

Fingolimod

Matthias Mehling, Ludwig Kappos

Neurologische Klinik und Poliklinik, Basel

La sclérose en plaques (SEP) est une maladie inflammatoire chronique auto-immune du système nerveux central (SNC) dans laquelle, en plus d'une démyélinisation circonscrite, il se produit régulièrement une dégénérescence axonale. Chez la plupart des patients, la corrélation clinique en est d'abord une évolution par poussées passant dans la plupart des cas à une évolution secondairement progressive. Les foyers inflammatoires apparaissant surtout au cours des premières années de cette maladie sont caractérisés par une dysfonction de la barrière hémato-encéphalique avec infiltrats leucocytaires périvasculaires. Des cellules T autoréactives spécifiques du SNC jouent un rôle central dans la genèse et la persistance de ces lésions inflammatoires. Il est admis que ces cellules T autoréactives sont activées dans des organes lymphoïdes secondaires (OLS) avant de recirculer dans le système vasculaire et de migrer dans le SNC en traversant la barrière hémato-encéphalique. En sécrétant des cytokines inflammatoires, elles peuvent y recruter d'autres cellules inflammatoires, dont des macrophages, et probablement attaquer directement des axones.

Sur la base de ces connaissances de la pathogenèse de la SEP, toute une gamme de médicaments a été développée ces dernières années, dont certains ont un mécanisme d'action très spécifique. Le fingolimod, agoniste de la sphingosine, est le premier représentant de cette nouvelle classe des immunomodulateurs oraux. Il se lie aux récepteurs de la sphingosine-1-phosphate (S1PR) et inhibe par-là la migration de lymphocytes T des OLS dans la circulation sanguine. Ce qui fait que les patients traités par fingolimod auront une lymphopénie. Avec ce mécanisme d'action, les cellules T autoréactives spécifiques du SNC sont probablement aussi empêchées de parvenir au SNC par la circulation sanguine. En plus de cet effet direct sur le système immunitaire, l'expérimentation animale montre que le fingolimod a un effet protecteur des cellules gliales et des neurones.

Mode d'emploi et effet

Le fingolimod se prend 1 fois par jour à la dose de 0,5 mg sous forme de comprimé, indépendamment de l'heure ou des repas. Les études de phases II et III ont montré clinique-

ment des réductions significatives par rapport au placebo des poussées annuelles d'env. 50% sur 2 ans, d'env. 20–30% du pourcentage des patients ayant une progression confirmée de leur handicap et de toute une série de paramètres d'activité à l'IRM (par ex. nombre de foyers captant le produit de contraste et de nouvelles lésions T2) [1–3].

Dans la comparaison à l'interféron bêta-1a (1×/semaine i.m.), le fingolimod a montré après 1 année une réduction significative des poussées annuelles d'env. 50% et a eu des effets positifs sur plusieurs paramètres d'activité à l'IRM [4, 5]. Dans les études de phase III, les patients traités par fingolimod ont en outre montré une diminution d'env. 30% de leur atrophie cérébrale par rapport au placebo et à l'interféron bêta-1a, ce qui avec son effet positif sur la progression du handicap est peut-être un indice d'un effet neuroprotecteur direct de ce médicament. Des études de suivi ouvertes allant jusqu'à 8 ans ont confirmé que l'efficacité et la tolérance du fingolimod étaient bonnes.

Mesures de précaution et effets indésirables

Il faut savoir que la première prise de fingolimod déclenche une bradycardie transitoire et que les cardiopathies en sont donc une contre-indication ou imposent des mesures de précaution. Tous les patients prenant leur premier comprimé de fingolimod doivent faire l'objet d'une surveillance cardiologique par ECG avant et 6 heures après la prise, avec contrôle chaque heure de leur fréquence cardiaque et de leur tension artérielle. Avant et après le début du traitement, il faut en plus contrôler les tests hépatiques et le fond d'œil, en raison de la très rare manifestation d'un œdème maculaire. Malgré la lymphopénie à 20–30% de sa valeur initiale, réversible et résultant du mode d'action du fingolimod, il n'y a pas eu d'augmentation générale des infections légères ou graves, seul le nombre d'infections des voies respiratoires hautes a été légèrement augmenté dans les études contre placebo ou interféron. Les patients n'ayant pas eu la varicelle et non vaccinés doivent être testés pour les anticorps VZV avant d'être traités par fingolimod, et vaccinés si le résultat est négatif. Les vaccinations sont bien tolérées sous fingolimod mais il y a eu des signes de moins bonne réponse au vaccin contre la grippe saisonnière.

Admission

En raison de sa bonne tolérance et de sa bonne efficacité clinique, le fingolimod a été admis en 2010 aux Etats-

L'Universitätsspital Basel en tant qu'employeur de L. Kappos et M. Mehling a reçu ces 5 dernières années des soutiens financiers et les a exclusivement utilisés pour la recherche dans le cadre de contributions directes à la recherche et de versements pour les activités de L. Kappos dans des conseils, comités directeurs d'études internationales et conférences dans des congrès nationaux et internationaux. Ces soutiens ont été versés par Actelion, Advancell, Allozyne, Bayer, Bayhill, Biogen Idec, BioMarin, CSL Behring, Eli Lilly, GeNeuro, Genmab, Glenmark, Merck Serono, MediciNOva, Mitsubishi Pharma, Novartis, Novonordisk, Peptimmune, Roche, Sanofi-Aventis, Santhera, Teva, UCB, Wyeth, Fonds national suisse, Société suisse de la SEP, Union européenne, Fondation Gianni Rubatto, Roche Research Foundation et Novartis Research Foundation.

Unis et au Canada et en 2011 par les instances européennes des médicaments. Le fingolimod est admis en Suisse depuis 2011 pour le traitement de la SEP en poussées-rémissions (première prescription par le Spécialiste FMH en Neurologie), sans limitation en fonction du degré d'activité de la maladie ni d'un éventuel prétraitement. Le fingolimod peut donc être utilisé comme premier traitement ou comme alternative en cas de mauvaise tolérance ou d'efficacité insuffisante d'autres immunomodulateurs pour le traitement de la SEP en poussées tels qu'acétate de glatiramère, interférons bêta ou natalizumab. Le fingolimod par voie orale est une option de traitement très intéressante pour les patients ayant peur ou de sérieux effets indésirables des injections. Une grande étude clinique internationale examine en outre actuellement l'efficacité du fingolimod chez des patients ayant une SEP progressive d'emblée.

Prix

Le prix (PP) d'un traitement annuel se monte à env. 25 300 CHF (y c. remboursements convenus par emballage retiré à la caisse). A titre comparatif, les prix d'autres traite-

ments de la SEP: Copaxone® env. 20 100 CHF, Avo-nex® env. 21 100 CHF, Betaferon 21 150 CHF, Rebif® env. 24 900 CHF (multidose), Tysabri® env. 28 400 CHF.

Correspondance:

Prof. Ludwig Kappos
 Chefarzt Neurologische Klinik und Poliklinik
 Petersgraben 4
 CH-4031 Basel
[Ludwig.Kappos\[at\]usb.ch](mailto:Ludwig.Kappos[at]usb.ch)

Références

- 1 Kappos L, Antel J, Comi G, Montalban X, O'Connor P, Polman CH, et al. Oral fingolimod (FTY720) for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med.* 2006;355(11):1124-40.
- 2 Kappos L, Radue EW, O'Connor PW, Polman CH, Hohlfeld R, Calabresi PAJ, et al. A placebo-controlled trial of oral fingolimod in relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med.* 2010;362(5):387-401.
- 3 Radue EW, O'Connor P, Polman CH, Hohlfeld R, Calabresi P, Selmaj K, et al. Impact of Fingolimod Therapy on Magnetic Resonance Imaging Outcomes in Patients With Multiple Sclerosis. *Arch Neurol.* 2012;1-11.
- 4 Cohen JA, Barkhof F, Comi G, Hartung H-P, Khatri BO, Montalban X, et al. Oral fingolimod or intramuscular interferon for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med.* 2010;362(5):402-15.
- 5 Khatri B, Barkhof F, Comi G, Hartung H-P, Kappos L, Montalban X, et al. Comparison of fingolimod with interferon beta-1a in relapsing-remitting multiple sclerosis: a randomised extension of the TRANSFORMS study. *Lancet Neurology.* 2011;10(6):520-9.