

# La prise en charge

LES PERSPECTIVES THERAPEUTIQUES

## Données générales

- **Chez l'animal**

Les traitements allongent la durée d'incubation de la maladie d'autant plus qu'ils sont administrés à une phase précoce de l'infection.

- **Chez l'homme**

**Aucun traitement n'a fait la preuve de son efficacité jusqu'à présent.**

Les possibilités thérapeutiques sont limitées par un diagnostic trop tardif (la mise au point d'un test diagnostique précoce est donc une priorité).

La prise en charge et le traitement restent donc à ce jour essentiellement symptomatique.

## Les molécules

**De nombreuses molécules ont été testées chez l'animal ou sur des cultures de cellules chroniquement infectées :**

- antiviraux,
- antibiotiques,
- antifongiques,
- immunomodulateurs,
- Hormones, antimitotiques,
- antiparasitaires,
- bloquants du système réticulo-endothélial (polyanions),
- rouge Congo, colchicine ...

**Certaines molécules parviennent à retarder l'apparition des signes cliniques chez l'animal, sans avoir d'action sur le déroulement de la phase clinique :**

- polyanions,
- rouge Congo,
- amphotéricine B,
- anthracyclines,
- dapsons.

**Des molécules interagissant avec la structure des protéines sont en cours de développement.**

Deux molécules sont données à titre compassionnel ou sont testées dans des protocoles thérapeutiques :

- **La quinacrine (mépacrine)**, efficace dans des modèles cellulaires, est utilisée à titre compassionnel, en France, depuis août 2001, sans argument pour un effet clinique ou un allongement significatif de la survie. Cette molécule fait l'objet d'essais

thérapeutiques en Grande-Bretagne et aux Etats-Unis qui n'ont pas permis de conclure à une efficacité de la quinacrine.

- **Le pentosan polysulphate** par voie intra ventriculaire est utilisé à titre compassionnel en Grande-Bretagne, avec un résultat encourageant chez plusieurs patients atteints de la forme variante de la MCJ. Il a fait l'objet d'un essai thérapeutique en France (à Lyon et à Lille) dont les résultats ne sont pas connus.

## L'essai thérapeutique avec la doxycycline :

### Efficacité des tétracyclines, dont la doxycycline, in vitro et in vivo

Des études sur des molécules ayant un effet anti-prion, ont permis de mettre en évidence que des composés tétracycliques, dont la doxycycline, étaient capables :

- d'interagir avec la protéine anormale (PrPres) extraite de tissus de patients et de rétablir sa sensibilité aux protéases.
- de réduire les titres infectieux présents dans ces mêmes tissus.
- d'augmenter la survie de rongeurs infectés expérimentalement par voie intracérébrale ou périphérique.

### Traitement compassionnel par la doxycycline

En Italie, comme en Allemagne, des études rétrospectives en « ouvert » ont montré un allongement significatif de la survie des patients traités en comparaison avec une série historique de patients appariés pour le sexe, l'âge et le génotype au codon 129.

## Le protocole « Doxyprion »

Ces résultats prometteurs ont conduit à la mise place d'un essai thérapeutique en Europe.

Il s'agissait d'un **essai thérapeutique randomisé en double aveugle versus placebo** visant à tester l'efficacité et la tolérance de la doxycycline dans le traitement des maladies de Creutzfeldt-Jakob.

Dans les deux pays impliqués (Italie, France), les critères d'inclusion et d'exclusion, le protocole thérapeutique et les critères d'évaluation étaient identiques afin d'optimiser la puissance de l'étude.

**L'objectif principal de cette étude était d'évaluer la tolérance et l'effet sur la survie d'un traitement par la doxycycline administrée par voie orale à la dose de 100 mg.**

### Résultats de l'étude et discussion :

Cette étude s'est déroulée de janvier 2009 à janvier 2012.

**L'analyse de cette étude n'a malheureusement pas permis de démontrer une efficacité de la doxycycline à la dose de 100 mg par jour sur le cours évolutif de la MCJ.**

**La doxycycline à la dose de 100 mg par jour a été bien tolérée.**

Plusieurs explications peuvent être proposées :

- La dose de 100 mg/jour est insuffisante.
- Une efficacité variable selon les souches de prion.
- Un traitement administré trop tardivement.

Cette étude, avec l'inclusion de 121 patients au total, est la plus large étude multicentrique, de phase III, randomisée en double aveugle versus placebo dans cette pathologie. Les études antérieures n'avaient pas réussi à inclure des patients dans une étude versus placebo surtout quand la molécule étudiée était déjà commercialisée.

Nous pensons que cette première étude va ouvrir la voie à de nouveaux essais contrôlés multinationaux. Ce type d'essai est le seul moyen d'évaluer précisément l'effet d'un médicament.

Le délai d'introduction du traitement est une donnée primordiale pour le traitement des maladies neurodégénératives. Aussi, le développement de tests diagnostiques permettant un diagnostic plus précoce reste un enjeu majeur.

Haïk S, Marcon G, Mallet A, Tettamanti M, Welaratne A, Giaccone G, Azimi S, Pietrini V, Fabreguettes JR, Imperiale D, Cesaro P, Buffa C, Aucan C, Lucca, U, Peckeu L, Suardi S, Tranchant C, Zerr I, Houillier C, Redaelli V, Vespignani H, Campanella A, Sellal F, Krasnianski A, Seilhean D, Heinemann U, Sedel F, Canovi M, Gobbi M, Di Fede G, Laplanche JL, Pocchiari M, Salmona M, Forloni G, Brandel JP, Tagliavini F. **Doxycycline in Creutzfeldt-Jakob disease: a phase 2, randomized, double-blind, placebo-controlled trial / The Lancet Neurology, Volume 13, Issue 2, Pages 130 - 132, February 2014.**