

Medscape
EDUCATION



Icahn School
of Medicine at
Mount
Sinai



Nouveaux traitements pour la SEP, 1^{re} partie : Bases scientifiques et impacts des traitements oraux de la SEP

Avec le soutien d'une subvention privée à but éducatif de Biogen idec

biogen idec

<http://www.medscape.org/viewarticle/823890>

www.medscape.org/viewarticle/823890

Auditoire cible

Cette activité de formation médicale continue est destinée à un auditoire mondial de neurologues et de médecins généralistes.

Objectif

L'objet de cette activité est d'étudier les données cliniques les plus récentes, ainsi que les profils des nouveaux traitements de fond de la sclérose en plaques (SEP) portant sur le taux de poussées, la progression de la maladie, la neurodégénérescence, les mécanismes d'action et les profils d'efficacité et de sécurité.

Objectifs d'apprentissage

À la fin de cette activité de formation, les participants seront capables de :

1. Comparer et différencier les mécanismes d'action des traitements de la SEP
2. Discuter des données cliniques récentes sur les nouveaux traitements de fond, portant sur l'efficacité, la sécurité et la tolérance.
3. Comparer et différencier les agents thérapeutiques de la SEP injectables et oraux
4. Évaluer les bénéfices et risques des agents thérapeutiques injectables et oraux lors du choix d'un médicament pour un patient particulier

Informations sur le rédacteur et Déclarations de situation

Ron Schaumburg, MA

Directeur scientifique, Medscape, LLC

Déclaration : Ron Schaumburg, MA, n'a déclaré aucune relation financière effective.

Andrew N. Wilner, MD

Neurologue hospitalier, Département de Neurologie, Lawrence and Memorial Hospital, New London, Connecticut

Déclaration : Andrew N. Wilner, MD, n'a déclaré aucune relation financière effective.

Auteur/Faculté Informations et Déclarations de situation

Mathias Buttman, MD, Consultant neurologue senior, Chef du service clinique en charge des patients externes atteints de SEP, Chef adjoint du Groupe de recherche clinique sur la sclérose en plaques, Département de Neurologie, Université de Würzburg, Würzburg, Allemagne

Mathias Buttman, MD, a déclaré les relations financières suivantes :

Travail en tant que conseiller ou consultant pour : Bayer HealthCare Pharmaceuticals, Biogen Idec, Inc., Genzyme Corporation, Merck Serono, Novartis Pharmaceuticals Corporation, Ocatapharma

Bénéficiaire de subventions au titre de recherches cliniques de : Merck Serono, Novartis Pharmaceuticals

Le Dr Buttman a l'intention de débattre des utilisations hors indications des médicaments, des dispositifs mécaniques, des produits biologiques ou des diagnostics dont l'utilisation a été autorisée aux États-Unis par la FDA.

Le Dr Buttman a l'intention de débattre des médicaments expérimentaux, des dispositifs mécaniques, des produits biologiques et des diagnostics dont l'utilisation n'a pas été autorisée aux États-Unis par la FDA.

Introduction

La sclérose en plaques (SEP) est une affection chronique inflammatoire démyélinisante du cerveau et de la moelle épinière provoquée par la combinaison d'une susceptibilité génétique et d'une exposition environnementale.^[1,2] Une attaque auto-immune dont la médiation repose sur les lymphocytes T contre les composants de la myéline est susceptible de jouer un rôle central dans sa pathogenèse, bien que l'existence d'aucun auto-antigène isolé, spécifique de la SEP, partagé par une majorité de patients, n'ait pu être encore confirmée.^[2] La sclérose en plaques touche environ 400 000 personnes aux États-Unis et plus de 600 000 en Europe ; sa prévalence mondiale est estimée à 2,3 millions.^[3,4] La maladie est au moins deux fois plus fréquente chez la femme que chez l'homme. Dans la plupart des cas, elle est diagnostiquée entre 20 et 40 ans.

Bien que l'évolution clinique initiale de la maladie soit de type « récurrent-rémittent » (–SEP-RR), environ les deux tiers des patients SEP-RR non traités par des traitements de fond récents (Disease-Modifying Therapy - DMT) évoluent finalement vers une forme « secondairement progressive » (–SEP-SP) caractérisée par une accumulation régulière d'incapacités.^[5,6] Chez 10 à 15 % de tous les patients SEP, la maladie présente une évolution « progressive d'emblée », parfois appelée « progressive primaire » (–SEP-PP). Quinze ans après l'apparition de la maladie, 50 % des patients non traités ont besoin d'une aide à la marche.^[7] Les études observationnelles menées dans diverses parties du monde indiquent que l'évolution clinique générale de la maladie est devenue plus bénigne au cours de ces dernières années, ce qui est peut-être dû, en partie, à la disponibilité de DMT modernes pour les patients atteints de SEP-RR.^[8] Les DMT actuels ont principalement pour but de prévenir les poussées, les nouvelles accumulations d'incapacités permanentes et l'activité de la maladie détectée par l'imagerie par résonance magnétique (IRM). Ces agents peuvent être administrés par injection, par perfusion ou par voie orale. Malheureusement, aucun DMT autorisé n'est disponible à ce jour pour les patients atteints de SEP-PP. Le traitement standard des poussées aiguës repose sur des doses élevées de corticoïdes par voie intraveineuse pendant 3 à 5 jours. Les médicaments symptomatiques destinés à faciliter la marche ou à soulager les symptômes de spasticité et de fatigue, constituent des opportunités thérapeutiques pharmacologiques pour les patients présentant une évolution progressive chronique de la maladie. L'introduction récente de 3 DMT par voie orale a considérablement accru le nombre d'options thérapeutiques pour les patients atteints de SEP-RR. D'autres traitements, parmi lesquels de nouveaux anticorps monoclonaux, apparaissent à l'horizon.^[9]

Traitement injectable

Les traitements modernes efficaces de la SEP-RR sont disponibles depuis 1993 avec l'autorisation par l'United States Food and Drug Administration (FDA) de l'interféron β -1b injectable, suivie par les préparations d'interféron β -1a et d'acétate de glatiramer (AG).^[10] Tous ces traitements sont actuellement autorisés dans la plupart des régions du monde. Dans certains pays, certaines spécialités d'interféron β sont également autorisées chez les patients présentant une SEP-SP ponctuée de poussées.^[11] Au cours d'essais cliniques pivots, d'une durée de 2 ans, ces traitements parentéraux ont réduit la fréquence des nouveaux épisodes de poussée-rémission d'environ 30 % par rapport au placebo et, pour la plupart d'entre eux, ils ont modérément réduit le risque de nouvelle incapacité permanente.^[12] L'adhésion aux traitements injectables peut être freinée par les effets indésirables cutanés comme la douleur, l'inflammation, l'induration et la lipoatrophie, ainsi que par les effets indésirables systémiques comme les syndromes pseudo-grippaux, les dysfonctionnements hépatiques et les cytopénies.^[13,14] Les traitements injectables sont les traitements les plus couramment prescrits pour la SEP, mais leur efficacité modeste associée à un profil d'événements indésirables généralement bénin, mais sous-optimal, qui limite l'observance des patients, a conduit à rechercher des traitements plus efficaces et mieux tolérés.^[15,16]

Traitement par perfusion

Les traitements par perfusion actuellement autorisés par la FDA et l'Agence européenne du médicament (EMA) en cas de SEP sont le natalizumab et la mitoxantrone. L'alemtuzumab a été autorisé en Europe en septembre 2013 mais la FDA a refusé cette autorisation aux États-Unis en décembre 2013. Ces 3 médicaments sont très efficaces sur la réduction du taux de poussées, mais sont en général prescrits en deuxième ou troisième ligne en raison de graves événements indésirables potentiels. Le natalizumab a été associé à une leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP) chez 1 patient sur 290 traités en janvier 2014,^[17] tandis que la mitoxantrone peut provoquer un dysfonctionnement systolique chez 12 % des patients, une insuffisance cardiaque congestive chez 0,4 %, et une leucémie aiguë secondaire chez 0,8 % des patients.^[18] Le traitement par alemtuzumab peut être suivi par des événements auto-immuns menaçant la vie mais traitables, parmi lesquels un purpura thrombopénique auto-immun chez 1 % des patients et un syndrome de Goodpasture chez 0,3 %. En outre, un dysfonctionnement thyroïdien auto-immun se produit chez environ un tiers des patients dans les 3 ans suivant la perfusion. Dans certains cas ces complications peuvent n'apparaître que plusieurs années après la dernière perfusion.^[19]

Traitements par voie orale

Depuis 2010, 3 traitements par voie orale sont disponibles. Chacun possède un mécanisme d'action différent et présente un profil d'événements indésirables unique. Ces nouveaux médicaments et plusieurs autres traitements par voie orale supplémentaires, encore en développement, sont étudiés ci-dessous.

Fingolimod

Historique. Le fingolimod dérive de la myriocine/ISP-1, un métabolite du champignon entomopathogène *Isaria sinclairii*.^[15] Étudié à l'origine comme immunosuppresseur, pour prévenir le rejet au cours des transplantations rénales, le fingolimod n'est pas parvenu à accroître les effets de la cyclosporine au cours d'études cliniques de phase 3.^[15] D'autres investigations ont révélé qu'après phosphorylation de sa forme active in vivo, le fingolimod se liait aux récepteurs de la sphingosine 1-phosphate (S1P) couplés à la protéine G. Le fingolimod réduit les numérations lymphocytaires dans le sang périphérique, dont celles des lymphocytes T CD4+, CD8+ et des lymphocytes B.^[20] Les effets sur la migration et les transferts cellulaires suggèrent que le fingolimod pourrait avoir des applications thérapeutiques dans des affections auto-immunes comme la SEP.^[20]

Mécanismes d'action. Le fingolimod se lie à 4 des 5 récepteurs S1P (S1P1, 3, 4 et 5) et possède au moins 2 mécanismes d'action susceptibles de bénéficier aux patients présentant une SEP. Dans l'un de ces mécanismes, le fingolimod antagonise fonctionnellement les récepteurs lymphocytaires S1P1, ce qui se traduit par une rétention des lymphocytes naïfs ou à mémoire centrale précoces, positifs pour le récepteur de la chémokine 7 (CCR7), dans les ganglions lymphatiques, ce qui empêche leur infiltration dans le système nerveux central (SNC) où ils sont susceptibles de provoquer des dommages inflammatoires. Au contraire, les lymphocytes T mémoire effecteurs et effecteurs tardifs, négatifs pour le CCR7, nécessaires à la défense contre les antigènes étrangers et les cellules cancéreuses, sont relativement épargnés par le fingolimod.^[20]

Pour ce qui est du deuxième mécanisme, le fingolimod, qui traverse efficacement la barrière hémato-encéphalique, peut directement affecter les astrocytes, les oligodendrocytes, les neurones, la microglie et les cellules dendritiques qui expriment également les récepteurs S1P. Ces effets directs sur le SNC peuvent être neuroprotecteurs, potentiellement favoriser la préservation de la myéline et prévenir la neurodégénérescence, comme l'indiquent les études animales.^[21]

Essais cliniques de phase 3. Un essai randomisé (FREEDOMS), mené en double-insu, contrôlé par placebo, de phase 3 du fingolimod par voie orale chez 1272 patients présentant une SEP-RR, a montré des taux annualisés de poussées sur 2 ans de 0,40 avec le placebo, contre 0,18 sous 0,5 mg/j de fingolimod et 0,16 sous 1,25 mg/j de fingolimod, ce qui représente une réduction relative de 54 % et 60 % pour les deux dosages de fingolimod, respectivement ($p < 0,001$ pour chaque dosage vs placebo).^[22] Une progression du handicap confirmée sur 3 mois, après 2 ans de traitement, qui constitue un critère d'évaluation secondaire clé, a été observée chez 24,1 % des patients sous placebo, contre 17,7 % sous 0,5 mg/j de fingolimod et 16,6 % sous 1,25 mg/j de fingolimod, ce qui représente une réduction des risques relatifs (RR) de 30 % et 32 % dans les deux groupes fingolimod par rapport au placebo, respectivement ($p = 0,02$ pour chaque dosage du fingolimod vs placebo). Les deux dosages de fingolimod ont été supérieurs au placebo pour toutes les mesures IRM rapportées à 24 mois ($p < 0,001$ à $p = 0,03$), parmi lesquelles l'atrophie cérébrale ($p < 0,001$ pour les deux dosages de fingolimod vs placebo). Dans l'essai FREEDOMS, avant traitement les groupes étaient comparables pour ce qui concerne la présence de lésions rehaussées par le gadolinium. Les événements indésirables ont été de type bradycardie et bloc de conduction auriculo-ventriculaire au moment de la première administration, élévation des enzymes hépatiques, hypertension et œdème maculaire.

Un deuxième essai randomisé, mené en double-insu, de phase 3, a été réalisé principalement aux États-Unis (FREEDOMS II), dont les résultats ont été présentés en 2012 dans des conférences médicales, a évalué des dosages de 0,5 ou 1,25 mg/j de fingolimod vs placebo chez 1083 patients présentant une SEP-RR.^[23] A 2 ans, les taux annualisés de poussées étaient de 0,40 pour le placebo, contre 0,21 pour 0,5 mg/j de fingolimod et 0,20 pour 1,25 mg/j ($p < 0,001$ pour chacune des doses vs placebo). Contrairement à l'essai FREEDOMS I, il n'y a pas eu de réduction significative de la progression confirmée du handicap avec chacune des doses. Cependant, le fingolimod a significativement réduit la modification du volume cérébral, l'activité inflammatoire et la charge lésionnelle de la maladie à l'IRM vs placebo.^[24] Les événements indésirables plus fréquents dans les groupes fingolimod que dans le groupe placebo sont les suivants : carcinomes basocellulaires, infections par herpes zoster, hypertension, lymphopénies, leucopénies, niveaux accrus d'alanine aminotransférase, bradycardies symptomatiques et blocs auriculo-ventriculaires du second degré.

Au cours de l'étude comparative de phase 3 TRANSFORMS, randomisée, d'une durée de 12 mois, menée en double-insu chez 1292 patients présentant une SEP-RR, les dosages de 0,5 mg/j et 1,25 mg/j de fingolimod ont été comparés à des injections intramusculaires hebdomadaires d'interféron β -1a (30 μ g) selon un schéma à double placebo.^[25] Les taux de poussées annualisés ont été de 0,33 pour le groupe interféron, contre 0,16 pour le groupe fingolimod 0,5 mg/j et 0,20 pour le groupe fingolimod 1,25 mg/j ($p < 0,001$ pour chacun des dosages de fingolimod). Il n'y a pas eu de différence significative entre les groupes en matière de progression du handicap au cours de cet essai d'une durée de 1 an. Les lésions IRM T2 nouvelles ou agrandies, les lésions T1 rehaussées par le gadolinium (Gd) et l'atrophie cérébrale sur un 1 an ont été significativement réduites dans les deux groupes fingolimod par rapport au groupe traité par l'interféron β -1a. Il a été constaté 2 cas fatals de zona primitif disséminé et d'encéphalite virale à herpes simplex dans le groupe ayant reçu la dose élevée de fingolimod. Sinon, les événements indésirables ont été similaires à ceux observés au cours de FREEDOMS II.

Recherches en cours. Un programme de recherche clinique portant sur le fingolimod est en cours. Il comporte une étude multicentrique, en double-insu, contrôlée par placebo, dont la fin est attendue en septembre 2014 (INFORMS), chez des patients présentant une SEP-PP ; il comporte aussi des essais en cas de névrite optique, de sclérose latérale amyotrophique, de syndrome de Rett et d'autres indications. En outre, plusieurs études observationnelles de sécurité chez des patients présentant une SEP, dont un registre de grossesse mondial, sont en cours.^[26]

Indications. A ce jour (avril 2014), le fingolimod 0,5 mg, administré par voie orale, une fois par jour, en traitement de première ligne chez des patients avec une forme récurrente ou récurrente-rémittente de SEP, est autorisé (par ordre d'autorisation) en Russie, aux États-Unis, aux Émirats Arabes Unis (tous 3 autorisés en 2010), Suisse, Australie et dans plus de 30 autres pays. Au Canada et dans l'Union Européenne, le fingolimod a été autorisé en 2011 uniquement chez les patients présentant une SEP-RR hautement active ; la même décision a été prise dans quelques autres pays. Au mois de janvier 2014, l'expérience clinique porte sur plus de 84 500 patients et plus de 118 500 années-patients.^[27]

Contre-indications. Le fingolimod ne doit pas être prescrit à des patients présentant un infarctus du myocarde récent, un angor instable, un accident vasculaire cérébral, un accident ischémique transitoire, une insuffisance cardiaque décompensée nécessitant une hospitalisation, une insuffisance cardiaque de Classe III/IV, des antécédents ou la présence d'un bloc auriculo-ventriculaire de type Mobitz II du second ou du troisième degré, un syndrome de dysfonctionnement sinusal (à moins que le patient ne porte un stimulateur cardiaque), un intervalle QTc initial ≥ 500 msec ou en cas de traitement par des médicaments anti-arythmiques de classe Ia ou de classe III.^[28] Comme les données animales suggèrent l'existence d'un risque de tératogénicité (catégorie C de la FDA), le fingolimod peut être prescrit chez les femmes en âge de procréer à condition qu'elles utilisent un traitement contraceptif efficace pendant le traitement et pendant 2 mois après la fin de celui-ci.^[29]

Tériflunomide

Historique. Le deuxième médicament par voie orale traitant la SEP-RR ayant obtenu l'autorisation de la FDA a été le tériflunomide en 2012. Le tériflunomide est un métabolite actif du léflunomide, un médicament de deuxième ligne après le méthotrexate dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde.^[30] Le léflunomide a été découvert, à l'origine, au cours d'un programme à grande échelle d'identification de pesticides agricoles, mais ses propriétés anti-inflammatoires ont été bientôt reconnues.^[31] Dans l'Union Européenne, le léflunomide est disponible pour le traitement de la polyarthrite rhumatoïde depuis 1999 et celui du psoriasis depuis 2004, avec une expérience cumulée de plus de 2 millions d'années-patients. Le léflunomide peut présenter des effets indésirables de type dysfonctionnements hépatiques sévères, et il a été montré qu'il était tératogène au cours des expérimentations animales,^[30] bien que ces effets tératogènes n'aient pas été encore démontrés dans l'espèce humaine.^[31]

Mécanisme d'action. Le tériflunomide inhibe la dihydro-orotate déshydrogénase, qui est l'enzyme limitante de la synthèse *de novo* de la pyrimidine mitochondriale.^[31] Le tériflunomide cible les lymphoblastes qui ont des besoins élevés en pyrimidine, mais il épargne les lymphocytes au repos et les lymphocytes en expansion homéostatique, qui peuvent obtenir une quantité suffisante de pyrimidine par une voie de secours distincte.^[31] À des concentrations plus élevées, le tériflunomide inhibe en outre les tyrosine kinases et la cyclo-oxygénase 2 *in vitro* ; ce qui se traduit par une altération de l'expression des cytokines et des molécules d'adhésion, susceptible, ou non, d'avoir une efficacité thérapeutique *in vivo*.^[31]

Essais cliniques de phase 3. Un essai randomisé, en double-insu, contrôlé par placebo, de phase 3 du tériflunomide (TEMSO) chez 1088 patients présentant une SEP-RR a montré un taux annualisé de poussées sur 2 ans de 0,54 pour le placebo vs 0,37 pour le tériflunomide 7 mg/j et 0,37 pour le tériflunomide 14 mg/j, ce qui représente une réduction du risque relatif de 31,2 % et 31,5 % pour les deux dosages de tériflunomide vs placebo, respectivement ($p < 0,001$ pour chaque dosage de tériflunomide).^[32] La progression du handicap confirmée à 12 semaines n'a montré qu'une tendance statistique pour une possible réduction par le tériflunomide 7 mg/j (21,7 % des patients) par rapport au placebo (27,3 %) ($p = 0,08$) ; mais la progression du handicap a été significativement réduite *versus* placebo avec le dosage 14 mg/j de tériflunomide (20,2 %, $p = 0,03$). Après 108 semaines, le principal résultat IRM, à savoir une modification du volume total des lésions T2, était inférieur de 39,4 % ($p = 0,03$) avec le dosage 7 mg/j et inférieur de 67,4 % ($p = 0,003$) avec le dosage 14 mg/j par rapport au placebo.^[33] Les lésions T1 rehaussées par le Gd étaient significativement réduites par les deux dosages de tériflunomide vs placebo ($p < 0,001$ pour les deux dosages), alors que l'atrophie cérébrale n'a pas été significativement influencée par le tériflunomide ($p = 0,19$ pour 7 mg et $p = 0,35$ pour 14 mg vs placebo). Les événements indésirables ont été de type diarrhées, nausées, raréfaction des cheveux, qui n'ont que rarement provoqué une interruption du traitement ainsi que des niveaux légèrement élevés d'alanine aminotransférase, mais sans aucun cas de dysfonctionnement hépatique sévère.

Une autre étude randomisée, en double-insu, contrôlée par placebo, de phase 3 (TOWER) a montré des taux annualisés de poussées plus faibles avec le tériflunomide 7 mg/j (0,39, $p = 0,0183$) et le tériflunomide 14 mg/j (0,32, $p = 0,001$) par rapport au placebo (0,50) chez 1169 patients présentant des poussées de SEP.^[5] De façon similaire aux résultats observés lors de l'essai TEMSO, le tériflunomide 14 mg/j a réduit significativement le risque d'accumulation prolongée des incapacités (réduction du risque relatif RR de 32 %, $p = 0,0442$), mais le dosage 7 mg/j n'a pas pu être distingué du placebo. L'étude TOWER ne comportait aucun critère d'évaluation IRM. Les événements indésirables les plus courants ont été similaires à ceux de l'essai TEMSO.

TOPIC était un essai contrôlé par placebo, d'une durée de 2 ans, de phase 3 mené chez 618 patients présentant un premier épisode clinique évocateur de SEP (syndrome cliniquement isolé).^[34] Les deux dosages de tériflunomide, 7 mg/j et 14 mg/j, ont significativement réduit le risque de conversion vers une SEP cliniquement définie ; placebo (35,9 %), tériflunomide 7 mg/j (27,6 %, $p = 0,0271$), tériflunomide 14 mg/j (24,0 %, $p = 0,0087$). Les deux dosages ont significativement réduit le risque de nouvelles poussées et de nouvelles lésions T2 à l'IRM. Globalement, le profil en matière d'effets indésirables a confirmé les observations de TEMSO et TOWER.

Au cours de l'essai comparatif de phase 3 TENERE, mené en aveugle pour l'évaluateur chez 324 patients présentant des poussées de SEP, les taux annualisés de poussées, qui constituaient un critère d'évaluation secondaire, n'ont pas été significativement différents entre le tériflunomide 14 mg/j (0,26) et l'interféron β -1a (44 μ g) (0,22, $p = 0,6$) ; cependant, le taux annualisé de poussées a été significativement supérieur chez les patients recevant le tériflunomide 7 mg/j (0,41) par rapport à l'interféron β -1a ($p = 0,03$).^[35] Le critère d'évaluation composite principal, le délai jusqu'à l'échec du traitement, défini par la première occurrence d'une poussée confirmée ou par un arrêt permanent du traitement pour quelque raison que ce soit, n'a pas montré de différence entre les 3 groupes de traitement.

Recherches en cours. Les recherches cliniques en cours sur le tériflunomide continuent à se focaliser sur la SEP, avec des études portant sur la pharmacocinétique, l'efficacité et la sécurité, les effets sur les cellules immunitaires, les pathologies cérébrales ainsi que d'autres investigations (clinicaltrials.gov). En outre, des programmes observationnels de sécurité sont en cours et le registre de grossesse international demandé par l'EMA commencera à recueillir des données à partir du mois de juin 2014.^[36]

Indications. Le tériflunomide est autorisé par la FDA dans le traitement, une fois par jour, des formes récurrentes de la sclérose en plaques. Dans l'Union Européenne, le tériflunomide est autorisé pour les adultes présentant une SEP-RR. Les autres pays dans lesquels existe une autorisation sont l'Argentine, l'Australie, la Colombie, le Canada, le Mexique, le Venezuela et la Corée du Sud. Au mois d'avril 2014, plus de 25 000 patients présentant une SEP ont reçu le médicament.^[37]

Contre-indications. La FDA a attribué au tériflunomide un avertissement en raison d'un risque d'insuffisance hépatique, sur la base de l'expérience issue de son médicament parent, le léflunomide.^[38] À ce jour, aucun cas d'insuffisance hépatique sévère n'a été rapporté avec le tériflunomide. Néanmoins, il est contre-indiqué chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère préexistante. Le tériflunomide s'est vu également attribuer un avertissement concernant sa tératogénicité et il est contre-indiqué en cas de grossesse (catégorie X de la FDA).^[38] Le médicament a montré une tératogénicité chez les animaux, mais son expérience très limitée chez l'être humain n'a pas encore révélé de potentiel tératogène. Le tériflunomide a une demi-vie longue, d'environ 2 semaines, ce qui peut se traduire par des concentrations sériques de tériflunomide mesurables jusqu'à 2 ans après la cessation du traitement. Par conséquent, les femmes qui tombent enceintes pendant un traitement par le tériflunomide doivent immédiatement arrêter le médicament, bénéficier de conseils et entreprendre une élimination accélérée avec de la cholestyramine ou du charbon activé pour atteindre une concentration plasmatique vérifiée en tériflunomide inférieure à 0,02 µg/ml.^[38]

Diméthyl fumarate (DMF)

Historique. Le DMF, un ester de l'acide fumarique également appelé BG-12, a été autorisé pour la première fois en 2013 en tant que traitement par voie orale de la SEP-RR. Les esters de l'acide fumarique sont utilisés pour le traitement du psoriasis depuis 1959 et ils constituent le traitement le plus fréquemment utilisé en cas de psoriasis sévère en Allemagne, où ils ont été officiellement autorisés dans cette indication en 1994.^[39] Plutôt que le mélange d'esters de l'acide fumarique utilisé en Allemagne, le DMF est constitué d'un seul dérivé fumarate.^[39] Le DMF subit un rapide métabolisme de premier passage pour donner le monométhyl fumarate, qui est aussi pharmacologiquement actif.^[40] Le DMF a été utilisé par le passé comme agent biocide pour la finition des chaussures et des meubles, mais son utilisation dans ce but a été interdite dans l'Union Européenne en raison de son fort potentiel à provoquer des dermatites de contact à faibles concentrations.^[41]

Mécanisme d'action. Le DMF active la voie de réponse anti-oxydante facteur nucléaire 1-like 2 (apparenté au facteur nucléaire érythroïde 2) qui théoriquement combat la neuro-inflammation, la neurodégénérescence et le stress oxydatif toxique.^[42] En outre, le DMF inhibe la voie du facteur nucléaire κ B, bloquant de ce fait les fonctions cellulaires induites par le facteur de nécrose tumorale α , notamment ses effets pro-inflammatoires.^[39]

Essais cliniques de phase 3. Dans une étude de phase 3, randomisée, en double-insu, contrôlée par placebo (DEFINE) chez 1237 patients présentant une SEP-RR, la proportion estimée des patients en poussée pendant les 2 années de l'étude a été significativement inférieure avec le DMF 240 mg deux fois par jour (27 %) et le DMF trois fois par jour (26 %) par rapport au placebo (46 %, $p < 0,001$ pour chaque dosage), ce qui constituait le critère d'évaluation principal.^[42] Le taux de poussées annualisées à 2 ans a été de 0,36 pour le placebo, contre 0,17 pour le DMF 240 mg deux fois par jour et de 0,19 pour le DMF 240 mg trois fois par jour, ce qui correspond à une réduction relative par le DMF de 53 % et 48 %, respectivement ($p < 0,001$ pour chaque dose). Il convient de remarquer, cependant, qu'avant traitement, il y avait un fort déséquilibre en matière de présence de lésions IRM rehaussées par le Gd chez les patients recevant le placebo vs DMF. Parmi les patients ayant fait l'objet d'un examen IRM (placebo, $n=180$; DMF deux fois par jour, $n=176$), 30 % de patients en plus dans le bras placebo présentaient des lésions IRM rehaussées par le Gd à l'état initial; la présence de telles lésions est un facteur prédictif établi d'une activité future en matière de poussée. En outre, et au contraire des précédents essais menés dans la SEP-RR, aucune activité clinique en matière de poussée au cours des 12 mois précédents n'avait été exigée pour l'inclusion dans l'essai DEFINE. Par conséquent, on peut supposer que dans l'essai DEFINE, les patients recevant le placebo présentaient une activité pathologique inflammatoire plus élevée à l'état initial par rapport à ceux recevant le DMF, ce qui fausse probablement les résultats en faveur du DMF. Les deux dosages de DMF ont réduit le taux de progression du handicap confirmé à 12 semaines, qui était de 27 % dans le groupe placebo, contre 16 % dans le groupe DMF deux fois par jour ($p = 0,005$) et de 18 % dans le groupe DMF trois fois par jour ($p = 0,01$), ce qui correspond à une réduction du risque relatif (RR) de 38 % et 34 %, respectivement. Au contraire, aucun dosage du DMF n'a montré d'effet significatif sur la progression du handicap confirmée à 24 semaines par rapport au placebo. Le nombre de lésions rehaussées par le Gd et de lésions pondérées en T2 hyperintenses nouvelles ou agrandies a été réduit par les deux dosages de DMF par rapport au placebo ($p < 0,001$ pour chaque dosage). Il faut remarquer, cependant, que le nombre de lésions rehaussées par le produit de contraste à l'état initial était de 30 % supérieur dans le groupe placebo ce qui a pu conduire à une surestimation de l'effet thérapeutique du DMF. Un effet inconstant sur l'atrophie cérébrale sur les 2 années a été noté; il n'y a eu une réduction significative qu'avec le dosage plus faible ($p = 0,02$) et pas avec le dosage plus fort.^[43] Lors d'une évaluation de la qualité de vie liée à l'état de santé, les scores récapitulatifs des composants physiques du Short Form-36 (SF-36) ont été en faveur du DMF par rapport au placebo ($p < 0,001$ pour chaque dosage).^[44]

Au cours de l'essai DEFINE les événements indésirables ont été des bouffées congestives, des diarrhées, des nausées, des douleurs abdominales hautes, des diminutions des numérations lymphocytaires, des augmentations des taux des aminotransférases hépatiques et des protéinuries. Les symptômes liés aux bouffées congestives et les symptômes gastro-intestinaux ont diminué au cours des premiers mois de traitement. Cependant, bien que l'incidence des symptômes gastro-intestinaux et des symptômes liés aux bouffées congestives ait diminué sur les diverses périodes de traitement, la prévalence de ces effets indésirables n'a pas diminué aussi fortement.^[41] La prévalence globale des bouffées congestives a été de 31 % pendant le premier mois ; ce taux a chuté à 24 % au cours du deuxième mois puis il n'a plus diminué que soit légèrement, soit pas du tout, au cours des mois suivants. Lors de 3 des événements de bouffées congestives graves, les patients ont dû être hospitalisés et traités avec des corticoïdes intraveineux. La prévalence globale des symptômes gastro-intestinaux chez les patients recevant le DMF deux fois par jour a été de 22 % pendant le premier mois, de 17 % au cours du deuxième mois et de 6 à 12 % au cours des mois suivants. Bien que les taux globaux de patients ayant arrêté le traitement aient été comparables entre les groupes placebo et DMF, 3 fois plus de patients ayant reçu le DMF ont arrêté le traitement en raison de symptômes liés aux bouffées congestives ou de symptômes gastro-intestinaux ; les patients ayant reçu le placebo étaient plus susceptibles d'arrêter le traitement en raison d'une progression de la maladie. L'incidence des bouffées congestives et des symptômes qui leur sont liés a été 5 fois supérieure dans le groupe DMF par rapport au groupe placebo et aux patients traités par l'AG. En raison de la nature partiellement transitoire de ces effets indésirables, la formation et une surveillance étroite des patients sont importantes, en particulier pendant les premières semaines de traitement, pour garantir l'adhésion à ce dernier.

Dans un autre essai de phase 3, randomisé, contrôlé par placebo (CONFIRM), 1430 patients présentant une SEP-RR ont reçu soit du DMF 240 mg deux fois par jour, soit du DMF 240 mg trois fois par jour, soit un placebo, soit des injections sous-cutanées quotidiennes d'AG (20 mg) comme comparateur actif de référence vis-à-vis du placebo.^[45] L'étude n'était pas conçue pour tester la supériorité ou la non-infériorité du DMF vs AG. Les taux annualisés de poussées ont été de 0,40 dans le groupe placebo et inférieurs dans les trois groupes de traitement actif : DMF 240 mg deux fois par jour (0,22, $p < 0,001$), DMF 240 mg trois fois par jour (0,20, $p < 0,001$), et AG (0,29, $p = 0,01$). Il n'y avait pas de déséquilibre dans la distribution des lésions IRM rehaussées par le Gd à l'état initial dans l'essai CONFIRM, au cours duquel le DMF deux fois par jour a réduit le taux de rechute de 44 % par rapport au placebo. Les analyses en sous-groupes de DEFINE et CONFIRM ont révélé un moindre effet du DMF sur les poussées des patients présentant des scores EDSS (Expanded Disability Status Scores) plus élevés à l'état initial, chez les patients qui n'étaient pas naïfs vis-à-vis du traitement et chez les patients qui étaient âgés d'au moins 40 ans. Cependant, une réduction constante du taux de poussées a été néanmoins démontrée chez un nombre limité de patients, ceux dont l'activité antérieure de la maladie était élevée. La réduction possible du risque relatif de la progression du handicap confirmée à 12 semaines n'a atteint le niveau de significativité statistique pour aucun des traitements actifs : DMF deux fois par jour (-21 %, $p = 0,25$), DMF trois fois par jour (-24 %, $p = 0,20$) ou AG (-7 %, $p = 0,70$). Les 3 traitements actifs ont permis de réduire le nombre des lésions pondérées en T2 hyperintenses nouvelles ou agrandies à l'IRM par rapport au placebo ($p < 0,001$ pour tous) ainsi que celui des nouvelles lésions pondérées en T1 hypointenses ($p < 0,001$ pour chaque dosage de DMF et $p = 0,002$ pour l'AG). Au contraire, l'atrophie cérébrale, rapportée dans aucune des études CONFIRM ou DEFINE, n'a pas été significativement inférieure par rapport au placebo dans aucun des 3 bras des traitements actifs.^[46] Les événements indésirables ont été similaires à ceux qui ont été observés au cours de DEFINE. Les patients traités par le placebo ont eu tendance à aggraver leurs scores de la sous-échelle SF-36, alors que les patients traités par le DMF et l'AG ont, en général, été améliorés ou sont restés stables.^[47]

Recherches en cours. Les recherches cliniques en cours se concentrent principalement sur la pharmacocinétique, les populations particulières, la tolérance et l'utilisation du DMF en cas de SEP-RR et de psoriasis. En outre, des études de sécurité observationnelles et un registre mondial de grossesse sont en cours de réalisation.

Indications. Le DMF est autorisé par la FDA et en Australie pour le traitement des formes récurrentes de la sclérose en plaques chez les adultes. Dans l'Union Européenne et au Canada, le DMF est autorisé pour le traitement des patients présentant une SEP-RR. En Europe, au mois de mars 2014, le médicament est commercialisé uniquement en Allemagne. Au mois de septembre 2013, environ 35 000 patients ont été traités par DMF dans le monde, en comptant tous les patients présents dans les contextes de post-commercialisation, les essais cliniques et les programmes de distribution gratuite du médicament.^[48]

L'acide fumarique peut-il provoquer une LEMP ? Au moment de la rédaction de ce document, 4 cas de LEMP (leucoencéphalopathie multifocale progressive) chez des patients présentant un psoriasis ont été rapportés en association avec des produits contenant de l'acide fumarique. Au moins 3 de ces patients présentaient une lymphopénie sévère et prolongée avant de développer la LEMP. À ce jour, aucun cas de LEMP n'a été rapporté chez des patients présentant une SEP traités par le DMF. La diminution du nombre des lymphocytes au cours des essais de phase 3 DEFINE et CONFIRM a montré un plateau jusqu'à la semaine 96.^[42,45] À la lumière de ces données, une surveillance rigoureuse et continue des lymphocytes peut être conseillée en vue d'une identification précoce des patients présentant une SEP traités par le DMF susceptibles de présenter un risque de LEMP.

Contre-indications. Il n'existe aucune contre-indication absolue au DMF figurant sur la notice du médicament, mais il est sans doute prudent de ne pas le prescrire à des patients présentant des infections graves.^[53] Comme le DMF peut provoquer une lymphopénie, une numération sanguine complète doit être réalisée avant le traitement et répétée régulièrement comme suggéré dans les informations de prescription. Si une lymphopénie sévère se développe au cours du traitement, il est probable qu'elle survienne au cours des premiers mois. Il n'existe aucun effet tératogène connu chez l'être humain, mais des effets indésirables ont été observés chez les animaux (catégorie C).

Autres agents par voie orale testés lors d'étude de Phase 3 et de Phase 2

Azathioprine. L'azathioprine est un analogue des nucléosides puriques qui a été autorisé en 2000 en Allemagne comme agent de deuxième ligne pour la SEP-RR, mais il n'a jamais été exploré de façon approfondie conformément aux normes actuelles. Aux États-Unis, l'azathioprine est autorisée pour la prévention des rejets dans les homotransplantations rénales et dans la prise en charge de la polyarthrite rhumatoïde active.^[54]

Cladribine. L'accumulation intracellulaire du métabolite actif de la cladribine, le 2-chlorodésoxyadénosine triphosphate, interrompt le métabolisme cellulaire, inhibe la synthèse et la réparation de l'ADN et conduit à l'apoptose.^[55] Sa prédilection pour les lymphocytes se traduit par des réductions rapides du nombre des lymphocytes T CD4+ et CD8+ et des lymphocytes B CD19+, en épargnant relativement les autres cellules immunitaires. De plus, la cladribine réduit les cytokines pro-inflammatoires, les chémokines, l'expression des molécules d'adhésion et la migration des cellules mononucléaires.^[55]

L'étude de phase 3, randomisée, en double-insu, contrôlée par placebo (CLARITY) de 2 doses de cladribine (3,5 mg/kg ou 5,25 mg/kg) chez 1326 patients présentant une SEP-RR a montré une réduction significative des taux de poussées, du risque de progression du handicap et des mesures par IRM de l'activité de la maladie.^[55] Les événements indésirables notables ont été des lymphocytopenies (21,6 % dans le groupe à faible dose et 31,5 % dans le groupe à forte dose) et des infections à herpes zoster (8 patients dans le groupe à faible dose et 12 patients dans le groupe à forte dose vs aucun patient dans le groupe placebo). La cladribine par voie orale a également retardé significativement le diagnostic de SEP chez les patients ayant présenté un premier événement clinique démyélinisant au cours de l'étude de phase 3, randomisée, menée en double-insu (ORACLE).^[56]

Bien qu'initialement autorisée en Russie et en Australie, la cladribine a été rejetée par la FDA et l'EMA en raison d'inquiétudes à propos d'un nombre accru d'infections opportunistes et d'affections malignes.^[56] Le laboratoire a, par conséquent, interrompu le développement de la cladribine.

Laquinimod. Le laquinimod est une quinoline-3-carboxamide orale dérivée du roquinimex, qui a précédemment été évalué lors d'essais de phase 3 comme traitement de la SEP, mais qui a été abandonné en raison de graves événements indésirables à médiation immunitaire, parmi lesquels des inflammations des membranes séreuses, des péricardites et des infarctus du myocarde.^[16,57] Le laquinimod a été développé dans l'espoir qu'il disposerait d'un meilleur profil de sécurité que le roquinimex. On a observé que le laquinimod réduisait les infiltrats cellulaires inflammatoires dans le SNC, réduisait la démyélinisation et prévenait la perte axonale. Bien que son mécanisme d'action exact, notamment sa cible moléculaire, soit inconnu, le laquinimod limite la migration lymphocytaire dans le SNC et régule négativement la réponse pro-inflammatoire des astrocytes.^[16] Sa capacité à réduire l'atrophie cérébrale suggère un possible effet neuroprotecteur.

Dans une étude de phase 3, randomisée, menée en double-insu (ALLEGRO), 1106 patients présentant une SEP-RR ont reçu par voie orale du laquinimod 0,6 mg/j ou un placebo pendant 2 ans.^[57] Le groupe laquinimod a présenté un taux annualisé de poussées plus faible que celui du groupe placebo, 0,30 vs 0,39 ($p = 0,002$ après ajustement pour les variables à l'état initial), ce qui correspond à une réduction du risque relatif (RR) de 23 %. Le groupe laquinimod a également présenté un risque réduit de progression du handicap confirmée à 3 mois (11,1 %) vs le groupe placebo (15,7 %) ($p = 0,01$ après ajustement pour les variables à l'état initial). Les mesures par IRM du nombre cumulé de lésions rehaussées par le Gd et de lésions nouvelles ou agrandies sur les images pondérées en T2 ont été inférieures dans le groupe laquinimod par rapport au groupe placebo ($p < 0,001$ pour les deux après ajustement). En outre, l'atrophie cérébrale a été moins prononcée chez les patients ayant reçu le laquinimod ($p < 0,001$ après ajustement). Aucune analyse non ajustée n'a été rapportée dans les résultats d'ALLEGRO.^[57,58] Vingt-quatre patients (5 %) ayant reçu du laquinimod ont présenté des élévations transitoires des niveaux d'alanine aminotransférase plus de 3 fois supérieures à la limite supérieure de la normale vs 8 (2 %) dans le groupe placebo, avec des élévations plus de 5 fois supérieures à la limite supérieure de la normale également distribuées entre les groupes. Les événements indésirables survenant chez au moins 2 patients du groupe laquinimod et plus fréquemment que dans le groupe placebo ont été des diarrhées, des nausées, des douleurs abdominales, des infections de l'appareil urinaire, des sinusites, des appendicites (5 patients dans le groupe laquinimod, 1 dans le groupe placebo), des toux, des douleurs dorsales, des arthralgies et des insomnies.

Une étude de phase 3, randomisée, en double-insu, contrôlée par placebo (BRAVO) du laquinimod 0,6 mg/j chez 1331 patients présentant une SEP-RR a inclus un troisième bras de référence, aveugle pour l'évaluateur, d'interféron β -1a intramusculaire (30 μ g une fois par semaine) en vue d'une comparaison descriptive.^[59] Les données non ajustées de BRAVO, présentées comme des informations de dernière minute au congrès 2011ECTRIMS/ACTRIMS, n'ont montré qu'une tendance statistique pour une différence des taux annualisés de poussées entre le laquinimod et le placebo, qui constituaient le critère d'évaluation principal (réduction relative par le laquinimod -18 %, $p = 0,075$).^[60] Cependant, après correction des différences initiales entre les groupes de traitement en matière de volume des lésions T2 et de pourcentage de patients présentant des lésions rehaussées par le Gd, une analyse ajustée a montré que le laquinimod réduisait significativement les taux annualisés de poussées à 0,29 vs 0,37 pour le placebo ($p = 0,026$). Avant traitement, les patients du groupe placebo présentaient à l'IRM un taux de lésions rehaussées par le Gd inférieur de 16 % par rapport à celui du groupe laquinimod. De même, le laquinimod ne montrait qu'une significativité limite pour la réduction de la progression du handicap, avec 13 % des patients du groupe placebo présentant une progression confirmée vs 10 % des patients du groupe laquinimod (réduction du RR -31 %, $p = 0,063$). À l'IRM, l'atrophie cérébrale était significativement réduite de -28 % par rapport au placebo ($p < 0,001$). Les événements indésirables ont été similaires à ceux observés dans ALLEGRO. Il n'y a eu aucune affection maligne ou infection opportuniste menaçant la vie.^[16] L'interféron β -1a a significativement réduit le taux annualisé de poussées à 0,27 vs 0,37 pour le placebo ($p = 0,002$). L'interféron β -1a n'a pas eu d'effet significatif par rapport au placebo sur le risque de progression du handicap ou d'atrophie cérébrale. Un essai de phase 3, CONCERTO, est en cours. Cet essai va inclure environ 1800 patients pendant 24 mois et comporter un bras laquinimod 1,2 mg/j en plus d'un bras 0,6 mg/j et d'un bras placebo. ARPEGGIO, un essai de phase 2, mené chez 500 patients présentant une SEP-PP, est actuellement programmé.

Agents de phase 2 testés

De nouveaux agonistes du récepteur S1P dotés d'une sélectivité aux sous-types du récepteur supérieure à celle du fingolimod sont en cours de développement. Ces composés de « nouvelle génération » sont le siponimod, le ponésimod, le KRP-203, l'ONO-4641, le RPC1063, le CS-0777 et le GSK2018682.^[61]

Le siponimod cible sélectivement S1P1 et S1P5 mais épargne S1P2, -3 et -4. Ce profil pourrait être particulièrement avantageux car S1P1 et S1P5 sont impliqués dans l'astroglie, la survie cellulaire, la modulation du processus d'oligodendrocytes et la migration des lymphocytes T vers le SNC. L'efficacité et la sécurité du siponimod en cas de SEP-SP font actuellement l'objet d'examen dans le cadre de l'essai de phase 3 EXPAND.^[61]

L'ONO-4641 est aussi un agoniste sélectif de S1P1 et S1P5. Au cours d'un essai de phase 2 en cas de SEP-RR (DreaMS), l'ONO-4641 a réduit les lésions cérébrales à l'IRM.^[61] D'autres essais cliniques sont nécessaires pour déterminer si les agonistes sélectifs de S1P procurent un avantage en matière de sécurité par rapport au fingolimod.^[62]

De plus, le fratégrast, un inhibiteur de l'intégrine α -4 par voie orale, a montré des résultats prometteurs au cours d'une étude de phase 2, randomisée, en double-insu, contrôlée par placebo de patients présentant une SEP-RR, mais à ce jour aucun essai de phase 3 n'a commencé.^[63]

Impact des nouveaux agents oraux sur le traitement de la SEP

La récente addition de 3 nouveaux DMT oraux, le fingolimod, le tériflunomide et le DMF, a grandement étendu les options thérapeutiques pour les personnes présentant une SEP-RR. Les bénéfices et les risques relatifs de ces agents doivent être pris en considération lors du choix d'un traitement pour un patient donné.

Efficacité. Bien qu'il n'existe que peu de comparaisons directes, face-à-face, entre les agents oraux et les DMT parentéraux en cas de SEP, les données d'efficacité issues de ces essais peuvent être instructives. Les patients présentant une SEP-RR traités par le fingolimod ont des taux annualisés de poussées significativement inférieurs et moins d'atrophie cérébrale que ceux qui sont traités par l'interféron β -1a intramusculaire au cours de l'étude comparative TRANSFORMS, d'une durée de 1 ans, menée avec un double-placebo.^[25] L'étude CONFIRM n'a pas été conçue pour comparer directement l'efficacité du DMF et de l'AG ; cependant, de nombreuses mesures semblent être en faveur du DMF, bien que celui-ci ne se soit pas montré meilleur que le placebo dans de nombreux aspects clés.^[44] Le tériflunomide 14 mg/j est comparable à l'interféron β -1a pour les taux annualisés de poussées et de délai jusqu'à l'échec du traitement au cours de l'essai TENERE mené en aveugle pour l'évaluateur, alors que le taux de poussées

a été significativement supérieur chez les patients ayant reçu le tériflunomide 7 mg/j.^[35] Bien que le laquinimod n'ait pas réduit significativement les taux annualisés de poussées par rapport au placebo, il a montré un effet significatif sur l'atrophie cérébrale au cours de l'essai BRAVO ; inversement, l'interféron β -1a intramusculaire a significativement réduit le taux de poussées mais pas l'atrophie cérébrale par rapport au placebo. Cet essai n'a pas été conçu pour déterminer la supériorité ou la non-infériorité du laquinimod par rapport à l'interféron β -1a. Une plus grande quantité de données comparatives est nécessaire pour pouvoir stratifier clairement l'efficacité relative des médicaments oraux et injectables.

Sécurité et tolérance. Alors que les interférons injectables et l'AG ont fait depuis longtemps leurs preuves en matière de sécurité, leurs bénéfices thérapeutiques modestes peuvent être entravés par un manque d'observance. Les agents oraux à prise quotidienne unique (c'est-à-dire, le fingolimod, le tériflunomide) ou à double prise quotidienne (DMF) disposent d'un potentiel théorique d'amélioration de l'observance du fait de la suppression de la gêne liée aux injections fréquentes. Néanmoins, des problèmes de tolérance sont également susceptibles d'apparaître avec les médicaments oraux. Par exemple, des infections à herpes zoster peuvent se produire avec le fingolimod, des troubles gastro-intestinaux avec le DMF et une raréfaction des cheveux avec le tériflunomide. De plus, des effets indésirables systémiques potentiellement graves peuvent apparaître avec chacun des agents oraux. Bien que tous les agents oraux aient été étudiés dans le cadre d'au moins deux essais de phase 3, l'expérience à long terme reste limitée dans le « monde réel ». En outre, la tératogénicité constitue une inquiétude car de nombreux patients présentant une SEP sont des femmes en âge de procréer. Le fingolimod et le DMF font partie de la catégorie C de la FDA en matière de grossesse et le tériflunomide fait partie de la catégorie X de la FDA. L'expérience très limitée n'a pas encore démontré de potentiel tératogène pour ces médicaments dans l'espèce humaine. L'interféron β a été associé à un poids de naissance moyen plus faible, une taille moyenne à la naissance plus faible et des naissances avant terme dans l'espèce humaine et il fait partie de la catégorie C de la FDA en matière de grossesse. L'AG, pour lequel moins de données humaines sont publiquement disponibles par rapport à l'interféron β , fait partie de la catégorie B.^[64] Aucun effet tératogène n'a encore été décrit chez les animaux ou dans l'espèce humaine avec l'AG, qui actuellement dispose d'une expérience de plus de 2 millions d'années-patients SEP (Teva Pharmaceuticals, communication personnelle, mars 2014).

Conclusions

Les nouveaux agents thérapeutiques oraux de la SEP constituent un complément précieux à l'arsenal bien établi des DMT parentéraux. Les anciens et les nouveaux médicaments possèdent des avantages et des inconvénients. En raison de l'absence de données de sécurité sur le long terme pour les nouveaux agents oraux, il sera prudent de surveiller l'accumulation des expérimentations cliniques portant sur l'efficacité et les événements indésirables, avant d'envisager d'employer ces médicaments chez les patients. Autant de patients que possible doivent être inclus dans les registres observationnels prospectifs de sécurité. Étant donné le nombre croissant de traitements mis à disposition, la mise au point de biomarqueurs prédictifs susceptibles d'aider à personnaliser les décisions thérapeutiques constitue le principal besoin, encore sans réponse, dans la prise en charge de la SEP.

Remerciements personnels. *L'auteur souhaite dédier cet article à un membre de sa famille atteint de SEP-RR et qui, après des débuts spectaculaires, s'est bien porté sous agent de première ligne injectable au cours des 15 dernières années.*

RÉFÉRENCES

1. Compston A, Coles A. Multiple sclerosis. *Lancet*. 2008;372:1502-1517.
2. Nylander A, Hafler DH. Multiple sclerosis. *J Clin Invest*. 2012;122:1180-1188.
3. National MS Society. MS prevalence. <http://www.nationalmssociety.org/About-the-Society/MS-Prevalence>. Accessed March 24, 2014.
4. World Health Organization. Mental health. Atlas: Multiple Sclerosis Resources in the World 2008. http://www.who.int/mental_health/neurology/atlas_multiple_sclerosis_resources_2008/en/. Accessed March 24, 2014.
5. Confavreux C, O'Connor P, Comi G, et al. Oral teriflunomide for patients with relapsing multiple sclerosis (TOWER): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Neurol*. 2014;13:247-256.
6. Confavreux C, Vukusic S. Age at disability milestones in multiple sclerosis. *Brain*. 2006;129:595-605.
7. Noseworthy JH, Lucchinetti C, Rodriguez M, Weinshenker BG. Multiple sclerosis. *New Engl J Med*. 2000;343:938-952.
8. Kister I, Chamot E, Cutter G, et al. Increasing age at disability milestones among MS patients in the MSBase Registry. *J Neurol Sci*. 2012;318:94-99.
9. Deiss A, Brecht I, Haarmann A, Buttman M. Treating multiple sclerosis with monoclonal antibodies: a 2013 update. *Expert Rev Neurother*. 2013;13:313-335.
10. Buttman M, Rieckmann P. Interferon-beta1b in multiple sclerosis. *Expert Rev Neurother*. 2007;7:227-239.
11. La Mantia L, Vacchi L, Di Pietrantonj C, et al. Interferon beta for secondary progressive multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;1:CD005181.
12. Goodin DS. The use of interferon beta and glatiramer acetate in multiple sclerosis. *Semin Neurol*. 2013;33:13-25.
13. Galetta SL, Markowitz C. US FDA-approved disease-modifying treatments for multiple sclerosis: review of adverse effect profiles. *CNS Drugs*. 2005;19:239-252.
14. Balak DM, Hengstman GJ, Çakmak A, et al. Cutaneous adverse events associated with disease-modifying treatment in multiple sclerosis: a systematic review. *Mult Scler*. 2012;18:1705-1717.
15. Chun J, Brinkmann V. A mechanistically novel, first oral therapy for multiple sclerosis: the development of fingolimod (FTY720, Gilenya). *Discov Med*. 2011;12:213-228.
16. Haggiag S, Ruggiere S, Gasperini C, et al. Efficacy and safety of laquinimod in multiple sclerosis. *Ther Adv Neurol Disorders*. 2013;6:343-352.
17. Biogen Idec, Inc. Data on file. www.tysabri.de. Accessed March 7, 2014.
18. Marriott JJ, Miyasaki JM, Gronseth G, et al. Evidence Report: The efficacy and safety of mitoxantrone (Novantrone) in the treatment of multiple sclerosis: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2010;74:1463-1470.
19. Costelloe L, Jones J, Coles A. Secondary autoimmune diseases following alemtuzumab therapy for multiple sclerosis. *Expert Rev Neurother*. 2012;12:335-341.
20. Brinkmann V, Billlich A, Baumruker T, et al. Fingolimod (FTY720): discovery and development of an oral drug to treat multiple sclerosis. *Nature Reviews Drug Discovery*. 2010;9:883-897.
21. Groves A, Kihara Y, Chun J. Fingolimod: direct CNS effects of sphingosine 1-phosphate (S1P) receptor modulation and implications in multiple sclerosis therapy. *J Neurol Sci*. 2013;328:9-18.
22. Kappos L, Radue EW, O'Connor P, et al. A placebo-controlled trial of oral fingolimod in relapsing multiple sclerosis. *New Engl J Med*. 2010;362:387-401.
23. Calabresi PA, Goodin D, Jeffery D. Efficacy and safety of fingolimod versus placebo: primary outcomes from the phase 3 FREEDOMS II study in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. Poster presented at: 28th Annual Meeting of the European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis; October 10-13, 2012; Lyon, France. Poster 491.
24. Radue EW, Goodin D, Jeffery D, et al. Fingolimod reduces magnetic resonance imaging inflammatory lesion activity versus placebo in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: results from the phase 3 FREEDOMS II study. Poster presented at: 28th Annual Meeting of the European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis; October 10-13, 2012; Lyon, France. Poster 724.
25. Cohen JA, Barkhof F, Comi G, et al. Oral fingolimod or intramuscular interferon for relapsing multiple sclerosis. *New Engl J Med*. 2010;362:402-415.
26. Gilenya® Pregnancy Registry. <https://www.gilenyapregnancyregistry.com>. Accessed on March 24, 2014.
27. Novartis Pharma GmbH. Personal communication.
28. Gilenya® [package insert]. East Hanover, NJ: Novartis Pharmaceuticals Corporation; 2012.
29. Karlsson G, Francis G, Koren G, et al. Pregnancy outcomes in the clinical development program of fingolimod in multiple sclerosis. *Neurology*. 2014;82:1-7.
30. Behrens F, Koehm M, Burkhardt H. Update 2011: leflunomide in rheumatoid arthritis-strengths and weaknesses. *Curr Opin Rheumatol*. 2011;23:282-287.
31. Clausen MC, Korn T. Immune mechanisms of new therapeutic strategies in MS-teriflunomide. *Clin Immunol*. 2012;142:49-56.
31. Østensen M, Förger F. How safe are anti-rheumatic drugs during pregnancy? *Curr Opin Pharmacol*. 2013;13:470-475.
32. 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.
33. Wolinsky JS, Naravana PA, Nelson F, et al. Magnetic resonance imaging outcomes from a phase III trial of teriflunomide. *Mult Scler*. 2013;19:1310-1319.
34. 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.
35. Vermersch P, Czlonkowska A, Grimaldi LME, et al. Teriflunomide versus subcutaneous interferon beta-1a in patients with relapsing multiple sclerosis: a randomised, controlled phase 3 trial. *Mult Scler*. 2013. [Epub ahead of print]
36. European Network of Centres for Pharmacoepidemiology and Pharmacovigilance. Study identification: an international pregnancy exposure registry of women with multiple sclerosis (MS) exposed to teriflunomide. <http://www.encepp.eu/encepp/viewResource.htm?id=5603>. Accessed on March 24, 2014.
37. Genzyme Sanofi. Personal communication.
38. Aubagio® [package insert]. Cambridge, MA: Genzyme Corporation; 2012.
39. Mrowietz U, Asadullah K. Dimethylfumarate for psoriasis: more than a dietary curiosity. *Trends Mol Med*. 2005;11:43-48.
40. Albrecht P, Bouchachia I, Goebels N, et al. Effects of dimethyl fumarate on neuroprotection and immunomodulation. *J Neuroinflammation*. 2012;9:163-172.
41. BLC Leather Technology Centre Ltd. Dimethyl fumarate -- the background. *Leather Magazine*. 18 November 2009. <https://www.ahfa.us/uploads/documents/dmfbgbackground.pdf>. Accessed April 1, 2014.

42. 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.
43. Arnold DL, Gold R, Kappos L, et al. Effect of BG-12 on brain atrophy and lesions volume: MRI results from the DEFINE study during first and second year of treatment. Paper presented at: 64th American Academy of Neurology Annual Meeting; April 21-28, 2011; New Orleans, LA. Abstract IN3-2.002.
44. Kappos L, Gold R, Arnold DL, et al. Quality of life outcomes with BG-12 (dimethyl fumarate) in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: The DEFINE study. *Mult Scler J.* 2014;20:243-252.
45. 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.
46. Arnold D, Gold R, Kappos L, et al. Effect of BG-12 on brain atrophy and lesions volume: MRI results from the DEFINE study during first and second year of treatment. Paper presented at: 64th American Academy of Neurology Annual Meeting; April 21-28, 2011; New Orleans, LA. Abstract S11.003.
47. Kita M, Fox RJ, Phillips JT, et al. Effects of BG-12 (dimethyl fumarate) on health-related quality of life in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: findings from the CONFIRM study. *Mult Scler J.* 2014;20:253-257.
48. Biogen Idec, Inc. Personal communication.
49. Sweetser MT, Dawson KT, Bozic C. Manufacturer's response to case reports of PML. *New Engl J Med.* 2013;368:1659-1660.
50. Buttman M, Stoll G. Case reports of PML in patients treated for psoriasis. *New Engl J Med.* 2013;369:1081.
51. Ermis U, Weis J, Schulz JB. PML in a patient treated with fumaric acid. *New Engl J Med.* 2013;368:1657-1658.
52. van Oosten BW, Killestein J, Wattjes MP. Case reports of PML in patients treated for psoriasis. *N Engl J Med.* 2013;369:1081-1082.
53. Tecfidera® [package insert]. Cambridge, MA: Biogen Idec, Inc; 2013.
54. Imuran® [package insert]. San Diego, CA; Prometheus Laboratories; May 2011.
55. Giovannoni G, Comi G, Cook S, et al. A placebo-controlled trial of oral cladribine for relapsing multiple sclerosis. *New Engl J Med.* 2010;362:416-426.
56. Leist TP, Comi G, Cree BAC, et al. Effect of oral cladribine on time to conversion to clinically definite multiple sclerosis in patients with a first demyelinating event (ORACLE MS): a phase 3 randomised trial. *Lancet Neurol.* 2014. [Epub ahead of print]
57. Comi G, Jeffery D, Kappos L, et al. Placebo-controlled trial of oral laquinimod for multiple sclerosis. *New Engl J Med.* 2012;366:1000-1009.
58. Filippi M, Rocca MA, Pagani E, et al. Placebo-controlled trial of oral laquinimod in multiple sclerosis: MRI evidence of an effect on brain tissue damage. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2013. [Epub ahead of print]
59. Vollmer TL, Sorensen PS, Selmaj K, et al. A randomized placebo-controlled phase III trial of oral laquinimod for multiple sclerosis. *J Neurol.* 2014. [Epub ahead of print]
60. Vollmer TL, Soelberg Sorensen P, Arnold DL on behalf of the BRAVO Study Group. A placebo-controlled and active comparator phase III trial (BRAVO) for relapsing-remitting multiple sclerosis. Paper presented at: 5th Joint Triennial Congress of the European and Americas Committees for Treatment and Research in Multiple Sclerosis; October 19-22; Amsterdam, The Netherlands. Late-breaking news abstract 148.
61. Bigaud M, Guerini D, Billich A, et al. Second generation S1P pathway modulators: research strategies and clinical developments. *Biochimica et Biophysica Acta.* 2013. [Epub ahead of print]
62. Roberts E, Guerrero M, Urbano M, Rosen H. Sphingosine 1-phosphate receptor agonists: a patent review (2010-2012). *Expert Opin Ther Patents.* 2013;23:817-841.
63. Miller DH, Weber T, Grove R, et al. Fingertast for relapsing remitting multiple sclerosis: a phase 2, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol.* 2012;11:131-139.
64. Lu E, Wang BW, Guimond C, et al. Disease-modifying drugs for multiple sclerosis in pregnancy: a systematic review. *Neurology.* 2012;79:1130-1135.