

MÉDICATIONS

Où en sommes-nous dans les traitements?

Certains nouveaux traitements sont plus efficaces que la première génération pour diminuer la fréquence des poussées, mais ce bénéfice reste partiel et se paie par une augmentation des risques.

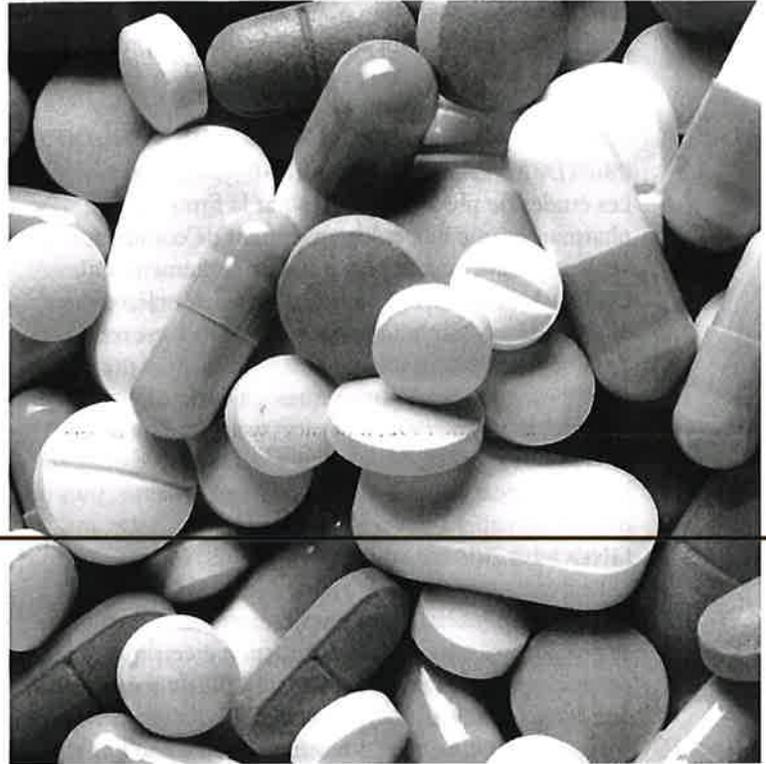
Il n'est pas inutile de rappeler d'où l'on vient. En 1993, pour la première fois, 125 ans après la description de la maladie, un médicament, l'interféron bêta (IFN β), a été reconnu par la FDA comme traitement de la SEP. Cette approbation s'appuyait surtout sur la réduction spectaculaire (80%) du nombre de lésions cérébrales actives en imagerie par résonance magnétique (IRM). Sur le plan clinique, la réduction de la fréquence des poussées était plus modeste, de l'ordre de 33%. Il n'empêche, ces résultats, après plus d'un siècle sans aucun traitement, étaient un progrès historique. Deux ans plus tard, le Copaxone® (glatiramer acetate-GA) était reconnu.

NOUVEAUX MÉDICAMENTS APPROUVÉS

Nous avons donc une expérience de 21 ans avec ces deux médications qui constituent les traitements de première intention, à prescrire lorsque le diagnostic est posé. Leur efficacité concerne surtout la fréquence des poussées, car le bénéfice sur la progression du handicap est modeste (-20%). Aucune étude n'a démontré de différences significatives quant à leurs efficacités respectives sur le plan clinique. En dehors de réactions mineures et habituellement passagères, ces traitements ne présentent pas de risque majeur ou vital. Depuis 2006, six nouveaux médicaments sont actuellement approuvés, ou en passe de l'être. Ce sont le natalizumab (Tysabri®, 2006), le fingolimod (Gylenia®, 2010), le teriflunimide (Aubagio®, 2012), le fumarate (Tecfidera®, 2013), l'alemtuzumab (Lemtrada®) et une molécule non encore approuvée par la FDA: la laquinimod.

Parmi cette seconde génération, certains pourraient devenir des traitements de première intention mais la plupart, étant donné les données limitées de leur tolérance à long terme, sont plutôt des traitements de seconde ou même de troisième intention. Parmi eux, quatre peuvent être administrés par voie orale, ce qui est évidemment plus confortable pour les patients mais n'implique pas nécessairement une meilleure tolérance. Il est trop tôt pour émettre un avis définitif sur leur efficacité et leurs effets secondaires. Le plus ancien a été mis sur le marché en 2006 et les autres depuis à peine 4 ans.

Il est en effet difficile d'apprécier à court terme le bénéfice d'un traitement dans une maladie aussi hétérogène quant à son évolution. L'effet placebo et le retour vers une évolution plus normale (regression to the mean) sont deux éléments imprévisibles pouvant constituer un biais dans une étude.



© IStock

Dans cinq essais cliniques concernant les traitements de seconde génération, la fréquence des poussées dans le groupe placebo a diminué de 40 à 70% après deux ans. La plupart des patients inclus dans un groupe placebo bénéficient donc de ces effets.

EFFICACITÉS VARIABLES

Par rapport à d'autres maladies, le bénéfice est relativement faible et nécessite l'inclusion de plusieurs centaines de malades (voir plus de mille) pour obtenir une évaluation statistiquement significative. Toutefois, ces données témoignent de la qualité de l'étude mais ne sont qu'un reflet du bénéfice clinique.

Quoique contestée par les statisticiens, la «médecine basée sur des preuves» (evidence based medicine) donne une bonne idée de l'efficacité d'un médicament. Elle calcule le nombre de malades devant être traités pour que l'un d'entre eux réponde au traitement. Pour les IFNs ce nombre est de 12. Les traitements de la seconde génération s'échelonnent de 3 à 11. Leurs efficacités respectives sont donc assez variables. La réduction du nombre de poussées oscille entre 23% et 69%, ce qui veut dire que le bénéfice du moins efficace n'est pas supérieur aux traitements antérieurs (IFNs, Copaxone®) et que celle du plus performant est un peu plus du double. Seuls, deux d'entre eux ont fait l'objet d'études comparatives avec la première génération mais, sur le plan méthodologique, elles n'ont pas été conçues pour démontrer l'«infériorité» d'un des deux traitements. De vraies études comparatives (head

to head) devraient donc être réalisées. Il est important de souligner que ces traitements ne peuvent être prescrits que pour les formes présentant essentiellement des poussées (rechutes et rémissions) et n'ayant pas répondu aux IFNs ou GA., excluant donc les formes progressives secondaires ou primaires. Globalement, on peut dire que ces nouvelles molécules ont permis de doubler le bénéfice des anciens traitements en ce qui concerne les poussées, mais que le bénéfice sur la progression, quoique amélioré, reste modeste.

SURVEILLANCE ATTENTIVE DES PATIENTS

Si tout bénéfice est bon à prendre, étant donné que l'on est parti de rien avant 1992, il ne faut pas négliger la possibilité d'effets secondaires majeurs à long terme. Ces progrès récents, tant sur le plan de l'efficacité que du confort, confirment un adage bien connu en médecine: plus un médicament est efficace plus il présente de risques. Il reste à démontrer si un bénéfice plus important et un meilleur confort valent de prendre certains risques.

Car il apparaît déjà que ces traitements présentent plus de risques que les IFNs et le GA et qu'ils peuvent même être vitaux. Certains traitements modifient profondément le fonctionnement du système immunitaire pendant des mois, voire des années et il peut être difficile de revenir à l'état normal. Lorsque le traitement est interrompu pour l'une ou l'autre raison, la maladie peut être réactivée. Bref, seul l'avenir nous dira quels sont les inconvénients et les risques de complications sévères. Certaines sont déjà connues: infections virales opportunistes (herpes, varicelle, leucoencéphalite multifocale progressive), infections diverses,

toxicité hépatique, troubles cardiaques, affections auto-immunes, troubles gastro-intestinaux...).

Ceci demande une surveillance attentive des patients en fonction du ou des risques encourus. Par exemple, l'administration de l'un d'entre eux ne peut se faire que dans le cadre d'un programme précis, requérant une IRM tous les 6 mois et des dosages d'anticorps avant et après 8 mois de traitement. Pour la plupart des autres, il n'est pas encore possible de définir précisément ce genre de recommandations.

En résumé, certains de ces nouveaux traitements sont plus efficaces que la première génération pour diminuer la fréquence des poussées, mais ce bénéfice reste partiel et se paie par une augmentation des risques. Leur efficacité pour retarder le passage à la phase progressive est plus modeste. Jusqu'à présent, ce devrait être des traitements de seconde intention, réservés aux formes à poussées et rémissions ne répondant plus aux traitements de la première génération. Leur prescription éventuelle en première intention devrait tenir compte des risques, dont les patients doivent être bien conscients. Cette seconde génération n'est donc qu'une étape dans la recherche d'un traitement agissant sur l'aspect dégénératif de la maladie tel que le lingo-1 faisant l'objet d'un article dans ce bulletin.

Prof. Richard E. Gonsette

Les références de toutes les études citées sont disponibles sur demande à la Fondation Charcot.