



Disponible en ligne sur
SciVerse ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France
EM|consulte
www.em-consulte.com



Revue générale

Anomalies hématologiques du natalizumab et sa signification clinique

Hematological side effects of natalizumab: Correlation with clinical outcome

S. Bresch^{a,*}, M. Cohen^a, F. Rocher^b, M. Laffon^a, P. Thomas^a, C. Lebrun^a

^a Service de neurologie, hôpital Pasteur, 30, voie Romaine, BP 69, 06002 Nice cedex, France

^b Centre régional de pharmacovigilance, hôpital de Cimiez, CHU de Nice, 4, avenue Reine-Victoria, BP 1179, 06003 Nice cedex 1, France

INFO ARTICLE

Historique de l'article :

Reçu le 9 janvier 2011

Reçu sous la forme révisée le

9 juin 2011

Accepté le 8 juillet 2011

Mots clés :

Natalizumab

Hyperéosinophilie

Hyperlymphocytose

SEP

Pharmacovigilance

Keywords:

Natalizumab

Hypereosinophilia

Hyperlymphocytosis

Multiple sclerosis

Pharmacovigilance

RÉSUMÉ

Introduction. – Le natalizumab (NTZ) est un anticorps monoclonal indiqué dans le traitement de la sclérose en plaques (SEP) rémittente récurrente active. Notre objectif était d'évaluer l'incidence des effets secondaires hématologiques (ESH) du NTZ et de corrélater ces modifications hématologiques à l'évolution clinique.

Méthodes. – Tous les patients traités par NTZ entre 2007 et 2010 ont été inclus prospectivement et suivis cliniquement et biologiquement. Les antécédents et les traitements antérieurs ont été recueillis. Une analyse statistique a été réalisée afin de corrélater les ESH à l'évolution clinique.

Résultats. – Soixante-six patients ont été inclus (durée de suivi : 17 mois [1–36], âge : 39 ans [20–60], EDSS 3,2 [0–7,5], taux annualisé de poussée [TAP] : 0,41 [0–4]). Dix pour cent des patients ont présenté une réaction d'intolérance à la perfusion, 48 % ont développé une hyperlymphocytose (HL) et 20 % une hyperéosinophilie (HEo). Il n'existait pas de différence statistiquement significative entre les patients sans et avec ESH pour l'âge, le sexe ratio, le score EDSS initial, le TAP. Les effets secondaires étaient statistiquement plus fréquents dans le groupe de patient ayant une HEo comparés aux patients n'ayant pas d'ESH.

Conclusion. – Il s'agit de la première étude prospective sur les ESH du NTZ. Il y a statistiquement plus d'effets secondaires en présence d'HEo.

© 2011 Publié par Elsevier Masson SAS.

ABSTRACT

Introduction. – Natalizumab (NTZ) is a monoclonal antibody used in a single-drug regimen to treat active relapsing remitting multiple sclerosis. Safety data collected during the AFFIRM pivotal study and post marketing cohorts reported infusion-related and allergic reactions, with development of persistent anti-NTZ antibodies in 6% of patients. Occurrence of hematological side effects (HSE), such as hyperlymphocytosis (HL) and hypereosinophilia (HEo) have been described. To our knowledge, there is no study assessing neither incidence of HSE, nor their correlation with clinical outcome. The objective is to evaluate prospectively the incidence of HSE of NTZ and to search for correlations with clinical outcome.

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : Saskia.bresch@yahoo.fr (S. Bresch).

0035-3787/\$ – see front matter © 2011 Publié par Elsevier Masson SAS.

doi:10.1016/j.neurol.2011.07.013

Methods. – Clinical (EDSS, relapse, tolerance) and biological assessments were performed before the first infusion and every month during the follow-up in all patients treated with NTZ between 2007 and 2010. Before starting NTZ, data were collected on prior history of allergy and previous disease-modifying treatments (DMT). Statistical analysis was performed to search for correlations between the occurrence of HSE and clinical outcome.

Results. – The series included 66 patients (sex ratio: 1/2.8) followed for up to 17 months. Mean age was 39 ($\pm$ SD) years. Mean EDSS score was 3.2 ($\pm$ SD). Fifty-six percent of patients had DMT history with beta interferons (41%), glatiramer acetate (6%) and immunosuppressive drugs (cyclophosphamide, mitoxantrone) (9%). Annualized relapse rate during follow-up was 0.41. Infusion-related reactions were noted in 10% of patients. Two patients had allergic reactions and had stopped their infusions. HL developed in 48% of patients and HEO in 20%. Regarding age and medical or therapeutic history, no predictive factor of HSE occurrence could be identified. Incidence of infusion-related side effects was higher in patients with HEO (38%) in comparison with patients without HEO (3.8%). Relapse rate during NTZ treatment was not significantly different between the different groups.

Conclusion. – This is the first prospective study assessing of HSE during NTZ treatment. There is a higher occurrence of intolerance reactions in patients with HEO.

© 2011 Published by Elsevier Masson SAS.

1. Introduction

Le natalizumab (NTZ) est un anticorps monoclonal indiqué en monothérapie dans le traitement des formes très actives de sclérose en plaques (SEP) rémittente récurrente. Ce traitement, en se fixant aux récepteurs $\alpha 4 \beta 1$ intégrine des lymphocytes T, inhibe la migration lymphocytaire à travers la barrière hémato-encéphalique ce qui permet une diminution de l'inflammation au sein du système nerveux central. Il doit être administré par voie intraveineuse sous la surveillance d'un neurologue et relève d'une surveillance biologique recommandée par nos autorités de santé nationales (MAP Afssaps pour Tysabri^{®1}).

Dans les études pivots Affirm (Polman et al., 2006) et Sentinel (Rudick et al., 2006), les principaux effets secondaires rapportés du NTZ sont les réactions d'intolérance à la perfusion chez 24 % des patients, l'apparition d'anticorps anti-NTZ persistants chez 6 % des patients, et des réactions sévères d'hypersensibilité pour 4 % des patients. Des fluctuations des lymphocytes, monocytes, éosinophiles et basophiles sans modification des neutrophiles ont été décrites chez les patients traités par NTZ dans les études AFFIRM et SENTINEL. L'hyperlymphocytose (HL) correspond à l'effet pharmacologique du NTZ lié à l'expression de $\alpha 4 \beta 1$ sur les sous-groupes cellulaires de la lignée blanche. Beaucoup plus rarement ont été relevées des réactivations d'herpes virus et des infections opportunistes, plus particulièrement un risque de leucoencéphalopathie multifocale progressive identifié pour 0,1 % des patients (Yousry et al., 2006).

Mis à part des réactions allergiques sévères immédiates ou dans les suites de la perfusion, des anomalies immunologiques ont été rapportées. Plus récemment, dans la littérature : des réactions allergiques de type III mimant une maladie sérique (Hellwig et al., 2008) et des réactions d'hypersensibilité

retardées avec ou sans anticorps anti-NTZ (Cohen et al., 2010 ; Killestein et al., 2009 ; Krumbholz et al., 2007 ; Zephir et al., 2009). Un cas clinique rapportant une péricardite a été publié (Cohen et al., 2009), un second cas vient d'être rapporté, et des réactions hématologiques sévères à type d'anémie hémolytique auto-immune, de purpura thrombopénique idiopathique ont été rapportés². Le résumé des caractéristiques du produit énumère les effets hématologiques possibles du NTZ mais à ce jour aucune étude ciblée sur l'incidence des modifications hématologiques n'a été retrouvée dans la littérature (RCP de Tysabri^{®3}). L'objectif de ce travail est de relever prospectivement les effets hématologiques du NTZ, d'identifier des facteurs de risques de survenue de ces effets et de corrélés ces anomalies hématologiques à l'évolution clinique.

2. Patients et méthodes

Tous les patients atteints d'une SEP rémittente récurrente traités par NTZ, dans le service de Neurologie du CHU de Nice de juin 2007 à septembre 2010, ont été inclus prospectivement.

Pour chaque patient, nous avons recueilli initialement l'âge, le sexe, les antécédents médicaux, notamment allergiques et thérapeutiques. Lors de l'administration mensuelle du NTZ étaient colligés le score EDSS, les effets indésirables cliniques au moment de la perfusion et en intercure, les poussées et les paramètres hématologiques réalisés tous les trois mois conformément aux recommandations (MAP Afssaps pour Tysabri[®]). Les paramètres hématologiques explorés concernaient toutes les lignées. Pour les effets hématologiques attendus, l'HL était

¹ Mise Au Point Afssaps pour Tysabri <http://www.afssaps.fr/Infos-de-securite/Information-produit-Information-traitement/Traitement-par-TYSABRI-R-natalizumab>.

² Midaglia L, Muñoz García D, Rodriguez Ruiz M, Guerra Guimarey M, Miguelez Silva M, Louzao Martinez J. Severe hematological complications during the treatment with Natalizumab. ECTRIMS 2010: pp. 465.

³ Résumé des caractéristiques du produit pour Tysabri, <http://www.afssaps.fr/Infos-de-securite/Information-produit-Information-traitement/Traitement-par-TYSABRI-R-natalizumab>.

définie par un taux de lymphocytes supérieur ou égal à 4000 par millimètre cube. L'hyperéosinophilie (HEo) était définie par un taux d'éosinophiles supérieur ou égal à 500 par millimètre cube. L'analyse statistique a été réalisée à l'aide du test t de Student afin de comparer les moyennes entre les différents groupes de patients ($p < 0,05$). Les comparaisons de la fréquence des effets indésirables entre les différents groupes ont été effectuées à l'aide du test du χ^2 .

3. Résultats

Soixante-six patients ont été inclus (Tableau 1). La moyenne d'âge était de 38,88 ans (20–60). Vingt-sept pour cent (18/66) des patients avaient des antécédents allergiques dont 63 % (12/19) dans le groupe de patients n'ayant pas développé d'HEo sous NTZ. Les antécédents allergiques étaient médicamenteux pour sept patients (pénicilline, aspirine, iode, copaxone), sept patients avaient de l'eczéma, deux étaient asthmatiques, deux avaient une rhinite allergique. Le score EDSS moyen était de 3,23 (0–7,5), le sex-ratio était de 0,36 et la durée moyenne de suivi était de 17 mois (1–36). Cinquante-six patients (85,5 %) avaient reçu préalablement au NTZ un traitement immunomodulateur ou immunosuppresseur. Dix patients étaient naïfs de traitement (Tableau 2). Vingt-trois patients ont fait une ou plusieurs poussées au cours du traitement avec un taux annualisé de poussée de 0,41 (0–4).

Sept patients (10 %) avaient présenté des réactions d'intolérance à la perfusion et deux d'entre eux (soit 3 % des patients) avaient nécessité l'arrêt du traitement dont un avait une HEo. Parmi les sept patients, cinq avaient développé une HEo.

Le bilan hématologique initial était strictement normal pour tous les patients sauf pour une patiente qui avait une HL (5000 par millimètre cube) préexistante au traitement par NTZ. Elle avait pour seul antécédent un eczéma de contact et avait été traitée par immunosuppresseur (Mitoxantrone) puis immunomodulateurs (Interféron bêta et Glatiramer acétate). Aucune étiologie n'a été retrouvée pouvant expliquer l'HL.

Soixante pour cent (40/66) des patients ont développé une anomalie hématologique (anémie, HL, HEo). Quatre patientes avaient une anémie, ferriprive pour trois d'entre elles et une anémie inflammatoire. Aucune anomalie des plaquettes, du taux de monocytes et des basophiles n'a été relevée.

Quarante-huit pour cent (32/66) des patients ont développé une HL avec une moyenne de 4722 par millimètre cube

Tableau 2 – Traitements antérieurs à la mise en place du NTZ.

Treatments received prior to natalizumab therapy.

Traitements antérieurs	Nombre de patients (n/66)	Pourcentages (%)
Interféron bêta	42	63
Glatiramer acétate	16	24
Métotrexate	7	10
Azathioprine	6	9
Cyclophosphamide	5	7,5
Teriflunomide	4	6
Mitoxantrone	4	6

(4008–7100 par millimètre cube). Soixante-six pour cent (44/66) des malades ayant une HL l'ont développée dans les six premiers mois du traitement. Six patients (9 %) avaient une HL associée à une HEo. L'HL a persisté pendant toute la durée du traitement pour dix patients (31,25 %), fut de résolution spontanée pour 18 malades (56,25 %) et fluctuante pour quatre patients (12,5 %). Une patiente ayant une HL sans HEo, traitée antérieurement par immunomodulateurs (Interféron bêta puis Glatiramer acétate) et sans antécédent, a développé après une seule perfusion, une réaction d'hypersensibilité retardée à type d'urticaire généralisée associée à des anticorps anti-NTZ persistants et une intradermoréaction au NTZ positive (Cohen et al., 2010).

Vingt pour cent (13/66) des patients ont développé une hyper éosinophilie (HEo) avec une moyenne de 898 par millimètre cube (500–2200 par millimètre cube). Trente pour cent (20/66) des patients ayant une HEo l'ont développée dans les trois premiers mois, l'HEo persista toute la durée du traitement pour 11 patients (84,6 %) et se normalisa spontanément pour les deux autres patients (15,3 %). Il fut noté l'apparition d'une HEo tardive importante (2200 par millimètre cube) chez une patiente à un an de traitement sans conséquence clinique. Sur les 13 patients ayant une HEo, cinq ont développé des lésions cutanées à type d'hypersensibilité immédiate ou retardée après une moyenne de huit cures (1–30). Ces réactions cutanées, quatre urticaires et un eczéma, ont toutes eu lieu dans les six premiers mois à l'exception d'un cas d'eczéma généralisé survenu à 30 mois (Tableau 3).

Il n'existait pas de différence statistiquement significative entre les patients sans et avec anomalies hématologiques pour l'âge, le sex-ratio, le score EDSS initial, le taux annualisé de poussées en cours de traitement, la prise ou non de traitement de fond avant le NTZ, la survenue d'anticorps anti-NTZ.

Tableau 1 – Caractéristiques de la cohorte : aucun facteur prédictif de survenue d'anomalie hématologique n'était identifiable. Il existait une association entre la présence d'HEo et l'apparition d'effets secondaires.

Clinical characteristic of the cohort: there was no predictive factor of hematological side effect occurrence. Patients with hypereosinophilia had a statistically higher occurrence of clinical adverse events.

	Absence HL (n = 34)	Présence HL (n = 2)	p	Absence HEo (n = 53)	Présence HEo (n = 13)	p	Cohorte (n = 66)
Âge	38,88 (20–55)	38,56 (25–60)	0,48	38,13 (20–60)	39,61 (26–53)	0,50	39
Sex-ratio	0,54	0,23	0,13	0,39	0,3	0,70	0,74
EDSS de début	3,44 (0–7,5)	1,81 (0,5–3)	0,32	3,25 (0–7,5)	3,12 (0–6)	0,82	3,23
EDSS de fin	3,103 (0–8)	2,161 (0–6)	0,04	2,585 (0–8)	2,958 (0–6)	0,53	2,701
Taux annualisé de poussée	0,41 (0–4)	0,48 (0–4)	0,78	0,43 (0–4)	0,30 (0–2)	0,43	0,41
Fréquence des effets indésirables	4/34	3/32	0,26	2/53	5/13	0,001	7/66

HL : hyperlymphocytose ; HEo : hyperéosinophilie.

Tableau 3 – Caractéristiques clinicobiologiques des cinq patients ayant une HEO associée à des lésions cutanées.
Features of cutaneous adverse events in our cohort.

	Délai de survenu entre perfusions et lésions cutanées	Types de lésions cutanées	Bilan allergologique (Phadiatop, dosage Ig E totaux)	Anticorps anti-NTZ
Cas n° 1	4 jours après la 1 ^{re} perfusion (hypersensibilité retardée)	Urticaire	Négatif	Négatif
Cas n° 2	Quelques minutes après le début de la 2 ^e perfusion (hypersensibilité immédiate)	Urticaire	Négatif	Positif
Cas n° 3	Quelques minutes après le début de la 2 ^e perfusion (hypersensibilité immédiate)	Urticaire	Négatif	Non réalisé
Cas n° 4	Quelque jour après la 5 ^e perfusion (hypersensibilité retardée)	Urticaire	Négatif	Non réalisé
Cas n° 5	Quelques jours avant la 31 ^e perfusion (hypersensibilité retardée)	Eczéma	Négatif	Négatif

Les effets secondaires étaient statistiquement plus fréquents dans le groupe de patients ayant une HEO ($p < 0,01$), par rapport aux patients n'ayant pas d'anomalie biologique. Cette différence n'a pas été observée au cours des HL. Il existait une différence statistiquement significative ($p = 0,041$) concernant le score EDSS de fin de suivi et la présence d'HL : les scores étaient plus faibles pour les patients présentant une HL.

Lorsque l'HEO était associée à une manifestation cutanée, les tests allergologiques ont été réalisés (Phadiatop, dosage Ig E totaux) et étaient constamment négatifs. Aucun bilan parasitologique n'a été réalisé en raison d'absence d'orientation clinique pour une étiologie parasitaire.

4. Discussion

Nous avons réalisé, sur une période de trois ans, une étude observationnelle auprès de 66 patients atteints de SEP rémittente récurrente traités par NTZ. Il a été mis en évidence que 68 % des patients ont développé des anomalies hématologiques telles que l'HL et/ou l'HEO sans anomalie des autres éléments figurés du sang.

Les HL étaient relativement fréquentes (près de la moitié des patients), non associées à des facteurs de risques ou à des antécédents médicaux. Le mécanisme de survenue d'HL est induit par l'action pharmacologique du NTZ qui, en inhibant la migration des lymphocytes dans les tissus périphériques, les retient dans les vaisseaux entraînant une HL relative qui se normalise après arrêt du traitement (Polman et al., 2006 ; Rudick et al., 2006). Elles pouvaient être isolées ou associées à des HEO, sans signe clinique concomitant. Le profil de tolérance était identique qu'il y ait la présence ou non d'HL. La corrélation entre le score EDSS au cours du suivi et la présence d'HL n'a jamais été rapportée dans la littérature à ce jour. Cette corrélation reste faible, et doit donc être interprétée avec prudence compte tenu de notre faible effectif et de l'absence de rationnel physiopathologique. L'HEO était moins fréquente que l'HL et elle n'était pas associée à des facteurs de risques ou à des antécédents médicaux (notamment allergiques). Il n'y a pas de mécanisme d'action identifié à ce jour pouvant expliquer la survenue des HEO sous NTZ. L'HEO n'influence pas la fréquence des poussées et peut-être concomitante d'un effet secondaire tel qu'une éruption

cutanée. Le profil de tolérance varie avec l'HEO : il y a statistiquement plus d'effets secondaires en présence d'HEO. Ces effets indésirables (eczéma, urticaire) apparaissent dans les premiers mois de traitement par NTZ. À noter qu'il n'y a aucun critère de sévérité de l'HEO.

L'évolution naturelle de l'HL était une régression spontanée chez un peu moins d'un tiers des patients. En revanche, l'HEO persistait chez 84 % des patients.

Au vu des résultats de notre travail, il semble que le bilan paraclinique, devant une HEO et/ou une HL au cours du traitement par NTZ, doit être avant tout orienté par la clinique.

Dans la littérature, il a été rapporté l'existence d'hypersensibilité retardée et immédiate survenant préférentiellement lors des premiers mois de traitement, associées ou non à la présence d'anticorps anti-NTZ (Killestein et al., 2009 ; Krumbholz et al., 2007 ; Polman et al., 2006 ; Rudick et al., 2006 ; Zephir et al., 2009). Dans les études pivots, Affirm (Polman et al., 2006) et Sentinel (Rudick et al., 2006), des cas d'hyperleucocytoses (lymphocytes, éosinophilies, monocytes et basophiles) ont été rapportés sans précision. Ces élévations de leucocytes ont été réversibles à l'arrêt du traitement et sans conséquence clinique.

Il existe peu de données publiées sur la fréquence des anomalies hématologiques. Un cas isolé de dermatotoxicité concomitante d'une HEO sous NTZ (Zephir et al., 2009) a été décrit. Récemment la même équipe a réalisé une étude rétrospective sur les anomalies hématologiques ne mettant pas en évidence de corrélation statistique entre le profil de tolérance clinique et la survenue d'anomalies hématologiques au cours du traitement par NTZ⁴.

Pour les autres anticorps monoclonaux, plusieurs articles ont rapporté des HL mais toujours associées à une non réponse au traitement ou à un effet clinique (Ursini et al., 2010). Concernant le rituximab prescrit dans les maladies auto-immunes, il n'est pas rapporté d'HL au cours du traitement. Quelques cas d'HEO sont rapportés mais survenant dans un contexte de réaction systémique de type réaction d'hypersensibilité (Tonelli et al., 2009).

⁴ Florek J, Zephir H, Legrand F, Outteryck O, Lacour A, Berteloot AS, et al. Hypereosinophilia under natalizumab in a French cohort of MS patients. ECTRIMS 2010: pp. 899.

5. Conclusion

Les effets secondaires hématologiques (ESH) du NTZ sont importants à connaître pour les cliniciens car ils ne nécessitent pas l'arrêt du traitement ni d'examen complémentaire dans la mesure où ces anomalies restent isolées. À notre connaissance, il s'agit de la première étude mettant en évidence une corrélation entre la survenue d'effets secondaires et la présence d'HEo. Une étude à plus grande échelle, avec une durée de suivi plus longue, serait nécessaire afin de confirmer ce résultat.

Déclaration d'intérêts

B.S., R.F., M.L. déclarent ne pas avoir de conflits d'intérêts en relation avec cet article.

C.M. a reçu des honoraires pour participation à des comités scientifiques ou des présentations dans le cadre de congrès des laboratoires Biogen Idec, Merk Serono, Bayer Schering Pharma, Teva Sanofi Aventis, Novartis.

T.P. a reçu des honoraires pour participation à des comités scientifiques ou des présentations dans le cadre de congrès des laboratoires Biogen Idec, Teva Sanofi Aventis, Novartis.

L.C. a reçu des honoraires pour participation à des comités scientifiques ou des présentations dans le cadre de congrès des laboratoires Biogen Idec, Merk Serono, Bayer Schering Pharma, Teva Sanofi Aventis, Novartis.

R É F É R E N C E S

Cohen M, Rocher F, Brunschwig C, Lebrun C. Recurrent pericarditis due to natalizumab treatment. *Neurology* 2009;72(18):1616-7.

- Cohen M, Rocher F, Vivinus S, Thomas P, Lebrun C. Giant urticaria and persistent neutralizing antibodies after the first natalizumab infusion. *Neurology* 2010;74(17):1394-5.
- Hellwig K, Schimrigk S, Fischer M, Haghikia A, Muller T, Chan A, et al. Allergic and non-allergic delayed infusion reactions during natalizumab therapy. *Arch Neurol* 2008;65(5):656-8.
- Krumbholz M, Pellkofer H, Gold R, Hoffman LA, Hohlfeld R, Kumpfel T. Delayed allergic reaction to natalizumab associated with early formation of neutralizing antibodies. *Arch Neurol* 2007;64(9):1331-3.
- Killestein J, Jasperse B, Liedorp M, Seewann A, Polman CH. Very late delayed-allergic reaction to natalizumab not associated with neutralizing antibodies. *Mult Scler* 2009;15(4):525-6.
- Polman CH, O'Connor PW, Havrdova E, Hutchinson M, Kappos L, Miller DH, et al. A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2006;354(9):899-910.
- Rudick RA, Stuart WH, Calabresi PA, Confavreux C, Galetta SL, Radue EW, et al. Natalizumab plus interferon beta-1a for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2006;354(9):911-23.
- Tonelli AR, Lottenberg R, Allan RW, Sriram PS. Rituximab-induced hypersensitivity pneumonitis. *Respiration* 2009;78:225-9.
- Ursini F, Naty S, Bruno C, Calabria M, Spagnolo F, Grembiale RD. CD4+ T-cells lymphocytosis and reduction of neutrophils during treatment with adalimumab: challenge and dechallenge study. *Clin Immunol* 2010;135(3):499-500.
- Yousry TA, Habil M, Eugene O, Major EO, Ryschkewitsch C, Fahle G, et al. Evaluation of patients treated with natalizumab for progressive multifocal leukoencephalopathy. *N Engl J Med* 2006;354(9):924-33.
- Zephir H, Le Bouc R, Carpentier O, Staumont D, Outteryck O, Lacour A, et al. Extensive erosive dermatitis associated with hypereosinophilia under natalizumab treatment. 61st Annual Meeting of the American Academy of Neurology 2009;72(Suppl. 3):A241.