

# Médicaments innovants dans la sclérose en plaques

**N. TOUBAL,**  
Service de Neurologie,  
CHU Annaba, Hôpital Ibn Sina

## Résumé

La sclérose en plaques est une affection démyélinisante du système nerveux central qui affecte 2,5 millions de personnes dans le monde ; elle est la cause majeure du handicap non traumatique du sujet jeune. A ce jour, aucun traitement curatif n'a été découvert mais différents traitements ont eu pour but essentiel de réduire le nombre de poussées notamment dans les formes récurrentes rémittentes qui demeurent les plus fréquentes (approximativement 85% des personnes ayant une sclérose en plaques ont été initialement diagnostiquées forme rémittente récurrente). Un traitement de première ligne peut être proposé dans une forme rémittente récurrente dont les symptômes sont apparus récemment ou chez un patient qui a présenté un seul événement démyélinisant aigu (syndrome cliniquement isolé), mais qui comporte des éléments de haut risque de conversion vers une sclérose en plaques définie. Un traitement de deuxième ligne est utilisé lorsque la maladie se manifeste malgré la mise en place d'un traitement de première ligne ou lorsque l'évolution est très agressive dès le début. Les stratégies thérapeutiques pour la sclérose en plaques ont évolué ces dernières années avec l'arrivée de médicaments innovants. Si le traitement de fond par les immunomodulateurs reste la base du traitement dit de première ligne, on dispose maintenant de nouvelles molécules par voie orale à utiliser d'emblée ou en deuxième ligne. Le passage de la forme injectable à la forme orale représente indéniablement une révolution pour la prise en charge de cette pathologie.

### >>> Mots-clés :

Sclérose en plaques, médicaments innovants.

### Introduction :

Le traitement de fond de la sclérose en plaques rémittente récurrente (SEP-RR) repose en première intention sur les interférons bêta et l'acétate de glatiramère. Les Interférons  $\beta$ -1a sont Rebif® 44 $\mu$ g de Merck® en injection sous-cutanée 3 fois par semaine et Avonex® 30  $\mu$ g de Biogen® en injection intra musculaire une fois par semaine ; l'interféron

## Abstract

Multiple sclerosis is a demyelinating disease of the central nervous system that affects 2.5 million people worldwide; it is the major cause of the non-traumatic disability of the young subject. To date, no curative treatment has been discovered, but various treatments have had the essential aim of reducing the number of relapses, especially in relapsing remitting forms, which remain the most frequent (approximately 85% of people with MS were initially diagnosed with relapsing remitting forms). A first-line therapy may be offered in relapsing remitting forms with recent symptoms or in a patient with a single acute demyelinating event (Clinically Isolated Syndrome) but with elements of high risk of conversion to defined multiple sclerosis. A second-line treatment is used when the disease occurs despite the implementation of a first-line treatment or when the evolution of MS is very aggressive from the beginning. Therapeutic strategies for multiple sclerosis have evolved in recent years with the arrival of innovative drugs. If the basic treatment by the immunomodulators remains the basis of the so-called first-line treatment, we now have new oral molecules to use immediately or in the second line. The transition from injectable to oral form undeniably represents a revolution in the management of this pathology.

### >>> Key-words :

Multiple sclerosis, innovative drugs.

$\beta$ -1b est le Bétaféron® 250 µg de Bayer® en injection sous cutanée tous les 2 jours. L'acétate de glatiramère est représenté par la Copaxone® 40mg de Teva réduite récemment à 3 injections en sous cutanée par semaine ou son générique de Mylan®.

L'objectif de ces traitements est de diminuer la fréquence des poussées et la progression du handicap à court terme. A l'heure actuelle, il n'est pas démontré que ces produits modifient la progression du handicap à long terme. Les réactions cutanées au point d'injection et les syndromes grippaux sont les principaux effets secondaires de ces médicaments.

Le natalizumab ou Tysabri® de Biogen, anticorps anti-4-intégrine humanisé et le Fingolimod Gilenya® ont une indication d'AMM restreinte aux formes très actives de SEP-RR.

## Les nouveaux médicaments de la SEP

### A. Le Fingolimod

Une revue chronologique des différents médicaments innovants de SEP montre que le premier immunomodulateur pris par voie orale, approuvé par la FDA en 2010 est le Fingolimod ou Gilenya® de Novartis® qui se présente sous forme de gélules à 0,5mg à prendre quotidiennement.

Il fut le premier d'une nouvelle classe de médicaments, les modulateurs des récepteurs de la sphingosine 1-phosphate S1P.

Cet immunosuppresseur sélectif séquestre de façon réversible les lymphocytes au niveau des organes lymphoïdes secondaires en inhibant leur sortie par le biais d'une action antagoniste sur les récepteurs à la sphingosine-1-phosphate. Ces récepteurs sont nécessaires pour que les lymphocytes sortent des tissus lymphoïdes [1].

Lorsque le fingolimod se lie aux récepteurs, les lymphocytes sont retenus dans les tissus lymphoïdes. Il en résulte une réduction importante du nombre de lymphocytes circulants, de l'ordre de 20% à 30% des valeurs initiales, ce qui diminue la migration des lymphocytes vers d'autres organes, dont le système nerveux central (SNC) ; de ce fait la réduction du nombre de lymphocytes auto agressifs dans le SNC contribuerait ainsi à la diminution des lésions caractéristiques de la SEP.

Deux essais cliniques FREEDOMS et TRANSFORMS [2,3] ont prouvé l'efficacité du fingolimod dans la SEP-RR ; il réduit le taux annuel de poussées de 54% par rapport à un placebo et de 52% par rapport à un Interféron Béta

1a. Il diminue le risque de handicap et permet une réduction du nombre de nouvelles lésions à l'IRM [4].

Le fingolimod est indiqué en monothérapie comme traitement de fond des formes très actives de SEP-RR pour les patients adultes présentant une forme très active de la maladie malgré un traitement complet et bien conduit par au moins un traitement de fond de la SEP ou de patients présentant une SEP-RR sévère et d'évolution rapide, définie par 2 poussées invalidantes ou plus au cours d'une année, associées à 1 ou plusieurs lésion(s) rehaussée(s) après injection de Gadolinium sur l'IRM cérébrale ou une augmentation significative de la charge lésionnelle en T2 par rapport à une IRM antérieure récente.

Cependant, certaines précautions s'imposent notamment lors de la première prise qui doit se faire en milieu hospitalier. En effet, une bradycardie transitoire peut survenir 4 à 5 heures après la première gélule et s'associer à des retards de conduction auriculo-ventriculaire, voire à la rare survenue de blocs auriculo-ventriculaires complets, transitoires et spontanément résolutifs.

Des cas d'infections avec des pathogènes opportunistes, viraux (par ex. virus varicelle-zona [VZV], virus de John Cunningham [VJC] à l'origine de Leucoencéphalopathies multifocales progressives LEMP, virus de l'herpès simplex [VHS]), fongiques (méningites à cryptocoques) ou bactériens (par ex. mycobactéries atypiques) ont été rapportés.

Il est contre indiqué chez les patients ayant un syndrome d'immunodéficience connu et ceux qui reçoivent un traitement immunosuppresseur, dans les infections chroniques actives (hépatite, tuberculose) et les cancers diagnostiqués en évolution.

Récemment, la persistance d'effets indésirables graves a conduit à contre-indiquer l'utilisation du fingolimod chez les patients à risque cardiaque ou présentant une affection cardiaque. (ANSM, 6 Nov. 2017).

Néanmoins, dans la SEP, le fingolimod reste la molécule per os la plus prescrite dans le monde. Aux USA, environ 73.000 patients ont été traités. Dans le monde 271.000 patients ont reçu cette molécule. (Novartis data on file).

En 2017, La FDA a approuvé le fingolimod dans la SEP pédiatrique chez l'enfant de 10 ans et plus dans la SEP-RR, l'étude PARADIGMS a prouvé que le traitement par fingolimod a réduit le taux annuel de poussées de 82% dans cette population, sur une période de 2 ans comparativement aux patients mis interféron  $\beta$ -1a en intra musculaire ( $p < 0.001$ ) [5].

Le fingolimod demeure une molécule intéressante, son indication s'étend actuellement à l'enfant si les précautions d'emploi et la surveillance sont rigoureusement respectées.

Deux nouveaux immunomodulateurs oraux ont suivi le fingolimod, il s'agit respectivement du tériflunomide ou Aubagio® et du diméthyl fumarate ou Tecfidera®

### B. Le tériflunomide (Aubagio® de Genzyme)

C'est une substance immunomodulatrice, métabolite actif du leflunomide (Arava®) déjà utilisé par les rhumatologues car approuvé pour le traitement de la polyarthrite rhumatoïde depuis 1998. Le tériflunomide a été approuvé en 2012 pour la forme rémittente de SEP [6] ; il est une alternative aux interférons bêta et à l'acétate de glatiramère dans le traitement de fond de la SEP-RR.

Il se présente sous forme de comprimés pelliculés de 14mg, et est indiqué dans le traitement de fond des patients adultes atteints de formes rémittentes de sclérose en plaques (SEP-RR). La posologie recommandée est d'un comprimé de 14mg une fois par jour pris avec ou sans aliment. Le tériflunomide est un immunomodulateur agissant par plusieurs mécanismes [7] :

- Un effet cytostatique sur la prolifération des lymphocytes B.
- Une inhibition de l'activation et de la sécrétion des cytokines, ayant le rôle d'envoyer le signal d'activation au système lymphocytaire, ce qui induit une baisse de la prolifération des lymphocytes T.
- Une modification de l'interaction entre les lymphocytes T et les cellules présentatrices d'antigènes (CPAg) par la fixation du tériflunomide sur les récepteurs des lymphocytes T. Ainsi, les cellules T activées produisent moins d'interférons- $\gamma$ .

L'efficacité du tériflunomide a été démontrée dans deux études contrôlées contre placebo, les études TEMSO (Teriflunomide Multiple Sclerosis Oral) et TOWER (Teriflunomide Oral in people With relapsing multiple sclerosis) [8], évaluant l'administration de doses quotidiennes uniques de tériflunomide 7mg et 14mg chez des patients atteints de SEP récurrente.

Les données de l'étude TEMSO démontrent que le tériflunomide réduit le taux annualisé de poussées de 31 % par rapport au placebo, le nombre des lésions visibles à IRM cérébrale et impacte de façon significative sur la progression du handicap.

**Une autre étude :** TOPIC [9] évaluant l'efficacité du tériflunomide dans le syndrome cliniquement isolé (CIS) a montré, au cours des deux ans de l'étude, une réduction de 43 % du risque d'évolution vers une SEP cliniquement

définie, par rapport au placebo ( $p=0,0087$ ).

Une nouvelle analyse suggère que le tériflunomide ralentit l'atrophie cérébrale chez les personnes atteintes de SEP-RR [10].

Les contre-indications du tériflunomide sont l'insuffisance hépatique grave, une maladie ou un traitement immunodépresseur, une anomalie préexistante de la numération formule sanguine, une infection grave, une baisse importante du taux de protéines dans le sang, une insuffisance rénale nécessitant une dialyse, la grossesse, la femme en âge de procréer sans contraception efficace et l'allaitement.

Les effets indésirables possibles du tériflunomide sont les céphalées, diarrhées, nausées, amaigrissement ou chute des cheveux, augmentation des transaminases (ALAT), infections (grippe, infection des voies respiratoires, cystite, herpès buccal ...), douleurs abdominales, vomissements, douleur dentaire, anxiété, picotements ou engourdissement des mains et des pieds, inflammation des tendons, hypertension artérielle, éruption cutanée, acné, douleur musculaire ou articulaire, perte de poids, baisse des globules blancs dans le sang, anémie.

De très rares cas de pancréatite, d'atteinte pulmonaire, de réactions cutanées sévères, un cas de lymphome ont été rapportés avec le tériflunomide depuis sa commercialisation. Plus de 40.000 personnes ont été traitées par tériflunomide à travers le monde.

### C. le diméthyl fumarate DMF : Tecfidera® (Biogen),

Appelé aussi BG-12 a été récemment approuvé par la FDA en 2013 et par the European Medicines Agency (EMA) en 2014 [11] pour le traitement de la SEP-RR. Pour rappel, l'acide fumarique a été utilisé pour le traitement du psoriasis pendant plus de 50 ans et c'est sans aucun doute à cause de ses propriétés anti-inflammatoires bien connues que cet ester de l'acide fumarique, le DMF a été introduit dans les essais cliniques de la SEP.

C'est un immunomodulateur pris deux fois par jour sous forme de gélule gastrorésistante dosée à 120mg et 240mg. Le diméthyl fumarate a l'AMM dans le traitement des adultes atteints de formes rémittentes récurrentes de sclérose en plaques. Il est une alternative thérapeutique par voie orale aux autres médicaments indiqués dans le traitement de fond de la SEP-RR.

Le mécanisme par lequel le diméthyl fumarate exerce ses effets thérapeutiques chez les patients SEP n'est pas entièrement connu. Les études précliniques indiquent que les réponses pharmacodynamiques au diméthyl fumarate semblent être principalement médiées par l'activation de la voie transcriptionnelle du facteur nu-

cléaire NRF2 (erythroid-derived 2-like 2). Il a été montré chez des patients que le DMF augmente l'expression des gènes antioxydants NRF2-dépendants (par exemple NAD(P)H déshydrogénase, quinone 1 ; [NQO1]) [12].

Deux essais cliniques randomisés (DEFINE) pour (Determination of the efficacy and Safety of Oral Fumarate in RR-MS) et (CONFIRM) pour (Comparator and an Oral Fumarate in RR-MS) ont démontré une efficacité significative dans la réduction du taux annuel des poussées (plus de 53%) comparé au placebo et du nombre de lésions qui prennent le gadolinium. La réduction de l'atrophie cérébrale >30% après 2 ans de traitement comparé au placebo montre que le DMF a un effet neuroprotecteur et probablement restaurateur de la myéline à travers ses mécanismes immunomodulateurs [13,14].

La dose initiale est de 120mg deux fois par jour. Après 7 jours de traitement, la dose sera augmentée pour atteindre la dose recommandée de 240mg deux fois par jour.

Une réduction temporaire de la dose à 120mg deux fois par jour peut permettre de réduire la fréquence des bouffées congestives et des effets indésirables gastro-intestinaux. Il faut revenir à la dose recommandée de 240mg deux fois par jour au cours du mois suivant.

Chez les patients présentant des réactions secondaires gastro-intestinales ou des bouffées congestives, la prise de DMF au moment des repas peut améliorer la tolérance. L'injection de vaccins contenant des germes vivants, l'allaitement et la grossesse sont déconseillés.

Les effets indésirables les plus fréquents sont : rougeur du visage, bouffée de chaleur, diarrhées, nausées, douleurs abdominales, vomissements, digestion difficile, brûlure d'estomac, démangeaisons, rougeur cutanée, baisse des globules blancs, sensation de brûlure et réaction allergique.

Les bouffées congestives, d'une sévérité légère à modérée, surviennent en début de traitement (premier mois) et peuvent ensuite se manifester de manière intermittente pendant tout le traitement par DMF.

Fin 2016, on comptait plus de 190.000 patients traités par diméthyl fumarate dans le monde ; les données cliniques et IRM des patients après 6 années d'exposition au DMF ont montré l'efficacité du DMF dans la SEP-RR avec une assez bonne tolérance à condition que la vigilance soit accrue.

#### **D. L'alemtuzumab ou (Lemtrada® de Genzyme),**

Un autre immunomodulateur, a été approuvé en 2014 comme traitement de seconde ligne indiqué chez les patients qui ne répondent pas à 2 ou plus immunomodulateurs [15].

L'alemtuzumab est un traitement à visée préventive des poussées et de la progression du handicap chez des patients ayant une forme sévère de SEP-RR qui est définie par la survenue de deux poussées invalidantes ou plus au cours d'une année, associée(s) à une activité inflammatoire à l'IRM cérébrale (une ou plusieurs lésions rehaussées après injection de Gadolinium), malgré un traitement de 1ère ligne ou de 2<sup>ème</sup> ligne.

Il s'agit d'un traitement de deuxième ligne ou de troisième ligne.

L'alemtuzumab est un anticorps monoclonal recombinant humanisé qui cible la protéine CD52, une protéine présente en grande quantité sur les lymphocytes T et B. Le traitement par alemtuzumab entraîne, après chaque cycle de traitement, l'épuisement des lymphocytes T et B circulants que l'on pense responsables du processus inflammatoire caractéristique de la SEP. Il se produit ensuite une forme distincte de repopulation des lymphocytes T et B qui se poursuit dans le temps.

Le mécanisme d'action de L'alemtuzumab dans la SEP n'est pas totalement élucidé. Cependant, des travaux de recherche suggèrent des effets immunomodulateurs avec une déplétion initiale suivie d'une repopulation lymphocytaire, notamment [16] :

- Modifications du nombre, des proportions et des propriétés de certaines sous populations lymphocytaires après traitement,
- Augmentation des lymphocytes T régulateurs,
- Augmentation des lymphocytes T et B mémoire,
- Effets transitoires sur certaines cellules de l'immunité innée (à savoir, granulocytes neutrophiles, macrophages, cellules NK).

La déplétion en lymphocytes B et T périphériques induite par l'alemtuzumab et suivie d'une repopulation peuvent réduire le risque de poussée et donc ralentir la progression de la maladie.

Les patients récemment traités par interféron bêta et par acétate de glatiramère doivent interrompre leur traitement 28 jours avant l'instauration du traitement par alemtuzumab.

Sa grande efficacité dans la SEP-RR a été démontrée dans plusieurs études cliniques. La diminution du risque de poussées et le ralentissement de progression de la maladie ont été démontrés dans la phase II CAMMS223 et dans la phase III des essais cliniques CARE MS I and CARE MS II [17,18].

Il est administré initialement par perfusion pendant 5 jours consécutifs puis pendant 3 jours avec un intervalle d'une année entre les deux perfusions.

La posologie de l'alemtuzumab recommandée est de 12mg/jour administrée en perfusion intraveineuse (solution diluée administrée en 4 heures) au cours de 2 cycles de traitement.

- **Cycle de traitement initial** : 12mg/jour pendant 5 jours consécutifs (dose totale de 60mg).

- **Deuxième cycle de traitement** : 12mg/jour pendant 3 jours consécutifs (dose totale de 36mg), administrés 12 mois après le cycle de traitement initial.

Une surveillance particulière des patients depuis l'instauration du traitement et pendant une période de 48 mois après la dernière perfusion s'impose.

Une prémédication par corticoïdes, antihistaminiques et/ou antipyrétiques doit être administrée aux patients, juste avant la perfusion de l'alemtuzumab, ainsi qu'une prophylaxie par voie orale contre une infection par le virus de l'herpès du premier jour de chaque cycle de traitement et se poursuivre pendant au moins un mois après la fin du traitement par alemtuzumab.

Le traitement par alemtuzumab peut entraîner la formation d'auto anticorps et augmenter le risque de pathologies auto immunes : purpura thrombopénique immunologique (PTI), troubles thyroïdiens ou, dans de rares cas, des néphropathies (ex. maladie des anticorps anti membrane basale glomérulaire).

Les effets indésirables les plus fréquents sont : éruptions cutanées, céphalées, fièvre et infections des voies respiratoires.

Après les deux cycles initiaux de traitement administrés dans le cadre des études CARE-MS (au mois zéro et au mois 12), 64 % des patients traités par Lemtrada® dans l'étude CARE-MS I et 55 % de ceux traités dans l'étude CARE-MS II n'ont pas reçu de traitement supplémentaire par Lemtrada® pendant les cinq années suivantes, jusqu'au mois 72.

Jusqu'au mois d'août 2017, 13.000 personnes ont été traitées par l'alemtuzumab dans le monde. Les deux cycles de perfusion espacés d'une année apportent un confort pour le patient à condition que la surveillance soit continue. Les récentes recommandations (Recommandations from European Multiple Sclerosis Experts) préconisent l'utilisation de l'alemtuzumab chez les patients naïfs de tout traitement en cas de SEP active et en deuxième ligne chez les patients qui ne répondent pas aux immunomodulateurs [19].

### E. Daclizumab, Zinbryta® de BIOGEN,

Avec ce nouveau médicament il y a un retour à la forme injectable sous cutanée mais avec une dose mensuelle ; la dose recommandée est de 150mg, injectée par voie sous-cutanée une fois par mois à l'aide d'un stylo ou d'une seringue préremplie.

Le daclizumab est un anticorps monoclonal ciblant la

sous-unité CD25 du récepteur à l'interleukine-2 (IL-2) majoritairement présent à la surface des lymphocytes T activés. En modulant la voie de signalisation de l'IL-2, le daclizumab a une action immunosuppressive. Il a été précédemment exploité par un autre laboratoire dans la prophylaxie du rejet aigu de greffe rénale avec une dose et une voie d'administration différente.

Le daclizumab a l'AMM dans le traitement de la SEP avec poussées chez l'adulte. L'évaluation du daclizumab dans la SEP repose essentiellement sur l'étude SELECT et l'étude DECIDE [20,21] :

- Une étude randomisée, double aveugle, comparative versus placebo chez des patients atteints de SEP-RR (étude SELECT) ;

- Une étude randomisée, double aveugle, comparative versus interféron (IFN)  $\beta$ -1a chez des patients atteints de SEP-RR (étude DECIDE) ;

- Une méta-analyse en réseau dans laquelle l'efficacité et la tolérance du daclizumab a été comparée à celle des autres traitements de la SEP-RR.

Dans l'étude SELECT, au terme de 52 semaines de traitement, la supériorité du daclizumab versus placebo a été mise en évidence sur le taux annualisé de poussées (critères de jugement principal) : 0,22 versus 0,458 RR=0,461 IC95% = [0,32 ; 0,67] p<0,000.

Les pourcentages de patients ayant eu une progression du handicap confirmée à 12 et 24 semaines (critères exploratoires) ont été plus importants dans le groupe placebo que dans le groupe daclizumab (13,3 % versus 5,9 % et 11,1 % versus 2,6 % respectivement).

La supériorité a également été démontrée sur les critères de jugement secondaires hiérarchisés : nouvelles lésions Gd+ entre les semaines 8 et 24, lésions T2 nouvelles ou en expansion à 52 semaines, et pourcentage de patients avec au moins une poussée.

Comme il a été prouvé dans l'étude DECIDE, phase III, une injection sous-cutanée mensuelle de daclizumab est plus efficace qu'une injection intra musculaire par semaine d'interféron (IFN)  $\beta$ -1a dans la réduction du taux annualisé des poussées 0,393 versus 0,216 RR=0,550 IC95% = [0,47 ; 0,65] p<0,0001 et les lésions IRM des patients souffrant de SEP-RR ; de plus, le daclizumab a démontré une efficacité dans la réduction de la progression du handicap (pourcentage de patients ayant eu une progression du handicap à 24 semaines plus élevé dans le groupe IFN  $\beta$ -1a que dans le groupe daclizumab (18,3 % versus 12,7 %).

Il améliore la qualité de vie des patients. L'efficacité du daclizumab se maintient au long terme (3 ans et plus), et il est bien toléré dans l'ensemble si des précautions sont prises.

**Contre-indications :** antécédents d'hypersensibilité au daclizumab, hépatopathie ou insuffisance hépatique. Les effets indésirables le plus fréquemment rapportés ont été des éruptions cutanées, une augmentation du taux d'alanine aminotransférase (ALAT), une dépression, une nasopharyngite, une infection des voies respiratoires supérieures, une grippe, une douleur laryngopharyngée et une adénopathie.

### F. Ocrelizumab

Les formes primaires progressives (SEP-PP) touchent environ 15 % des personnes atteintes de SEP et se caractérisent par une progression dès le début de la maladie sans phase de rémission à laquelle se surajoutent ou non des poussées. L'âge moyen de début des SEP-PP est de 40 ans soit 10 années plus tard que les formes rémittentes et touchent autant les hommes que les femmes. L'atteinte médullaire y est prédominante. Elles étaient démunies de traitement jusqu'à 2017, date d'apparition de l'ocrelizumab.

Ocrelizumab, commercialisé par Genentech/Roche sous le nom de Ocrevus® est un anticorps monoclonal entièrement humanisé ciblant la protéine CD20 située sur la surface des lymphocytes B.

Il montre un bénéfice non seulement dans la forme rémittente mais aussi, et pour la première fois, dans la forme progressive primaire. Il se présente sous forme de solution à 300mg à diluer pour perfusion. Les solutions d'ocrelizumab pour administration intraveineuse sont préparées par dilution du médicament dans une poche de perfusion contenant du chlorure de sodium isotonique à 0,9 %.

La première dose consiste en deux perfusions intraveineuses de 300mg, effectuées à deux semaines d'intervalle. Les doses suivantes sont administrées à raison d'une perfusion intraveineuse unique de 600mg tous les 6 mois.

Son efficacité dans la forme rémittente de la SEP a été démontrée par deux études de 96 semaines, comprenant des patients atteints de SEP rémittent. Il s'agit d'OPERA I et OPERA II [22]. L'évaluation de l'ocrelizumab à une dose de 600mg toutes les 24 semaines, par rapport à l'interféron  $\beta$ -1a à une dose de 44 $\mu$ g trois fois par semaine a montré un bénéfice significatif de l'ocrelizumab sur le taux de poussée annualisé ; l'ocrelizumab a réduit ce taux de 46 ou 47% par rapport à l'interféron  $\beta$ -1a. Le pourcentage de patients avec une progression du handicap et le nombre de lésions à l'IRM étaient également significativement plus bas dans le groupe ocrelizumab.

Dans la forme progressive primaire, l'ocrelizumab a permis, dans l'étude ORATORIO [23] versus placebo, de

retrouver un risque relatif de progression du handicap d'environ 25% inférieur chez les patients qui ont reçu 600mg d'ocrelizumab toutes les 24 semaines pendant au moins 120 semaines. Les facteurs améliorant la réaction au traitement étaient : un âge inférieur à 45 ans et un début de la maladie datant de moins de 5 ans.

En plus de ralentir de manière significative la progression de l'invalidité, il réduit les signes d'activité pathologique au niveau cérébral par comparaison avec un placebo dans l'étude ORATORIO.

Les réactions liées à la perfusion sont l'effet indésirable le plus fréquent du traitement par ocrelizumab c'est pour cela qu'une prémédication (méthylprednisolone, antihistaminique, paracétamol) est recommandée.

Les patients atteints de SEP-RR qui recevaient l'ocrelizumab avaient plus de rhinopharyngites et d'infections des voies supérieures que ceux qui recevaient des interférons  $\beta$ -1a. En revanche, ils avaient moins d'infections sévères. Ceux qui étaient atteints de SEP-PP et qui recevaient de l'ocrelizumab avaient plus d'infections, mais des taux d'infections sévères comparables à ceux qui recevaient un placebo.

Les patients atteints de SEP-PP doivent utiliser des accessoires d'aide à la mobilité voire un fauteuil roulant, ils sont en invalidité car ne pouvant pas travailler. Ils recourent à des aides pour leur vie quotidienne beaucoup plus tôt que les patients à forme SEP-RR ; cette perte de leur autonomie a un impact économique et un retentissement psychologique certains. L'ocrelizumab, premier traitement à démontrer un ralentissement significatif de la progression du handicap dans la SEP-PP représente donc une nouvelle perspective de traitement de ces formes très invalidantes.

Les formes progressives secondaires ne sont pas en reste puisqu'elles répondent favorablement au Siponimod encore appelé BAF312 (Novartis) qui est au stade du programme de recherche.

### G. Siponimod,

Par voie orale, une fois par jour est un modulateur des récepteurs de la sphingosine-1-phosphate [24] ; il appartient à la même catégorie de médicaments que le fingolimod.

Le siponimod fait l'objet d'études (essais cliniques de phase III), ayant pour but d'évaluer sa capacité à réduire les pertes fonctionnelles causées par la SP progressive secondaire.

L'étude EXPAND [25] réalisée auprès de 1.651 personnes atteintes de SEP progressive secondaire, vivant dans 31 pays distincts contribue à évaluer l'innocuité, la tolérabilité et l'efficacité du siponimod chez des personnes atteintes de SEP progressive secondaire. Les résultats

préliminaires montrent que chez les participants traités par le siponimod, comparativement à ceux qui ont reçu le placebo, le taux de poussées annualisées a été abaissé de 55,5 %, l'atrophie cérébrale était en moyenne inférieure de 23,4% et l'augmentation du volume des lésions cérébrales était en moyenne inférieure de 79,1 %.

**Conclusion :** les nouvelles molécules de la sclérose en plaques enrichissent l'arsenal thérapeutique déjà existant constitué par les immunomodulateurs par voie injectable. Si la voie orale apporte un confort considérable aux patients, il est prudent d'en surveiller strictement le protocole. Le traitement de la forme primaire progressive représente un réel progrès et celui des formes secondairement progressives annonce des résultats assez encourageants.

### Conflit d'intérêt :

Aucun.

### Date de soumission :

17 janvier 2018

### Références :

1. Menge T, Weber MS, hemmer b, et coll. Disease-modifying agents for multiple sclerosis: recent advances and future prospects. *Drugs*. 2008; 68 (17): 2445-68.
2. Kappos L, O'Connor P, Radue E-W, Polman C, Hohlfeld R, Selmaj K, et al. Long-term effects of fingolimod in multiple sclerosis the randomized FREEDOMS extension trial. *Neurology*. 2015
3. Oral fingolimod or intramuscular interferon for relapsing multiple sclerosis. Cohen JA, Barkhof F, Comi G, Hartung HP, Khatri BO, Montalban X and al., TRANSFORMS Study Group. *N Engl J Med*. 2010 Feb 4; 362(5):402-15.)
4. Bergvall N., et al. "Relapse rates among patients with a history of relapses treated with fingolimod compared with interferons or glatiramer acetate for the treatment of multiple sclerosis: a retrospective US claims database analysis." *Neurology*. 2014. 82(10): Supplement P7.222.
5. Chitnis T et al. PARADIGMS: A randomised Double-blind Study of Fingolimod Versus Interferon  $\beta$ -1a in Paediatric Multiple Sclerosis. Late breaking news oral presentation presented at: the 7th JointECTRIMS-ACRTRIMS meeting on October 28, 2017, Paris, France.
6. U.S. Food and Drug Administration. "FDA approves new multiple sclerosis treatment Aubagio." September 12, 2011. <http://www.fda.gov/newsevents/newsroom/pressannouncements/ucm319277.htm>
7. Claussen MC, Korn T. Immune mechanisms of new therapeutic strategies

- in MS-teriflunomide. *Clin Immunol*. 2012;142:49-56.
8. O'Connor P, Wolinsky JS, Confavreux C, et al. Randomized trial of oral teriflunomide for relapsing multiple sclerosis. *New Engl J Med*. 2011;365:1293-1303.
9. Miller A, Wolinsky J, Kappos L, et al. TOPIC main outcomes: efficacy and safety of once-daily oral teriflunomide in patients with clinically isolated syndrome. Presented at: 29th Annual Meeting of the European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis; October 2-5, 2013; Copenhagen, Denmark. Oral presentation 99.
10. Présentation de données IRM supplémentaires sur l'atrophie cérébrale tirées de l'étude TEMSO de phase III au congrès de l'ECTRIMS -Paris, France - Le 7 octobre 2015 - Sanofi.
11. U.S. Food and Drug Administration. "FDA approves new multiple sclerosis treatment: Tecfidera." March 27, 2013. <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm345528.htm>
12. Albrecht P, Bouchachia I, Goebels N, et al. Effects of dimethyl fumarate on neuroprotection and immunomodulation. *J Neuroinflammation*. 2012;9:163-172.
13. Gold R, Kappos L, Arnold DL, et al. Placebo-controlled phase 3 study of oral BG-12 for relapsing multiple sclerosis. *New Engl J Med*. 2012;367:1098-1107.
14. Fox RJ, Miller DH, Phillips JT, et al. Placebo-controlled phase 3 study of oral BG-12 or glatiramer in multiple sclerosis. *New Engl J Med*. 2012;367:1087-1097.
15. Genzyme's Lemtrada Approved by the FDA." November 14, 2014. <http://news.genzyme.com/press-release/genzymes-lemtrada-approved-fda> )
16. Mode of action and clinical studies with alemtuzumab I. Joanne L. Jones Alasdair J. Coles *Experimental Neurology* Volume 262, Part A, December 2014, Pages 37-43
17. Alemtuzumab CARE-MS I 5-year follow-up: Durable efficacy in the absence of continuous MS therapy. Havrdova E, Arnold DL, Cohen JA, Hartung HP, Fox EJ, Giovannoni G., *Neurology*. 2017 Sep 12;89(11):1107-1116.
18. Alemtuzumab CARE-MS II 5-year follow-up: Efficacy and safety findings. Coles AJ, Cohen JA, Fox EJ, Giovannoni G, Hartung HP, Havrdova E and al.; CARE-MS II. *Neurology*. 2017 Sep 12;89(11):1117-1126.
19. Alemtuzumab Use in Clinical Practice: Recommendations from European Multiple Sclerosis Experts. Berger T, Elovaara I, Fredrikson S, McGuigan C, Moiola L, Myhr KM et al. *CNS Drugs*. 2017 Jan;31(1):33-50. doi: 10.1007/s40263-016-0394-8.
20. Daclizumab high-yield process in relapsing-remitting multiple sclerosis (SELECT): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial; Ralf Gold and al *The Lancet*, Volume 381, No. 9884, p2167-2175, 22 June 2013
21. Daclizumab HYP versus Interferon  $\beta$ -1a in Relapsing Multiple Sclerosis Ludwig Kappos, M.D., Heinz Wiendl, M. et al. *N Engl J Med* 2015; 373:1418-1428 October 8, 2015 DOI: 10.1056/NEJMoa1501481
22. Ocrelizumab versus Interferon  $\beta$ -1a in Relapsing Multiple Sclerosis Stephen L. Hauser, M.D., Amit Bar-Or et al; *N Engl J Med* 2017; 376:221-234 January 19, 2017 DOI: 10.1056/NEJMoa1601277
23. Ocrelizumab versus Placebo in Primary Progressive Multiple Sclerosis; Xavier Montalban, M.D., Stephen; *N Engl J Med* 2017; 376:209-220 January 19, 2017 DOI: 10.1056/NEJMoa1606468
24. Aslanis V et al. Siponimod (BAF312) (and/or its metabolites) penetrates into the CNS and distributes to white matter areas. *Mult Scler J* 2012; 18(10(suppl)): P792.
25. Effects of siponimod on MRI outcomes in patients with secondary progressive multiple sclerosis: results of the phase 3 EXPAND study. ECTRIMS Online Library. Fox R. Oct 26, 2017; 202482.

## Index thérapeutique

Vous trouverez sur le site Web de la revue : [www.el-hakim.net](http://www.el-hakim.net) un index thérapeutique reprenant les molécules et classes thérapeutiques citées dans les articles de ce numéro, avec pour chaque molécule (s) les noms commerciaux correspondant, ainsi que les dosages et présentations disponibles en Algérie. Sauf erreur ou omission bien involontaire de notre part, nous pensons avoir été exhaustif, mais si ce n'était pas le cas, merci d'avoir l'amabilité de nous le signaler à l'adresse suivante : [redaction@el-hakim.net](mailto:redaction@el-hakim.net)

# LYRIZIN<sup>®</sup>

Prégabaline

50mg, 75mg, 150mg, 300mg

Au-delà de la **douleur**,  
une **solution**



Mentions légales : voir pages 101, 102