

par le Dr Hubert DÉCHY
Neurologue



L'Alemtuzumab, Lemtrada[®], nouveau traitement de la Sclérose en Plaques (SEP) récurrente-rémittente (R-R)

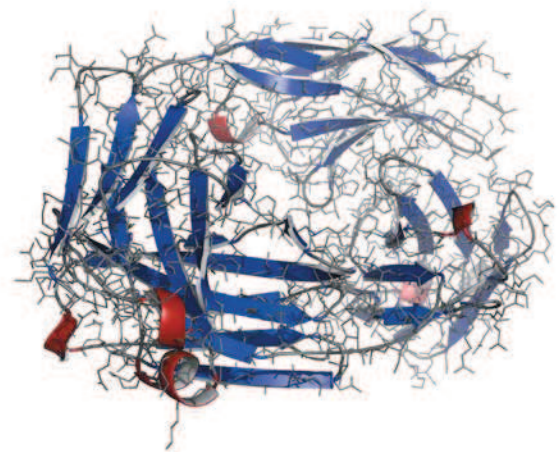
L'annonce de ce nouveau traitement a été faite depuis de nombreuses années mais ses modalités d'utilisation se sont heurtées aux autorités administratives en France qui n'ont pas permis sa diffusion.

En effet, alors que dans le reste du monde l'indication du produit est assez large (SEP naïves, d'emblée très actives, ou échappant à un traitement de 1^{re} ou 2^e ligne), la Commission de la Transparence française attribuait à l'alemtuzumab un Service Médical Rendu (SMR) « modéré », insuffisant pour que la collectivité rembourse le médicament en 1^{re} intention des formes agressives mais seulement en relais après échec des autres thérapeutiques.

Dans ces conditions, le fabricant ayant eu l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) européenne a distribué gratuitement le traitement à 248 Patients français depuis 2013.

Aujourd'hui, celui-ci doit être payé par le budget de l'hôpital puisqu'il est obligatoirement administré dans un service de neurologie spécialisé dans la SEP proche des spécialistes et des équipements pour la prise en charge rapide des effets secondaires les plus fréquents.

Il s'adresse à des Patients ayant une Sclérose en Plaques rémittente-récurrente (SEP RR) et non aux formes d'emblée ou secondairement progressives.



de suite la 1^{re} année, et une perfusion trois jours de suite la 2^e année. La particularité de la surveillance après traitement est qu'elle doit se prolonger 48 mois car les effets indésirables immunologiques peuvent être aussi tardifs ce qui oblige un engagement de surveillance mensuelle entre « Patient et Prescripteur ».

Études préliminaires

Une étude de phase II avait comparé pendant 5 ans 108 Patients traités par l'Alemtuzumab 12 mg/j durant cinq jours versus 108 patients sous 24 mg/j durant cinq jours à 107 patients sous interféron bêta-1a. A 3 ans et à 5 ans, le risque de progression du handicap était réduit respectivement de 76 % et 69 %, et le taux annualisé de poussée diminuait de 67 % par rapport à l'interféron.

Si nécessaire, un nouveau cycle de trois perfusions était ré-administré en respectant un délai d'au moins 12 mois entre chaque cycle.

Mais à cause d'effets indésirables graves, imprévus à l'époque, la prescription avait été suspendue et un programme de surveillance mis en place.

Caractéristiques du traitement

Comme le Natalizumab (Tysabri[®]), c'est un anticorps monoclonal humanisé produit par des cultures de cellules. Mais, alors que ce dernier agit en empêchant la traversée des lymphocytes à travers la barrière qui entoure le cerveau (barrière hémato-encéphalique), l'Alemtuzumab se lie à l'antigène CD 52 à la surface des lymphocytes T et B entraînant leur destruction et leur reconstitution très progressive : en 6 mois pour les B, en 12 mois pour 80 % environ des T.

Ceci explique l'administration très particulière du produit puisqu'on injecte d'abord une perfusion cinq jours



Deux grandes études, CARE-MS I et CARE-MS II, ont été réalisées avec 2 groupes de patients ayant une SEP-RR de forme active (au moins 2 poussées au cours des 2 années précédentes) suivis pendant 2 ans: un groupe de personnes n'ayant jamais reçu de traitement de fond et un groupe de personnes ayant présenté une réponse insuffisante à celui-ci, en comparaison avec un traitement par interféron bêta-1a. Sur environ 800 Patients traités par Alemtuzumab, on observa une réduction du risque de poussée significative de 50 % par rapport à l'interféron, une légère réduction du handicap (significative pour CARE-MS II) et une large diminution des lésions T2, et de celles en T1 prenant le gadolinium, en IRM cérébrale.

Tolérance du produit

Elle est délicate et les personnes qui prennent ce médicament doivent recevoir la « Carte et le Guide Patient sous Alemtuzumab » pour être informées des risques et des obligations de surveillance pendant 48 mois après la dernière injection.

La perfusion doit être précédée d'une **prémédication** par corticoïdes juste avant et pendant les 3 premiers jours de traitement (parfois les 5), accompagnée d'autres médicaments pour éviter/diminuer la réaction très fréquente d'hypersensibilité (90 % des cas), voire d'anaphylaxie: céphalées, éruptions cutanées, fièvre, hypotension, troubles du rythme cardiaque.

Un **traitement anti-herpétique** est également administré le 1^{er} jour des perfusions et pendant un mois après la fin de celles-ci.

Parmi les effets secondaires, des **pathologies auto-immunes** peuvent survenir:

- les plus fréquentes concernent la **thyroïde** (environ 39 % des Patients traités) jusqu'à 48 mois après la fin des perfusions, hypo- ou hyperthyroïdies à dépister, à traiter médicalement ou rarement par ablation de la thyroïde;
- plus rares sont le **purpura thrombopénique immunologique** (PTI) chez 1 % des Patients, les **néphropathies** (atteinte des reins) ou la diminution des globules rouges ou blancs.

Enfin, des **infections** sont à prévenir (vaccins contre le virus varicelle-zona ou le papillomavirus) ou à traiter en cas de survenue. On évitera une réactivation des virus des hépatites B et/ou C, de même que l'évolution d'une pathologie maligne.

Une contraception efficace doit être instaurée pendant le traitement et les 4 mois qui suivent un cycle de perfusions mais ce traitement n'interdit pas les grossesses futures.

Expérience européenne

Un article récent¹ d'experts européens résume leurs pratiques: ils précisent qu'aux Etats-Unis l'indication de l'alemtuzumab est réservée aux Patients échappant à au moins 2 traitements de fond mais qu'en Europe (sauf la France) elle concerne toutes les formes très actives de SEP-RR.

À propos des 1694 patients traités dans des essais individuels publiés dans le monde et suivis sur 5 ans, et de leurs 181 cas personnels, ils concluent à l'efficacité de l'alemtuzumab quel que soit le degré de handicap, même si leur impression est à un plus grand avantage chez des patients adultes ayant une SEP sévère, n'ayant jamais reçu de traitement (15 % de leur effectif) dans l'espoir d'influencer tôt mais durablement le terrain immunologique dans ces cas.

Ils ne minimisent pas la nécessité de collaboration étroite pendant 48 mois entre Patient et Neurologue.

1 T. Berger, I. Elovaara, S. Fredrikson, C. MacGuigan, L. Muiola, K. Myhr, C. Oreja-Guevara, I. Stoliarov, U. Zettl Alemtuzumab Use in Clinical Practice: Recommendations from European Multiple Sclerosis Experts. CNS Drugs, 23-11-2016.

Une expérience française a été rapportée² à l'ECTRIMS (congrès européen annuel sur la SEP) en septembre 2016: les auteurs rapportent les cas de 104 Patients traités après un échec de traitement de 1^{re} ligne (3 cas) ou de 2^e ligne (47 cas) ou à haut risque de leuco-encéphalopathie multifocale progressive, LEMP (51 cas); le handicap moyen (échelle EDSS qui évalue la mobilité) était de 4,9 et avait augmenté de 0,65 l'année précédente avec une moyenne de 1,7 poussée/an; après un an d'alemtuzumab, 48 patients/104 furent sans poussée et l'EDSS moyen avait diminué de 0,15 point.

Conclusion

L'alemtuzumab représente un traitement efficace des patients ayant une forme active de la Sclérose en Plaques, d'emblée ou résistante aux traitements de 1^{re} ou de 2^e ligne.

Compte-tenu des effets indésirables, et de leur survenue tardive, un suivi écrit (Guide Patient) de la tolérance pendant 48 mois est indispensable avec des prélèvements sanguins mensuels évaluant les risques auto-immuns surtout ou infectieux.

L'expérience accumulée permettra de situer sa place exacte dans la hiérarchie des traitements de la SEP. Un espoir existe de modifier de façon précoce les populations de cellules de l'immunité (lymphocytes B et T) dans cette maladie pour ralentir son évolution, en particulier chez les patients de moins de 18 ans qui n'ont pas fait l'objet d'études pour l'instant.

Conflit d'intérêts de l'auteur: aucun

Dans le cadre de la nouvelle procédure de consultation des associations par la Haute Autorité de Santé, la Ligue a rendu un dossier afin de soutenir la sortie de ce nouveau médicament.

2 X. Ayrignac, N. Collongues, J. De Sèze Efficacy and safety of alemtuzumab in 104 patients with active relapsing-remitting MS: one year follow-up in France ECTRIMS, Abstract: P 1190, 16-09-2016.