

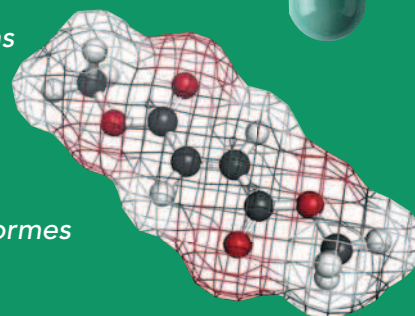


par le D^r Hubert DÉCHY
Versailles

Un nouveau traitement oral de la sclérose en plaques : le dimethyl fumarate, Tecfidera[®]



Alors que le fingolimod, Gilenya[®], fut le premier traitement de fond de la sclérose en plaques (SEP) disponible sous forme orale il y a 3 ans pour les formes très actives ou résistantes aux immunomodulateurs, un nouveau produit vient d'apparaître dans l'arsenal thérapeutique, le dimethyl fumarate, Tecfidera[®] (connu aussi sous le nom de BG12), également par voie buccale, et aux indications élargies à toutes les formes rémittentes-récurrentes (R-R) de SEP.



Deux études randomisées, en double insu, contrôlées versus placebo sur 2 ans chez plus de 2500 patients ont permis d'établir une bonne efficacité avec une tolérance satisfaisante. L'expérience clinique du traitement aux Etats-Unis a confirmé ces faits avec un recul d'un an chez environ 35000 patients.

Origine et mécanisme d'action

La molécule de dimethyl fumarate (DMF) était utilisée depuis longtemps comme traitement oral d'une maladie de peau, le psoriasis, qui provoque le plus souvent des plaques rouges au niveau des coudes, des genoux et du cuir chevelu. Elle est d'origine chimique, donc très différente des biothérapies comme les anticorps monoclonaux, tel le natalizumab, Tysabri[®], réservé aux formes très actives de SEP. C'est par hasard que son action double chez des patients atteints des deux pathologies (psoriasis et SEP) a été remarquée.

Le mécanisme de son action est encore en partie inexplicite : -- anti-inflammatoire par le biais de la production de cytokines particulières et immunomodulatrice en réduisant sensiblement le nombre de lymphocytes ; -- effet cytoprotecteur et antioxydant en augmentant l'expression des gènes NRF 2- dépendants.

Efficacité au cours de la SEP R-R

Les deux études de référence du nouveau produit contre placebo durant 2 ans furent publiées en 2012 dans le *New England Journal of Medicine*. Elles diffèrent par les doses utilisées ou l'ajout d'un traitement de comparaison.

Dans l'étude DEFINE, il existait trois groupes sur un total de 1 234 patients recrutés : 408 sont sous placebo, 410 sont traités par dimethyl fumarate à raison de 240 mg matin et soir et 416

prennent 240 mg trois fois par jour. Seule l'administration en deux prises sera retenue par la suite.

Dans l'étude CONFIRM, on obtient, sur un total de 1417 patients au départ, que l'effectif final comporte 363 patients sous placebo, 359 reçoivent du dimethyl fumarate 240 mg deux fois par jour et 350 sont traités quotidiennement par acétate de glatiramère (Copaxone[®]).

Les patients devaient avoir présenté une poussée dans l'année précédant l'inclusion, ou au moins deux poussées dans les formes très actives, ou au moins une lésion prenant le gadolinium sur une imagerie par résonance magnétique (IRM) datant de moins de six semaines. Les traitements reçus avant l'essai concernaient 40 % des patients, pour la plupart de l'interféron bêta.

Le critère principal d'efficacité a été jugé sur la réduction du pourcentage de patients ayant eu une poussée à deux ans (étude DEFINE) ou de ceux dont le taux annualisé de poussées était réduit par rapport au placebo (étude CONFIRM).



Un nouveau traitement oral de la sclérose en plaques

Les deux figures ci-dessous présentent ces résultats :

Figure 1 - Diminution de 49 % du risque de présenter une poussée sur 2 ans, critère principal (étude DEFINE)

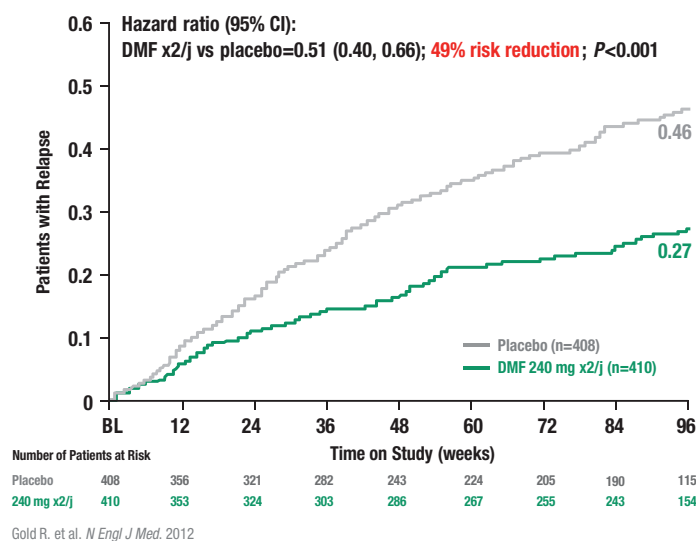
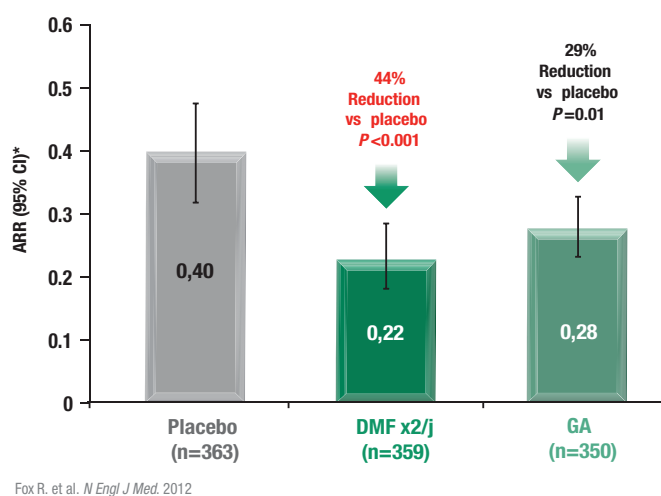


Figure 2 - Diminution de 44 % du taux annualisé de poussée à 2 ans, critère principal (étude CONFIRM)



Parallèlement, a été observée de façon significative une diminution du pourcentage de patients présentant une progression du handicap confirmée à 6 mois.

Et enfin, on constate dans l'étude DEFINE une réduction en IRM cérébrale de 85 % de nouvelles lésions T2 (ou de l'expansion des lésions T2 déjà connues), de 90 % des lésions rehausées par le gadolinium et de 72 % de nouvelles lésions T1.

Mode d'administration, métabolisme

Le Tecfidera® se présente sous forme de gélules gastrorésistantes contenant des microcomprimés, dosées à 120 mg ou 240 mg. Il ne faut ni les écraser, ni les ouvrir, ni les sucer ou mâcher pour limiter les effets indésirables digestifs. On débute par une dose de 120 mg matin et soir pendant une semaine; puis, on passe à la dose de 240 mg deux fois par jour ensuite, sauf si la tolérance est médiocre et qu'il vaut mieux rester à la dose de 120 mg deux fois par jour tout le premier mois, mais pas plus car le produit ne serait pas efficace à cette dose si on poursuivait.

Après absorption intestinale, le diméthyl fumarate est métabolisé en totalité et éliminé pour l'essentiel sous forme de CO₂; seulement 15 % de la dose sera éliminée par voie rénale. Ceci rend peu vraisemblable une influence importante des fonctions rénale et hépatique sur ce métabolisme même si les études n'ont pas été faites dans des cas d'insuffisance

de ces deux organes, ni d'ailleurs non plus chez les patients de moins de 18 ans exclus pour l'instant de ce traitement.

Tolérance

Les deux événements indésirables très fréquents sont les bouffées congestives de survenue rapide et les troubles gastro-intestinaux, surtout au cours du premier mois de traitement, passant de 20-30 pour cent à moins de 5 pour cent dès le deuxième mois et conduisant à un pourcentage encore plus faible d'arrêt des prises.

Les bouffées congestives (34 % des patients) sont à type de sensations de chaleur, rougeur, démangeaisons, brûlure; rarement une éruption généralisée d'intolérance. La prise concomitante d'aspirine (325 mg) au début du traitement peut les limiter.

Les troubles gastro-intestinaux sont variés: diarrhée, nausées plus que vomissements, douleurs abdominales, perte d'appétit. Des traitements symptomatiques peuvent les minimiser: anti-acide, antidiarrhéiques.

Le taux de lymphocytes dans le sang diminue la première année de traitement, puis se stabilise et reste dans des valeurs normales sauf à de très rares exceptions; il n'a pas été observé d'infections de ce fait au cours des essais contrôlés.

Une élévation modérée des enzymes hépatiques (transaminases), une présence de protéines et de cétones dans les urines, une baisse de 25 % du taux de vitamine D dans le sang ont été constatées et justifient une surveillance.

Enfin, une contraception appropriée est nécessaire pendant le traitement qui sera arrêté deux à trois mois avant une possible grossesse. Des 40 cas de grossesses survenus sous diméthyl fumarate dans le monde, il ressort qu'il n'y a pas eu de complications flagrantes.

Conclusion

Ce nouveau traitement oral des formes rémittentes-récurrentes de SEP s'adresse en théorie à tous les patients adultes, quelles qu'aient été leurs thérapies antérieures, en respectant certains délais suivant les cas de substitution, ou d'emblée quand sont réunis les critères pour commencer une thérapie. Par rapport aux immunomodulateurs (interféron bêta, acétate de glatiramère), utilisés depuis bientôt vingt ans, on manque de recul sur les effets indésirables pour positionner ce nouveau médicament. Grâce à l'Observatoire français de la SEP, mis en place en 2011 et assurant le suivi de 40000 patients, on saura plus vite que par le passé comment situer son efficacité et sa tolérance (Le Monde, 26-3-2014: Sclérose en plaques: la médecine en pointe, F. Rosier).

Conflits d'intérêts de l'auteur: l'auteur a réalisé des études rémunérées auparavant pour le Laboratoire Biogen Idec, fabricant du diméthyl fumarate et la documentation pour la rédaction de cet article a été alimentée par le Docteur Sandra Charpentier du même laboratoire qui est remerciée pour son aide; d'autres études ont de même été menées pour d'autres laboratoires dans le domaine de la SEP ou de diverses pathologies neurologiques.