

## BLESSÉS MÉDULLAIRES Lemtrada®, Aubagio®, Tecfidera®

# Les nouveaux traitements de la Sep

**Deux médicaments ont obtenu leur autorisation de mise sur le marché (AMM) européenne : le tériflunomide (Aubagio®) en août, l'alemtuzumab (Lemtrada®) en septembre. L'autorisation d'un troisième est imminente (le diméthylfumarate, Tecfidera®). Quel est leur apport ? Réponses du Pr Sandra Vukusic, chef du service de neurologie A de l'Hôpital Pierre Wertheimer à Bron (Rhône).**

**Faire Face :** À qui s'adressent ces nouveaux médicaments ?

**Pr Sandra Vukusic :** Lemtrada® et Aubagio® sont destinés à traiter les formes de sclérose en plaques dites rémittentes, donc évoluant par poussées uniquement. Ils ont tous les deux une action anti-inflammatoire et diminuent donc la fréquence des poussées, mais leur profil de risque est différent. Ils ne seront donc pas proposés aux mêmes patients.

Aubagio® pourra l'être comme premier traitement dès lors que le diagnostic de Sep est confirmé. C'est un immunosuppresseur qui est bien toléré, il est proche d'un traitement de la polyarthrite rhumatoïde (Arava®) bien connu et il présente l'avantage d'une prise orale.

Lemtrada® sera plutôt proposé en cas d'échec d'un premier traitement, à l'instar du fingolimod (Gilenya®) ou du natalizumab (Tysabri®). Il est en effet très efficace mais plus risqué. Il pourra éventuellement être proposé à certains patients dont la Sep démarre sur les chapeaux de roue, mais de manière plus exceptionnelle.

**FF :** Que sait-on des risques de Lemtrada® ?

**Pr S.V :** Lemtrada® agit en détruisant certains globules blancs, les lymphocytes T. Cela induit une immunodépression prolongée, donc une possible augmentation du risque de certaines infections. Or, si ce médicament a l'avantage d'être administré en une seule cure de cinq jours, puis trois jours par an, il est actif sur toute cette période : impossible d'arrêter le traitement. Il induit aussi un risque de maladies auto-immunes : en provoquant un déséquilibre du système immunitaire, celui-ci peut se mettre à fabriquer des anticorps, dont certains vont réagir avec nos propres composants au lieu d'éliminer les microbes. Ce n'est pas toujours très grave, car cela touche le plus fréquemment la thyroïde (thyroïdite, maladie de Basedow) mais plus rarement cela donne des anticorps qui détruisent les plaquettes, entraînant des hémorragies, ou s'attaquent au fonctionnement du rein. Ces maladies peuvent se dépister et se traiter (par exemple, on surveille les plaquettes tous les mois et si le taux chute, on administre des

corticoïdes ou des immunoglobulines intraveineuses) mais ce n'est pas anodin. Voilà pour les risques connus, mais il faut bien comprendre que l'on ne découvre le véritable profil de risque d'un médicament qu'après sa mise sur le marché, quand il est prescrit à des patients qui peuvent avoir d'autres problèmes de santé que la Sep, d'autres traitements, à des femmes enceintes, des patients âgés et surtout après un certain nombre d'années de suivi...

### Aubagio®, contre-indiqué chez la femme enceinte

Aubagio® est un traitement relativement peu risqué : il peut amincir les cheveux, induire une neuropathie périphérique mais celle-ci est réversible après arrêt du traitement. Seul bémol : il est tératogène - il peut provoquer des malformations embryonnaires. Il n'est donc prescrit chez une femme en âge de procréer qu'à condition que celle-ci soit sous contraception fiable. Si elle souhaite un enfant, le traitement doit être interrompu avant l'arrêt de la contraception. Le produit, qui met normalement huit mois à disparaître de l'organisme, peut alors être éliminé en une dizaine de jours grâce à un médicament, la cholestyramine. Ce dernier, très utile dans ce cadre, est évidemment contre-indiqué en cours de traitement, tout comme le charbon actif.



**FF :** Comment Lemtrada® se positionne-t-il par rapport aux autres traitements de deuxième ligne ?

**Pr S.V :** Lemtrada® a été comparé à un traitement de première ligne (l'interféron bêta1a, Rebif®) mais jamais à un traitement de deuxième ligne comme Gilenya® ou Tysabri®. On n'a donc aucune donnée permettant d'affirmer que l'un est plus efficace que l'autre. On pourra donc utiliser soit l'un, soit l'autre, au cas par cas.

**FF :** Pourra-t-on passer d'un interféron à Aubagio® ?

**Pr S.V :** Passer de l'un à l'autre sera tentant : en termes de confort, il y a à y gagner car les interférons sont des médicaments injectables, Aubagio® est en prise orale. En termes de sécurité, il ne semble pas y avoir vraiment de différence à moyen terme. C'est en termes d'efficacité qu'il faut peser le risque. Car l'efficacité dont on parle pour un traitement n'est qu'une moyenne sur une population. Si les interférons baissent de 30 % la fréquence des poussées, ils ne baissent pas de 30 % les poussées d'un patient. Ils baissent plutôt les

poussées chez 30 % des patients. À l'échelle individuelle, on a donc des patients qui répondent au traitement et d'autres chez lesquels le traitement est inefficace. Or, rien ne dit que celui qui répond à l'interféron répondra à Aubagio®. Il serait donc risqué de penser qu'il suffit de remplacer un traitement de première ligne par un autre pour avoir le même résultat, en particulier chez un patient équilibré sous interféron. En revanche, pour les patients qui n'ont encore jamais été traités, Aubagio® est une alternative très attendue.

**FF :** Qu'en est-il du futur petit dernier, Tecfidera® ?

**Pr S.V :** Tecfidera® se retrouvera *a priori* en traitement de première ligne comme Aubagio®. Il s'agit aussi d'un traitement par voie orale. Mais c'est un immuno-modulateur et non un immuno-suppresseur, il présente donc un moindre risque infectieux. Il ne semble pas toujours très bien toléré au début : certains patients ont des flushes [réactions cutanées rouges du visage, du cou et du torse] les premières heures, accompagnés de bouffées de chaleur, d'autres

ont des troubles digestifs (diarrhées), mais ces manifestations désagréables et non dangereuses disparaissent avec le temps. Son AMM est attendue sous peu.

**FF :** Pourra-t-on combiner Aubagio® ou Tecfidera® et Lemtrada® ?

**Pr S.V :** Associer des modes d'action différents est tentant mais aucun essai n'en a évalué l'intérêt et la sécurité d'emploi. Et il y a fort à parier que ce type d'essai ne verra pas le jour car associer deux médicaments coûterait bien trop cher. Aucun laboratoire ne financera un essai si le traitement évalué n'est pas susceptible d'être utilisé donc remboursé. La réponse à cette question est donc plus économique que médicale malheureusement. ●



#### LEMTRADA® EN PRATIQUE

**Lemtrada® est un anticorps monoclonal administré à l'hôpital par voie intraveineuse lors d'une première cure de cinq jours. Puis... plus rien pendant un an ! Ensuite, une deuxième cure de trois jours a lieu. Le produit n'est pas toujours très bien toléré. Il induit une libération massive de cytokines responsables d'un syndrome fébrile lors de la cure. Celui-ci est néanmoins atténué par la prise de corticoïdes.**

Texte Adélaïde  
Robert-Géraudel  
Photo  
Julia Beaumet