

BULLETIN

N°
1318

NUMERO 17 - JUIN 2005



LE MOT DU PRESIDENT

L'évènement le plus marquant de ce début 2005 est indubitablement la publication dans la presse (non-scientifique) des résultats très encourageants de deux études cliniques avec le Tysabri. Ces résultats avaient conduit la Food and Drug Administration américaine (FDA) à accorder une reconnaissance accélérée de ce nouveau médicament comme « traitement officiel de la SEP ». Quelques semaines plus tard, la firme pharmaceutique ayant financé les deux études, retira le Tysabri du marché. Deux cas de leucoencéphalite multifocale progressive (LMP) ont en effet été observés chez des patients SEP traités par l'association thérapeutique de Tysabri et d'Avonex. Un troisième cas vient d'être rapporté dans le cadre d'une révision des dossiers de 3 000 patients traités par Tysabri pour la SEP ou d'autres affections auto-immunitaires (maladie de Crohn, arthrite rhumatoïdale).

Dès la parution des premiers communiqués de presse et de la reconnaissance accélérée du Tysabri par la FDA, des remarques de nos collègues américains avaient souligné le problème de la tolérance à long terme et conseillé une grande prudence. En premier lieu, le Tysabri est une protéine étrangère pouvant provoquer un état de choc. C'est la raison pour laquelle la présence d'un anesthésiste au moment de l'injection était obligatoire pendant l'étude. Mais le problème majeur était la durée du suivi au moment de l'approbation par la FDA : un peu plus d'un an pour l'une et moins encore pour l'autre. Or les effets secondaires importants ne se manifestent en général qu'après plusieurs années, lorsque le produit a été administré à de nombreux malades.

L'information des patients par les firmes pharmaceutiques par voie de communiqués de presse, le « direct-to-consumer advertising » des américains, est malheureusement une coutume de plus en plus fréquente dans tous les domaines de la médecine. Entre 1996 et 2001 le budget des firmes pharmaceutiques pour la publicité directe a triplé pour atteindre plus de 3 milliards de dollars. Il faut dire que pour chaque dollar investi, le retour en chiffre de vente est de 4,20 dollars.

Il est souhaitable que les patients soient informés du développement de nouveaux traitements et de possibilités thérapeutiques disponibles. Malheureusement, lorsque cette information est diffusée prématurément et sans contrôle scientifique par les firmes pharmaceutiques, elle ne tient pas compte du fait que la tolérance à long terme demande plusieurs années de suivi. Elles mettent parfois en évidence des performances statistiques qui ne correspondent pas au bénéfice clinique qu'attendent les patients. Lorsqu'il existe plusieurs commercialisations d'une même classe de médicaments, les slogans publicitaires vantent la supériorité de l'un par rapport aux autres par des affirmations contestables sur le plan scientifique, menant parfois les firmes devant les tribunaux pour publicité mensongère, les obligeant même dans certains cas à se rétracter sur injonction de la FDA.

Le plus regrettable dans ces procédés est le désarroi des patients. L'annonce du retrait du Tysabri a été une énorme déception car ce nouveau médicament serait incontestablement un progrès dans nos possibilités thérapeutiques, à mi-chemin entre les immunomodulateurs et les immunosuppresseurs. On peut espérer que les analyses des dossiers permettront de mettre le Tysabri hors de cause, mais la découverte d'un troisième cas chez un patient traité uniquement par Tysabri pour une autre affection que la SEP est évidemment inquiétante. Il reste enfin la question de la tolérance à long terme d'un médicament constituant une protéine étrangère pour l'organisme. Comme tous les traitements actuellement disponibles, le Tysabri ne guérit pas la SEP et devrait donc être administré pendant des années.

L'information des patients et des médecins est cruciale dans une période où la recherche en médecine progresse plus rapidement qu'autrefois. Le bulletin de la Fondation Charcot se fait un devoir d'apporter une information objective et impartiale concernant les progrès et les espoirs en sclérose en plaques.

Dr. Richard E. Gonsette
Président

Le Tysabri

Tysabri est le nouveau nom d'Antegren, un anticorps monoclonal (natalizumab) dirigé contre une molécule (α 4-intégrine) régulant le passage des cellules du sang vers le tissu cérébral, en particulier des lymphocytes qui attaquent la myéline. Il existe plusieurs façons d'empêcher leur passage vers le cerveau. En premier lieu, on peut détruire ou paralyser les lymphocytes en circulation par des substances toxiques (immunosuppresseurs). En second lieu, on peut les séquestrer dans les organes lymphoïdes où ils sont fabriqués. Une substance extraite d'un champignon possède cette propriété (FTY720). Enfin, on peut bloquer les mécanismes régulant leur passage au travers des capillaires cérébraux. Deux substances agissent dans ce sens : un anticorps monoclonal (Tysabri) et le dérivé d'un antibiotique (Efomycine).

Les résultats de deux études cliniques avec le Tysabri ont fait l'objet, il y a quelques semaines, d'un communiqué de presse diffusé par la firme pharmaceutique les ayant financées. Dans l'**étude AFFIRM**, incluant 942 patients, deux tiers recevaient le Tysabri (300 mg par voie intraveineuse chaque mois) et l'autre tiers un placebo. Les résultats après un an (confirmés à deux ans) montrent une réduction des poussées de 66% par rapport au placebo. Sur le plan de l'imagerie par résonance magnétique (IRM), le bénéfice sur les nouvelles lésions est de 63% et de 29% en ce qui concerne l'absence de nouvelle lésion active après injection de Gadolinium. Plus intéressant est l'effet sur la progression du handicap qui se trouve réduit de 42% (contre 22% en moyenne pour les interférons bêta). Ceci avait conduit le président de la firme pharmaceutique à affirmer dans la presse que le Tysabri deviendrait « the leading therapy », le « meilleur » traitement de la SEP.

L'**étude SENTINEL** est une combinaison thérapeutique de Tysabri et d'Avonex réalisée chez 1.171 patients. La moitié d'entre eux, déjà traités par Avonex a continué ce traitement tout en recevant une injection intraveineuse mensuelle de Tysabri (300 mg). L'autre moitié a simplement continué son traitement par inter-

féron bêta. Les résultats après un an (qui semblent se confirmer après deux ans) montrent un bénéfice supplémentaire de 54% sur les poussées par rapport à la prise d'Avonex seul. Le bénéfice sur les nouvelles lésions est de 40% et de 20% sur l'absence de nouvelles lésions actives. Les réactions secondaires observées ont été des infections, des réactions d'hypersensibilité, de la dépression et des lithiases du cholédoque. 10% des patients ont fabriqué des anticorps contre le Tysabri. La présence de ces anticorps coïncide avec une perte d'efficacité et une fréquence plus élevée de réactions secondaires.

D'un point de vue scientifique, l'aventure malheureuse du Tysabri soulève certains commentaires. L'observation de deux cas de leucoencéphalite multifocale progressive (LMP) chez des patients SEP pourrait s'expliquer par une sensibilité particulière à développer certaines complications. Il faut rappeler par exemple les thyroïdites observées chez des patients SEP traités par un autre anticorps monoclonal (Alemtuzumab-Campath I) qui détruit les lymphocytes et est très efficace sur les poussées et les lésions actives en IRM. Cette complication ne semble pas avoir été observée chez des patients traités avec ce médicament pour d'autres affections. L'hypothèse émise est que le Campath I, tout en détruisant les cellules responsables de la SEP, empêche également le système immunitaire de détruire les lymphocytes dirigés contre d'autres tissus, en particulier le tissu thyroïdien.

La LMP s'observe surtout chez des personnes en état d'immunosuppression sévère (SIDA). Elle est provoquée par un virus dormant (JC Virus), présent chez la plupart des personnes, et résistant à tout traitement. Son apparition chez des malades traités par le Tysabri pourrait s'expliquer par le fait que ce dernier empêche le passage des cellules du sang vers le cerveau. Or chez un individu normal, il existe un trafic continu de cellules immunitaires entre le sang et le cerveau. Ces cellules sont chargées de « l'immunosurveillance », c-à-d de détecter la présence d'un produit étranger dans le cerveau, d'un virus par exemple, et d'organiser sa destruction. Il est peu vraisemblable que le Tysabri

Comment soutenir activement la recherche en Sclérose en Plaques en Belgique ?

- Vous pouvez **faire un don** à la Fondation Charcot en le versant sur le compte :
000-1600016-01

- Vous pouvez également **faire un legs** en faveur de la Fondation Charcot.
Parlez-en à votre notaire, il vous conseillera.

- Si vous organisez une fête, une cérémonie...

vous pouvez demander à vos invités de **manifester leur sympathie** en faisant un don à la Fondation Charcot. La liste des donateurs vous sera adressée.

Immatisation fiscale (Art.104-CIR 1992) – NN 409729483

Tout versement de 30 € et plus vous donne droit à une immatisation fiscale.

arrête uniquement les lymphocytes dirigés contre la myéline. En arrêtant également ceux chargés de l'immunosurveillance, le Tysabri pourrait les empêcher de jouer leur rôle de protection, notamment contre les virus parasites comme le JC virus.

Etudes cliniques récentes

Acide Fumarique

L'acide fumarique est un immunosuppresseur utilisé depuis 30 ans dans le psoriasis. Il empêche la prolifération des lymphocytes et réduit la production de cytokines pro-inflammatoires. 10 patients présentant des poussées et rémissions ont été traités pendant près de 2 ans. 3 d'entre eux ont abandonné suite à des troubles gastro-intestinaux. Une diminution du nombre et du volume des lésions actives en IRM a été observée chez les 7 patients traités. Le handicap est resté stable ou a même légèrement régressé. Les tests immunitaires ont montré une réduction des cytokines pro-inflammatoires.

Connu depuis longtemps, l'acide fumarique ne semble pas avoir d'effets secondaires graves. Les réactions se limitent à des troubles digestifs et des réactions cutanées. Il pourrait donc être testé dans une étude en phase II.

Acide lipoïque

L'acide lipoïque est un antioxydant utilisé dans les polyneuropathies diabétiques. Il est efficace dans le modèle animal de la SEP. Il agirait en neutralisant deux molécules (ICAM-1 et MMP-9) impliquées dans le passage des lymphocytes dirigés contre la myéline au travers des vaisseaux cérébraux. Une étude préliminaire chez 37 patients a montré une tolérance acceptable et confirmé un effet bénéfique sur le système immunitaire. Elle ne permet cependant aucune conclusion sur le plan de son efficacité qui devrait être démontrée dans une étude phase II.

Anticorps monoclonal contre l'interleukine 12p40

L'IL-12p40 est un des médiateurs chimiques responsables de l'évolution de la SEP dès son début. Dans une étude phase I, 20 patients présentant des poussées et rémissions ont été divisés en 4 groupes recevant respectivement une seule injection à doses croissantes d'anti IL-12p40 (0.3, 0.75, 1.1 ou 3 mg/kg) par voie sous-cutanée. Dans chaque groupe, 4 patients recevaient au hasard l'anticorps et 1 le placebo.

La tolérance semble acceptable. Au cours d'un suivi de 4 mois, aucun effet sur les lésions actives en IRM n'a été observé. Trois poussées ont été rapportées chez les 4 patients sous placebo, alors que les 16 patients traités n'en ont présenté aucune. Le handicap est resté stable. Malgré l'absence d'efficacité en IRM, ces résultats préliminaires semblent justifier une étude plus importante afin de mieux évaluer la tolérance et le bénéfice.

Laquinimod

Le Laquinimod est un « immunorégulateur » appartenant à la famille du Linomide et dont les mécanismes d'action sur le système immunitaire ne sont pas complètement élucidés. Le Linomide avait donné des résultats encourageants, diminuant la fréquence des poussées et des lésions actives en IRM. Les essais avaient du être interrompus pour des effets secondaires entraînant des lésions cardiaques et pulmonaires sévères. Son dérivé, le Laquinimod, semble être mieux toléré, mais il existe cependant une dose limite au-delà de laquelle les mêmes réactions indésirables peuvent se produire. Une étude clinique phase II compare les effets d'un placebo et de deux dosages de Laquinimod (0.3 et 0.1 mg/jour) chez 209 patients. Avec la dose la plus élevée (0.3 mg) les lésions actives ont été réduites de 44% après un traitement de 6 mois. A noter que cette réduction est plus importante (52%) chez les patients présentant de nombreuses lésions actives au départ. La tolérance ne semble pas poser de problèmes mais l'étude a été faite avec des doses relativement faibles, théoriquement sans risques, et pendant une courte période (6 mois). Le Laquinimod semble moins efficace sur les lésions actives en IRM (52%) que les interférons bêta (80-90%). D'autre part, il n'a pas été observé d'influence significative sur le nombre des poussées.

En conclusion, étant donné le bénéfice modeste qu'il paraît procurer et le risque d'intolérance à long terme au-delà d'une certaine dose cumulative, le Laquinimod ne semble pas une voie très prometteuse pour le traitement de la SEP.

Methotrexate intrarachidien

Le methotrexate est un immunosuppresseur utilisé par voie orale en SEP depuis plusieurs années. Son efficacité plus que modeste s'expliquerait par le fait qu'il ne passe pas dans le tissu cérébral. Pour contourner ce problème, des chercheurs viennent de réaliser une étude clinique chez 100 patients en injectant le methotrexate dans le liquide céphalo-rachidien après ponction lombaire. 74 patients présentaient des poussées et rémissions et 26 étaient en phase progressive. Tous ont reçu au moins 4 injections sur une période de 18 mois. Le handicap est resté stable ou s'est amélioré chez 96% d'entre eux.

Les patients qui se sont aggravés (4%) appartiennent à la forme progressive d'emblée. Aucun contrôle en IRM n'a été pratiqué. Les effets secondaires ont été ceux généralement observés après une ponction lombaire (maux de tête, nausées, fatigue, etc.)

Ce genre de traitement soulève de sérieuses réserves. L'injection intrarachidienne de methotrexate est utilisée depuis des années pour traiter des lymphomes du système nerveux central (SNC). Il a été établi à cette occasion que le methotrexate utilisé par cette voie présente une nette

toxicité pour le SNC et donne lieu à des complications graves : paralysies, troubles cérébelleux, convulsions, etc. pouvant aboutir au coma et au décès. Des IRM pratiqués chez ces patients ont montré que le methotrexate peut provoquer des leucoencéphalopathies et de l'oedème cérébral. Etant donné ces risques graves, un traitement de la SEP par injection intrarachidienne de methotrexate ne paraît pas raisonnable.

Pirfenidone

Le Pirfenidone réduit la production du $TNF\alpha$, un médiateur chimique jouant un rôle important dans la progression de la SEP dès le début de la maladie. Une étude contre placebo chez 43 patients en phase progressive a montré une diminution importante du nombre de poussées (bénéfice 70%) et une légère réduction de la progression du handicap. Par contre, aucun effet sur les lésions en IRM n'a été observé. Il faut rappeler que deux études précédentes avec un anticorps monoclonal dirigé contre le $TNF\alpha$ ont été interrompues, parce que les patients avaient présenté des poussées plus fréquentes. Ces observations contradictoires soulignent la difficulté de prévoir dans quel sens le système immunitaire va réagir à une manipulation : neutraliser complètement le $TNF\alpha$ avec des anticorps monoclonaux aggrave la SEP, alors que réduire sa production avec le Pirfenidone semble plutôt l'améliorer. Comme d'autres médiateurs chimiques, le $TNF\alpha$ peut être nocif dans certaines circonstances et bénéfique dans d'autres. Il ne faut jamais oublier que modifier le système immunitaire peut être une arme à double tranchant !

Sargramostim

Le Sargramostim est un facteur « trophique », c-à-d qui favorise le développement des cellules sanguines. Certaines études expérimentales suggèrent qu'il pourrait avoir un effet neuroprotecteur. 5 malades présentant des poussées et rémissions ont reçu de l'Avonex seul pendant 3 mois puis du Sargramostim en association pendant 6 mois. Ce traitement n'a eu aucun effet sur les lésions cérébrales en IRM. Les poussées ont été un peu moins fréquentes et le handicap est resté stable (1 cas) ou s'est légèrement amélioré (4 cas). A noter que 4 patients sur 5 ont présenté des infections pulmonaires et 2 d'entre eux une augmentation importante des globules blancs. Les problèmes de tolérance et le peu de bénéfice clinique ne paraissent pas très encourageants.

Associations thérapeutiques

De nombreuses associations thérapeutiques sont actuellement à l'étude. L'intérêt, en principe, est d'augmenter à la fois l'efficacité et la tolérance. Malheureusement rien n'est garanti en médecine. En ce qui concerne la tolérance, la FDA vient d'at-

tirer l'attention des neurologues sur le fait que l'association d'Avonex avec d'autres médicaments peut révéler une toxicité hépatique. Les brochures d'information aux utilisateurs ont donc été modifiées dans ce sens.

En ce qui concerne l'efficacité, les premiers résultats d'une étude clinique associant le Rebif et l'Atorvastatin (médicament utilisé dans l'hypercholestérolémie) montrent que les patients recevant cette association présentent une augmentation des lésions cérébrales en IRM par rapport à ceux qui ne reçoivent que le Rebif. Cependant une étude précédente avait montré qu'une autre statine (Simvastatine) réduit le nombre de lésions. Il se pourrait donc que l'association de deux médicaments, efficaces dans la SEP lorsqu'ils sont administrés seuls, entraîne une réduction de leur efficacité respective lorsqu'ils sont associés.

“Les cellules traîtres”

Un article portant ce titre accrocheur a paru récemment dans la presse. On y faisait référence à une publication concernant les mécanismes immunitaires impliqués au tout début de la SEP.

On admet actuellement que les lymphocytes, dont le destin est de déclencher les réactions immunitaires aboutissant à la destruction de la myéline, sont « programmées » dans ce sens dans les organes lymphoïdes où ils sont fabriqués. Ils passent ensuite dans le sang, franchissent les capillaires cérébraux et pénètrent dans le tissu cérébral (parenchyme). Ils y rencontrent des cellules appelées **microglie** qui les transforment en lymphocytes « activés », c-à-d capables de mettre en route les mécanismes responsables de la destruction de la myéline. L'article se réfère à la découverte d'une cellule dite « dendritique » circulant dans le sang, qui franchit les capillaires cérébraux comme les lymphocytes, mais qui reste dans l'espace entre les capillaires et le tissu cérébral (espace péri vasculaire). D'après les chercheurs qui ont publié cette découverte, ce sont ces cellules qui « activent » en premier les lymphocytes et non la microglie du tissu cérébral. Ils les ont donc appelées « microglie dendritique » par opposition à la « microglie parenchymateuse ».

Il faut souligner que ces observations ont été faites dans le modèle animal de la SEP. Leur extrapolation à la SEP n'est jusqu'à présent qu'une hypothèse. Elles soulignent cependant l'intérêt potentiel de médicaments qui seraient dirigés contre la microglie.