

28^e congrès de l'European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis (ECTRIMS)

Données d'innocuité concernant des traitements de fonds, nouveaux ou établis, dirigés contre la sclérose en plaques : données à retenir de l'ECTRIMS

Lyon - De nouvelles données sont venues confirmer l'importance de déterminer périodiquement le rapport entre les bienfaits et les risques des traitements de fond (TF) opposés à la sclérose en plaques (SP). L'innocuité réelle des agents récents administrés par voie orale ou par injection ne sera connue qu'une fois que les effets indésirables à distance résultant d'un affaiblissement du système immunitaire ou d'une organotoxicité inattendue auront été recensés au terme d'une longue période de suivi. Pour ce qui est des TF établis administrés par injection, les données que des chercheurs s'emploient à recueillir au sein de populations de patients peu représentées dans les essais ayant mené à leur homologation, telles que les adolescents et les femmes enceintes, ouvrent une nouvelle perspective sur l'utilisation de ces traitements. Des données importantes pour les deux types de calcul du risque ont été présentées dans le cadre du congrès de 2012 de l'ECTRIMS.

Selon le Dr Xavier Montalban, Directeur du Centre de la sclérose en plaques de Catalogne, à Barcelone, en Espagne, pour pouvoir calculer de façon précise le rapport entre les bienfaits et les risques des nouveaux médicaments, y compris ceux administrés par voie orale, il faut disposer d'une volumineuse banque de données sur l'innocuité de ces produits, recueillies durant plusieurs années. Faisant référence au fingolimod, le seul agent administré par voie orale qui soit homologué à ce jour au Canada, et au tériflunomide, qui est maintenant offert aux États-Unis, le Dr Montalban a réexprimé un point de vue très répandu voulant que « les nouveaux traitements s'accompagneront de complications à la fois connues et inconnues » qui ne pourront être entièrement cernées qu'une fois que des données auront été recueillies à long terme.

Les données actualisées relatives à l'innocuité du fingolimod qui ont été présentées devant l'ECTRIMS en sont un bon exemple. Il est ressorti d'une présentation du Dr Jeffrey A. Cohen, de la Cleveland Clinic Foundation, qui a colligé toutes les données d'innocuité recueillies au cours d'études de phase II, de phase III et de phases de prolongation, que les premiers indices évoquant un risque accru de carcinome basocellulaire rapportés précédemment se sont évanouis, mais que l'ampleur du risque d'hypertension et d'augmentation des concentrations d'enzymes hépatiques s'est précisée. Pour ce qui est de l'altération des fonctions immunitaires, rien n'indique qu'il y aurait un risque quelconque d'infections graves ou de quelque forme que ce soit de cancer (Tableau 1).

Les modes d'action différents des nouveaux agents

Il est probable que les risques associés aux autres agents récents seront différents compte tenu du mode d'action distinct de ces médicaments. À preuve les nouvelles données issues d'une étude de phase II sur le tériflunomide et que le Dr Ludwig Kappos, de l'Université de Bâle, en Suisse, a présentées au congrès de l'ECTRIMS. Selon ces données, la protection conférée par le tériflunomide contre les rechutes serait du même ordre que celle offerte par les autres traitements de fond, mais le bilan affiché par cet agent administré par voie orale au chapitre des effets indésirables est relativement unique. Il est difficile d'expliquer pourquoi le taux d'abandons a

TABLEAU 1 | Effets indésirables : données actualisées issues d'études de phase II et de phase III

Effet indésirable, n (%)	Fingolimod à 0,5 mg (n = 1212)	Fingolimod à 1,25 mg (n = 1313)	Placebo (n = 866)	Interféron β-1a, i.m. (n = 431)
Toutes infections graves confondues*	19 (1.6)	26 (2.0)	12 (1.4)	6 (1.4)
Cancer, tous types confondus	29 (1.7)	24 (1.4)	14 (1.1)	2 (0.5)
Carcinome basocellulaire	19 (1.1)	10 (0.6)	5 (0.4)	1 (0.2)
Hypertension*	79 (6.5)	103 (7.8)	29 (3.3)	9 (2.1)
Bradycardie*	12 (1.0)	30 (2.3)	5 (0.6)	2 (0.5)
Élévation des concentrations d'ALT ≥ 3 x la limite supérieure de la normale	97 (8.0)	126 (9.7)	16 (1.9)	10 (2.3)

*Durée des traitements pendant les études : placebo : 6 (étude de phase II) et 24 mois (études FREEDOMS et FREEDOMS II); fingolimod : 12 (étude TRANSFORMS) et 24 mois (études FREEDOMS et FREEDOMS II); Interféron β-1a, i.m. : 12 mois (étude TRANSFORMS)

D'après COHEN, J. A., et al. Tel qu'il a été présenté dans le cadre du congrès de 2012 de l'ECTRIMS; P983.

été plus élevé chez les patients traités par le tériflunomide que chez ceux ayant reçu le fingolimod à partir de différentes séries de données (8,3 % avec la dose la plus élevée de fingolimod selon la présentation du Dr Cohen vs 15,6 % avec la dose la plus élevée de tériflunomide selon les données du Dr Kappos), mais force est de constater que plusieurs effets secondaires tels que l'alopécie et la diarrhée ont été plus fréquents chez les patients traités par le tériflunomide que chez les témoins, alors que le fingolimod n'a pas provoqué de tels effets.

Les données d'innocuité présentées dans le cadre du congrès de l'ECTRIMS à propos du large éventail d'agents en voie de développement, tels que le BG-12, un médicament par voie orale, de même que l'alemtuzumab et le daclizumab,

des anticorps monoclonaux injectables, illustrent bien le bilan d'effets indésirables brutaux propres à chacun. Plus précisément, l'alemtuzumab a été associé à une hausse du risque de dysfonction thyroïdienne et de purpura thrombocytopénique idiopathique (PTI), alors que le daclizumab, selon les données nouvellement tirées de l'étude SELECTION, c'est-à-dire la phase de prolongation de l'étude SELECT, une étude de phase II, a été incriminé dans des cas d'infections sérieuses, de réactions cutanées graves et de complications auto-immunes, dont un cas d'hépatite auto-immune ayant entraîné le décès. Ces observations viennent étayer le principe voulant que chaque traitement immunomodulateur est susceptible de poser des risques très différents à distance. Répétons que compte tenu du fait que nous ne disposons pas encore de données d'innocuité à long terme, il est impossible de véritablement établir le rapport entre les bienfaits et les risques de ces nouvelles options thérapeutiques. Pour de faire, il faudra attendre que de telles données soient connues.

Les agents établis ouvrent de nouvelles perspectives aux populations particulières de patients

À l'inverse, l'expérience acquise au terme de plus d'une décennie d'utilisation clinique des agents injectables établis met en lumière de façon assez nette les bienfaits de ces derniers en regard des risques qu'ils comportent. Compte tenu de la vaste expérience accumulée avec ces médicaments, nous disposons maintenant de plus en plus de données d'innocuité recueillies au sein de populations particulières de patients, telles que les femmes enceintes, les enfants et les patients atteints de maladies concomitantes. Selon les données du Registre d'exposition à Avonex durant la grossesse, où sont colligées les données de suivi recueillies chez 311 femmes recrutées de façon prospective et traitées par cet IFN β -1a, qui ont été présentées devant l'ECTRIMS, le taux de fausses couches, qui s'élevait à 10,5 %, s'est révélé légèrement inférieur au taux de 15 % attendu. En outre, le taux d'anomalies congénitales, qui se chiffrait à 5,6 %, et le type d'anomalies observées n'ont soulevé aucune préoccupation.

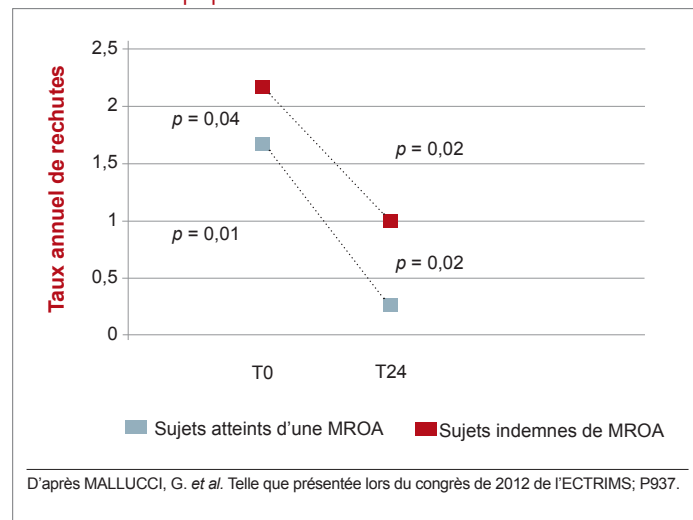
Au cours d'une étude dirigée par le Dr Aaron E. Miller, de l'École de médecine Mount Sinai, de New York, 28 des 44 femmes projetant de devenir enceintes ont décidé de poursuivre leur traitement. Parmi les 34 grossesses abouties, 28 ont été menées à terme et ont donné des enfants normaux. Les chercheurs ont répertorié trois fausses couches, une grossesse extra-utérine et deux interruptions de grossesse pour cause de trisomie 21 qu'ils n'ont pas jugées en rapport avec l'acétate de glatiramère. Dans l'ensemble, les résultats obtenus confirment l'innocuité de ce médicament chez la femme enceinte, même si les chercheurs insistent sur la nécessité de recueillir plus de données à ce chapitre.

Pour ce qui est des enfants et des adolescents atteints de SP, les résultats de l'analyse de l'innocuité de l'IFN β -1a réalisée au cours de l'étude REPLAY se sont également révélés rassurants. Cette étude comportait une analyse rétrospective de l'efficacité et de l'innocuité de cet agent

à partir des données consignées aux dossiers médicaux. Présentée par le Dr Angelo Ghezzi, de l'Hôpital de Gallarate, en Italie, cette étude a servi à évaluer les effets indésirables survenus chez 307 patients âgés de 12 à 18 ans recevant des doses pour adultes, ainsi que chez ces mêmes sujets, mais stratifiés en deux groupes, soit ceux de moins de 12 ans et ceux âgés de 12 à 18 ans. Dans l'ensemble, bien que les chercheurs aient observé des effets indésirables graves qu'ils ont effectivement imputés à l'IFN β -1a, tels que des lésions au point d'injection et des résultats anormaux aux épreuves fonctionnelles hépatiques, ils ont constaté que leur incidence était comparable à celle objectivée chez les adultes et qu'il n'y avait pas de différence significative entre les sujets de moins de 12 ans et les autres, plus âgés.

Une des préoccupations suscitées par l'administration de traitements immunomodulateurs dirigés contre la SP est l'exacerbation possible de troubles d'origine immunitaires. Une étude fascinante porte toutefois à croire que le mode d'action de l'acétate de glatiramère, qui favorise un basculement de l'équilibre entre les lymphocytes Th1/Th2 au profit des Th2, pourrait être réellement avantageux pour les patients atteints de SP aux prises avec une maladie respiratoire d'origine allergique (MROA). Une étude multicentrique prospective a permis de suivre 27 patients souffrant d'une MROA et 28 patients indemnes d'une telle affection, qui entreprenaient un traitement par l'acétate de glatiramère. Or les chercheurs ont constaté une diminution significative du taux annualisé des rechutes dans les deux groupes de patients, celle-ci ayant été encore plus prononcée chez les sujets aux prises avec une MROA, la différence entre les deux groupes étant significative (Figure 1). De l'avis du Dr Roberto Bergamaschi, de l'Institut neurologique C. Mondino, de Padoue, en Italie, non seulement cette protection relative peut-elle être d'une grande importance pour les patients atopiques, mais elle viendrait confirmer un des modes d'action présumés de l'acétate de glatiramère. ●

FIGURE 1 | Efficacité du traitement chez les patients atopiques atteints de SP



NE PAS DISTRIBUER

L'information et les opinions formulées aux présentes sont celles des participants et ne reflètent pas forcément celles de Communications Xfacto inc. ou du commanditaire. La diffusion de ce rapport de conférence a été rendue possible grâce au soutien de l'industrie en vertu d'une convention écrite garantissant l'indépendance rédactionnelle. Ce document a été créé à des fins didactiques et son contenu ne doit pas être vu comme faisant la promotion de quelque produit, mode d'utilisation ou schéma posologique que ce soit. Avant de prescrire un médicament, les médecins sont tenus de consulter la monographie du produit en question. Toute distribution, reproduction ou modification de ce programme est strictement interdite sans la permission écrite de Communications Xfacto inc. © 2012. Tous droits réservés. The Medical Xchange^{MC}