



Dr H. DECHY,  
Réseau sclérose en plaques  
IDF Ouest.

# Nouveau traitement oral dans les formes rémittentes de sclérose en plaques : le Fingolimod

Le traitement de la sclérose en plaques (SEP) dans sa forme rémittente (évoluant par poussées plus ou moins régressives) était, avant les années 1990, représenté surtout par un immunosuppresseur l'azathioprine (Imurel®) en prise orale unique chaque jour avec une tolérance satisfaisante puisque les complications étaient rares. Dans les formes agressives de SEP, on avait recours à un agent très actif le cyclophosphamide (Endoxan®) en perfusion intraveineuse mensuelle avec une surveillance stricte du fait des effets indésirables sur la moelle osseuse et la vessie.

L'efficacité thérapeutique de ces 2 traitements de fond était considérée comme insuffisante, d'où les recherches qui ont conduit à la découverte des médicaments immunomodulateurs actuellement utilisés : les Interférons et l'Acétate de glatiramère.

A la suite des essais cliniques dévoilés en 1993 pour le 1<sup>er</sup> d'entre eux l'Interféron bêta 1b au Congrès mondial de Neurologie à Vancouver, cette annonce avait fait l'effet d'une bombe dans le milieu neurologique : Pour la 1<sup>ère</sup> fois un traitement démontrait une efficacité importante sur la fréquence des poussées de SEP et, également, un effet sur l'activité inflammatoire de la maladie mesurée en imagerie par résonance magnétique (IRM) cérébrale. Les Interférons ont été autorisés en France à partir de 1995.

Cependant, presque la moitié des patients traités abandonnent le traitement par interféron en raison des effets indésirables (réaction au site de l'injection, symptômes pseudo-grippaux, perturbations biologiques), d'une

lassitude des injections ou d'une efficacité jugée insuffisante. Par exemple, dans la série française sur 202 patients (J. de SEZE, F. BORGEL, F. BRUDON dans Neurologies de novembre 2007, vol 10 ; 102 : 475-480), l'oubli et la lassitude étaient les plus fréquemment cités parmi les motifs de non-observance du traitement.

Au cours des 15 dernières années, deux traitements administrés par voie intraveineuse ont été commercialisés dans les formes agressives de sclérose en plaques ou dans les formes ne répondant pas au traitement par interféron ou acétate de Glatiramer (Copaxone, Laboratoires TEVA), la mitoxantrone (Eusep®, laboratoires Wyeth-Lederle) et le natalizumab (Tysabri®, laboratoires Biogen Idec).

L'arrivée des formes orales (prise en comprimés) va certainement modifier profondément les stratégies thérapeutiques dans la sclérose en plaques.

Deux molécules ont été récemment évaluées par les agences du médicament européenne et



Vancouver, vue panoramique.

américaine, la cladribine (Laboratoires Merck Serono) et le fingolimod (anciennement FTY 720, Gilenya® laboratoires Novartis).

Ce dernier a été autorisé aux Etats-Unis par la FDA en première intention dans le traitement des formes rémittentes de sclérose en plaques, c'est à dire que tous les patients ayant une maladie évoluant par poussées sont susceptibles de recevoir ce traitement.

L'agence du médicament européenne vient de donner son accord pour une indication de deuxième intention lorsque le traitement par interféron ou copaxone n'est pas jugé suffisamment efficace ou lorsque la sclérose en plaques est agressive.

Son mécanisme d'action serait localisé en empêchant la migration des lymphocytes hors des ganglions lymphatiques ce qui réduit la quantité de lymphocytes circulant dans le sang susceptibles de pénétrer dans le cerveau des patients et d'y dé-

clencher une réaction inflammatoire. Mais contrairement aux immunosuppresseurs non sélectifs, il n'empêche pas la multiplication cellulaire des autres lignées sanguines (globules rouges, autres globules blancs) et a donc une action d'immunosuppresseur sélectif pour les lymphocytes T.

Deux grandes études de phase III randomisées en double aveugle contre placebo ont été réalisées et publiées dans le *New England Journal of Medicine* le 04/02/2010 :

■ L'étude FREEDOMS (L. KAPPOS et col.) a comparé le Fingolimod au placebo administré pendant 24 mois chez 1272 patients. Un tiers des patients recevaient le fingolimod à la dose de 1.25mg/j, 1/3 à la dose de 0.50mg/j et 1/3 étaient sous placebo. L'évaluation portait sur la fréquence annuelle des poussées, le délai d'apparition d'une accentuation du handicap sur l'échelle EDSS

et le délai entre la 1<sup>ère</sup> et la 2<sup>e</sup> poussée. Sur les IRM étaient notés le nombre de lésions prenant le contraste ou de nouvelles lésions ainsi que le volume lésionnel total et la variation du volume cérébral.

■ L'étude TRANSFORMS (J. A. COHEN et col.) compare le Fingolimod à l'Interféron bêta 1a intramusculaire (Avonex® laboratoires Biogen Idec) chez 1292 patients. Un tiers des patients recevaient le fingolimod à la dose de 1.25mg/j, 1/3 à la dose de 0.50mg/j et 1/3 recevaient de l'Interféron bêta 1a.

Les critères d'évaluation étaient les mêmes ainsi que la sélection des patients pour ce qui concerne l'âge, le sexe, le délai d'apparition de la maladie et le nombre de poussées des dernières années.

Les résultats concordent et montrent une réduction de 55 % du taux annualisé de pous-

## Nouveau traitement oral : le Fingolimod

sées à 12 et 24 mois versus placebo et une réduction de 52 % versus Interféron bêta 1a. Les patients libres de toutes poussées à 12 et 24 mois sont 54 % plus nombreux versus placebo et 19 % versus Interféron bêta 1a. L'activité du fingolimod est également importante sur l'activité inflammatoire de la maladie telle qu'elle est mesurée en IRM : Ainsi, on observe une nette réduction du risque de nouvelles lésions en IRM (réduction de 75 % versus placebo et de 29 % versus Interféron bêta 1a) ainsi qu'une réduction franche des lésions prenant le contraste après injection de Gadolinium (moins 82 % versus placebo et moins 55 % versus Interféron bêta 1a).

Globalement, la tolérance était bonne et il y eu peu de sortie des études pour effets indésirables. Ces derniers étaient notés comme légers à modérés. On

retiendra essentiellement une diminution de la fréquence cardiaque survenant dans l'heure suivant la première administration du médicament et nécessitant une surveillance hospitalière de 6 heures bien que cette diminution soit la plupart du temps asymptomatique, et de rares cas de troubles de conduction entre oreillette et ventricule du cœur (bloc auriculo-ventriculaire) ou d'augmentation de la pression artérielle. Il était signalé aussi un œdème au fond de l'œil (œdème maculaire, le plus souvent asymptomatique) réversible dans les 3 mois après l'arrêt du traitement. L'effet le plus important concernait la réduction du taux moyen de lymphocytes circulant : réduction moyenne de 73 % du nombre de lymphocytes plasmatiques sous 0.50mg/j de Fingolimod, avec stabilisation ultérieure

et retour à la normale après 45 jours d'arrêt du traitement. Ceci pourrait conduire à une diminution des défenses immunitaires de l'organisme ce qui justifie une surveillance particulière des patients traités par ce médicament dans le cadre d'un plan de gestion de risque qui sera mis en place par les autorités de santé françaises.

En conclusion, après l'utilisation de traitements d'immunosuppression générale et d'immunomodulateurs, voici venir le temps d'une immunosuppression plus sélective dont on peut espérer qu'elle n'agisse que sur les lymphocytes responsables de l'activité inflammatoire dans le système nerveux des patients atteints de sclérose en plaques en respectant les capacités de notre organisme à se défendre contre les infections par exemple.

### carenity

Le 1<sup>er</sup> réseau social pour les patients et leurs proches

**Projet unique et innovant, Carenity ([www.carenity.com](http://www.carenity.com)) est le premier réseau social en France dédié aux patients et à leurs proches concernés par une pathologie chronique.**

Organisé autour de communautés de patients, Carenity propose à ses membres un site Internet permettant de partager expériences et témoignages avec d'autres patients touchés par la même pathologie. Carenity permet également de suivre l'évolution de sa santé grâce à des outils personnalisés mis au point en partenariat avec des médecins et des associations de patients.

Carenity met en œuvre un modèle vertueux où la somme des expériences individuelles bénéficie au plus grand nombre. Et cela dans le strict respect de l'anonymat des membres, de la confidentialité et de

l'intégrité des données de santé de ses utilisateurs.

Le lancement de Carenity début 2011 coïncide avec "l'année du patient et de ses droits" promue par le Ministère chargé de la Santé. Dans un contexte de maîtrise des dépenses de santé, de réduction du temps médical et de risque de progressive inégalité d'accès aux soins, les pouvoirs publics encouragent la responsabilisation du patient et l'émergence d'un patient acteur de sa santé. Mais peu de moyens concrets sont mis en face de cette volonté. Carenity se positionne donc comme une solution permettant au patient de mieux appréhender, s'il le souhaite, sa condition de santé.

Structure totalement indépendante, Carenity propose l'ensemble de ses services gratuitement à ses membres. Disponible depuis début 2011, Carenity a été imaginé et développé avec des patients pour les patients. N'hésitez pas à rejoindre la communauté sclérose en plaques de Carenity pour trouver des patients partageant les mêmes besoins d'information, de soutien et de partage que vous.

[www.carenity.com](http://www.carenity.com).