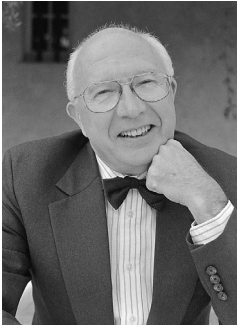


# BULLETIN

NUMERO 18 - NOVEMBRE 2005



## LE MOT DU PRESIDENT

La réunion de l'ECTRIMS (European Committee for Treatment In Multiple Sclerosis) de cette année a été particulièrement instructive sur le plan des essais thérapeutiques. La plupart de ces nouvelles études avaient pour but d'étudier le bénéfice éventuel obtenu en empêchant le passage dans le cerveau des lymphocytes dits « spécifiques », c'est-à-dire ciblés, programmés pour provoquer les lésions cérébrales responsables de la sclérose en plaques (SEP).

Une première approche concerne des médicaments agissant au niveau de la paroi des capillaires cérébraux (endothélium). On peut interférer avec le passage des lymphocytes à trois niveaux. Dans un premier stade certaines molécules (sélectines) freinent les lymphocytes circulants pour permettre leur fixation sur la paroi. Au stade suivant, d'autres molécules empêchent leur fixation sur la paroi (molécules d'adhésion). Au cours du dernier stade, il est possible de neutraliser les molécules (chemokines) qui facilitent la pénétration des lymphocytes dans le cerveau au travers de l'endothélium et leur migration vers leur cible spécifique. L'Efomycine est une molécule neutralisant les sélectines. Elle intervient donc dès le début du processus ce qui pourrait être intéressant. Efficace dans les modèles expérimentaux de plusieurs maladies auto-immunitaires, elle n'a pas encore été étudiée dans l'encéphalite allergique expérimentale (EAE) et à fortiori dans la SEP.

Le Tysabri est un anticorps intervenant au second stade en bloquant une des molécules d'adhésion (alpha 4-intégrine). Il empêche donc la fixation des lymphocytes sur l'endothélium capillaire. Remarquablement efficace dans l'EAE, il s'est montré tout aussi actif dans deux études cliniques mentionnées dans ce bulletin.

Les chemokines facilitent le passage des lymphocytes dans le cerveau et les guident vers leurs cibles. Dans une étude réalisée chez une centaine de patients et présentée au congrès, un anticorps dirigé contre l'une d'entre elles (CCR1) n'a pas permis de réduire le nombre de lésions actives en IRM. Ce traitement semblerait par contre prévenir l'atrophie cérébrale à long terme.

Une seconde technique est de réduire le nombre de lymphocytes circulants (lymphopénie). Depuis de nombreuses années divers immunosuppresseurs ont été utilisés dans ce but. Une nouvelle molécule (FTY720-Fingolimod) dont le mode d'action est assez original, vient de faire l'objet d'une étude clinique. Le FTY720 « séquestre » les lymphocytes dans les organes lymphoïdes où ils sont fabriqués et programmés. En les empêchant d'en sortir et de passer dans le sang, le FTY720 provoque une importante lymphopénie. Les résultats d'une première étude clinique se sont avérés encourageants et sont repris dans ce bulletin.

D'autres études cliniques intéressantes ont également été présentées et seront reprises dans le prochain bulletin. Elles concernent notamment des médicaments pouvant être prises par voie orale et des associations thérapeutiques.

Les patients ont l'impression que la recherche de traitements plus efficaces que ceux dont nous disposons déjà avance lentement. Il n'est donc pas inutile de signaler qu'une enquête récente (certainement incomplète car elle ne comprend pas les combinaisons thérapeutiques qui se comptent par dizaines !) a répertorié 103 recherches mentionnées sur le web. Parmi celles-ci, 11 concernent des études cliniques en phase III, dont certaines aboutiront très probablement à de nouveaux traitements, 46 en phase II et 24 en phase I, toutes en cours. Enfin, 22 nouvelles molécules sont au stade d'expérimentation préclinique. La SEP est ainsi une des maladies neurologiques faisant l'objet du plus grand nombre de recherches thérapeutiques pour trouver des médicaments de plus en plus efficaces, mais il ne faut pas perdre de vue que, en règle générale, plus un médicament est actif, plus il peut provoquer des effets secondaires.

Dr. Richard E. Gonsette  
Président

## Le Tysabri

On sait que les études cliniques avec le Tysabri ont été interrompues au début de cette année suite à la publication de trois cas de « leucoencéphalopathie multifocale progressive » (LMP) dont deux chez des patients atteints de SEP et un chez un patient souffrant d'une maladie de Crohn. Les deux patients SEP faisaient partie d'une étude associant le Tysabri et l'Avonex, le patient souffrant de la maladie de Crohn ne recevait que le Tysabri. La révision de 2.000 dossiers de patients SEP traités par le Tysabri n'a pas permis d'identifier d'autres cas. Celle des dossiers de malades recevant du Tysabri pour d'autres affections immunitaires est en cours.

La LMP résulte d'une infection du système nerveux central par le virus « JC Polyoma ». Une contamination par ce virus est fréquente dans l'enfance. Chez de nombreuses personnes, il persiste sous une forme dormante dans les reins et les organes lymphatiques. Dans une population normale, 50 à 85% des personnes sont donc séropositives pour le virus JC.

Il n'existe pas d'explication définitive quant aux mécanismes responsables de l'association d'une LMP avec le Tysabri. Une première hypothèse suggérait que le Tysabri, en empêchant les lymphocytes chargés de « l'immunosurveillance » de pénétrer dans le cerveau, ne leur permettait pas de juguler la réactivation de virus « dormants ». L'hypothèse actuelle considère que le virus serait réactivé non pas dans le cerveau, mais en périphérie. Il semble en effet que l'apparition de la LMP chez les patients SEP a été précédée par un essaimage de virus JC dans le sang. Si cela se confirme, il serait possible de détecter les patients présentant un risque de développer une LMP grâce à une

analyse de sang et d'interrompre le traitement par le Tysabri. Cette technique est déjà utilisée en transplantation rénale pour détecter le virus BK, de la même famille que le virus JC, et prendre les mesures nécessaires pour l'empêcher de détruire la greffe. Il faut noter cependant que les effets du Tysabri ne disparaissent que trois mois après l'arrêt du traitement.

Pendant les quelques mois où le Tysabri fut disponible aux Etats-Unis, environ 5.000 patients SEP supplémentaires ont reçu ce médicament. Aucun cas de LMP n'a été rapporté mais la durée du traitement était courte et le recul très bref. Se basant sur l'absence de nouveaux cas et la possibilité d'une détection des patients à risque, la firme pharmaceutique fabriquant le Tysabri a introduit une demande auprès de la Food and Drug Administration (FDA) pour pouvoir reprendre des études cliniques. Cependant, même si le risque de développer une LMP paraît faible, une évaluation précise et définitive par rapport au bénéfice escompté est impossible à l'heure actuelle.

L'efficacité du Tysabri est incontestablement plus importante que celle des interférons et du Copaxone. Il réduit la fréquence des poussées de 66%, soit deux fois plus que les immunomodulateurs actuellement disponibles. Le bénéfice sur la progression du handicap est également plus important, mais dans une moindre mesure semble-t-il. Quant à l'utilité d'associer l'Avonex au Tysabri, les données dont nous disposons actuellement ne paraissent pas indiquer un bénéfice supplémentaire majeur tant sur la fréquence des poussées que sur la progression du handicap. La question se pose d'autant plus que les deux cas de LMP ont été observés chez des patients recevant l'association de ces deux médicaments.

## *Comment soutenir activement la recherche en Sclérose en Plaques en Belgique ?*

- Vous pouvez **faire un don** à la Fondation Charcot en le versant sur le compte :  
**000-1600016-01**

- Vous pouvez également **faire un legs** en faveur de la Fondation Charcot.  
Parlez-en à votre notaire, il vous conseillera.

• Si vous organisez une fête, une cérémonie...  
vous pouvez demander à vos invités de **manifester leur sympathie** en faisant un don à la Fondation Charcot. La liste des donateurs vous sera adressée.

Immunisation fiscale (Art.104-CIR 1992) – NN 409729483

Tout versement de 30 € et plus vous donne droit à une immunisation fiscale.

## Le FTY720 (Fingolimod)

Le FTY720 est un immunosuppresseur diminuant de façon importante le nombre de lymphocytes (lymphopénie) par un mécanisme très particulier. D'une part il provoque un retour des lymphocytes vers les organes lymphoïdes où ils ont été fabriqués (rate, thymus, etc.) et d'autre part il les y séquestre, les empêchant de passer dans la circulation sanguine. Il en résulte une réduction du nombre de lymphocytes circulants de l'ordre de 60 à 80%.

Le FTY720 s'est avéré efficace dans de nombreuses maladies auto-immunitaires expérimentales et a fait l'objet d'études cliniques en transplantation rénale. Des études récentes dans l'EAE ont montré une efficacité remarquable, tant au stade aigu que chronique. A noter que cette efficacité disparaît dès l'arrêt du traitement. Son efficacité exceptionnelle s'explique en partie par le fait qu'il affecte non seulement les lymphocytes T et B, mais également les macrophages, réduisant ainsi l'action toxique des cellules principalement responsables des lésions cérébrales.

Outre son action sur la mobilité des lymphocytes, le FTY720 possède d'autres propriétés intéressantes. Il renforce l'efficacité de la barrière entre le sang et le cerveau au niveau des cellules formant la paroi des capillaires cérébraux et de leurs jonctions. Il a été également démontré que le FTY720 modifie trois fonctions importantes des cellules dites « dendritiques » dont il a été question dans le bulletin précédent et dont le rôle s'avère important dans les mécanismes immunitaires responsables de la SEP. Le FTY720 réduit leur migration vers les lésions cérébrales actives, augmente leur sécrétion d'IL-10 (cytokine anti-inflammatoire) et diminue celle d'IL-12 (cytokine pro-inflammatoire). Enfin il réduit leur faculté d'activer les lymphocytes T en les empêchant de jouer leur rôle de cellules présentatrices d'antigènes. Le mode d'action du FTY720 est donc complexe et non encore complètement élucidé.

Un essai clinique a été réalisé chez 281 patients SEP présentant une forme à poussées et rémissions, répartis en trois groupes : 1.25 mg/jour, 5mg/jour, placebo. L'avantage majeur de ce nouveau traitement est qu'il peut être administré par voie orale. Les résultats sont très encourageants. Après 6 mois, la réduction de la fréquence des poussées par rapport au groupe placebo est de 55% pour la dose de 1.25 mg et 53% pour celle de 5 mg. Après un an, ce pourcentage est de 70%. Après 6 mois, 77% des patients traités par 1.25 mg et 82% de ceux ayant reçu 5mg ne présentent plus aucune plaque active en IRM contre 47% dans le groupe placebo (bénéfices : 38 et 42% respectivement). Après un an, le pourcentage est de 80%

indépendamment de la dose utilisée. On a également constaté un bénéfice statistiquement significatif concernant le laps de temps avant une nouvelle poussée, la nécessité d'un traitement par corticoïdes et la qualité de la récupération après une poussée.

Une observation importante est que les résultats obtenus avec 5mg ne sont pas meilleurs que ceux obtenus avec 1.25 mg. On peut même supposer qu'un dosage plus faible puisse procurer le même bénéfice. On note en effet que les études cliniques de transplantation rénale ont utilisé des doses relativement faibles, allant de 0.25 à 2.5 mg. La FDA a donc suggéré de réaliser un nouvel essai clinique incluant une dose inférieure à 1.25 mg/jour, d'autant plus que les effets secondaires ont été nettement plus fréquents dans le groupe de 5mg/jour.

Comme pour tous les immunosuppresseurs, reste le problème de la tolérance à long terme. Même si des observations en laboratoire semblent indiquer que le FTY720 n'empêche pas les cellules chargées de l'immunosurveillance de pénétrer dans le cerveau, seul un suivi prolongé des patients traités permettra d'évaluer le risque de réactiver des virus dormants.

Un premier effet indésirable inattendu est l'observation d'une « leucoencéphalopathie réversible postérieure » chez un malade traité par FTY720. Ce syndrome s'observe dans des cas d'hypertension artérielle ou lors de traitements par immunosuppresseurs. Il est caractérisé par un œdème de la partie postérieure du cerveau et est bien visible en IRM. Il est associé à de la confusion, des troubles visuels et des maux de tête. Réversible si l'on en supprime rapidement la cause, il peut sinon évoluer vers un œdème toxique définitif. Or, il s'avère que le FTY720 peut provoquer de l'hypertension artérielle, notamment à doses élevées. D'autre part, il provoque une immunosuppression. Enfin, un cas d'œdème de la macula (partie de la rétine) a été observé chez un patient traité par FTY720 pour transplantation rénale.

Si le FTY720 semble très prometteur sur le plan de son efficacité, et si la possibilité de l'administrer par voie orale est un avantage particulièrement intéressant pour les malades, il faudra attendre quelques temps avant de pouvoir apprécier de façon objective quel sera son rôle dans le traitement de la SEP.

## Interféron et grossesse

Il est d'usage de demander aux patientes souhaitant avoir un enfant d'arrêter le traitement, mais il peut arriver qu'une patiente tombe enceinte pendant qu'elle est sous interféron. Deux publications viennent d'évaluer les complications possibles dans ces deux situations.

Dans une étude prospective, 46 femmes ont été suivies pendant 7 ans et comparées à un groupe de 18 femmes en bonne santé. Les auteurs concluent que par rapport à la population féminine normale, les avortements spontanés sont 6,9 fois plus fréquents lorsque l'enfant a été conçu pendant que la mère était sous interféron. Le poids des enfants à la naissance est plus faible et le risque de malformation pourrait être plus élevé. Les avortements spontanés sont légèrement plus fréquents lorsque la mère a arrêté le traitement avant la conception mais pas de façon significative.

Dans une étude rétrospective, 41 femmes faisant partie d'un essai clinique étaient sous interféron pendant ou immédiatement avant la conception et 22 avaient arrêté la médication au moins deux semaines auparavant. Elles ont été comparées au groupe placebo. Le taux d'avortements spontanés était de 16% pour le groupe sous interféron lors de la conception. Aucun avortement n'a été observé dans les deux autres groupes. Les auteurs concluent cependant que l'interféron n'a pas d'influence sur la grossesse car ce taux de 16% est similaire à celui observé dans une population féminine normale.

L'éditorial concernant ces deux articles dont les conclusions sont contradictoires, estime à juste titre que, dans l'état actuel de nos connaissances, l'absence d'effet néfaste des interférons sur la grossesse est loin d'être prouvé et qu'il est conseillé d'arrêter le traitement si l'on envisage d'avoir un enfant.

## Sérum de chèvre

Les patients nous interrogent régulièrement au sujet du sérum de chèvre, également appelé Aimspro ou Caprivax. La firme qui avait diffusé des communiqués de presse il y a environ un an, faisant état de son efficacité dans la SEP, a été assignée devant les tribunaux par l'agence anglaise de surveillance des médicaments pour publicité mensongère. L'étude clinique en cours a été interrompue.

## Cannabis et Sclérose en Plaques

La reconnaissance récente au Canada et en Angleterre du Sativex (substance extraite du cannabis) pour le traitement des paresthésies douloureuses dans la SEP soulève à nouveau le problème de la mise à disposition de ce genre de produits pour les malades. Outre le Sativex, un autre dérivé est également disponible aux Etats-Unis, le Dronabinol.

**Le Dronabinol** est un produit synthétique contenant le tétrahydrocannabinol (THC). Commercialisé depuis des années pour traiter certaines formes de vomissements incoercibles, son effet potentiel sur la spasticité (raideur musculaire) a été étudié chez

un nombre important de malades SEP (630) mais sur une courte période (1 mois). Les patients ont reçu soit le Dronabinol, soit du cannabis, soit un placebo. Aucun bénéfice sur la spasticité n'a pu être démontré objectivement par les tests cliniques, mais les patients estimaient avoir constaté une amélioration de la raideur aussi bien par le cannabis que par le Dronabinol. De façon intéressante, ils ont signalé un effet bénéfique sur les phénomènes douloureux, ce qui fut confirmé de façon cliniquement significative dans une étude ultérieure.

**Le Sativex** est extrait de la plante *cannabis sativa* et associe le cannabidiol (CBD) au THC. Le CBD neutralise certains effets indésirables du THC (sommolence, tachycardie) ce qui permet d'en augmenter le dosage. Cette combinaison semble plus efficace et mieux tolérée. L'administration sous forme de spray par voie orale permet d'adapter facilement la dose aux effets cliniques. Deux études contre placebo ont confirmé son intérêt pour réduire les phénomènes douloureux, la spasticité, et dans une certaine mesure les troubles urinaires. A noter également une amélioration appréciable du sommeil. Son intérêt particulier semble l'action favorable sur les phénomènes douloureux, domaine dans lequel nous sommes assez démunis.

Certaines données expérimentales suggèrent que les dérivés du cannabis pourraient également avoir un effet anti-inflammatoire et améliorer les troubles immunitaires responsables de la SEP, mais des contrôles immunologiques chez des patients traités par le THC n'ont pas montré d'effet bénéfique sur les cytokines pro- ou anti-inflammatoires. D'autre part, dans les études cliniques réalisées jusqu'à présent, ces dérivés n'ont pas montré d'effet favorable sur l'évolution de la maladie.

Si le Sativex semble ouvrir la voie à de nouvelles thérapies contre la douleur et la spasticité, il ne faut pas oublier que les dérivés du cannabis ne sont pas dénués d'effets secondaires affectant la vigilance, la mémoire à long terme, le jugement, etc. Ils peuvent également provoquer des troubles psychologiques graves (suicide) ainsi que l'apparition d'une dépendance. Leur utilisation doit donc se faire sous contrôle médical.

Un dernier aspect est le coût du Sativex. Le Sativex est extrait d'une plante cultivée par la firme pharmaceutique elle-même, qui justifie ainsi le prix élevé du médicament. Au Canada le traitement d'un mois coûterait 1.000 U\$. La plupart des patients qui ont utilisé le Sativex et la marijuana considèrent que cette dernière est aussi efficace et coûte moins cher (400 U\$/mois). Le problème reste donc de savoir si le prix du Sativex se justifie par une meilleure efficacité et un moindre risque d'effets secondaires.