

BIENTÔT DE NOUVEAUX TRAITEMENTS CONTRE LA SEP

De nouvelles perspectives de traitement s'ouvrent pour les personnes atteintes de formes rémittentes de la sclérose en plaques. Le premier représentant d'une nouvelle classe de médicaments est déjà disponible depuis le début de l'année et les développements en cours laissent espérer pour un avenir proche des thérapeutiques à la fois plus efficaces et mieux tolérées.

L'interféron bêta-1b (Betaferon®) a fait son apparition sur le marché en 1996. Il a été suivi par l'interféron bêta-1a (Avonex® et Rebif®) et l'acétate de glatiramère (Copaxone®). Tous sont des principes actifs administrables par injection. À partir de 2005, le natalizumab (Tysabri®) a constitué une option thérapeutique supplémentaire en cas d'échec du traitement de fond ou dans les formes très actives de SEP. Ce n'est que depuis une période récente que la recherche et les développements pharmaceutiques connaissent de nouvelles avancées. Ainsi, des thérapies orales (fingolimod, tériflunomide, laquinimod, acide fumarique) sont d'ores et déjà en phase d'essai. Le fingolimod est la première molécule sous forme de comprimés à avoir été autorisée en Suisse, en janvier 2011, et d'autres devraient suivre dans un proche avenir.

Par ailleurs, plusieurs anticorps monoclonaux administrables par perfusion ou injection (à intervalles plus larges qu'à l'heure actuelle) font eux aussi l'objet d'études cliniques.

Fingolimod

Le fingolimod (Gilenya®) est le premier représentant d'une nouvelle classe de médicaments contre la SEP récurrente-rémittente à avoir été mis sur le marché. Il diminue le nombre de globules blancs spécifiques dans le sang en favorisant leur rétention au niveau des ganglions lymphatiques, si bien que les cellules responsables de l'inflammation sont moins nombreuses à passer dans le cerveau. Les essais cliniques réalisés dans la perspective de l'autorisation ont mis en évidence une diminution du taux de

poussées de plus de 50% (pour une prise quotidienne de 0,5 mg de fingolimod) par rapport tant à un placebo qu'à l'Avonex®. De plus, les examens par IRM ont indiqué une baisse du nombre de nouvelles lésions et de lésions actives. Dans l'ensemble, le traitement a été bien toléré. Les effets secondaires incluent notamment une diminution transitoire du rythme cardiaque, observée principalement après la première prise, un œdème maculaire (accumulation de liquide dans l'œil au niveau de la rétine) dans de rares cas, ainsi qu'une légère recrudescence des infections des voies respiratoires. L'efficacité du fingolimod sur la SEP progressive primaire fait actuellement l'objet d'une autre étude.

Tériflunomide

Le tériflunomide est un dérivé du léflunomide, un principe actif employé dans le traitement de l'arthrite rhumatoïde. Le tériflunomide inhibe une protéine qui joue un rôle important dans la synthèse de l'ADN des globules blancs. L'étude menée en vue de l'autorisation a comparé, sur deux ans, deux dosages de tériflunomide avec un placebo auprès de 1'088 patients. Dans les deux groupes traités au tériflunomide, on a constaté une baisse du taux de poussées, un recul de la progression du handicap et une réduction du nombre de lésions visibles à l'IRM. D'autres essais cliniques en cours évaluent l'efficacité du tériflunomide par rapport à l'interféron bêta-1a (Rebif®) en association avec des interférons et à un stade précoce de SEP appelé le syndrome clinique isolé (SCI). Jusqu'à présent, le médicament a été bien toléré. De rares cas d'élévation des enzymes hépatiques ont toutefois été rapportés et certaines données indiquent que la molécule est toxique pour l'embryon et le fœtus.

Laquinimod

Le laquinimod est un médicament par voie orale de la famille du linomide. Le linomide a déjà été testé sur la SEP et divers types de cancer mais les essais ont été interrompus en raison des complications graves survenues chez quelques patients. Deux études de phase II comparant l'efficacité de plusieurs dosages de laquinimod contre un placebo ont indiqué une diminution du nombre de nouvelles lésions et de lésions actives en IRM. Une étude clinique portant sur 1'106 patients a testé le laquinimod (0,6 mg par jour) contre un placebo. Elle a mis en évidence l'effet favorable du traitement sur le taux de poussées, l'aggravation du handicap et le nombre de lésions nouvelles ou actives visibles par IRM. Le bénéfice le plus notable a été la réduction de l'atrophie cérébrale; il laisse supposer un possible effet protecteur du laquinimod sur les cellules nerveuses. Les résultats de la deuxième étude conduite en vue de l'autorisation qui s'est intéressée à l'efficacité du laquinimod contre l'interféron bêta-1a (Avonex®) et un placebo n'ont été rendus publics que dans un communiqué de presse. Le principal critère d'évaluation, à savoir la réduction des poussées inflammatoires, n'a pas été rempli; une analyse statistique spécifique a

été nécessaire pour mettre en évidence un recul de 21% du taux de poussées. À l'inverse, le ralentissement de la progression du handicap et la diminution de l'atrophie cérébrale se sont là aussi confirmés. Tous les essais menés à ce jour ont permis de conclure à une bonne tolérance d'ensemble du laquinimod. Seuls ont été rapportés de légers effets secondaires gastro-intestinaux (diarrhée, nausées), de même qu'une élévation transitoire des enzymes hépatiques mais sans troubles associés.

Acide fumarique (BG 12)

L'acide fumarique est déjà prescrit depuis de longues années en Allemagne dans le traitement du psoriasis pour lequel il fournit de bons résultats. Son mécanisme d'action dans la SEP est mal connu. On suppose d'une part qu'il induit une réorganisation des molécules informatives pour aboutir à un profil moins inflammatoire et d'autre part qu'il prévient la destruction de la myéline

dans le système nerveux central. Dans l'optique de l'autorisation, une première étude a comparé durant 24 mois différents dosages d'acide fumarique avec un placebo chez plus de 1'200 patients. Tous les objectifs de l'étude ont été atteints, à savoir une diminution appréciable du taux de poussées (de 50% par rapport au placebo), une réduction des lésions en IRM et un ralentissement de la progression du handicap. La tolérance du médicament s'est révélée globalement satisfaisante. Les résultats d'une autre étude menée en vue de l'autorisation sont attendus pour fin 2011. Cette étude, qui inclut quelque 1'200 patients, compare l'acide fumarique en différents dosages à un placebo et à l'acétate de glatiramère (Copaxone®). Pour l'heure, il n'a pas été constaté d'effets secondaires graves ou de complications à long terme. Des bouffées vasomotrices (accès de rougeur au visage ou flush) et des effets secondaires gastro-intestinaux (diarrhée, nausées, flatulences) ont été rapportés, notamment au début du traitement.

La mobilité, c'est la qualité de vie




Tout de première main

- Technique orthopédique
- Technique rééducative
- Mécanique du fauteuil roulant
- Transformation de véhicules
- Articles pour l'incontinence

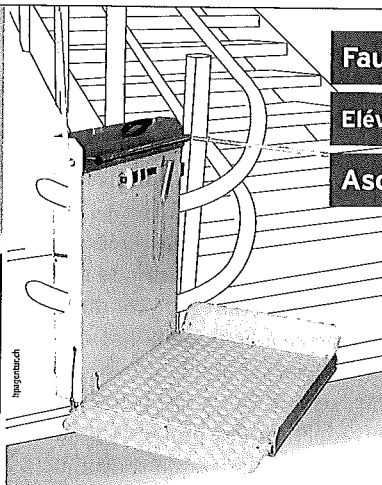
Nous nous ferons un plaisir de vous conseiller.

Orthotec AG | Case postale | CH-6207 Nottwil | T +41 41 939 56 06 | F +41 41 939 56 40
 info@orthotec.ch | www.orthotec.ch



Monte-escaliers

Pour plus d'informations: www.hoegglift.ch



Fauteils élévateurs
 Elévateurs pour fauteuil roulant
 Ascenseurs vertical

HÖGG
LIFTSYSTEME

HÖGG Liftsysteme AG
 CH-9620 Lichtensteig
 Téléphone 071 987 66 80



Ocrelizumab

L'ocrelizumab appartient au groupe des anticorps monoclonaux. Les anticorps monoclonaux sont des molécules de protéines qui répliquent les protéines humaines et se fixent sur des structures cibles de manière spécifique. En fonction du type d'anticorps, cette liaison permet de détruire la cellule cible ou d'en dérégler l'activité. L'ocrelizumab agit en se fixant sur un récepteur présent à la surface de certains globules blancs appelés lymphocytes B. On observe une destruction de ces cellules immunitaires suite à l'administration d'ocrelizumab en perfusion. L'étude de phase II comparant différents dosages d'ocrelizumab avec un placebo et l'interféron bêta-1a (Avonex®) a mis en évidence une réduction significative des lésions en IRM, qu'elles soient nouvelles ou actives, et un taux de poussées plus faible sur 220 patients atteints de la forme récurrente-rémittente de la SEP. On manque encore de données sur les effets secondaires à long terme. Toutefois, les études rapportent en particulier des réactions liées à la perfusion tout en faisant état d'une bonne tolérance globale. La première étude destinée à tester l'efficacité de l'ocrelizumab par rapport à un placebo sur des personnes atteintes de forme progressive primaire de la SEP a déjà démarré dans la perspective de l'autorisation. Enfin, les études préalables à l'autorisation portant sur des personnes atteintes de SEP récurrente-rémittente doivent commencer cette année.

Daclizumab

Le daclizumab est un anticorps monoclonal, tout comme l'ocrelizumab. Cependant, à l'inverse de ce dernier, la liaison du daclizumab sur les cellules cibles n'a pas un effet destructeur mais un effet inhibiteur. Les thérapies faisant intervenir le daclizumab semblent aussi renforcer les mécanismes de régulation immunitaire du corps. Dans l'étude de phase II, une thérapie associant le daclizumab avec un interféron bêta a mis en évidence une réduction de plus de 70% des nouvelles lésions à l'IRM par rapport à une monothérapie basée sur un interféron bêta. La première étude de phase III vient juste de commencer. Elle compare le taux de poussées annuel, la progression du handicap et la qualité de vie suite à l'administration de daclizumab par injection sous-cutanée à intervalles de quatre semaines et ce par rapport à la dose standard d'interféron bêta-1a (Avonex®).

Alemtuzumab

Ce principe actif fait également partie des anticorps monoclonaux. L'alemtuzumab agit en se fixant sur un récepteur principalement présent à la surface de globules blancs matures. On observe une réduction significative et durable du nombre de ces lymphocytes dans le sang suite à l'administration d'alemtuzumab. Des premières études ont déjà été menées en 1991 pour connaître l'action de ce médicament sur la SEP. La première

étude multicentrique de phase II remonte à 2002. Elle a porté sur 334 patients atteints de SEP de type récurrent-rémittent. Les participants à l'étude ont été traités soit par interféron bêta-1a (Rebif®), soit par alemtuzumab en deux dosages différents. Les deux dosages ont montré une réduction du taux de poussées annuel par rapport à l'action de l'interféron bêta-1a. De plus, il a été constaté une augmentation du volume du cerveau et une diminution du handicap chez les participants traités par alemtuzumab. Au niveau des effets secondaires relevés figuraient de façon inattendue de nouvelles maladies auto-immunes comme des dysfonctionnements auto-immuns de la thyroïde ou des cas de purpura thrombopénique idiopathique (PTI), une maladie provoquant une diminution importante du nombre de plaquettes. Depuis septembre 2007, deux études sont en cours pour évaluer ces résultats en vue de l'autorisation. La première porte sur à peu près 600 personnes touchées par une SEP récente de forme récurrente-rémittente. Les résultats, jusqu'à présent seulement annoncés par voie de communiqué de presse, font état d'une réduction de 55% des poussées par rapport à l'interféron Rebif® sur une période d'observation de 2 ans. La seconde étude a inclus environ 1'200 patients n'ayant pas bien réagi aux médicaments disponibles sur le marché. Ils ont été répartis en trois groupes, l'un traité par l'interféron bêta-1a et les deux autres par des dosages différents d'alemtuzumab. Les résultats de cette étude sont également attendus sous peu.

La recherche et les évaluations de nouvelles thérapies immunomodulatrices pour traiter la sclérose en plaques ont connu des avancées ces dernières années. L'autorisation de mise sur le marché suisse du premier nouveau médicament, le Gilenya® (fingolimod), sera très vraisemblablement suivie par plusieurs autres. À l'avenir, les patients auront donc accès à des traitements par voie orale plus agréables à vivre, sans compter l'espoir que certains de ces nouveaux médicaments, en plus d'agir sur le système immunitaire, se révèlent aussi avoir un effet protecteur sur les cellules nerveuses. Quoi qu'il en soit, ces avantages seront à mettre en balance avec les effets, souvent encore difficiles à évaluer, d'une thérapie à long terme basée sur ces nouveaux médicaments. Un des plus grands défis des prochaines années sera donc de trouver le traitement idéal, c'est-à-dire celui optimisant le rapport bénéfice/risque, pour chaque patient atteint de sclérose en plaques.

Pour le développement de nouveaux médicaments, la participation de personnes atteintes est essentielle. Pour plus de renseignements, les personnes intéressées à participer à une étude clinique peuvent s'adresser à l'Hôpital universitaire de Bâle.

Texte: Dr Maria Rasenack, Professeur Dr Tobias Derfuss, polyclinique de neurologie, Hôpital universitaire de Bâle