

Utilisation de l'amifampridine (= 3.4 diaminopyridine) dans la fatigabilité de la sclérose en plaques

Madame, Monsieur,

En complément de la lettre du 11 décembre 2006 adressée par l'Afssaps aux professionnels de santé¹, je souhaite porter à votre connaissance de nouvelles informations sur l'utilisation de la 3.4 diaminopyridine (désormais appelée amifampridine) dans la fatigabilité de la sclérose en plaques.

1. Rappel sur l'amifampridine (= 3.4 diaminopyridine)

Historiquement, en l'absence de spécialité pharmaceutique, des préparations (hospitalières et magistrales) de 3.4 diaminopyridine base étaient réalisées, notamment pour le traitement du syndrome de Lambert Eaton et la fatigabilité de la sclérose en plaques.

Une spécialité pharmaceutique : FIRDAPSE® 10 mg, comprimé contenant l'équivalent de 10 mg d'amifampridine, a été développée et mise à disposition précoce dans le cadre d'Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU) nominatives à partir de juillet 2006 puis mise sur le marché dans le cadre d'une Autorisation de Mise sur le Marché en juin 2010, pour le traitement symptomatique du syndrome myasthénique de Lambert-Eaton chez l'adulte.

Ce médicament ne peut être prescrit que par des médecins hospitaliers, spécialistes en neurologie, oncologie ou médecine interne.

2. L'amifampridine (= 3.4 diaminopyridine) dans la fatigabilité associée à la sclérose en plaques

En 2006, il n'existait ni preuve, ni présomption d'efficacité de la 3.4 diaminopyridine dans la fatigabilité associée à la sclérose en plaques ; Compte tenu de la faiblesse des données précliniques et cliniques alors disponibles et du profil de tolérance à l'origine d'effets indésirables potentiellement graves, l'Afssaps avait jugé le rapport bénéfice-risque de la 3.4 diaminopyridine défavorable dans cette indication et n'a donc pas souhaité recommander son utilisation, que ce soit dans le cadre de préparations ou d'ATU. Le courrier adressé aux professionnels de santé en décembre, estimait qu'il convenait de favoriser la réalisation d'essais cliniques et notamment l'inclusion dans l'essai MINOSEP², alors en cours en France, afin d'apporter des éléments scientifiques utiles à l'évaluation du rapport bénéfice-risque.

Les résultats de l'essai MINOSEP ont été récemment communiqués à l'Afssaps.

Au cours de cette étude, les patients étaient traités durant 56 jours et l'évaluation du critère principal de jugement était réalisée au 84ème jour. 103 patients d'âge moyen égal à 44 ans, atteints d'une sclérose en plaques évoluant en moyenne depuis 105 mois et rémittente dans 77% des cas, présentant un phénomène d'Uhthoff pour 39% d'entre eux, ont été inclus et traités par 3.4 diaminopyridine à une posologie progressive de 5 à 30 mg voire 60 mg par jour. L'analyse des résultats ne permet pas d'observer de différence significative en termes d'efficacité entre la 3.4 diaminopyridine et le placebo, ni sur le critère principal (amélioration des symptômes de fatigue mesurés sur l'échelle EMIF-SEP), ni sur les critères secondaires (impact sur la qualité de vie, impact sur les patients thermosensibles ou présentant un phénomène d'Uhthoff -aggravation transitoire des symptômes de la sclérose en plaques lors de l'exercice ou à la chaleur-, impact électrophysiologique).

En revanche, le profil général de tolérance observé dans cet essai a été similaire à celui rapporté dans la littérature, avec description notamment de paresthésies, de troubles gastro-intestinaux, d'insomnie et de troubles musculo-squelettiques. 20% des patients ont arrêté prématurément le traitement. 90% des patients traités par 3.4 diaminopyridine ont présenté un effet indésirable (55% sous placebo).

3. Conclusions

Au vu des résultats de cette étude, l'Afssaps considère que le rapport bénéfice/risque de la 3.4 diaminopyridine dans la fatigabilité associée à la sclérose en plaques n'est pas favorable et réitère sa recommandation de ne pas utiliser la 3.4 diaminopyridine dans cette indication.

Je vous serais reconnaissant de transmettre cette information à toute personne intéressée et vous prie de croire, Madame, Monsieur, à l'assurance de ma considération distinguée.

Jean MARIMBERT

¹ Lettre aux professionnels de santé sur l'utilisation de la 3.4 Diaminopyridine (18/12/2006)

² Etude multicentrique, comparative, randomisée, en double insu de l'efficacité (versus placebo) d'un sel de 3,4 diaminopyridine dans le traitement de la fatigabilité de la sclérose en plaques. (<http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00190268?term=diaminopyridine&rank=4>)