

## Diméthylfumarate (BG-12)

Athina Papadopoulou, Marcus D'Souza, Ludwig Kappos

Neurologische Klinik und Poliklinik, Universitätsspital Basel

L'Hôpital universitaire de Bâle, en tant qu'autorité qui emploie L. Kappos, A. Papadopoulou et M. D'Souza, a bénéficié au cours des dernières années de soutiens financiers, exclusivement investis dans la recherche dans le cadre de financements directs des travaux de recherche et de paiements pour les activités de L. Kappos au sein de certaines instances de conseil et de comités responsables de la réalisation d'études internationales, ainsi qu'en tant que conférencier lors de congrès nationaux et internationaux. Ce sponsoring provenait des sociétés Actelion, Advancell, Allozyne, BaroFold, Bayer HealthCare Pharmaceuticals, Bayer Schering Pharma, Bayhill, Biogen Idec, Biotica, CLC Behring, Elan, Genmab, GeNeuro SA, Genmark, GlaxoSmithKline, Genzyme, Johnson & Johnson, Lilly, Merck Serono, Novartis, Novonordisk, Octapharma, Peptimmune, Roche, sanofi-aventis, Santhera, Teva, UCB, Xenoport et Wyeth.

La sclérose en plaques (SEP) est une maladie chronique inflammatoire démyélinisante du système nerveux central (SNC), dont la pathogenèse est encore peu connue. On admet l'existence d'une combinaison de prédispositions génétiques et de facteurs environnementaux, susceptibles d'induire des modifications au niveau du système immunitaire dans le sens d'une maladie auto-immune. Bien qu'aucune cause précise n'ait encore pu être identifiée, des progrès considérables ont été accomplis ces 20 dernières années en matière de diagnostic précoce et de traitement.

Après l'utilisation d'immunosuppresseurs à large spectre et peu spécifiques, tels que l'azathioprine (Imurek®), on a commencé à disposer dans les années 90, surtout dans le traitement de la forme récurrente-rémittente de la SEP, d'immunomodulateurs, autrement dit de médicaments plus spécifiques. Il s'agit d'une part de différents interférons bêta (Betaferon®, Rebif®, Avonex®) et d'autre part de l'acétate de glatiramer (GAA, Copaxone®). Ces médicaments administrés exclusivement par injections ont permis d'obtenir des réductions du taux de poussées annuelles de l'ordre de 30%, tout en étant cependant associés à des réactions locales au site d'injection ou encore à des symptômes grippaux dans le cas des interférons.

L'anticorps monoclonal natalizumab (Tysabri®), utilisé pour la première fois au début du siècle dans le traitement de la sclérose en plaques récurrente-rémittente, est certes nettement plus efficace (réduction du taux de poussées annuelles atteignant 70%), mais implique un faible risque de leucoencéphalopathie multifocale progressive (LMP) potentiellement fatale. On rappellera également que la mitoxantrone (Novantron®), utilisée depuis des années dans la forme de SEP secondairement progressive, comporte un risque accru de cardiopathies et de néoplasies hématologiques.

Ce bref aperçu souligne clairement qu'il existe non seulement un besoin de traitements médicamenteux plus efficaces, mais aussi de traitements dotés d'un meilleur profil de sécurité et à mode d'application plus pratique. Le fingolimod (Gilenya®), mis sur le marché en 2011, a été le premier médicament par voie orale autorisé dans le traitement de la SEP récurrente-rémittente; les études de phase III ont mis en évidence une réduction d'environ 50% du taux de poussées versus placebo, mais

aussi et surtout versus interféron bêta 1a par voie i.m. [1]. Deux nouvelles substances administrées par voie orale viennent il y a peu de temps d'être autorisées par la FDA dans le traitement de la SEP récurrente-rémittente: le tériflunomide (Aubagio®) fin 2012 et le diméthylfumarate (BG-12; Tecfidera®) en mars 2013. Après les votes favorables des instances compétentes, on attend l'approbation prochaine dans l'UE. L'autorisation en Suisse devrait avoir lieu en principe avant la fin de cette année.

### Historique et mécanisme d'action

Le diméthylfumarate est une substance qui ne doit pas son développement en premier lieu à une recherche de traitement de la SEP effectuée de manière systématique en laboratoire, mais bel et bien à quelques hasards heureux et à une observation clinique attentive. Il s'agit d'un ester de l'acide fumarique, qui se trouve à l'état naturel dans différentes plantes et variétés fongiques en tant que produit intermédiaire de différents processus métaboliques. Il intervient par exemple dans le cycle de l'acide citrique et dans la biosynthèse des purines.

Suite à de premières observations d'effets positifs sur le psoriasis après applications locales, un pharmacien suisse, Hans-Peter Strebel, s'est lancé dans la fabrication d'un mélange d'esters d'acide fumarique purifiés à administration par voie orale [2, 3]. C'est au sein de sa propre entreprise pharmaceutique (Fumapharm) qu'il a ensuite développé le médicament en bonne et due forme (Fumaderm®), qui a été autorisé en Allemagne en 1994 dans le traitement du psoriasis modéré à sévère. Des dermatologues de Bochum ont remarqué chez des patients souffrant à la fois d'un psoriasis et d'une SEP que les symptômes de la SEP semblaient également s'améliorer. H. Przuntek et S. Schimrigk ont alors mené une petite étude d'observation non contrôlée, grâce à laquelle ils ont pu montrer non seulement une diminution de la fréquence des poussées, mais encore une réduction des lésions fixant le produit de contraste à l'IRM [4]. Ces constatations initiales encourageantes ont donné lieu à une première étude multicentrique de phase II, planifiée et réalisée à l'origine par Fumapharm, puis par le fabricant actuel Biogen Idec, en collaboration avec le groupe de recherche sur la SEP de l'Université de Bâle [5, 6]. Les résultats positifs de ce travail ont été à l'origine du lancement de deux grandes études de phase III [7, 8].

Le mécanisme d'action précis du diméthylfumarate dans la SEP reste inconnu pour l'heure. L'expérimentation ani-

**Des dermatologues ont remarqué chez des patients souffrant à la fois d'un psoriasis et d'une SEP et traités par fumarate que les symptômes de la SEP semblaient également s'améliorer**

male et les essais in vitro, réalisés à la suite des observations cliniques, suggèrent l'existence d'un mécanisme immunomodulateur, mais peut-être aussi des effets neuroprotecteurs directs. La synthèse du facteur de transcription Nrf2 («nuclear-factor-E2-related transcription factor 2») induit ainsi l'activation de différentes voies métaboliques réduisant le stress oxydatif dans les cellules neuronales et gliales [9, 10]. Il survient aussi un blocage du facteur de transcription NF-kappa B («nuclear factor kappa B») entraînant une diminution des cytokines inflammatoires et des molécules d'adhésion, ainsi qu'une apoptose des lymphocytes T et B [11]. Les effets anti-inflammatoires et éventuellement neuroprotecteurs du diméthylfumarate ont entre-temps pu être confirmés dans différentes variantes d'encéphalomyélite auto-immune expérimentale (EAE), le modèle animal de la SEP [12–14].

### Résultats des essais cliniques: efficacité et effets indésirables

Dans l'étude en double aveugle, contrôlée par placebo, de phase II avec 257 patients atteints de SEP récurrente-rémittente, le diméthylfumarate (3 × 240 mg/jour per os) a induit une nette diminution des signes d'activité de la

**Le diméthylfumarate est une substance qui doit son développement dans l'indication actuelle de la SEP en premier lieu à quelques hasards heureux et à une observation clinique attentive**

maladie à l'IRM par rapport au placebo (jusqu'à 69% moins de lésions captant le produit de contraste et près de 48% moins de nouvelles lésions) [5–6]. Les analyses secondaires ont par ailleurs mis en évidence un risque significativement moins important versus placebo de lésions chroniques T1-hypodenses («T1 –black holes»), ce qui constituerait une preuve éventuelle de l'effet cytoprotecteur attribué à la substance [15].

Dans les deux études de phase III publiées en 2012, deux doses de diméthylfumarate (2 × 240 mg et 3 × 240 mg/jour) ont été comparées au placebo. L'étude DEFINE a montré pour les deux dosages une réduction significative de l'ordre de 50% du taux de poussées annuelles; une diminution de 30% de la progression du handicap a en outre été mise en évidence, de même qu'une réduction des signes d'activité subclinique de la maladie à l'IRM [7]. L'étude CONFIRM, qui comportait aussi un groupe de traitement (ouvert) avec le GAA, a confirmé une réduction à peu près comparable du taux de poussées versus placebo, mais n'a pas permis de vérifier une diminution de la progression du handicap [8]. On a constaté une tendance non significative versus GAA en faveur du diméthylfumarate.

Concernant le profil de tolérance du diméthylfumarate, des flushes (sensations de chaleur, rougeur passagère et/ou prurit), ainsi que des troubles gastro-intestinaux, tels que diarrhées, nausées et douleurs abdominales, ont été rapportés dans toutes les études cliniques. Ces

effets indésirables n'étaient cependant habituellement que légers et régressaient en règle générale après les premiers mois de traitement. Une réduction du nombre de lymphocytes a aussi été régulièrement observée avec des taux chutant sous le seuil de  $0,5 \times 10^9/l$  (ce qui correspond à une lymphopénie de grade 3 ou plus) chez près de 5% des patients.

Quatre cas de LMP survenus chez des patients psoriasiques après un traitement de plusieurs années de Fumaderm®, ainsi que d'un autre médicament combiné

**Concernant le profil de tolérance du diméthylfumarate, des flushes (sensations de chaleur, rougeur passagère et/ou prurit), ainsi que des troubles gastro-intestinaux, tels que diarrhées, nausées et douleurs abdominales, ont été rapportés dans toutes les études cliniques**

contenant de l'acide fumarique, ont été publiés récemment. L'explication la plus probable était la présence d'une lymphopénie sévère et prolongée [16–18]. Selon les résultats des essais cliniques et sur la base d'une expérience déjà longue avec le Fumaderm® chez les patients psoriasiques (env. 140 000 patients-années),

il n'y aurait aucun indice suggérant une augmentation sous diméthylfumarate des infections à germes opportunistes, des infections générales ou des néoplasies.

### Autorisation

Le diméthylfumarate (Tecfidera® 2 × 240 mg/jour) n'est actuellement autorisé qu'aux Etats-Unis. On attend cependant son autorisation dans les pays de l'UE et en Suisse pour la fin 2013.

Pour résumer, le diméthylfumarate (BG-12) est une nouvelle substance administrée par voie orale indiquée dans le traitement de la SEP récurrente-rémittente, disposant d'un profil favorable en termes d'efficacité clinique, d'application orale et de sécurité à long terme. Il n'existe pas d'étude ayant comparé directement le BG-12 avec le fingolimod déjà approuvé en Suisse ou avec la tériflunomide, qui se trouve aussi en attente d'autorisation. Tenant compte du profil d'efficacité et d'effets indésirables démontré dans les essais cliniques ainsi que du mécanisme d'action, certes encore seulement partiellement compris, il est toutefois d'ores et déjà établi que ce médicament constituera une extension bienvenue de l'arsenal thérapeutique dans le traitement de la SEP récurrente-rémittente.

#### Correspondance:

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

#### Références

Une liste numérotée complète des références de la littérature peut être trouvée à l'adresse [www.medicalforum.ch](http://www.medicalforum.ch).