



Le teriflunomide, Aubagio[®], prochain traitement oral en une prise quotidienne de la SEP remittente



Dans le numéro précédent du Courrier de la sclérose en plaques (SEP), le dimethyl fumarate, Tecfidera[®], était présenté comme indiqué dans toutes les formes rémittentes de SEP chez l'adulte : il se prend oralement matin et soir, au cours des repas pour une meilleure tolérance digestive. Il est commercialisé mais doit être commandé pour l'instant dans une pharmacie d'établissement de soins. Le teriflunomide, Aubagio[®], du laboratoire Genzyme, groupe Sanofi-Aventis, apporte une simplification supplémentaire par sa prise unique d'un comprimé chaque jour. Il a obtenu son autorisation de mise sur le marché (AMM) le 26 août 2013 et devrait être disponible dans les prochains mois pour le traitement des patients adultes atteints de formes rémittentes-récurrentes (R-R) de SEP.

Mode d'action

Le teriflunomide est le principal métabolite actif du leflunomide, Arava[®], utilisé dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde et du rhumatisme psoriasique. Il inhibe de façon sélective et réversible la dihydro-orotate déshydrogénase, une enzyme mitochondriale impliquée dans la synthèse de la pyrimidine pour la replication de l'ADN (acide désoxyribonucléique):

les cellules à division rapide comme les T- et B- lymphocytes sont touchées (effet immunosuppresseur, immunomodulateur et anti-inflammatoire) alors que les cellules à division plus lentes sont préservées. Ceci explique son efficacité sur les modèles expérimentaux de la SEP comme l'encéphalomyélite allergique ou auto-immune, en réduisant le nombre des lymphocytes stimulés en périphérie et risquant de migrer dans le système nerveux central.



Etudes Princeps et complémentaires

Dès 2006, sont publiés les résultats d'une première étude, dite de Phase II, pour évaluer l'efficacité et la tolérance du teriflunomide à différents dosages (7 mg/jour et 14 mg/jour) par rapport au placebo au cours de la SEP R-R. Cet essai était jugé sur des critères d'imagerie cérébrale par résonance magnétique (IRM) réalisée toutes les 6 semaines pendant neuf mois, et sur l'évolution clinique : fréquence des poussées, aggravation du handicap⁽¹⁾. En résumé, seule la dose de 14 mg/jour réduisait le nombre de poussées et l'augmentation des séquelles par rapport au placebo alors que les deux doses de teriflunomide étaient très actives sur toutes les anomalies IRM. La tolérance était comparable dans les trois groupes et concernait des troubles digestifs (nausées, diarrhée), des paresthésies des membres, des raréfactions des cheveux et une augmentation des enzymes hépatiques à la prise de sang.

Fait intéressant, parmi les 177 patients recrutés pour cet essai entre et 2003, 147 d'entre eux vont poursuivre le traitement par teriflunomide 7 mg/jour ou 14 mg/jour, sans groupe placebo cette fois, pendant huit ans et demi au maximum de surveillance clinique et biologique. Malgré 42,2 % d'abandons dont 19 % pour effets indésirables, il fut noté un taux annualisé de poussées restant bas avec peu d'évolution du handicap et une confirmation de la supériorité de la dose de 14 mg/jour bien tolérée au fil des années⁽²⁾ (Figure 1 et 2).

Parallèlement entre 2004 et 2008, l'étude TEMSO (Teriflunomide Multiple Sclerosis Oral) réunissait 1086 patients adultes de 127 centres dans 21 pays pour un essai en double aveugle contre placebo des deux dosages de teriflunomide 7 mg/jour et 14 mg/jour pendant 2 ans. Ces derniers réduisaient de façon significative le taux

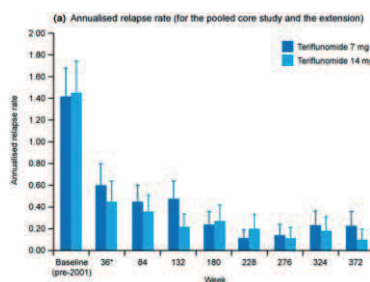


Figure 1 : Taux annualisé de poussées sur 372 semaines

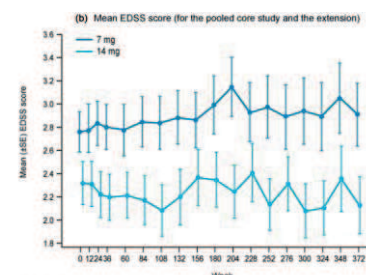


Figure 2 : Evolution du handicap (EDSS) sur 372 semaines

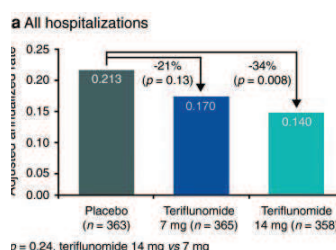


Figure 3 : Taux annualisé d'hospitalisations

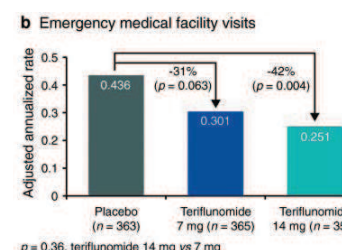


Figure 4 : Taux annualisé de consultations hospitalières d'urgence

annualisé de poussées de 31 % par rapport au placebo ainsi que les lésions visibles en IRM. La tolérance hépatique fut jugée acceptable avec des dosages sanguins des transaminases plus élevés que dans le groupe placebo mais à un taux le plus souvent inférieur à trois fois la valeur normale⁽³⁾.

Les mêmes coordonnateurs multinationaux se sont penchés sur les conséquences en terme d'hospitalisations, de consultations d'urgence ou de perfusions hospitalières de corticostéroïdes : la prise de teriflunomide va faire baisser le nombre d'hospitalisations en diminuant les poussées avec séquelles ou nécessitant des corticoïdes intraveineux ainsi que le recours aux services d'accueil hospitalier⁽⁴⁾ (Figure 3 et 4).

Sous la direction du Professeur C. Confavreux de Lyon, prématurément décédé en Septembre 2013, le même

groupe va enrôler 1169 patients dans une nouvelle étude en double aveugle versus placebo intitulée TOWER (Teriflunomide Oral in people With relapsing multiple sclerosis) pour confirmer les résultats de TEMSO. La prise de teriflunomide à 7 mg/jour ou 14 mg/jour diminue le taux annualisé de poussées mais seule cette dernière dose réduit le risque d'aggravation du handicap par rapport au placebo sur une durée moyenne de 80 semaines de traitement. Les effets indésirables sont ceux décrits plus loin dans ce texte⁽⁵⁾. Une analyse postérieure plus fine des poussées suivies de séquelles, de celles évaluées comme sévères ou imposant une hospitalisation avec perfusions de corticoïdes au cours de cette étude TOWER a permis de retrouver là aussi une diminution significative de ces paramètres sous traitement par teriflunomide 14 mg/jour⁽⁶⁾.

(1) O'Connor PW et al. A phase II study of the safety and efficacy of teriflunomide in multiple sclerosis with relapses. *Neurology* 2006; 66; 894-900

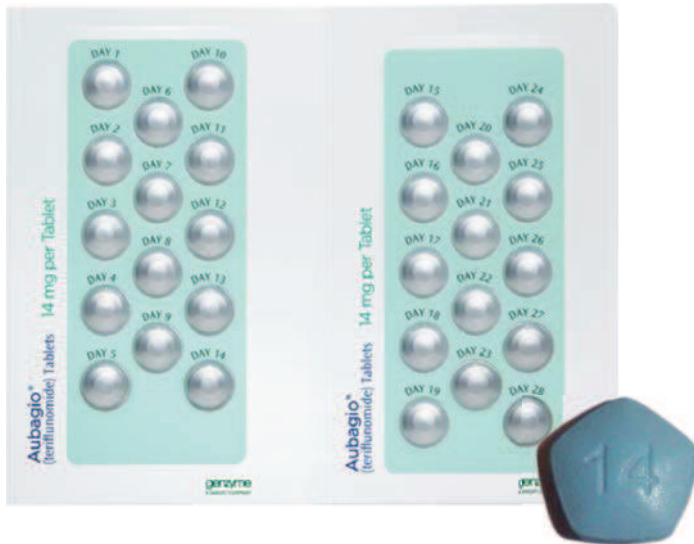
(2) Confavreux C et al. Long term follow-up of a phase II study of oral teriflunomide in relapsing multiple sclerosis: safety and efficacy results up to 8.5 years. *Mult Scler* 2012; 18; 1278-1289

(3) O'Connor PW et al. Randomized trial of oral teriflunomide for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2011; 365; 1293-1303

(4) O'Connor PW et al. Teriflunomide reduces relapse-related neurological sequelae, hospitalizations and steroids use. *J Neurol* 2013; 260; 2472-2480

(5) Confavreux C 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) MilleAE et al. Teriflunomide reduces relapses with sequelae and relapses leading to hospitalizations: results from the TOWER study. *J Neurol* 28 Juin 2014; en ligne



Enfin une toute dernière étude nommée TENERE (TERifluNOMIDE and REbif) a confronté les deux doses de teriflunomide 7 mg/jour et 14 mg/jour aux injections sous-cutanées d'interféron beta-1a chez 324 patients⁽⁷⁾. Aucune différence ne fut retrouvée entre les trois groupes pour le délai d'apparition d'un évènement (poussée ou sortie d'essai quelle que soit la cause), ni entre la dose de 14 mg/jour et l'interféron beta-1a pour le taux annualisé de poussées alors que celui-ci fut plus élevé avec la dose de 7 mg/jour. L'interféron beta-1a provoqua plus de fatigue et le teriflunomide plus d'indices de satisfaction dans les questionnaires prévus par l'essai.

Mode d'administration, élimination et interactions

Il s'administre sous forme de comprimés pelliculés à 14 mg, à avaler entier avec un peu d'eau, avec ou sans aliment chez des adultes de plus de 18 ans, avec précautions s'ils ont plus de 65 ans. Seront exclues les personnes atteintes d'insuffisance hépatique ou rénale sévère, d'infection active, de diminution des globules sanguins ou des défenses immunitaires; de même, la femme enceinte ou qui allaite sera exclue et une contraception fiable sera mise en place pendant tout le traitement à cause du risque tératogène; le risque est faible pour la fécondité d'un homme traité.

L'élimination du produit est extrêmement lente (jusqu'à deux ans) et doit être accélérée en cas de besoin par l'administration durant 11 jours de charbon activé (50 g x 4/jour) ou de cholestyramine, Questran® utilisé aussi pour le traitement des excès de cholestérol dans le sang, (8 g x 3/jour) pour faire baisser le taux sanguin de teriflunomide à une concentration plasmatique inférieure à 0,02 mg/litre permettant par exemple une grossesse sans risque ou un relai par un autre immunosuppresseur alors qu'aucun intervalle n'est nécessaire lors d'un changement de traitement en interféron beta ou acétate de glatiramère ou vice versa.

Des interactions sont à attendre avec les inducteurs enzymatiques puissants (barbituriques, etc.), avec certains contraceptifs ou anticoagulants oraux.

Effets indésirables

Une hypertension artérielle peut apparaître sous ce traitement et il faudra contrôler la tension avant le début de l'administration, puis à chaque consultation. Des troubles digestifs (nausées, diarrhée chez 20 % des patients) sont rarement importants au point d'arrêter le traitement. Dans les six premiers mois, des cheveux plus fins et clairsemés peuvent s'observer, phénomène qui s'atténue même en poursuivant la prise du teriflunomide. Les infections nasopharyngées ou respiratoires restent peu fréquentes et

sans gravité; la vaccination contre la grippe est efficace sous ce traitement⁽⁸⁾ et bien sûr recommandée. Quelques fourmillements, des douleurs dorsales ou de la tête peuvent survenir.

Au plan biologique, il faudra surveiller avant et pendant le traitement la numération formule sanguine (rares diminutions modérées des globules blancs) et plus régulièrement les transaminases hépatiques: toutes les deux semaines pendant les six premiers mois, puis toutes les huit semaines ensuite. L'augmentation confirmée de plus de trois fois les valeurs normales doit faire suspendre le traitement; entre 1 et 3 fois celles-ci, une surveillance sera rapprochée mais cette élévation fréquente les six premiers mois baisse le plus souvent après en poursuivant le teriflunomide.

Conclusion

Si l'efficacité sur la date de survenue d'une poussée est identique pour le teriflunomide 14 mg/jour et l'interféron beta-1a, le suivi sur plusieurs années par des études de plusieurs milliers de personnes affirme la moindre sévérité des poussées par rapport au placebo, réduisant l'évolution du handicap, les séquelles imposant des hospitalisations et/ou les cures de corticoïdes; l'atténuation de toutes les images pathologiques en IRM est très importante. De plus, la prise orale unique chaque jour est un facteur de satisfaction pour le patient en faveur de son observance quand on sait qu'environ 25 % des injections des immunomodulateurs utilisés depuis vingt ans ne sont pas parfaitement exécutées.

Le protocole d'élimination rapide du produit sera nécessaire en cas de désir de grossesse car celle-ci n'est pas autorisée pendant ce traitement ou en cas d'élévation importante (rare) des transaminases hépatiques surveillées très régulièrement.

Il reste à souhaiter une commercialisation prochaine de ce nouveau traitement oral plus commode des formes rémittentes de SEP chez les adultes.

Conflit d'intérêt de l'auteur: aucun avec le laboratoire fabriquant le médicament.

(7) Vermersch P et al. Teriflunomide versus subcutaneous interferon beta-1a in patients with relapsing multiple sclerosis: a randomised, controlled phase 3 trial. *Mul Scler* 2014; 20; 705-716

(8) Bar-Or A et al. Teriflunomide effect on immune response to influenza vaccine in patients with multiple sclerosis. *Neurology* 2013; 81; 552-558