Le point sur les traitements

Assez régulièrement, la presse grand public et la presse spécialisée annoncent l'arrivée de nouveaux traitements efficaces dans la sclérose en plaques (SEP). Qu'en est-il ? Qui pourra bénéficier de ces traitements ?

Les nouveaux traitements de fond de la maladie, comme les précédents, « calment » l'immunité, c'est-à-dire les cellules et molécules provenant du sang et qui agressent les neurones et la myéline dans le système nerveux. Ils s'adressent aux formes « rémittentes récurrentes » (85% des SEP débutantes), mais aussi à quelques formes progressives, ce qui est nouveau (les traitements utilisés jusque-là dans ces formes n'étaient généralement pas validés par les autorités de santé).

Voyons ce qu'il en est des dernières molécules dont les résultats dans les essais ont été publiés et dont le dossier est (ou va être) présenté aux autorités de santé.

➔ L'ocrélizumab (OCREVUS®) en perfusions a prouvé son efficacité dans quelques cas de formes primaires progressives avec de nouvelles lésions sur l'IRM, quand le handicap n'est pas trop avancé (avant l'étape du fauteuil roulant permanent)[1]. L'autorisation française de mise sur le marché date de janvier 2018, son prix n'est pas encore fixé, même si le produit est déjà utilisé. Il s'agit d'une (ou deux la première fois) perfusion tous les 6 mois en hôpital de jour. La tolérance est plutôt bonne (cas fréquents de réaction transitoire lors de la perfusion), même s'il existe des cas d'infections, et avec le temps la possibilité d'apparition chez quelques rares patients d'infections plus graves. A terme, ce traitement devrait concerner d'autres formes de la maladie, mais toujours s'il existe une activité, c'est-à-dire des poussées et/ou de nouvelles lésions à l'IRM.

➔ La biotine (QIZENDAY®) est déjà utilisée chez quelques patients présentant une forme progressive, même sans poussée et parfois avec un handicap important. En effet, une étude a montré qu'elle améliorait un peu le handicap en un an chez 12% des patients l'ayant reçu[2] et une autorisation temporaire d'utilisation est parfois accordée par les autorités de santé française. En revanche cette étude portait sur de petits effectifs, et l'efficacité de la molécule doit encore être confirmée, et les données de tolérance enrichies. Une étude sur un plus grand nombre de patients est en cours en Amérique du Nord, les résultats sont attendus pour fin 2019.

• Les résultats de l'étude EXPAND évaluant le siponimod chez les patients présentant une forme progressive de SEP succédant à une forme avec poussées ont été publiés. Il s'agit d'un traitement par gélule une fois par jour, avec des risques de baisse du taux de globules blancs, de baisse du rythme cardiaque et de réactivation du virus de la varicelle. Ces résultats sont positifs avec une petite baisse du risque d'aggravation du handicap dans les 2 ans chez les patients recevant le siponimod (26% des patients se sont aggravés malgré tout, contre 32% de ceux recevant le placebo)[3]. Le laboratoire le développant devrait déposer la demande d'autorisation auprès de l'agence européenne du médicament.

➔ La cladribine (MAVENCLAD®) en comprimés a obtenu l'autorisation de mise sur le marché en Europe dans les formes de SEP avec poussées considérées comme « très » actives. Il devrait être disponible en France une fois les démarches sur ses conditions d'utilisation et de remboursement terminées. Il sera utilisé dans les formes sévères de SEP rémittente. Les autorités de santé avaient en effet déjà émis quelques réserves sur ce traitement du fait d'une surreprésentation des cas de cancer chez les patients ayant eu le traitement dans les essais thérapeutiques, mais cela n'a pas été confirmé par des études de tolérance plus récentes[4]. En revanche, la baisse du taux de globules blancs dans la prise de sang et la réactivation du virus de la varicelle sous forme de zona sont fréquents.

➔ Le daclizumab injectable (ZINBRYTA®) qui avait obtenu l'autorisation de mise sur le marché en cas de SEP avec poussées ne sera finalement pas commercialisé, le laboratoire et les autorités de santé ayant été alerté par l'apparition de cas d'inflammation hépatique puis cérébrale sévères.

➔ L'efficacité de l'alemtuzumab (LEMTRADA®) dans la SEP rémittente a été très bien démontrée. Malheureusement son usage est grevé d'effets indésirables fréquents (infections, réactions liées à la perfusion, dysthyroïdie auto-immune dans plus de 30% des cas à 5 ans) ou plus rares mais potentiellement graves (thrombopénie et glomérulonéphrite auto-immunes). Malgré l'autorisation d'utilisation délivrée par les autorité européennes et françaises depuis plus de 2 ans, le rapport bénéfice/risque a été jugé insuffisant pour octroyer son remboursement par l'Assurance Maladie. Compte-tenu de son prix élevé, les Hôpitaux ne peuvent le fournir à titre gracieux. Heureusement il existe d'autres solutions de traitement pour les patients nécessitant ce niveau d'efficacité.

➔ Concernant le SATIVEX® (cannabinoïde thérapeutique en spray buccal pour traiter la spasticité liée à la SEP), les autorités françaises ont décidé que l'assurance maladie ne rembourserait pas ce médicament (même pour les prises en charge à 100%) du fait d'une efficacité jugée modeste dans les essais. Le laboratoire le commercialisant a donc quitté le marché français. Néanmoins les récentes déclarations de la ministre de la santé Agnès Buzyn sur l'usage des médicaments dérivés du cannabis auxquels il ne faut pas « fermer la porte » augurent de possibles évolutions concernant le SATIVEX®…

Enfin, il n'existe toujours pas de médicament « réparant » les neurones et la myéline et permettant d'améliorer significativement le handicap permanent. Un traitement injectable, l'anticorps anti LINGO, était essayé pour augmenter la formation de myéline, malheureusement les essais ont été des échecs.

1. *Montalban X. et al, N Engl J Med 2016*
2. *Tourbah A. et al, Mult Scler J 2016*
3. *Kappos L. et al, Lancet 2018*
4. *http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/004230/WC500234563.pdf*