


## TYSABRI®, UNE THÉRAPEUTIQUE NOUVELLE POUR LES FORMES TRÈS ACTIVES DE SCLÉROSE EN PLAQUES

Pr Gilles EDAN, CHU de Rennes



Le Natalizumab (Tysabri®) est un anticorps monoclonal humanisé qui se fixe sur une classe de protéines membranaires appelées intégrines, fortement exprimée à la surface des lymphocytes T activés et leucocytes et appartenant au cadre des molécules d'adhésion cellulaire. Le Natalizumab, en bloquant l'interaction entre les molécules d'adhésion cellulaire, inhibe la migration des cellules T et autres globules blancs à travers la barrière hémato-encéphalique vers les sites d'inflammation. En d'autres termes, cet anticorps empêche l'entrée des lymphocytes à l'intérieur du système nerveux et réduit ainsi la survenue de lésions inflammatoires focales au sein de la substance blanche (voir schéma). Le Tysabri® s'administre en perfusion IV, 300 mg toutes les 4 semaines.

Cette molécule originale, dont la découverte résulte des recherches sur les relations entre système immunitaire et système nerveux central, est un immunosuppresseur spécifique puissant qui est plus efficace que les traditionnels immunomodulateurs (interféron bêta et Copaxone) mais aussi expose à une toxicité plus marquée que les immunomodulateurs, amenant à devoir bien évaluer avant son utilisation chez un patient donné le rapport risque/bénéfice. C'est ce rapport qui a conduit les autorités de santé à restreindre, dans un

premier temps, son utilisation aux formes très actives de SEP.

Ce sont ces deux aspects de la décision thérapeutique que nous allons préciser.

### Le Tysabri® dans les formes très actives de l'essai AFFIRM

À partir des résultats des patients inclus dans l'étude AFFIRM (tous les patients ont une forme rémittente).

Pendant 2 ans, 589 ont reçu Tysabri® et 285 un placebo), une analyse rétrospective a été réalisée dans le sous-groupe des patients présentant une SEP rémittente d'évolution rapide (patients ayant présenté dans l'année avant l'inclusion au moins 2 poussées et présentant, lors de l'inclusion, une ou plusieurs

lésion(s) rehaussée(s) par le Gadolinium).

209 patients répondaient aux critères de ce sous-groupe (148 patients traités versus, 61 patients recevant le placebo, soit environ 20% de l'ensemble des patients inclus dans l'étude AFFIRM).

Bien que les résultats doivent donc être interprétés avec précaution puisqu'ils sont issus de l'analyse rétrospective d'un sous-groupe, ils apportent néanmoins des arguments en faveur de l'efficacité du Tysabri® dans cette sous-population de patients

sur une période de deux ans, observant (tableau 1) :

- Une réduction de 80% du taux annualisé des poussées et du taux de poussées traitées par corticoïdes.

- Une augmentation du pourcentage de patients libres de poussées (68% dans le groupe Tysabri® versus, 23% dans le groupe placebo).

- Une réduction de 53% du nombre de patients progressant d'un point d'EDSS (échelle de handicap cotée de 1 à 10) .

**Tableau 1**

Critères principaux d'évaluation de l'efficacité dans l'étude AFFIRM chez les patients présentant à l'inclusion  $\geq 2$  poussées dans l'année précédente et  $\geq 1$  lésion rehaussée après injection de Gadolinium

	TYSABRI (n=148)	Placebo (n=61)	valeur de p	
Critères d'évaluation du handicap (critère principal à 2 ans)				% de réduction par rapport au placebo
Progression continue du handicap (augmentation confirmée du score EDSS maintenue pendant 12 semaines)		Risque relatif 0,47 (IC 95 % 0,24, 0,93)	p= 0,029	53 %
		Risque relatif 0,36 (IC 95 % 0,17, 0,76)	p= 0,008	64 %
Critères d'évaluation des poussées (critère principal à 1 an)				% de réduction par rapport au placebo
Taux annualisé de poussées	0,282	1,455	p< 0,001	81 %
Pourcentage de patients sans poussées	68 %	23 %	p< 0,001	-
Taux annualisé de poussées ayant nécessité une corticothérapie	0,154	0,765	p< 0,001	80 %
Pourcentage de patients ayant nécessité une corticothérapie pour traiter la récurrence	20 %	59 %		66 %
Taux annualisé d'hospitalisations liées à la SEP	0,015	0,137	p< 0,001	89 %
Critères d'évaluation IRM (critère secondaire)				% de réduction par rapport au placebo
Variation médiane du volume des lésions hyper-intenses en T2 (en %)	-16,6 %	+10,8 %	p< 0,001	-
Nombre moyen de lésions hyper-intenses en T2 d'apparition ou d'aggravation récente	4,2	19,1	p< 0,001	78 %
Nombre moyen de lésions hypo-intenses en T1	2,2	7,0	p< 0,001	69 %
Nombre moyen de lésions rehaussées par le Gadolinium	0,5	3,2	p< 0,001	84 %

En résumé, l'efficacité apparaît double de celle des immunomodulateurs dans cette population de patients ayant une forme rémittente très active de SEP.

Une réduction de 84% du nombre de lésions rehaussées par le gadolinium sur l'IRM.

## Les risques du Tysabri® dans la SEP

Une complication grave et inattendue, la leucoencéphalite multifocale progressive (LEMP), a conduit dans un premier temps à suspendre la prescription du Tysabri® aux USA en 2005 peu de temps après sa mise sur le marché. L'analyse approfondie de ce risque a en 2006 conduit à le remettre à disposition, mais de le restreindre aux formes très actives de SEP.

La leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP) est une maladie subaiguë et évolutive, touchant le système nerveux central (SNC). La maladie touche la substance blanche sous-corticale. Elle est due à la réactivation du virus JC, un polyomavirus humain. La réplication du virus JC dans le cerveau provoque une infection lytique des oligodendrocytes aboutissant à la destruction massive de la myéline. Des lésions microscopiques apparaissent alors dans la substance blanche sous-corticale, puis grossissent et peuvent fusionner, pour donner des images caractéristiques à l'IRM. D'autres types cellulaires comme les astrocytes semblent aussi susceptibles d'être infectés par le virus JC de façon plus ou moins productive.

Lors des études cliniques réalisées avant la commercialisation de Tysabri®, trois cas confirmés de leucoencéphalite multifocale progressive (LEMP) sont survenus : deux chez des patients souffrant de SEP et un chez un patient atteint de maladie de Crohn (maladie intestinale chronique inflammatoire). Les deux patients SEP ont reçu le Natalizumab pendant plus de 2 ans en association à l'interféron bêta. Deux de ces cas ont été fatals,

le patient ayant une maladie de Crohn et un des deux patients SEP (le second est stabilisé 2 ans après l'épisode infectieux, mais avec de lourds handicaps moteurs et cognitifs dus à la LEMP). Ces trois patients avaient présenté en début d'évolution de légères modifications cliniques qui avaient été remarquées par les patients eux-mêmes, leurs familles et les personnels soignants. L'évolution clinique de la LEMP s'est faite sur quelques semaines. L'estimation de l'incidence de la LEMP, à partir de 3000 patients ayant reçu au moins 1 dose de Natalizumab, est de 1/1 000. Si l'on considère uniquement les patients ayant été traités 24 mois, ce risque est d'environ 1/600.

Les évaluations ont également démontré qu'il n'existe aucun test biologique permettant de prévoir l'apparition d'une LEMP ; la vigilance clinique semble actuellement le moyen de surveillance le plus approprié. La comparaison avec des clichés d'IRM cérébrale avant traitement est utile pour différencier la SEP et la LEMP en cas d'aggravation neurologique. Aucune donnée scientifique ne permet de connaître le risque de LEMP au-delà de 24 mois de prescription continue. C'est la raison pour laquelle sa prescription est encadrée par un plan rigoureux d'évaluation des risques qui permettra de mesurer plus précisément le risque en fonction de sa durée de prescription. La LEMP n'a pas de traitement spécifique. L'espoir est qu'une détection précoce conduisant à l'arrêt du Tysabri® pourrait permettre d'en stopper l'évolution inéluctable. C'est le sens des programmes éducatifs pour les patients et les professionnels de santé qui vont se mettre en place au cours de l'année 2007. Au cours des études cliniques contrôlées réalisées sur 2 ans chez des patients atteints de SEP, des réactions d'hypersensibilité sont survenues chez 4 % des patients.

Des réactions anaphylactiques (réaction allergique extrême qui peut aller jusqu'à provoquer un arrêt cardiaque) / anaphylactoides (réponse violente lors d'un premier contact avec un produit allergisant) sont apparues chez moins de 1 % des patients sous Tysabri®. Tous les patients ont récupéré sans séquelles. Les réactions d'hypersensibilité sont survenues généralement pendant la perfusion ou dans l'heure après la fin de la perfusion.

Le risque d'hypersensibilité est plus élevé avec les premières perfusions mais doit être envisagé à chaque perfusion.

Des anticorps anti-Natalizumab ont été décelés chez 10% des patients au cours des études contrôlées réalisées sur 2 ans chez des patients atteints de SEP. Parmi ces patients, 6% ont présenté des anticorps persistants (un test positif, et un second test positif au moins 6 semaines après) ; la présence des anticorps persistants a été associée à une diminution de l'efficacité de Tysabri® et à une augmentation de la fréquence des réactions d'hypersensibilité. Les autres réactions liées à la perfusion et associées à la présence d'anticorps persistants ont comporté : frissons, nausées, vomissements et bouffées vasomotrices.

**Tableau 2**  
**Évaluation des risques principaux du Tysabri® (à partir des 3000 patients des études cliniques sur une durée maximum de 2 ans)**

LEMP	- Incidence globale	0,1 %
	- Incidence/ traités 2 ans	0,2 %
Hypersensibilité	Réactions mineures	4%
	Réactions anaphylactiques	1%
Décès	- Incidence/traités 2 ans	0,1%

## Stratégies thérapeutiques des formes très actives de SEP

Après les immunomodulateurs dans les années 90, deux autres produits peuvent être proposés en France mais restreints aux formes très actives de SEP : la Mitoxantrone (ELSEP - autorisation de mise sur le marché en France obtenue en 2003) et tout récemment le Tysabri® (autorisation de mise sur le marché obtenue en France en 2007). Ces deux produits imposent d'examiner avec les patients avant leur utilisation le rapport bénéfice/risque.

Le bénéfice apparaît clair dans la comparaison de leur impact clinique avec les immunomodulateurs. Globalement leur efficacité clinique en est double. Ils retardent aussi plus efficacement l'apparition et le développement d'un handicap.

Certains risques apparaissent redoutables (leucémie aigüe pour la Mitoxantrone (1/400), LEMP pour le Tysabri® (1/600 après 2 ans d'utilisation). Bien que rares, ils amènent à réserver leur emploi à ceux de nos patients qui

semblent les plus menacés par le processus inflammatoire focal. Il n'est cependant pas certain qu'il faille attendre un handicap installé avant de songer à leur emploi. Le choix est difficile et il n'y a pas de consensus aujourd'hui définitivement établi pour leur utilisation. Les recommandations actuelles sont cependant d'envisager ces produits puissants en deuxième ligne après les immunomodulateurs, en réservant :

**la Mitoxantrone** aux formes malignes et aux formes agressives de SEP définies par la survenue de 2 poussées dans les 12 mois, laissant des séquelles et avec la présence sur l'IRM récente de lésions actives.

**le Tysabri®** à des formes très actives, définies par la survenue d'au moins deux poussées documentées dans les 12 mois précédents et sur l'IRM également la preuve de lésions actives.

La durée de ces traitements est pour l'instant limitée. Le risque cardiaque directement lié à la dose cumulative réduit la durée de prescription de la Mitoxantrone à 6 cures et il n'apparaît pas rai-

sonnable d'envisager des durées de traitement supérieures à 2 ans pour le Tysabri® en l'absence de données sur les risques à plus long terme de ce produit. D'autres produits sont aujourd'hui en cours d'étude et sont également prometteurs, qu'il s'agisse du Campath ou du FTY701. Leur place dans la stratégie thérapeutique découlera également d'une connaissance approfondie du rapport risques/bénéfices. Tous ces produits conduiront le neurologue à rejoindre les thérapeutes d'autres disciplines qui se sont organisés à la gestion du risque des traitements proposés.

C'est aussi souligner l'importance d'une éducation et d'une information efficace des patients.

Ces nouvelles prises en charge dans la SEP seront facilitées par la création en France depuis bientôt dix ans de réseaux SEP et de cliniques multidisciplinaires qui vont faciliter l'utilisation et la diffusion des connaissances de ces stratégies nouvelles auprès de l'ensemble des professionnels concernés par cette maladie.

