

Nouvelles avancées dans la recherche

Certains résultats exposés au congrès de l'ENS cette année sont importants pour le traitement de la sclérose en plaques.

Texte: Prof. Dr Ludwig Kappos, directeur de la Polyclinique de neurologie et neurochirurgie de l'Hôpital cantonal de Bâle et président du Conseil médical de la Société SEP

Natalizumab (Tysabri)

Nous avons évoqué dans notre journal *forte/fortissimo* que ce médicament, autorisé aux Etats-Unis sur la base de résultats obtenus après un an d'étude seulement, a été retiré du marché par ses fabricants car certains patients traités ont présenté des infections par le virus JC. Les tests de phase III pour la SEP ainsi qu'une étude de l'influence du médicament sur les maladies inflammatoires du tube digestif (Morbus Crohn) ont été interrompus et l'administration du médicament suspendue temporairement jusqu'à l'obtention des résultats de l'analyse de risque en cours. Cette analyse, comprenant un nouvel examen de tous les participants à l'étude sur la base d'une tomographie par résonance magnétique, de tests sanguins et, dans la mesure du possible, d'un examen du liquide céphalo-rachidien, est sur le point de s'achever. Les résultats seront vraisemblablement connus vers la fin de l'été ou en automne 2005.

Les résultats de deux ans d'étude comparative avec placebo ont entre-temps été présentés. Ils confirment – et c'est là une bonne nouvelle – les résultats obtenus la première année: au cours de la deuxième année, on a continué d'observer une forte réduction de la fréquence des poussées, de l'ordre de **60%**. Mieux encore, l'évolution du handicap a pu être significativement ralentie: le nombre de personnes dont le diagnostic neurologique s'est détérioré au bout de deux ans a diminué de **quelque 40%**. Comme prévu, l'IRM a mis en évidence des

effets significatifs et constants sur les foyers inflammatoires, mais aussi sur les «trous noirs» qui traduisent l'existence de lésions destructrices des tissus.

Au vu de ces très bons résultats, nous attendons avec impatience de savoir si et à qui le médicament pourra de nouveau être administré une fois l'analyse de risque terminée.

Nouvelles substances orales

Les résultats de deux grandes études sous contrôle en phase II ont été présentés:

Le **FTY720** est un médicament totalement novateur de par son action. Agoniste des récepteurs sphingosine-1-phosphate (S1P-R), il inhibe la migration des cellules immunitaires vers les foyers inflammatoires ou vers le système sanguin et les incite à retourner dans les ganglions lymphatiques. Une étude de 6 mois menée à l'échelle internationale, au cours de laquelle deux dosages différents de FTY720 ont été comparés à un placebo, a permis d'observer une **diminution des foyers inflammatoires pouvant atteindre 80%** et, malgré le court laps de temps, une **réduction de près de 50%** de la fréquence des poussées.

La période actuelle est consacrée aux préparatifs des études de phase III qui doivent démarrer fin 2005. Si les résultats sont positifs, ces tests devraient déboucher sur l'autorisation de mise sur le marché du médicament.

Le **Temsirolimus** est une préparation qui présente de grandes

similitudes avec un médicament déjà autorisé (le Sirolimus) et utilisé dans le traitement du rejet des greffes. Son action sur le système immunitaire et les résultats obtenus sur des modèles animaux laissent présager des effets favorables sur les personnes atteintes de SEP. Une étude de neuf mois a permis de comparer trois dosages différents de la substance à un placebo. Ici aussi, l'IRM effectué en fin de traitement a mis en évidence un **avantage** par rapport au placebo s'agissant de l'activité inflammatoire de la maladie, mais ce **uniquement pour le dosage le plus élevé**. La dose la plus faible a même engendré au début du traitement une accentuation des signes inflammatoires. Comparé aux résultats du FTY720, l'effet sur la fréquence des poussées semble donc moins certain. Un élément intéressant a toutefois suscité l'attention lors de l'analyse des images IRM: le **dosage le plus fort avait freiné la diminution de la masse de matière cérébrale**, ce qui pourrait être l'indication d'un effet neuroprotecteur, c'est-à-dire d'un effet de protection des cellules du cerveau.

Il reste encore à décider si l'étude de ces résultats sera poursuivie dans le cadre d'un programme de phase III. En effet le dosage le plus élevé était efficace, mais il a aussi provoqué une série d'effets secondaires comme l'inflammation des muqueuses, l'augmentation de la fréquence des infections et une élévation des lipides sanguins. Bien qu'ils n'aient pris dans la plupart des cas que des proportions faibles à moyennes, il apparaît nécessaire de peser soigneusement les effets négatifs et les bienfaits attendus.

Acide fumarique

Les substances contenant de l'acide fumarique sont devenues depuis quelque temps un «bon tuyau» dans le traitement du psoriasis. Des résultats immunologiques laissaient également augurer un effet favorable sur la SEP, qui a été confirmé par une courte étude menée sur des personnes atteintes de cette maladie. Le médicament développé par une petite entreprise suisse est par conséquent soumis à des tests de phase II qui ont commencé début 2005 dans plusieurs pays d'Europe de l'Est et de l'Ouest.

Etudes en cours en Suisse

SWABIMS: cette étude initiée par la Policlinique de neurologie de l'Inselspital de Berne (Pr Mattle) doit examiner si l'adjonction d'une statine à un traitement par interféron bêta 1b présente des avantages pour les personnes atteintes de SEP. Comme nous

l'avons évoqué dans le journal *forte/fortissimo*, on recense à l'heure actuelle des données expérimentales ainsi que des premières observations sur la maladie humaine. Ces constatations permettent de penser que les statines, habituellement utilisées pour lutter contre les valeurs de lipides élevées dans le sang, auront également un effet calmant sur les poussées inflammatoires propres à la SEP. On espère que cette étude, qui compare un traitement simple par interféron beta-1b avec une thérapie combinée, mettra en évidence les avantages de la combinaison.

Teriflunomide: cette substance présente des similitudes avec une préparation autorisée pour la thérapie des rhumatismes. Elle est actuellement comparée avec un placebo dans le cadre d'une étude de phase III sur une période de deux ans. Peuvent participer à cette étude les patients qui veulent sciemment renoncer à l'une des thérapies existantes par injection d'interférons ou d'acétate de

glatiramère et qui souffrent de SEP rémittente.

Cladribine: ce médicament développé à l'origine pour le traitement de la leucémie est étudié en ce moment dans une étude de phase II/III en comparaison d'un placebo sur des personnes atteintes de SEP rémittente. Un grand avantage de cette préparation est qu'elle n'est administrée qu'à intervalles très espacés et qu'elle se présente sous forme de comprimés.

Plusieurs centres en Suisse acceptent des personnes atteintes de SEP pour participer aux études mentionnées précédemment. Les adresses peuvent être obtenues auprès de la Société SEP (T 043 444 43 83, agerfin@multiplesklerose.ch). Il est très important que les candidats potentiels se fassent, au préalable, soigneusement conseiller à ce sujet par leur médecin traitant. L'exemple du Natalizumab rappelle que malgré une surveillance – parfois excessivement – minutieuse, les effets négatifs de nouveaux médicaments ne peuvent malheureusement pas être totalement exclus. ■