

Comment limitons-nous les risques du Tysabri ?

Article tiré de la revue Mensen – n°22 – avril 2013 – MS vereniging Nederland.

Traduction effectuée par Mme Ghislaine Gilot, affiliée

En octobre 2013, Saskia Splinter a plaidé dans la revue « Mensen » en faveur d'une interdiction du Tysabri (natalizumab). La raison : l'effet secondaire rare, qui est potentiellement mortel : la « leucoencéphalopathie multifocale progressive » (LEMP). L'appel lancé par Saskia a généré une inquiétude parmi certains patients. Quelle est la meilleure façon de limiter les risques du Tysabri ?

Toine de Graaf, journaliste freelance.

On ne peut pas dire que le téléphone était submergé d'appels au siège néerlandais de la firme Biogen Idec, après la parution de l'interview de Saskia Splinter dans la revue « Mensen » (n°5, 2012). « Mais il est vrai quand même que pas mal de personnes ont appelé », d'après le directeur médical, Hans van Loenen, de la firme produisant le Tysabri. « Nous avons surtout demandé à ces personnes de se référer à leur neurologue traitant. En outre, des neurologues et infirmiers spécialisés en SEP nous ont informés que de nombreuses réactions avaient été enregistrées au sein des centres spécialisés en SEP. Notamment de la part de patients qui éprouvaient un sentiment d'inquiétude quant à la question du risque de contracter la LEMP. Un certain nombre de centres spécialisés en SEP ont même organisé des réunions visant à donner une explication des faits et à dissiper toute cette inquiétude. »

Il était frappant de constater que tant les utilisateurs de Tysabri ayant un test JC positif que ceux ayant un test JC négatif se faisaient du souci. L'abréviation « JC » se réfère au virus « JC » qui cause la LEMP. Selon Hans Van Loenen, pour les personnes ayant un test négatif à la présence d'anticorps du virus JC, le risque de développer une LEMP est infime : 1 sur 14.000. Mais on peut devenir positif au test JC. Sur une base annuelle, c'est le cas de 3 à 10 % des utilisateurs du Tysabri, compte tenu des données de recherche utilisées. C'est la raison pour laquelle nous estimons important que les utilisateurs de Tysabri négatifs au test JC soient à nouveau testés tous les six mois. A cette fin, nous proposons mondialement que le test JC soit gratuitement mis à la disposition des personnes traitées. »

Doublement des cas

Le nombre de cas de LEMP aux Pays-Bas a quasiment doublé en 2012 par rapport à 2011. Biogen Idec tente dès lors d'accroître autant que possible la vigilance parmi les neurologues néerlandais. D'autant plus qu'un diagnostic précoce de LEMP peut contribuer à limiter les dommages. « Dans tous les pays, une directive de traitement au TYSABRI est d'application », explique Hans Van Loenen. « Nous offrons donc gratuitement le test JC. Mais aux Pays-Bas, nous allons encore plus loin. En collaboration avec l'« Amsterdamse VUmc » (centre médical de la Vrije Universiteit d'Amsterdam) nous avons créé un réseau complémentaire, accordant un rôle important à l'IRM. »

Si l'état de santé d'un utilisateur de Tysabri se dégrade subitement, ou en cas de doute quant à l'IRM effectuée, tout neurologue néerlandais peut faire appel au VUmc. « En cas d'aggravation, il est important d'aborder l'IRM-scan de façon critique. Un neuro-radiologue peut le faire lui-même. Et s'il souhaite être formé sur place, nous pouvons faciliter cette formation en tant que firme. Mais un usage de cette possibilité peut être élargi car l'IRM-scan peut être envoyé pour une « seconde

opinion » aux neuro-radiologues du VUmc. Nous stimulons les neurologues et leur conseillons d'en faire un usage maximum. En outre, les Pays-Bas fonctionnent à un petit échelon. Lorsqu'un neurologue doute quant à une image d'IRM, rien ne l'empêche de téléphoner au VUmc et de demander comment il envisage ce problème. Le VUmc peut nous imputer les frais de ce service. »

Selon le neurologue Joep Killestein du VUmc le service semble porter ses fruits. « Nous tenons à jour une banque de données de patients LEMP, coordonnée à partir du groupe de travail SEP de l'association néerlandaise de neurologie. Ceci, indépendamment de Biogen Idec. Les patients LEMP continuent d'être répertoriés encore actuellement. Mais le pronostic des personnes qui contractent la LEMP dans notre pays, semble en effet plus favorable lorsque l'infection est détectée précocement. Le diagnostic de la LEMP est établi en une fois et plus tard que ce que l'on aurait voulu. Mais la prise de conscience à ce propos s'accroît parmi les neurologues ».

Une nouvelle augmentation ?

Joep Killestein voit d'un mauvais œil l'augmentation du nombre de cas de LEMP mais y trouve néanmoins une explication. « Le produit a été commercialisé en 2006 aux Etats-Unis. Après que les premiers cas de LEMP ont été connus, il a été dans un premier temps retiré de la vente. Après sa réintroduction sur le marché, de plus en plus de patients ont entamé le traitement de Tysabri. A présent, notre pays compte environ 1000 utilisateurs du Tysabri parmi lesquels une part croissante est traitée depuis plus de deux ans par cette molécule. Et ce n'est qu'après la deuxième année que le risque de développer une LEMP augmente véritablement. »

Joep Killestein ne serait pas étonné de constater une nouvelle augmentation du nombre de patients ayant contracté la LEMP en 2013. « Ce risque existe. Mais cela dépend de la façon dont réagissent les patients et les neurologues au fait de savoir que les patients positifs à la LEMP ont un risque accru après deux ans d'utilisation. » Des données internationales de recherche qui ont été présentées lors du congrès ECTRIMS de 2012, révèlent que la majorité des utilisateurs de Tysabri poursuivent encore après deux ans le traitement tout en étant positifs au test JC. « Cela est lié à l'efficacité du produit et à l'amélioration de la qualité de vie chez les patients sous Tysabri. Une faible partie des patients ressentent même à terme une amélioration au niveau des plaintes ayant existé depuis des années. »

Joep Killestein poursuit : « Nous avons réitéré cette recherche auprès de notre propre population aux Pays-Bas. Ici également, il s'avère que la majorité poursuit le traitement, malgré les facteurs de risques. Mais un bouleversement est en cours qui pourrait être lié à la situation néerlandaise spécifique. Nous dénombrons ici, en effet, 12 cas de LEMP avérés et 4 fortes présomptions sur un total de 1000 - 1500 patients utilisant ou ayant utilisé le TYSABRI. Sur le plan international, il s'agit toujours de 2 à 4 cas de LEMP sur 1000 utilisateurs de TYSABRI. Il est possible que le risque de LEMP dans le monde soit sous-estimé, peut-être est-ce lié à l'interprétation des chiffres. Mais quoi qu'il en soit : nous devons compter sur la base des chiffres néerlandais. Il commence à être lentement plus évident qu'il s'agit d'autres chiffres que ceux avancés à la plupart des patients qui entament leur traitement. »

Risque de 1 à 25

Le neurologue d'Amsterdam estime qu'il est important de bien informer surtout les patients positifs au test JC après deux années de traitement. « Il faut, dans l'information, mentionner d'autres chiffres que ceux avancés précédemment. Pour les personnes de ce groupe, je mentionne actuellement un chiffre de 1 sur 25. Il s'agit pour les Pays-Bas du calcul le plus pessimiste du risque de LEMP après deux ans de TYSABRI et un test JC positif. Je leur explique également que si contre toute attente, ils devaient contracter la LEMP, le risque d'en décéder est d'environ 1 sur 5,

selon les chiffres mondiaux. Et que 9 personnes sur 10 qui survivent, conservent des séquelles, dont la moitié sont sévères. »

Poursuivre ou stopper ? Telle semble être la question clé après deux ans de TYSABRI et un test JC positif. « Il faut qu'il soit question d'un effet spectaculaire sur la maladie, si l'on veut décider mutuellement de poursuivre. La maladie très active doit être tout à fait stabilisée. De surcroît, le patient doit vouloir poursuivre par lui-même et être tout à fait conscient du risque. Et il faut également une absence d'alternative. Si l'on peut entamer le fingolimod (Gilenya), il faut sérieusement le proposer à ce groupe de patients. »

Un passage au fingolimod peut toutefois se dérouler de façon problématique. « C'est également un élément dont il faut tenir compte. Arrêter le TYSABRI n'est pas simple. Lorsque le produit a disparu du sang après plusieurs mois, l'activité de la maladie peut refaire surface. Parfois dans une mesure assez marquée. Lorsque l'on entame trop tard une médication de substitution, on voit parfois une activité de la maladie resurgir. Il semble que si l'on entame à temps le fingolimod, cela pourrait convenir. Mais seule la pratique nous éclairera sur la véracité de ce fait. »

« Honte raisonnable »

Entretiens, Biogen Idec a l'intention d'étendre l'usage du Tysabri. En Europe, le traitement n'est enregistré que pour une SEP très active n'ayant pas réagi à un médicament de première ligne. Le risque de LEMP est la principale raison pour laquelle le TYSABRI n'est approuvé qu'en tant que traitement de deuxième ligne. Mais à présent que le test JC est disponible, Biogen Idec tente toujours d'obtenir l'approbation comme traitement de première ligne pour les patients atteints de la maladie sous forme récurrente rémittente ayant un test JC négatif.

« La demande d'enregistrement est introduite » déclare le directeur médical, Hans van Loenen. « Nous attendons une réponse pour le second semestre de cette année. En cas de résultat positif, il faut que le trajet de remboursement suive son cours auprès du « College voor Zorgverzekeringen » (CVZ) (Collège néerlandais des assurances soins de santé). Quelques obstacles restent à franchir.. Mais notre confiance quant à l'obtention de cet enregistrement est très grande. »

Les projets de Biogen Idec vont à l'encontre de l'ambition de Saskia Splinter qui estime toujours que le TYSABRI doit être retiré du marché. Elle n'est pas la seule à lancer cet appel. En 2012 le neurologue canadien Pierre Duquette, attaché à la Clinique universitaire de Montréal l'avait précédée dans sa démarche. Dans le Journal spécialisé « Multiple Sclerosis Journal » il expliquait pourquoi les décès et l'invalidité liés à la LEMP ne sont désormais plus acceptables. Dans notre pays (rappel : les Pays-Bas), Pierre Duquette a obtenu l'approbation du neurologue Joep Schipper, de l'Hôpital Bethesda à Hoogeveen.

Joep Schipper déclare : « Je pense qu'en début de traitement, le TYSABRI fonctionne bien. Mais agit-il encore après deux ans ? Il n'existe pas d'études cliniques randomisées qui démontrent une activité clinique de longue durée du TYSABRI . Il faut extrêmement mettre en doute que le TYSABRI retarde ou prévient en général les handicaps chroniques. Lorsque l'on n'est pas certain que cela fonctionne encore après deux ans, un cas de décès est déjà trop cher payé. La SEP n'est pas une maladie mortelle. Il s'agit souvent de personnes jeunes. Il ne peut pas leur occasionner un effet secondaire mortel. J'estime qu'il s'agit d'une honte raisonnable (sic) de ne l'avoir pas encore retiré du marché. »

Plus aucune chimiothérapie ?

Saskia Splinter détient depuis peu un argument supplémentaire pour son positionnement. « On a constaté à présent que j'avais le syndrome de Raynaud » déclare-t-elle. « On a souhaité me proposer

un traitement immunosuppresseur. Mais je ne pouvais pas le prendre parce que je risquais à nouveau de contracter la LEMP. J'ai donc demandé à mon neurologue : « Qu'en est-il si je contracte un cancer ? » Il m'a répondu que « dans ce cas, nous aurions un gros problème, car pour une chimiothérapie, je n'entrais pas en ligne de compte étant donné que cela pourrait à nouveau réveiller la LEMP. » « Bref, la LEMP continue à me poursuivre toute la vie. Si je l'avais su au préalable, je n'aurais probablement pas choisi le TYSABRI. »

Joep Killestein déclare : « La crainte en l'occurrence est compréhensible. Si l'on accorde à nouveau un espace au JC virus, pour des raisons théoriques, le virus pourrait être réactivé. Toutefois : cela n'a jamais été décrit dans la littérature auprès d'un patient qui a développé la LEMP. Et ce risque me semble extrêmement faible, sans l'usage de médicaments qui augmentent spécifiquement le risque de LEMP. Personne ne connaît avec certitude la meilleure façon de traiter l'activité de la SEP, d'autres affections auto-immunes ou le cancer après un rétablissement de la LEMP. Mais, en tant que neurologue, je n'entamerais pas au préalable un traitement au TYSABRI car on entre sérieusement dans le domaine théorique. »

Joep Schipper estime qu'« il s'agit bien d'un argument supplémentaire pour ne pas entamer un traitement au TYSABRI. Cela a été une véritable révélation pour moi. »

Chiffres LEMP

Entretemps, sur une base mondiale, Biogen Idec a confirmé 343 cas de LEMP sur un total de 112.000 utilisateurs de TYSABRI. Ceci sur la base de trois critères : symptômes de la maladie sans équivoque, une IRM-scan positive quant à la LEMP et au virus JC-ADN dans le liquide céphalo-rachidien. Ce n'est que lorsqu'il est satisfait à ces trois critères qu'un cas est considéré comme confirmé. Parmi les cas confirmés, 79 patients sont décédés. Dans notre pays (= Pays-Bas), Biogen Idec a confirmé jusqu'à présent 12 cas de LEMP, dont la plupart (7) ont été relevés en 2012. Selon le neurologue Joep Killestein, il existe une forte présomption de LEMP auprès de quatre patients supplémentaires, partiellement d'après les chiffres 2013. Parmi les patients néerlandais atteints par la LEMP, 3 sont décédés dont un par euthanasie.

Saskia Splinter a survécu à la LEMP mais n'a pas été intégrée aux chiffres néerlandais. Elle habite au-delà de la frontière avec l'Allemagne et c'est dans ce pays qu'elle est soignée.