



Les patients atteints de sclérose en plaques et leur famille sont dans l'attente constante de nouveaux traitements, plus efficaces, mieux tolérés, d'administration plus facile que les produits existants et surtout mieux adaptés au cas de chacun d'entre eux. Les informations qui leur parviennent par les médias permettent rarement de savoir quand un produit nouveau, prometteur, sera devenu un traitement disponible dont ils pourront bénéficier. Cet article indique les principaux produits à la dernière étape de leur développement, celle des essais thérapeutiques de phase III. Si les résultats de ces essais confirment les promesses des études antérieures, ils devraient être commercialisés rapidement, avant l'année 2010 pour la plupart d'entre eux. Tous font l'objet d'essais thérapeutiques auxquels participent plusieurs centres français. Leur présentation est faite par ordre alphabétique.

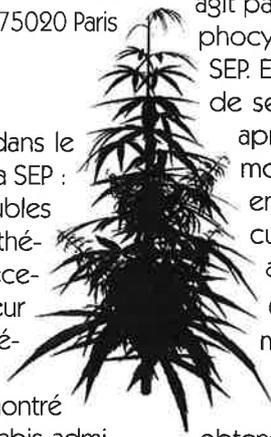
# Nouveaux traitements de la SEP : le point sur les études de phase III



Par le Dr Olivier Heinzlef - Réseau SEP -IDF-Ouest - Service de Neurologie Centre Hospitalier de Poissy - St Germain, site de Poissy, 10, rue Champ Gaillard, 78300 Poissy  
 Et le Pr Etienne Roulet - CiteSEP, Service de Neurologie, Hôpital Tenon (AP-HP) 75020 Paris

## Cannabis

L'efficacité du cannabis a été suggérée dans le traitement de nombreux symptômes de la SEP : tremblements, douleurs, spasticité, troubles du sommeil, troubles urinaires. Les essais thérapeutiques publiés sont cependant décevants, notamment dans la spasticité (raideur parfois douloureuse des membres inférieurs, fréquente dans la SEP). Un essai de phase II (66 patients) a néanmoins montré une certaine efficacité d'extraits de cannabis administrés par voie buccale (en « spray ») dans les douleurs dues à la SEP. A la suite de cette étude, le produit (Sativex®, laboratoire GW) a été commercialisé au Canada en 2005. Comme toujours en matière de médicaments, la preuve de l'efficacité nécessite des études plus larges et plusieurs essais de phase III sont actuellement en cours.



## Cladribine

La Cladribine est une molécule toxique pour les lymphocytes. Elle s'accumule dans ces cellules du système immunitaire et provoque leur destruction. Elle agit particulièrement sur le sous-groupe des lymphocytes impliqués dans les mécanismes de la SEP. Elle fait partie des immunosuppresseurs. Un de ses intérêts est que son effet est prolongé après l'administration et peut durer plusieurs mois. Plusieurs études ont montré son intérêt en injection intraveineuse ou par voie sous-cutanée dans différentes formes de SEP avec une tolérance acceptable.

Ce médicament a été utilisé pour la première fois dans la SEP en 1994 chez des patients souffrant d'une forme secondairement progressive de SEP. Les résultats obtenus étaient en faveur du traitement par Cladribine à 1 an. Cet effet sur le risque de progression du handicap a été corroboré par les résultats IRM qui montraient un risque moindre d'augmentation des lésions. L'intérêt de la Cladribine dans les formes évoluant par poussées a été démontré dans une petite étude incluant 52 patients contre placebo. On notait dans cette étude une réduction

tion de la fréquence et de la sévérité des poussées après 1 an, ainsi que de l'activité IRM de la SEP. En janvier 2005 a été lancée par les laboratoires Serono une étude de phase III de la Cladribine par voie orale dans les formes évoluant par poussées. Plus de 1290 patients ont été inclus dans cette étude dont le critère majeur d'évaluation est la réduction du risque de poussée à 96 semaines.

### Fingolimod

Le Fingolimod ou FTY720 (Novartis Pharma) est un nouvel immunosuppresseur. Son mécanisme d'action est original car il empêche certaines cellules du système immunitaire comme les lymphocytes de sortir des ganglions et d'accéder à la circulation sanguine. Ainsi le nombre de lymphocytes susceptibles d'atteindre le système nerveux et d'y entraîner des lésions est considérablement réduit. Une étude de phase II encourageante vient d'être publiée (2006). Dans cette étude, 281 patients ont été inclus pour recevoir 1,25 mg ou 5 mg de fingolimod par voie orale ou un placebo. Les résultats étaient très en faveur de l'efficacité du fingolimod avec une réduction très significative du risque d'avoir une activité de la maladie sur l'IRM cérébrale et une réduction de moitié du risque de faire une poussée pendant l'étude (durée : 6 mois). Le profil de tolérance était acceptable avec essentiellement des troubles digestifs, des rhinopharyngites, des céphalées et des essoufflements. Les résultats de cette étude de phase II ont paru suffisamment intéressants pour que soient initiées 3 études de phase III. Dans ces études seront inclus plus de 3000 patients ayant des formes évoluant par poussées dont certains dans des centres français.

### Fumarate

Le Fumarate (BG00012, laboratoire Biogen-Idec) est un nouvel immuno-modulateur actif par voie orale développé dans le traitement du psoriasis, maladie cutanée inflammatoire. Une étude de phase II encourageante a été présentée au cours de l'année 2005. Cette étude contrôlée contre placebo d'une durée de 6 mois où ont été inclus 257 patients a montré une efficacité sur l'IRM cérébrale (réduction de plus de 60 % du nombre de lésions actives) et une tolérance acceptable. Cette étude a aussi permis de sélectionner la dose la plus adaptée (240 mg) pour conduire les études ultérieures. Le développement de ce produit comprend plusieurs études de phase III où le produit sera comparé au placebo et à des traitements dont l'efficacité est déjà connue, études qui débutent actuellement.

### Tériflunomide

Le Tériflunomide (laboratoires Sanofi-Aventis) est un immunosuppresseur actif par voie orale, métabolite d'un produit déjà commercialisé dans le trai-

tement de la polyarthrite rhumatoïde, maladie inflammatoire chronique atteignant les articulations. Un essai de phase II (publié en 2006 dans la revue « Neurology », concernant 157 patients) a montré une efficacité nette sur les critères IRM (diminution de l'activité de l'ordre de 60 %) dans le traitement des formes de SEP évoluant par poussées, là encore avec une tolérance acceptable. Une grande étude de phase III a débuté fin 2004, visant à confirmer l'efficacité suivant des critères cliniques et IRM. La durée de l'étude est de 2 ans, les résultats sont attendus pour 2009.

### Tysabri®

Le Natalizumab (Tysabri®, laboratoires Biogen Idec) est un immunosuppresseur sélectif. Le Tysabri® est le premier médicament de cette nouvelle classe thérapeutique à être commercialisé dans la SEP. Il agit en empêchant les lymphocytes de sortir des vaisseaux sanguins en s'interposant entre les molécules d'adhésion exprimées à la surface des leucocytes et la paroi des vaisseaux. Ainsi, les lymphocytes impliqués dans les mécanismes de la SEP ne peuvent accéder au système nerveux. Il est administré mensuellement par voie intraveineuse en milieu hospitalier. L'efficacité clinique du Tysabri® en monothérapie a été évaluée dans la SEP rémittente-récurrente au cours de l'étude AFFIRM (942 patients) qui comparait en double insu l'efficacité de Tysabri® à un placebo pendant une durée de 2 ans. A 1 an le risque de poussée était réduit de 68 % sous Tysabri® et le risque de progression du handicap à 2 ans était aussi significativement réduit par rapport au placebo. Ces résultats étaient confirmés sur les résultats de l'IRM cérébrale. Les effets indésirables (infections, réactions d'hypersensibilité, troubles digestifs, vertiges, céphalées, arthralgies) étaient fréquents mais n'ont entraîné l'interruption du traitement que dans 6 % des cas. La survenue de 3 cas de leuco-encéphalopathie multifocale progressive (LEMP), une infection opportuniste rare et grave du système nerveux ne survenant que chez les patients immunodéprimés a conduit à la suspension de la commercialisation du Tysabri® puis à sa reprise dans des indications limitées :

1. Patients traités par interféron bêta avec une réponse thérapeutique incomplète,
2. Patients présentant une SEP rémittente récurrente sévère et d'évolution rapide.

En raison du risque d'infection opportuniste, les prescripteurs doivent exercer un suivi clinique régulier et IRM en cas de suspicion de LEMP et les patients doivent faire l'objet d'une éducation afin de les alerter sur les manifestations évocatrices d'infection et sur la conduite à tenir. En France, la commercialisation du Tysabri® est attendue pour le 2<sup>e</sup> trimestre 2007 et un programme de suivi très strict des patients sera mis en place. ○

**Nouveaux  
traitements,  
plus efficaces  
et mieux  
adaptés au cas  
de chacun.**