

Neurologie: De nouveaux médicaments pour le traitement de la sclérose en plaques récurrente-rémittente (SEP RR)

Christian P. Kamm, Heinrich P. Mattle

Parmi les nombreuses avancées dans le domaine de la neurologie, notre attention a cette année été retenue par celles réalisées dans le traitement de la sclérose en plaques (SEP). Au cours de l'année passée, de nouveaux médicaments destinés au traitement de la SEP récurrente-rémittente ont reçu l'autorisation de mise sur le marché en Suisse ou ont démontré leur efficacité dans des études de phase III.

En octobre 2013, le tériflunomide (Aubagio®) a reçu l'autorisation de mise sur le marché dans le cadre du traitement de la SEP RR, il est administré en une prise quotidienne de 14 mg par voie orale. Le tériflunomide est le métabolite actif du léflunomide, autorisé depuis longtemps déjà dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde et l'arthrite psoriasique. Il s'agit d'un inhibiteur sélectif de la dihydroorotate-déhydrogénase (DHODH) qui conduit de ce fait à une diminution de la synthèse de novo de pyrimidines et, par conséquent, à une réduction de la prolifération des lymphocytes T et B autoréactifs. Dans deux études de phase III de grande envergure (TEMSE et TOWER), le taux annuel de poussées (critère d'évaluation primaire) a pu être significativement réduit de 31,5% et 36%, respectivement, avec le tériflunomide 14 mg, comparativement au placebo. De même, l'évolution des troubles et l'augmentation du nombre de lésions constatées à l'IRM crânienne aussi ont été significativement réduites. Le traitement a été globalement bien toléré. Les principaux effets secondaires, généralement transitoires, étaient la diarrhée, des nausées, un amincissement de la densité des cheveux ainsi qu'une augmentation des taux d'enzymes hépatiques. Le nombre d'interruptions du traitement dans le groupe ayant reçu le traitement et le groupe sous placebo ne différaient pas et les signes indiquant de nombreuses tumeurs ou infections font défaut.

En août 2014, le diméthylfumarate (Tecfidera) a reçu une autorisation de mise sur le marché dans le cadre du traitement de la SEP RR, il est administré à raison de 2 x 240 mg par jour par voie orale. Outre un effet immunomodulateur, il lui est également attribué un effet neuroprotecteur par l'activation du «Nuclear Factor-(Erythroid-Derived 2)-Related»-Factor 2 (Nrf2), résultant en une réponse antioxydante accrue. Dans l'étude DEFINE, le Tecfidera a permis de diminuer le taux annuel de poussées (critère d'évaluation primaire) de manière significative, à savoir de 53%, comparativement au placebo, et s'est également avéré supérieur au placebo concernant l'évolution des troubles et l'augmentation du nombre de lésions à l'IRM crânienne. Les principaux effets secondaires, souvent transitoires, constatés lors de l'initiation du traitement notamment, étaient des troubles gastro-intestinaux tels que la diarrhée, des douleurs abdominales et des nausées ainsi que des rou-

geurs cutanées («flushing»). Le taux d'infection ou la tumorigénèse n'était pas augmenté sous Tecfidera®, mais récemment, un cas de leucoencéphalopathie multifocale progressive est apparu. Celle-ci a touché une patiente présentant une lymphopénie prolongée, ce qui souligne l'importance d'un contrôle régulier de l'héogramme différentiel.

Des résultats encourageants ont été obtenus dans des études de phase III portant sur d'autres médicaments, de sorte que leur prochaine autorisation de mise sur le marché est attendue.

Dans l'étude DECIDE, le daclizumab (Zinbryta), un anticorps monoclonal humanisé ciblant les récepteurs à l'interleukine-2 (CD25) administré une fois par mois par voie sous-cutanée s'est avéré plus efficace comparativement à l'Avonex. Le taux annuel de poussées a été diminué de 45% comparativement à l'Avonex et, concernant l'évolution des troubles et les critères d'évaluation IRM, une efficacité supérieure a également été démontrée. Les effets secondaires étaient plus fréquents sous daclizumab comparativement à l'Avonex, notamment pour les infections graves (4% contre 2%), les effets secondaires cutanés (37% contre 19%) et l'augmentation des taux d'enzymes hépatiques (>5x la norme supérieure; 6% contre 3%).

L'étude ADVANCE a comparé l'interféron pégylé bêta-1a 125 µg (Plegridy) à un placebo dans le traitement de la SEP RR. L'interféron pégylé est injecté une fois tous les 15 jours seulement par voie sous-cutanée. Cette étude a démontré une réduction significative de 36% du taux annuel de poussées (critère d'évaluation primaire) et, concernant l'évolution des troubles et les critères d'évaluation IRM, l'interféron pégylé s'est également avéré plus efficace que le placebo. Concernant la tolérance, aucune particularité n'a été mise en évidence outre les effets secondaires connus des préparations d'interféron-β tels que des effets secondaires liés à l'injection ou des effets secondaires grippaux.

L'alemtuzumab (Lemtrada) est un anticorps monoclonal IgG1κ humanisé qui se lie spécifiquement à la glycoprotéine CD52 à la surface des lymphocytes T et B. L'alemtuzumab a déjà reçu l'autorisation de mise sur le marché européen pour la SEP active, mais Swissmedic ne l'a pas encore autorisé. L'alemtuzumab est administré par voie intraveineuse durant 5 jours consécutifs, puis le traitement est renouvelé un an plus tard durant 3 jours consécutifs. Dans deux études de phase III (CARE MS-1 et CARE MS-2), l'alemtuzumab s'est avéré supérieur au Reβif, une préparation d'interféron-β-1a administrée par



Christian P. Kamm

Les auteurs ont reçu, au cours des années passées, le soutien financier des entreprises et fondations suivantes, actives dans le domaine de la sclérose en plaques, pour leurs formations, exposés, consultations et projets de recherches: Bayer, Biogen Idec, Genzyme, Merck-Serono, Novartis, Roche, Teva ainsi que la Société suisse de la sclérose en plaques.

Departement Neurologie, Inselspital, Universitätsspital und Universität, Bern

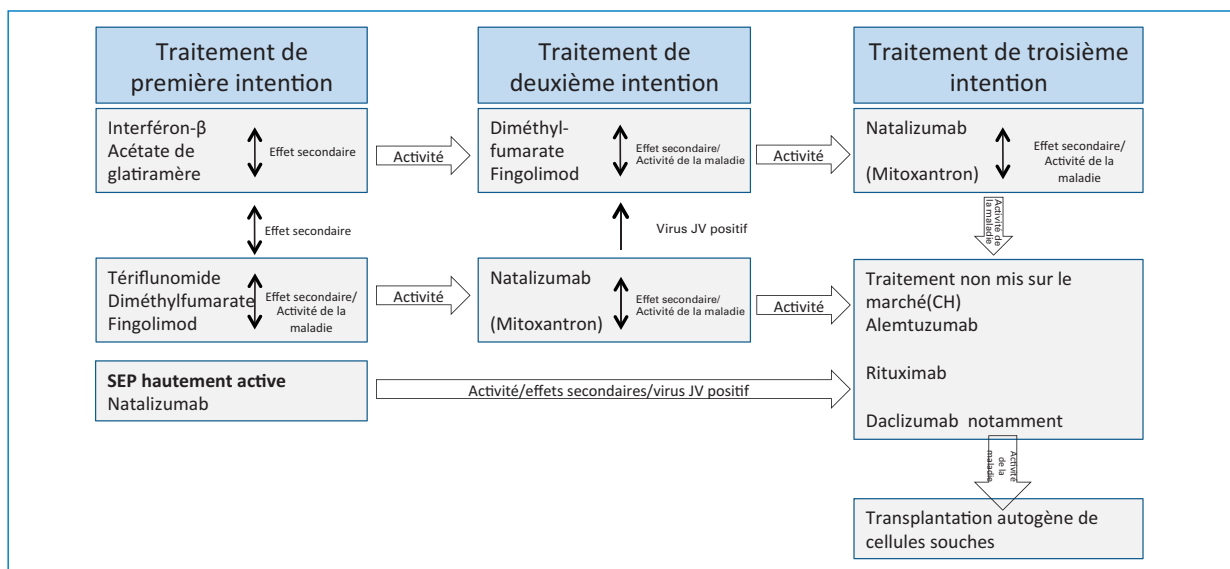



Figure 1
Schéma thérapeutique de la sclérose en plaques récurrente-rémittente.

injection sous-cutanée, dans le traitement de la SEP RR. Le taux annuel de poussées a ainsi pu être diminué de 54,9% et 49,4%, respectivement. Concernant les autres critères d'évaluation, l'alemtuzumab est le produit ayant permis l'amélioration la plus significative. Ont été constatés des effets secondaires liés à la perfusion (céphalées, éruptions cutanées, fièvre, nausées, urticaire), des infections (rhinopharyngite, infections des voies urinaires, infections des voies respiratoires supérieures, sinusites, herpès buccal, grippe et bronchite), ainsi que des maladies auto-immunes secondaires telles que des maladies thyroïdiennes (hypo-, hyperthyroïdie) avec une prévalence allant jusqu'à 18%; d'autres effets secondaires observés étaient notamment des immunothrombocytopenies, affectant jusqu'à 1% des patients, ainsi que des néphropathies. Ces effets secondaires fréquents et, pour certains, graves, requièrent une surveillance étroite des patients.

Ainsi se dessine un élargissement de l'éventail des possibilités thérapeutiques dans le cadre de la SEP RR, dont nous pouvons nous réjouir. Cela conduira sans aucun doute à une meilleure prise en charge, plus individualisée de ces patients. Hélas, nous déplorons l'absence d'avancées dans le traitement des formes progressives primaire et secondaire. Toutefois, plusieurs études de phase III portant sur divers médicaments sont actuellement en cours pour ces maladies. Dans les formes progressives de la SEP, le défi à relever se situe au niveau du traitement des processus dégénératifs qui sont plus prédominants dans l'évolution de la maladie que les réactions inflammatoires.

L'augmentation du nombre de médicaments désormais disponibles pour le traitement de la SEP RR s'accompagne de l'apparition d'une plus grande complexité dans le choix du traitement le plus adapté à chaque patient. A l'heure actuelle, il n'y a aucune possibilité de déterminer quel médicament serait l'option thérapeutique optimale en termes d'efficacité et d'effets secondaires pour l'initiation du premier traitement. Par conséquent, la décision du médecin quant au choix de la préparation adaptée repose principalement sur l'activité de la mala-

die, l'objectif thérapeutique le plus communément visé étant l'absence d'activité de la maladie («No evidence of disease activity», NEDA). Celle-ci se définit par l'absence d'activité clinique (poussées, évolution des troubles) et tomographique à l'imagerie MRT (augmentation de la charge lésionnelle). Si l'activité de la maladie persiste avec un traitement particulier, une évolution vers un médicament plus puissant est à envisager. Malgré de nombreuses tentatives, il n'existe actuellement pas de convention unique concernant la définition de l'échec thérapeutique chez un patient et le moment précis du passage à un autre principe actif. La figure 1  représente une proposition de schéma d'évolution du traitement. Outre l'efficacité, le spectre des effets secondaires est un aspect majeur dans le choix du traitement adapté. De manière générale, il apparaît qu'une plus grande efficacité «se paye» au prix d'un taux d'effets secondaires plus élevé et qu'il existe, dans certains cas, un risque de complications graves avec les médicaments plus puissants. De ce fait, il convient de soupeser soigneusement le rapport bénéfices/risques, en tenant compte du poids croissant du taux de comorbidités dans le choix du traitement en raison des mécanismes d'action plus complexes des nouveaux médicaments. Par ailleurs, le choix du médicament le plus adapté est également influencé par les attentes et le mode de vie du patient, étant donné que les traitements diffèrent grandement en termes de voies d'administration (orale, sous-cutanée, intramusculaire, intraveineuse), de fréquence d'administration (quotidienne à annuelle) et du lieu d'administration (établissement hospitalier, domicile).

Correspondance:

Dr Christian P. Kamm
 Département Neurologie, Inselspital,
 Universitätsspital und Universität Bern
 Freiburgstrasse
 CH-3010 Bern
[Christian.Kamm\[at\]insel.ch](mailto:Christian.Kamm[at]insel.ch)

Référence

– Kamm CP, Uitdehaag BM, Polman CH. Multiple sclerosis: current knowledge and future outlook. *Eur Neurol.* 2014;72(3–4):132–41.