

LES TRAITEMENTS

Les traitements par voie orale de la SEP: situation actuelle.

Fin 2011, plus de 30 molécules différentes faisaient l'objet d'essais thérapeutiques dans la sclérose en plaques.

Le but recherché est celui d'une «tolérance zéro» vis-à-vis de la maladie: obtenir des médicaments permettant à la fois de supprimer les poussées, d'arrêter la progression du handicap, d'empêcher l'apparition de nouvelles lésions en résonance magnétique cérébrale et de bloquer l'activité inflammatoire dans le cerveau et la moelle épinière. Un deuxième but important est aussi d'augmenter la tolérance au traitement, tout en évitant des effets secondaires à long terme. Il est certain qu'un traitement par voie orale est plus facilement supporté que des traitements nécessitant des injections sous-cutanées ou intramusculaires répétées.

A l'heure actuelle, quatre molécules ont atteint un degré de développement qui laisse envisager leur utilisation en pratique clinique: le Fingolimod ou Gilenya®, le seul actuellement disponible en Belgique et ce depuis le 1^{er} février 2012, le BG12, le Laquinimod et le Teriflunomide.

Le Fingolimod est une molécule agissant sur le trafic des lymphocytes et provoquant une séquestration préférentielle de certains d'entre eux dans les ganglions lymphoïdes. Il en résulte une diminution du nombre de lymphocytes dans le sang et donc une diminution du nombre de lymphocytes potentiellement auto-agressifs capables de traverser la barrière hémato-encéphalique et d'infiltrer le cerveau. Le Fingolimod peut aussi pénétrer dans le système nerveux et pourrait jouer un rôle favorable en empêchant l'évolution des lésions vers la gliose, c'est-à-dire vers la sclérose cicatricielle.

Le Fingolimod a été testé à différentes concentrations, soit 0,5, 1,25 et 5 mg par comprimé. La dose la plus faible s'est révélée tout aussi efficace que les autres, avec moins d'effets secondaires, et a donc été finalement retenue comme dose thérapeutique. L'étude FREEDOMS a permis de comparer des patients non traités recevant uniquement un placebo avec des patients recevant soit 0,5 mg, soit 1,25 mg de Fingolimod. La fréquence annuelle des poussées a été diminuée de 54 % par rapport au placebo chez les patients traités. Le risque de progression du handicap sur deux ans a été réduit de 30 % chez ces mêmes patients. Le nombre de patients sans aucune poussée sur deux ans est de plus de 70 % chez les patients traités contre 45,6 % chez les patients recevant le placebo. De même les différents critères analysés en résonance magnétique cérébrale ont tous été en faveur du traitement (nombre de nouvelles lésions, nombre de lésions actives, freinage de l'atrophie cérébrale...).



Une autre étude, appelée TRANSFORMS, a comparé le Fingolimod avec l'interféron injecté une fois par semaine en intramusculaire. Là aussi, le taux annuel des poussées était réduit de 52 % chez les patients traités par Fingolimod par rapport à ceux traités par interféron intramusculaire.

Depuis ce 1^{er} février 2012, le Fingolimod, ou Gilenya®, est remboursé et il est disponible mais uniquement dans les pharmacies d'hôpitaux. Il n'est remboursé que comme traitement de deuxième ligne de la sclérose en plaques, c'est-à-dire lorsqu'il y a une réponse insuffisante à un traitement par interféron pris au moins pendant un an. Le traitement est donc réservé aux patients qui ont présenté au moins une poussée au cours de l'année précédente alors qu'ils étaient traités par interféron, ou aux patients qui ont présenté deux poussées en un an avec une ou plusieurs lésions inflammatoires actives en résonance magnétique cérébrale.

Lors de la prise du premier comprimé, il peut y avoir une bradycardie qui dure habituellement moins de 6 heures, c'est pourquoi cette première prise doit être faite à l'hôpital, sous surveillance électrocardiographique. Cette surveillance a été renforcée suite à l'annonce d'un décès inattendu chez une patiente ayant pris son premier comprimé de Fingolimod le jour précédent. Par ailleurs, il est nécessaire de contrôler de manière régulière le taux de globules blancs, les enzymes hépatiques, les infections virales et, durant les six premiers mois, à une seule reprise, le fond d'œil. Chez les patients qui n'ont pas fait la varicelle, il est conseillé de les vacciner avant de commencer le traitement par Gilenya. Ce traitement est incompatible avec une grossesse. Le médicament doit d'abord être arrêté pour une durée d'au moins deux mois avant toute grossesse. En deux mois, le taux de lymphocytes redevient normal dans le sang. Comme pour toute médication nouvelle, un contrôle régulier est indiqué sur le long terme.

Le BG12 est un dérivé du Fumarate, produit utilisé depuis de nombreuses années dans le traitement du psoriasis. Son mode d'action est tout à fait original avec induction d'un effet anti-inflammatoire. Dans une première étude, appelée DEFINE, le BG12 s'est montré efficace par rapport au groupe placebo en diminuant le nombre de poussées de 50 %. Il a aussi provoqué une diminution très significative de l'activité inflammatoire mesurée en résonance magnétique cérébrale avec des réductions de l'ordre de 90 % des lésions captant le produit de contraste. Il s'est montré actif sur la progression du handicap par

rapport au groupe placebo avec un risque diminué, de l'ordre de 34 %. Ce produit est relativement bien supporté même s'il entraîne quelques troubles gastro-intestinaux, des céphalées et des phénomènes semblables à des bouffées de chaleur.

Une autre étude avec le BG12, appelée CONFIRM, vient de se terminer et confirme les résultats de la première. Dans l'étude CONFIRM, il y avait aussi comparaison avec l'acétate de Glatiramer (Copaxone) et supériorité du BG12 sur ce dernier produit en ce qui concerne la fréquence des poussées. Le dossier du BG12 est introduit auprès de l'Agence européenne du médicament.

Le Laquinimod est un médicament immunomodulateur induisant aussi la production de molécules anti-inflammatoires. Il a fait l'objet d'une étude, appelée ALLEGRO, à la dose de 0,6 mg par jour durant 2 ans.

Par rapport au groupe placebo, on a pu noter une réduction du taux annuel de poussées de 23 %, une réduction du nombre de lésions actives inflammatoires de 37% et une réduction du nombre de nouvelles lésions en résonance magnétique de 30 %. Le produit aussi freinait significativement l'atrophie cérébrale par rapport au placebo. La tolérance à ce produit s'est révélée excellente.

Dans une autre étude, appelée BRAVO, le Laquinimod a été comparé à l'interféron par voie intramusculaire avec un effet bénéfique sur le degré d'atrophie cérébrale. Globalement, on peut affirmer que ce produit, qui est bien supporté, a une activité plus neuroprotectrice qu'anti-inflammatoire et pourrait être donc dans le futur associé à une médication purement anti-inflammatoire.

Enfin, le dernier produit est le Teriflunomide qui dérive du Léflunomide, une molécule utilisée depuis de nombreuses années dans la polyarthrite rhumatoïde. Ce produit inhibe la prolifération des lymphocytes et induit aussi la production de molécules anti-inflammatoires. Il a été testé dans une étude appelée TEMSO, en comparaison avec un groupe placebo, à deux concentrations de 7 et 14 mg/jour. Les résultats de l'étude ont montré une réduction de 31 % du taux annuel de poussées chez les patients traités par rapport au groupe placebo ainsi qu'une diminution très significative de l'activité inflammatoire en résonance magnétique cérébrale.

Le risque de progression du handicap était lui aussi diminué de l'ordre de 25 à 30 %. La tolérance était très bonne à l'exception de troubles gastro-intestinaux et d'une perturbation transitoire et réversible des enzymes hépatiques.

On peut donc s'attendre à de nombreux changements thérapeutiques dans les formes avec poussées et rémission de la sclérose en plaques dans les 2 à 3 années qui viennent. Notons que dans les formes primaires progressives, il existe aussi des essais en cours, en particulier avec le Fingolimod.

Au bout de ce long cheminement, on peut donc espérer avoir à notre disposition des médicaments plus efficaces, mieux tolérés et plus « confortables » que les traitements actuels.

PROFESSEUR CHRISTIAN SINDIC

Président du GBESP,

Vice-Président du Comité Scientifique de la Fondation Charcot

Soutenez les actions de la Fondation Charcot!

- Faites un don à la Fondation Charcot en versant sur le compte: BE 34 6760 9000 9090.
- Donnez un ordre permanent en faveur de la Fondation Charcot. Cela permet d'étaler votre aide tout en gardant la possibilité de modifier ou d'annuler votre ordre à tout moment. Téléchargez un formulaire de versement sur notre site: www.fondation-charcot.org
- Au moment de rédiger votre testament, vous pouvez faire un legs en faveur de la Fondation Charcot. De cette manière vous permettrez à la Fondation de poursuivre son travail sur le long terme. Parlez-en à votre notaire, il vous conseillera. Demandez également notre plaquette explicative.
- A l'occasion d'un événement privé (naissance, anniversaire, mariage, retraite, décès...), demandez à votre famille, vos amis, vos collègues de manifester leur sympathie en faisant un don à la Fondation Charcot. La liste des donateurs vous sera adressée.
- Votre entreprise cherche à soutenir un projet solidaire, la SEP vous interpelle: soutenez un projet de recherche ou organisez la vente de notre jeu de cartes au profit de la recherche. Contactez-nous: info@fondation-charcot.org
- Les dons de 40€ et plus sont déductibles fiscalement.

