</p> <p>Des études cliniques «rituximab dans l'indication SEP» sont en cours, mais le développement n'est pas terminé (seule une étude de phase 2 avec 2 administrations de rituximab a été publiée dans le NEJM). A ce jour, le rituximab n'a donc pas l'AMM dans l'indication SEP.</p> <p>Les alternatives thérapeutiques sont effectivement très limitées pour traiter à la fois la SEP et la PR, dans la mesure où les anti TNF alfa ont une précaution d'emploi en cas de SEP en raison de la survenue de rares cas de troubles de démyélinisation du SNC rapportés chez des patients traités par anti TNF alfa et la majoration de l'activité de la maladie (monographie des anti TNF alfa) avec certains anti TNF chez des patients atteints de sclérose en plaques dans le cadre d'essais cliniques.</p>	
<p>Méningiome</p> <p>(Maladie associée)</p> <p>N° 6</p>	<p>Peut-on prescrire Tysabri® chez une patiente présentant un méningiome du jugum sphénoïdal découvert et opéré respectivement 2,5 ans et 5 mois auparavant, et sans complication ?</p>	<p>Compte tenu du fait que la plupart des méningiomes sont bénins et hormis une histologie de type grade II ou III de l'OMS pour lesquels il y aurait a priori une contre-indication à l'utilisation de Tysabri®, le groupe des experts considère qu'il n'y a pas de donnée scientifique contre-indiquant Tysabri® en cas d'antécédents de méningiome de type histologique de grade I (1;2).</p>	<p>1- Batay f. "Growth dynamics of meningiomas in patients with multiple sclerosis treated with interferon: Report of two cases." (Commentary Acta neurochirurgica , 2002, vol. 144, no4, pp. 365-368)</p> <p>2 - Drevelegas a.et al. "Meningioma growth and interferon beta-1b treated multiple sclerosis: coincidence or relationship?" (Neuroradiology,2005, vol. 47, no7, pp. 516-519)</p>
<p>Cancer du sein bilatéral</p> <p>(Maladie associée)</p>	<p>Peut-on prescrire Tysabri® chez une patiente atteinte d'une SEP RR très active et opérée il y a 4 ans d'un cancer du sein bilatéral (familial) à type de carcinome infiltrant canalaire peu différencié sans métastase ?</p>	<p>Cette patiente atteinte d'une SEP active avec 3 poussées sous IFN depuis 18 mois présente les critères d'indication du Tysabri. Cependant : Tysabri® est contre-indiqué en cas de cancer en évolution. La patiente est toujours sous tamoxifène et le traitement recommandé est de 5 ans. Peut-on considérer que le cancer est en rémission complète ?</p>	<p>1 - Grulich AE et al. Incidence of cancers in people with HIV/AIDS compared with immunosuppressed transplant recipients: A meta-analysis. Lancet 2007 Jul 7; 370:59-67.</p>

<p>N° 7</p>	<p>L'intervention a été suivie d'une chimiothérapie par Taxotère® (docétaxel), puis d'une radiothérapie. La patiente est sous tamoxifène depuis 3,5 ans et est considérée actuellement en rémission complète.</p>	<p>Le tamoxifène favorise le cancer de l'endomètre, mais il s'agit d'un cancer qui n'est pas associé à un oncogène infectieux. Le risque d'interaction entre Tysabri® et tamoxifène n'est actuellement pas connu.</p> <p>A ce jour, il n'y a pas de données publiées sur Tysabri® et antécédents de cancer du sein, ni de données de pharmacovigilance de Tysabri® laissant suspecter un risque vis-à-vis d'un cancer en rémission complète. Les recommandations pour les cancers en évolution sont déduites du risque observé chez les patients immunodéprimés même si on ne peut pas assimiler les patients sous Tysabri® aux patients immunodéprimés tels que les patients transplantés ou VIH +, et en l'absence d'information spécifique, il est licite de se baser sur les données les concernant ou du moins de s'en inspirer.</p> <p>Une méta-analyse publiée en 2007 concernant l'incidence des cancers dans 2 groupes de patients immunodéprimés : transplantés et VIH +, conclut à une augmentation des cancers liés aux agents infectieux oncogènes (Epstein-Barr virus, human herpes virus 8, hepatitis B and C virus, human papillomavirus, and Helicobacter pylori) mais il n'y a pas d'indice pour suspecter un effet sur l'incidence des cancers dits épithéliaux "du sein et de la prostate" dans ces 2 groupes de patients immunodéprimés (1).</p> <p>Il y a un terrain familial de cancer du sein. Or les prédispositions familiales du cancer du sein connues et identifiables sont les mutations des gènes BRCA1 ou BRCA2. Selon quelques publications, les mutations de ces gènes pourraient avoir aussi une influence sur le pronostic et sur l'incidence d'autres cancers tels le cancer de l'ovaire, du pancréas et le mélanome, voire tous les cancers. Les protéines codées par ces gènes ont des fonctions complexes qui pourraient interférer dans le développement tumoral (2). Cependant, ces données ne sont pas encore bien établies, en l'absence d'études répétées et/ou de grande envergure.</p> <p>Dans ce contexte, le groupe national référent ne peut conclure car la décision nécessite une évaluation du rapport bénéfice risque établie entre le neurologue et l'oncologue et une information-discussion avec la patiente.</p>	<p>2 - Risch HA, McLaughlin JR, Cole DEC, Rosen B, Bradley L, et al. (2006) Population BRCA1 and BRCA2 mutation frequencies and cancer penetrances: a kin-cohort study in Ontario, Canada. J Natl Cancer Inst 98: 1694–1706.</p>
<p>Grippe H1N1 N° 8</p>	<p>Tysabri® peut favoriser certaines réactions virales comme varicelle et zona, et favorise d'autres infections virales comme la LEMP.</p>	<p>Les patients sous Tysabri® font partie de « la liste des populations à risque de complications lors d'infections par des virus grippaux » telle que définie dans les documents diffusés par le Ministère de la Santé.</p>	<p>L'ensemble des recommandations et informations disponibles sur la grippe A/H1N1 sont regroupées et mises à jour</p>

	<p>Peut-il favoriser la grippe A chez les patients traités? Quelles mesures préconisez-vous : plasmaphérèse? isolement ? Quand reprend- t'on le traitement? Quelles sont les mesures préventives?</p>	<p>Selon les recommandations « grippe A/H1N1 » dont la dernière mise à jour publiée sur le site Internet du Ministère, [http://www.sante-sports.gouv.fr/grippe], la prescription d'un antiviral (oseltamivir per os ou zanamivir par inhalation) doit être envisagée systématiquement pour les patient(e)s sous Tysabri® dans 2 situations :</p> <ul style="list-style-type: none"> - en curatif d'une infection grippale (syndrome grippal caractérisé c'est-à-dire un syndrome respiratoire aigu brutal associant une fièvre supérieure ou égale à 39°C et des signes respiratoires (toux ou dyspnée)), dès le diagnostic suspecté au domicile du patient ou en consultation, dans la mesure où l'apparition des premiers signes datent de moins de 48 heures et en l'absence de signes de gravité clinique. <p>A noter que si l'examen médical révélait un signe de gravité, le patient devrait être alors immédiatement adressé à une consultation hospitalière spécifique « grippe », après régulation par le Samu-Centre 15 ; un prélèvement naso-pharyngé serait alors réalisé avant mise sous traitement antiviral ; l'hospitalisation serait réalisée en isolement et signalée à l'Institut de veille sanitaire (INVS) et c'est dans ces circonstances de gravité que d'autres mesures thérapeutiques tels les échanges plasmatiques pourraient être éventuellement envisagées.</p> <ul style="list-style-type: none"> - en prophylaxie dès lors que le patient a eu des contacts étroits* avec une personne suspecte d'être atteinte de la grippe et si le dernier contact date de moins de 48 heures. <p>* Les contacts étroits [particulièrement exposés aux contaminations par gouttelettes] sont définis comme :</p> <ul style="list-style-type: none"> . personnes partageant le même lieu de vie que le cas index : famille, même chambre d'hôpital ou d'internat... ; . contact direct, en face à face, à moins d'1 mètre du cas index au moment d'une toux, d'un éternuement ou lors d'une discussion : flirt, amis intimes, voisins de classe ou de bureau, voisins du cas index dans un avion ou un train. Le respect des mesures barrière (isolement, lavage des mains et port d'un masque chirurgical pour le cas index) doit être rappelé. 	<p>au fur et à mesure sur le site de l'Afssaps : http://www.afssaps.fr/Dossiers-thematiques/Pandemie-grippale/Grippe-A-H1N1/(offset)/0 http://www.afssaps.fr/Dossiers-thematiques/Pandemie-grippale/Antiviraux-et-vaccins/(offset)/1 Des recommandations pour le public sont aussi consultables sur le site du Ministère de la Santé : http://www.sante-jeunesse-sports.gouv.fr/.</p>
<p>IDR + N° 9</p>	<p>Peut-on prescrire Tysabri® chez une patiente avec SEP RR sévère, originaire d'un pays d'endémie tuberculeuse, dont l'IDR à la tuberculine > 10 mm plus de 10 ans après le dernier BCG ?</p>	<p>Après avoir éliminé une tuberculose active (pulmonaire et extra-pulmonaire), ce qui semble être le cas devant la radiographie pulmonaire normale et l'absence de signes cliniques évocateurs, et avant toute initiation du Tysabri®, il est recommandé d'instaurer une chimioprophylaxie anti-tuberculeuse par rifampicine (Rifadine®) : 10 mg/kg/j en une seule prise + isoniazide (Rimifon®) : 4 mg/kg/j, pendant 3 mois, ou rifampicine + isoniazide (Rifinah®) : 2 comprimés /jour en une seule prise, pendant 3 mois.</p>	

		<p>Cette prévention doit être mise en route au moins 3 semaines avant la première injection de Tysabri®</p> <p>SUIVI : Chimiothérapie anti-tuberculeuse débutée 3 semaines avant début de Tysabri®. Depuis 16 mois de traitement, Tysabri® est bien toléré.</p>	
<p>IDR + N° 10</p>	<p>Peut-on prescrire Tysabri® chez une patiente atteinte d'une SEP RR sévère ayant eu une revaccination BCG 4 ans auparavant en raison d'une IDR négative et qui présente aujourd'hui les critères d'indication de Tysabri® avec une IDR à 17 mm ?</p>	<p>Avant toute initiation de Tysabri® et après avoir éliminé une tuberculose active, devant une IDR à 17 mm, il est recommandé d'instaurer une chimioprophylaxie antituberculeuse telle que recommandée dans la mise au point : [http://www.afssaps.fr/content/download/6205/60160/version/4/file/mise_au_point_tysabri.pdf]. Cette prévention doit être mise en route au moins 3 semaines avant la première injection de Tysabri®. Par ailleurs, il est proposé de faire aussi un test de détection de la production d'IFN gamma pour le diagnostic des infections tuberculeuses tel le QuantiFERON®, sachant que dans l'état actuel des connaissances, un test négatif serait plutôt en faveur de l'absence de contamination par le BK mais ne permettrait pas de surseoir à la conduite à tenir proposée ci-dessus y compris la chimioprophylaxie dans la mesure où l'IDR est à 17 mm. La positivité de l'IDR est parfois importante (diamètre d'induration ≥ 10 mm) durant les premières années qui suivent la vaccination par le BCG. Ainsi l'IDR est considérée comme peu voire non contributive pour le diagnostic de tuberculose-infection latente dans les 10 ans qui suivent la vaccination. Le QuantiFERON® aide au diagnostic car il permet de distinguer la tuberculose latente (test positif) de la réaction post-vaccination où le test est négatif selon la méta-analyse (1). Cependant, en cas de traitement antérieur par immunosuppresseur ou interféron, une négativité du test ne peut exclure une tuberculose (études cliniques dans ce groupe de patients rares et non incluses dans la méta-analyse).</p> <p>SUIVI : le QuantiFERON® a été fait mais le résultat ne nous a pas été transmis. Une chimiothérapie antituberculeuse a été débutée 3 semaines avant le début de Tysabri®. Tysabri® a été bien toléré au début mais après 3 mois de traitement, la survenue d'un rash a conduit à l'arrêt du Tysabri®.</p>	<p>1 - Pal M. et al, Systematic Review : T-Cell-based Assays for the diagnosis of latent tuberculosis infection : an update, Ann Intern Med. 2008 ; 149 : 177-184)</p>

<p>IDR et QuantiFERON®</p> <p>N° 11</p>	<p>Peut-on initier Tysabri® chez une patiente asymptomatique avec radiographie pulmonaire normale dont le bilan préthérapeutique a mis en évidence une IDR + et un quantiféron également positif à 0.79 (N < 0.35) ?</p> <p>Cette patiente a été traitée 3 mois par Rifinah® mais après ce traitement, le QuantiFERON® est à 0.40.</p>	<p>Selon les recommandations du groupe de travail de l'HAS en 2006 (1), les indications des tests de détection de la production d'interféron gamma pour le diagnostic des infections tuberculeuses, dont le QuantiFERON® ou le T-SPOT.TB®, sont les suivantes :</p> <ul style="list-style-type: none"> - diagnostic de la tuberculose-infection latente en remplacement de l'IDR notamment lorsque les sujets ont été vaccinés par le BCG (enquête dans l'entourage d'un cas chez les plus de 15 ans, lors de l'embauche de professionnels à risque de contact tuberculeux de santé, avant un traitement par anti-TNF dans les mêmes conditions que les recommandations de l'Afssaps), - ou aide au diagnostic des formes extra pulmonaires de la tuberculose-maladie souvent difficiles à étiqueter. <p>Par contre, le suivi de l'efficacité d'un traitement antituberculeux, n'a pas été inclus dans les indications de ces tests, du fait de l'absence d'études en démontrant l'intérêt.</p> <p>Récemment, plusieurs articles ont été publiés sur l'évolution de ces tests de détection de la production d'interféron gamma, après traitement d'une tuberculose maladie ou d'une tuberculose latente</p> <p>Les quelques données publiées semblent montrer que le suivi de ces tests pourrait être intéressant pour évaluer l'efficacité du traitement d'une tuberculose maladie, car leur décroissance vers la négativité qui semble rapide et fréquente, signerait la guérison de l'infection tuberculeuse sous traitement (2,3).</p> <p>Par contre, les quelques données publiées sur l'évolution de ces tests après traitement d'une tuberculose latente, ne conduit pas a priori à proposer un tel suivi (4,5). En effet dans une publication, après 9 mois de traitement par isoniazide, le QuantiFERON-TB Gold était toujours positif chez tous les professionnels de santé traités et dans l'autres publication, 21 des 28 des patients testés et traités par isoniazide pendant 6 mois, avaient une réponse interféron diminuée mais toujours positive à la fin du traitement et aussi 18 mois plus tard.</p> <p>Ces résultats n'ont pas à ce jour d'explication claire.</p> <p>Dans l'état actuel des connaissances, le résultat du QuantiFERON® votre patiente réalisé après les 3 mois de RIFINAH® ne peut pas être interprété mais n'a pas de valeur a priori péjorative.</p> <p>Si le traitement antituberculeux a été bien suivi et que les autres conditions notamment l'indication et les résultats du bilan biologique immunologique, sont compatibles avec l'instauration de Tysabri®, le résultat du QuantiFERON® post-traitement ne remet pas en cause la décision du traitement par Tysabri®.</p>	<p>1 - Recommandations HAS : Test de détection de la production d'interféron gamma pour le diagnostic des infections tuberculeuses : décembre 2006</p> <p>2 - Sauzullo I et al. In vivo and in vitro effects of antituberculosis treatment on mycobacterial Interferon-gamma T cell response. PLoS One. 2009;4(4):e5187.</p> <p>3 - Guyona C et al. Poster M-06 aux 10èmes Journées Nationales d'Infectiologie. Suivi du traitement de la tuberculose par le test QuantiFERON-TB Gold in tube. Médecine et Maladies Infectieuses 2009 ;39, Sup 1 juin:S59</p> <p>4 - Pollock NR et al. Evaluation of the effects of treatment of latent tuberculosis infection on QuantiFERON-TB gold assay results. Infect Control Hosp Epidemiol 2009;30:392-5</p> <p>5 - Higuchi K et al. Interferon-gamma responses after isoniazid chemotherapy for latent tuberculosis. Respirology 2008; 13(3):468-72</p>
--	---	--	--

<p>Lymphopénie</p> <p>N° 12</p>	<p>Peut-on prescrire Tysabri® chez une patiente atteinte d'une SEP RR sévère d'évolution rapide sous IFN et ayant des CD4 à 384 lors du bilan pré-Tysabri® ?</p>	<p>Devant le handicap clinique de la patiente en progression rapide, l'indication du Tysabri® semble pouvoir être retenue en l'absence d'antécédents d'infections opportunistes ou autres anomalies du bilan, la patiente ayant été informée du risque d'aggravation de son état immunitaire et de la nécessité de consulter en cas de fièvre ou de toute autre anomalie. La réalisation d'une sérologie toxoplasmique et du CMV de référence, avant initiation du Tysabri® est conseillée. Il est recommandé une surveillance clinique et biologique régulière et une conduite à tenir fonction de la fonction de la numération des CD4 a été proposée (voir MAP 2008).</p> <p>SUIVI : sous Tysabri® depuis 19 mois bien toléré. Normalisation des CD4 à 2,5 mois de traitement.</p>	
<p>Lymphopénie</p> <p>N° 13</p>	<p>Peut-on prescrire Tysabri® chez une patiente atteinte d'une SEP RR sévère d'évolution rapide sous Copaxone® et dont le bilan montre une lymphopénie à 879 avec CD4 à 257 et CD8 bas à 146 ?</p>	<p>La patiente lymphopénique avec des CD4 entre 200 et 300 et des CD8 très abaissés à 146, présente un risque majeur d'infections opportunistes notamment d'infections virales. De ce fait, l'initiation du Tysabri® n'est pas conseillée. Il est recommandé de refaire un bilan immunologique dans 3 mois et de réévaluer alors la balance bénéfice-risque de cette patiente avec des référents immunologistes et infectiologues locaux avant d'initier le Tysabri®.</p> <p>SUIVI : un nouveau bilan a été réalisé 6 mois après : lymphocytes CD4 et CD8 normalisés.</p> <p>Tysabri® a été instauré et le patient est sous Tysabri® depuis 7 mois. La tolérance est bonne et maintien d'une numération des populations lymphocytaires normale sous traitement.</p>	
<p>IgG abaissé</p> <p>N° 14</p>	<p>Peut-on prescrire Tysabri® chez une patiente atteinte d'une SEP RR sévère d'évolution rapide sous interféron et dont le bilan montre une hypogammaglobulinémie (IgG : IgG à 7.40 g/l puis 5.70 g/l 1 mois après) ?</p> <p>L'ensemble du bilan biologique avant traitement est normal notamment le compte de CD4 (56,2% soit 798)</p>	<p>Cette patiente porteuse de SEP présente une diminution du taux d'immunoglobulines G (sur deux prélèvements septembre et octobre 2007)?</p> <p>Il est recommandé de redoser les Ig G avant toute initiation de Tysabri®.</p> <p>Si l'hypogammaglobulinémie se confirme, il est conseillé de se rapprocher d'experts immunologistes cliniciens locaux référents ou d'un centre de compétence en déficits immunitaires afin de réaliser un bilan d'hypogammaglobulinémie pour en rechercher l'étiologie, exclure certaines pathologies et traiter si besoin (lymphome, effet secondaire de la mitoxantrone, etc ...).</p> <p>En effet, une approche pluridisciplinaire pour ce type de patients immunodéprimés est nécessaire pour assurer la meilleure gestion du</p>	

		<p>suivi des anomalies.</p> <p>En cas d'instauration du Tysabri®, il est recommandé :</p> <ul style="list-style-type: none"> - une surveillance stricte des paramètres biologiques tous les 3 mois compte tenu du risque d'infections bactériennes chez cette patiente qui présentait un taux d'IgG < 6g/l, - une surveillance clinique renforcée au plan infectieux, - de réévaluer le bénéfice-risque individuel si le taux d'IgG diminue encore en cours de traitement ou si surviennent des infections bactériennes. 	
<p>IgG abaissé</p> <p>N° 14 (suite)</p>	<p>L'hypogammaglobulinémie modérée est confirmée à 5.1g en septembre 2008 (congénitale ou réactionnelle à la mitoxantrone à priori). Y-a-t-il intérêt de faire précéder les perfusions de Tysabri® d'injection d'immunoglobuline type Tégéline®?</p>	<p>Les données complémentaires transmises confirment l'hypogammaglobulinémie modérée et excluent la possibilité d'une hémopathie lymphoïde.</p> <p>Il est conseillé, avant l'instauration d'un traitement par Tysabri®, d'exclure aussi un déficit immunitaire commun variable (DICV), pouvant être associé à des anomalies fonctionnelles des cellules T et à la survenue d'une LEMP.</p>	
<p>IgM abaissé</p> <p>N° 15</p>	<p>Peut-on prescrire Tysabri® chez une patiente présentant les critères d'indication de Tysabri® (clinique + IRM) et un bilan biologique avec une hyperlymphocytose modérée, hyper IgA et un taux d'IgM bas à 0,49g/l ?</p>	<p>Il était recommandé dans un premier temps de compléter le bilan biologique (dosage des lymphocytes B, ratio kappa/lambda au niveau de l'expression des chaînes légères des immunoglobulines sur les lymphocytes B circulants (pour vérifier leur polyclonalité), immunofixation des immunoglobulines pour vérifier la polyclonalité des IgA (hyper IgA à 5 g/l) (plus sensible que l'électrophorèse des protéines) et sérologie VIH. Le bilan biologique fait un mois après s'étant normalisé (lymphocytes, rapport CD4/CD8, IgA), il est possible d'initier le Tysabri® en surveillant les paramètres biologiques (notamment les IgA).</p> <p>SUIVI : Tysabri® a été instauré et il a été bien toléré puis arrêté 9 mois après pour désir de grossesse. Grossesse en cours.</p>	
<p>Reprise de Tysabri® après une grossesse</p> <p>N° 16</p>	<p>Patiente qui avait les critères d'initiation du Tysabri® avant sa grossesse mais non instauré du fait de la grossesse.</p> <p>Peut-on considérer qu'on rentre dans les critères d'indication du Tysabri® en post-partum, bien qu'on n'ait pas eu de poussée évidente pendant l'année 2008</p>	<p>Selon l'étude PRIMS, il a été observé une réduction de la fréquence des poussées au cours de la grossesse, notamment au cours du 3ème trimestre (T), puis une augmentation significative des poussées au cours du 1er T suivant l'accouchement, et dès le 2ème T, un retour à des valeurs similaires à celles observées avant l'accouchement.</p> <p>Un tiers des femmes suivies dans l'étude PRIMS ont présenté une poussée dans le 1er T du post-partum. Les facteurs significativement associés à la survenue de cette poussée, analysés en régression logistique, étaient le nombre de poussées dans l'année avant et au cours</p>	<p>PRIMS Clin Neurol. Neurosurgery, 2006. 108;266-70 : l'objectif principal de l'étude PRIMS (Pregnancy in Multiple Sclerosis) était de décrire l'évolution de la SEP au cours de la grossesse et dans les deux premières années suivant l'accouchement.</p>

	<p>(correspondant bien sûr à sa grossesse, donc à une période d'accalmie habituelle). Faut-il attendre une poussée pour prendre cette décision ? Peut-on dans l'immédiat réintroduire soit un interféron soit la Copaxone® ?</p>	<p>de la grossesse. L'IRM de la patiente présente des prises de contraste et il n'y a aucune raison de penser que l'évolution de la SEP de votre patiente va être maintenant différente de ce qu'elle était avant la grossesse" et que l'interféron va soudain avoir une efficacité supérieure d'autant plus que le post-partum est une période à fort risque de poussée. Le seul élément non discuté est la possibilité d'interférence avec des AC anti-interféron mais cela ne peut empêcher l'initiation du Tysabri®.</p> <p>Il est recommandé :</p> <ul style="list-style-type: none"> - d'inclure le dosage d'immunoglobulines dans le bilan pré-thérapeutique. Si ce dosage est normal, l'initiation du Tysabri® sera possible ; - suivre la numération des lymphocytes totaux et le rapport CD4/CD8 tous les 2 mois initialement en raison du taux légèrement inférieur aux normales des CD8. 	
<p>Reprise après une grossesse N° 17</p>	<p>Patiente avec SEP RR sévère pour laquelle Tysabri® avait été instauré du fait de l'inefficacité de l'IFN sur la SEP RR sévère, 14 mois avant la décision de grossesse et arrêté à l'annonce de celle-ci. Elle n'a pas eu de poussée ni dans l'année précédant sa grossesse alors qu'elle était sous Tysabri®, ni pendant sa grossesse. Que faire en post-partum ?</p>	<p>Le risque de poussées en post-partum est possible, mais difficile à prévoir. Cependant, Il n'y a pas de raison de penser que l'évolution de la SEP de votre patiente va être maintenant différente de ce qu'elle était avant l'institution de Tysabri®, ce d'autant que la période post-partum est à fort risque de poussées. Par ailleurs, votre patiente n'est plus «naïve» quant à Tysabri® et on ne peut exclure qu'elle n'ait pas d'anticorps (AC) anti-natalizumab et/ou la survenue d'une réaction de type hypersensibilité lors de la reprise de Tysabri®. Il est donc utile avant de reprendre Tysabri®, de faire la recherche d'AC anti-natalizumab.</p> <ul style="list-style-type: none"> . soit le dosage des AC anti-natalizumab est négatif et Tysabri® peut être réintroduit avec cependant une vigilance accrue puisqu'il s'agit d'une réintroduction. . soit le dosage est positif, auquel cas le groupe recommande de refaire un dosage 6 - 8 semaines plus tard pour confirmer cette positivité et ne pas priver votre patiente d'un traitement potentiellement utile dans l'hypothèse (théoriquement peu vraisemblable) d'un dosage qui se négativerait en l'absence de traitement. Si la positivité se confirme, il est fortement déconseillé de réadministrer Tysabri® du fait du risque élevé de survenue d'une réaction d'hypersensibilité lors de la reprise du produit (1ère mais surtout 2ème injection) et d'une inefficacité du traitement. En effet, l'effet biologique et thérapeutique du natalizumab est neutralisé par les anticorps. 	<p><u>Etude STRATA</u> : étude clinique réalisée chez 1076 patients souffrant de sclérose en plaques, ayant une recherche d'AC anti-natalizumab négative qui ont été réexposés à Tysabri® après une période d'arrêt. Selon les résultats de cette étude, en cas de reprise de Tysabri® et d'anticorps anti-natalizumab négatifs, les patients qui sont le plus à risque de présenter des réactions allergiques lors de la reprise du traitement sont ceux qui ont reçu le natalizumab pendant une période initiale courte (1 ou 2 perfusions) suivie d'une période prolongée (3 mois ou plus) sans traitement.</p>

GLOSSAIRE

BCG	vaccin de Calmette Guérin
BK	bacille de Koch
CD4	lymphocytes T CD4
CD8	lymphocytes T CD8
CMV	cytomégalovirus
IDR	intradermoréaction
Ig	immunoglobuline
IFN	interféron
LEMP	leucoencéphalopathie multifocale progressive
RR	récurrente rémittente
SEP	sclérose en plaques
VIH	virus de l'immunodéficience humaine