



LES TRAITEMENTS DE FOND de la sclérose en plaques

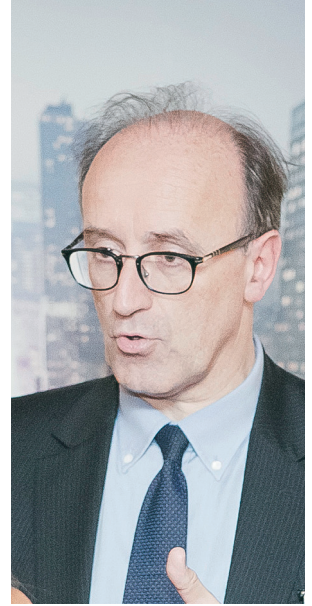
Par le Pr Patrick Vermersch
Université de Lille, membre du Comité médico-scientifique de la Fondation ARSEP





Liens d'intérêt : honoraires de consultants, aide aux déplacements en congrès et soutiens à la recherche de Biogen, Roche, Novartis, Merck, Celgene, Sanofi-Genzyme, Almirall, Servier et Teva

CE QU'IL FAUT ABSOLUMENT SAVOIR :



Pr. Patrick Vermersch

- Dans les **formes rémittentes**, un traitement de fond doit être proposé dès que possible.
- La **réponse thérapeutique** à un même médicament est très **variable** d'un patient à l'autre.
- Les procédures d'**éducation thérapeutique** doivent être favorisées.
- L'évaluation de l'**efficacité** repose sur le **suivi clinique** mais aussi sur l'IRM.
- La **gestion des risques** est de plus en plus encadrée
- Les **changements** thérapeutiques reposent sur une **évaluation** précise des **bénéfices** et des **risques**.
- Des **thérapeutiques nouvelles** vont être mises à disposition prochainement **y compris** dans les formes **progressives**.

La prise en charge thérapeutique de la sclérose en plaques (SEP) a connu des transformations considérables ces deux dernières décennies.

Cette évolution est liée au progrès dans le domaine pharmacologique mais aussi à un meilleur suivi des patients, intégrant une approche multidisciplinaire, avec l'apport des réseaux de soins ou des centres de ressources et de compétences notamment.

Une réserve notable est néanmoins à déplorer. En effet, même si les perspectives sont réelles, ces progrès ne bénéficient que peu aux formes progressives de la maladie.

Les traitements de la sclérose en plaques (SEP) comprennent non seulement les thérapeutiques de fond, objet de cet article, mais aussi la prise en charge des poussées et des symptômes, qui sont également très importants dans le quotidien des patients.

Il a été récemment observé que certains de ces médicaments pouvaient même, lorsqu'ils étaient utilisés à certaines périodes de l'évolution, diminuer le handicap des patients.

Pour les patients souffrant de la forme à poussées (formes récurrentes rémittentes), les progrès ont été très importants, surtout si les médicaments sont utilisés à un stade précoce et que le suivi thérapeutique est assuré de façon optimale. Ces progrès sont essentiellement la conséquence des découvertes dans les domaines de l'immunologie et de l'imagerie.

Les traitements de fond se définissent comme les médicaments ayant pour but de ralentir l'évolution de l'invalidité et par-delà le handicap, ou de stabiliser celui-ci.

Parallèlement des difficultés sont apparues pour le neurologue. En effet de nombreux médicaments sont disponibles dans les formes rémittentes récurrentes, et il est parfois difficile pour le neurologue de choisir le bon traitement pour un patient donné et au bon moment de son évolution. Si des produits ont un effet thérapeutique majeur, ils sont associés à des risques thérapeutiques parfois non négligeables. Il est important pour chaque patient d'évaluer le rapport bénéfice risque du médicament.

Conscients de ces difficultés, les neurologues ont constitué des réseaux de santé et les autorités de santé ont très récemment, dans le cadre du Plan Maladies Neuro-dégénératives, favorisé la création de centres ressources et de compétences pour la sclérose e plaques.

Ces structures ont pour but d'optimiser la prise en charge des patients, par exemple par le biais de réunions de concertation pluridisciplinaire, et de proposer le meilleur traitement pour les cas plus difficiles.

Nous aborderons largement les thérapeutiques qui ont une autorisation de mise sur le marché (AMM) dans les formes récurrentes rémittentes de la maladie (à poussées) puis nous discuterons des approches thérapeutiques dans les formes progressives et enfin des médicaments utilisés hors AMM mais qui bénéficient d'un certain consensus d'experts. A ce jour, les cibles principales des traitements sont les lymphocytes (catégorie importante de leucocytes ou globules blancs). Ces cellules sont des éléments majeurs de nos défenses immunitaires mais dans des pathologies dites autoimmunes, comme la sclérose en plaques, leur fonctionnement est anormal. Il est admis que les différents types de lymphocytes (T et B) sont activés et contribuent à l'attaque d'éléments du système nerveux central (cerveau et moelle épinière) conduisant notamment à la perte des gaines de myéline et pouvant aboutir à leur dégénérescence.

FORMES RÉCURRENTES RÉMITTENTES

LES THÉRAPEUTIQUES
DISPONIBLES



Selon le mode d'action des traitements de fond, on différencie les immunomodulateurs et les immunosuppresseurs.

LES IMMUNOMODULATEURS

- Les **immunomodulateurs injectables**, par voie sous-cutanée ou intramusculaire, sont les premiers à avoir obtenu une AMM, il y a presque 20 ans pour certains. On citera les interférons β (IFN, Avonex[®], Bétaféron[®], Extavia[®], Rebif[®]) et l'acétate de glatiramère (AG, Copaxone[®]). Ils diminuent de manière significative la fréquence des poussées et de manière plus modeste le risque de progression du handicap. Les données apportées par l'IRM ont corroboré ces éléments d'efficacité avec même une progression ralentie de l'atrophie du cerveau. Les interférons diminuent l'activité anormale de certains lymphocytes, la sécrétion de certaines cytokines inflammatoires et un peu la perméabilité de la barrière entre le sang et le système nerveux central. Le mode d'action de l'acétate de glatiramère est complexe mais il diminue aussi, par un autre mécanisme, l'activité des lymphocytes qui ciblent notamment la myéline. Leur sécurité d'utilisation est très grande, reposant sur des centaines de milliers de patients traités pendant des années. Aucune étude n'a montré d'augmentation du risque infectieux ou de cancers par exemple. Ces traitements ont l'inconvénient de se prescrire par voie injectable selon des schémas variables d'un produit à l'autre. Mais lorsque les patients ont bénéficié de conseils, dans le cadre ou non d'un programme d'éducation thérapeutique, la tolérance est finalement tout à fait acceptable. Dans le cas des interférons, les patients rapportent essentiellement au début un état pseudo-grippal. Pour ces deux familles de traitement, lors des injections sous-cutanées, on observe un risque de lésions de la peau, surtout lors de leur utilisation au très long cours. D'exceptionnelles réactions allergiques sont possibles et il est nécessaire aussi de faire quelques contrôles biologiques sous interférons, notamment pour les transaminases (enzymes du foie) et les leucocytes. Récemment il a été mis sur le marché des formes à injection moins fréquentes (Plégridy[®] pour l'un des interférons, Copaxone[®] 40 mg pour l'acétate de glatiramère), diminuant le caractère astreignant de ces injections répétées.

- Beaucoup plus récemment le **diméthyl-fumarate** (DMF, Tecfidera®) est largement prescrit par voie orale en deux prises quotidiennes. Outre son effet immunomodulateur, des travaux suggèrent que le diméthyl-fumarate pourrait protéger le neurone. Son effet est indiscutable sur les poussées et sur la progression du handicap. Son effet bénéfique a été aussi bien démontré sur de nombreux paramètres IRM. Les patients rapportent très fréquemment au début une certaine intolérance digestive, moindre si le traitement est pris au milieu d'un repas, mais aussi des bouffées congestives, apparaissant volontiers en milieu de matinée, de durée assez brève. Des traitements peuvent corriger ces effets secondaires. Une vigilance est à mentionner sur le risque de lymphopénies (diminution du taux de lymphocytes) pouvant survenir même après plusieurs mois, imposant une surveillance régulière tous les 3 mois environ. Quelques complications infectieuses sont survenues presque exclusivement chez ces patients lymphopéniques, notamment d'exceptionnelles leucoencéphalopathies multifocales progressives (LEMP), infections très graves dues au virus JC.

LES IMMUNOSUPPRESSEURS

Cette dénomination n'indique pas qu'ils soient obligatoirement plus toxiques que les immunomodulateurs. Néanmoins, l'utilisation de certains nécessite une évaluation plus précise du rapport entre les bénéfices et les risques et parfois un avis d'experts. En règle générale, leurs effets sur le système immunitaire sont plus prononcés. Avant leur prescription, il est important de rechercher un déficit préalable de l'immunité pour une maladie en cours comme par exemple une infection par le VIH ou une tuberculose ou de vérifier si le patient est immunisé contre le virus de la varicelle et du zona. De même une mise à jour des vaccins est souhaitable.

- La **mitoxantrone** (ELSEP®) a été la première thérapeutique immunosuppressive à avoir obtenu une AMM par les autorités de santé. Son utilisation est ancienne, notamment dans la prise en charge des cancers. Elle agit de manière très puissante et rapide sur les lymphocytes avec une grande efficacité sur les poussées et sur la progression du handicap ainsi que sur les paramètres IRM de l'inflammation. En raison de ces effets toxiques,

il ne faut pas dépasser une certaine dose et en pratique, la majorité des équipes prescrivent un traitement de 6 mois par cure mensuelle à l'hôpital avec une préparation et une surveillance rigoureuse. Chaque cure entraîne une diminution franche des globules blancs mais d'assez courte durée. Son utilisation limitée dans le temps fait que les infections sont relativement rares. Des complications graves sont décrites, mais heureusement rarement une leucémie secondaire, même aux doses usuelles, une légère toxicité pour le cœur. Toutefois, le risque cardiaque est très augmenté si la dose maximum est dépassée. L'un des intérêts de la mitoxantrone, outre sa grande efficacité sur les paramètres inflammatoires (poussées et lésions à l'IRM) est la persistance de son action à distance des perfusions, parfois pendant plusieurs années.

- Le **natalizumab** (NTZ, Tysabri®) est la première biothérapie utilisée dans la SEP. Comme beaucoup de ces produits, il s'agit d'anticorps qui ciblent spécifiquement une molécule jouant un rôle fondamental dans la maladie dans le but de bloquer son action. Ainsi le natalizumab, par cure mensuelle, empêche la pénétration des lymphocytes dans le système nerveux central. Il est très efficace sur de nombreux paramètres cliniques et radiologiques. Sa tolérance est bonne au quotidien. Un risque de LEMP est associé au natalizumab, rendant son utilisation délicate. Le risque est très augmenté si le traitement est prescrit plus de 2 ans, si les patients ont été traités par d'autres immunosuppresseurs avant le natalizumab et surtout si ceux-ci ont été infectés par le virus JC avec un taux élevé d'anticorps dirigé contre ce virus. Si le natalizumab est un très bon traitement des formes récurrentes rémittentes, la LEMP est une infection grave du cerveau, avec des séquelles possiblement lourdes et un risque de décès. Selon les facteurs décrits, le risque de LEMP varie de moins de 1 cas sur 10000 à plus de 1%. Au long cours, le suivi notamment IRM doit être très rigoureux, car une détection à l'IRM de la LEMP alors que le patient est encore stable, améliore notablement le pronostic.
- Le **fingolimod** (Gilenya®) est le premier traitement ayant bénéficié d'une AMM par voie orale. Au quotidien sa tolérance est excellente avec une seule prise par jour. Le fingolimod diminue les possibilités de sortie des lymphocytes hors des ganglions lymphatiques et de ce fait diminuent

l'entrée de ces lymphocytes dans le système nerveux central. Son efficacité est bien reconnue, et dans une étude, sa supériorité par rapport à l'un des interférons a été démontrée. Une action à l'intérieur du système nerveux central est aussi évoquée pour expliquer ses effets cliniques et radiologiques. Ce traitement est à manier avec une certaine prudence. En effet, des troubles de la conduction cardiaque ont été très rarement observés et même si les conséquences sont peu sévères, il est obligatoire d'observer les patients le jour de la première prise durant au moins 6 heures. Un avis en ophtalmologie est à demander vers le 4^{ème} mois pour détecter un œdème au niveau de la rétine, complication rare mais réversible. Quelques complications infectieuses sont possibles notamment virales du groupe herpes et très exceptionnellement des LEMP, ainsi que quelques mycoses. Une surveillance biologique est imposée pour détecter des lymphopénies trop prononcées ou quelques rares complications hépatiques. Enfin il semble exister une légère augmentation du risque d'une variété de tumeurs cutanées, les carcinomes basocellulaires, incitant à une visite annuelle chez le dermatologue.

- Le **tériflunomide** (Aubagio®) est un médicament qui diminue la prolifération des lymphocytes et en conséquence l'infiltration du tissu nerveux par les lymphocytes activés. Sa tolérance est bonne avec une seule prise quotidienne. Les deux études qui ont conduit à son AMM avaient montré des résultats très proches sur la réduction significative à la fois du taux de poussées et du risque de progression du handicap. Les autorités de santé ont imposé un suivi biologique très rapproché les premiers mois, en raison d'un risque hépatique qui est néanmoins globalement très faible. Des allergies cutanées sont rarement décrites. Il faut aussi prévenir le patient de la possibilité d'une intolérance digestive, souvent passagère et surtout d'une certaine raréfaction du cheveu durant les premiers mois. Les alopecies vraies sont exceptionnelles et réversibles.
- L'**alemtuzumab** (Lemtrada®) a obtenu récemment l'AMM mais malheureusement les possibilités de prise en charge financière limitent considérablement sa prescription. Le schéma thérapeutique comprend 2 cures de quelques jours à un an d'intervalle par voie intraveineuse. Il s'agit aussi d'un anticorps qui entraîne une destruction rapide des lymphocytes T et B.

Entre les cures, aucun traitement n'est prescrit. Les études ont montré sa supériorité par rapport à un interféron sur différents critères cliniques et radiologiques. Une rémission est observée chez de nombreux patients, alors qu'aucun traitement de fond n'est prescrit en relai. La déplétion prolongée et la reconstitution du système lymphocytaire explique a priori cet effet prolongé. Toutefois outre des complications infectieuses, toute fois rares, le traitement par alemtuzumab est associé surtout à un risque notable de pathologies auto-immunes secondaires notamment des pathologies de la thyroïde de différents types, une thrombopénie (destruction des plaquettes) entraînant un risque hémorragique et quelques maladies des reins. En règle générale, et après un traitement adapté, ces complications sont transitoires. Ces risques imposent un suivi biologique chaque mois durant plusieurs années même après la fin du traitement.



FORMES RÉCURRENTES RÉMITTENTES

LES SCHÉMAS THÉRAPEUTIQUES

Même s'il n'y a pas de consensus absolu, des algorithmes de traitement sont utilisés par la plupart des équipes. Dans les formes récurrentes rémittentes, il est important d'introduire un traitement de fond dès que possible. L'initiation du traitement doit idéalement être associée à une éducation thérapeutique, rappelant par exemple les grands objectifs du traitement. Les mises en place doivent être très encadrées et un suivi parfois rapproché, favorisant l'observance. C'est aussi un moment privilégié pour rappeler les risques connus et les éléments de la surveillance. Les infirmières des centres spécialisés ou celles des réseaux, ainsi que le médecin généraliste contribuent à cette mise en route et au suivi. Les prises de décision sont partagées.

Pour les présentations usuelles de la maladie, le plus souvent il est proposé un traitement dit de première ligne : l'un des immunomodulateurs injectables (Interférons β ou l'acétate de glatiramère), le tériflunomide ou le diméthylfumarate (voir schéma p14). Même s'il existe quelques méthodes de comparaison indirecte, aucune étude convaincante ne démontre la supériorité de l'un ou l'autre de ces produits. Le choix se fera par exemple, sur la voie d'administration, les données de sécurité à long terme ou sur le souhait d'une grossesse contraindiquant le tériflunomide ou le diméthylfumarate, alors que les immunomodulateurs injectables peuvent être prescrits et arrêter le plus souvent lorsque la grossesse est en cours.

Le suivi doit être rigoureux, non seulement pour les éléments de sécurité mais aussi pour apprécier l'efficacité du traitement. Il repose sur l'évaluation clinique (éventualité d'une poussée et examen neurologique) mais aussi IRM. Même chez des patients stables cliniquement, il est souvent demandé une IRM encéphalique parfois aussi médullaire, à un rythme souvent annuel.

Chez certains patients, la décision d'un changement de traitement peut être prise devant une évolution uniquement radiologique. L'objectif doit être le plus possible la rémission qui pourrait se définir comme l'absence d'évolution du handicap (pas de poussée, stabilité de l'examen neurologique, aucune nouvelle lésion à l'IRM). Le changement se fait vers un traitement dit de 2^{ème} ligne, famille représentée surtout par le natalizumab et le fingolimod. Le choix se fera selon la voie d'administration et la contrainte des quelques heures d'hospitalisation

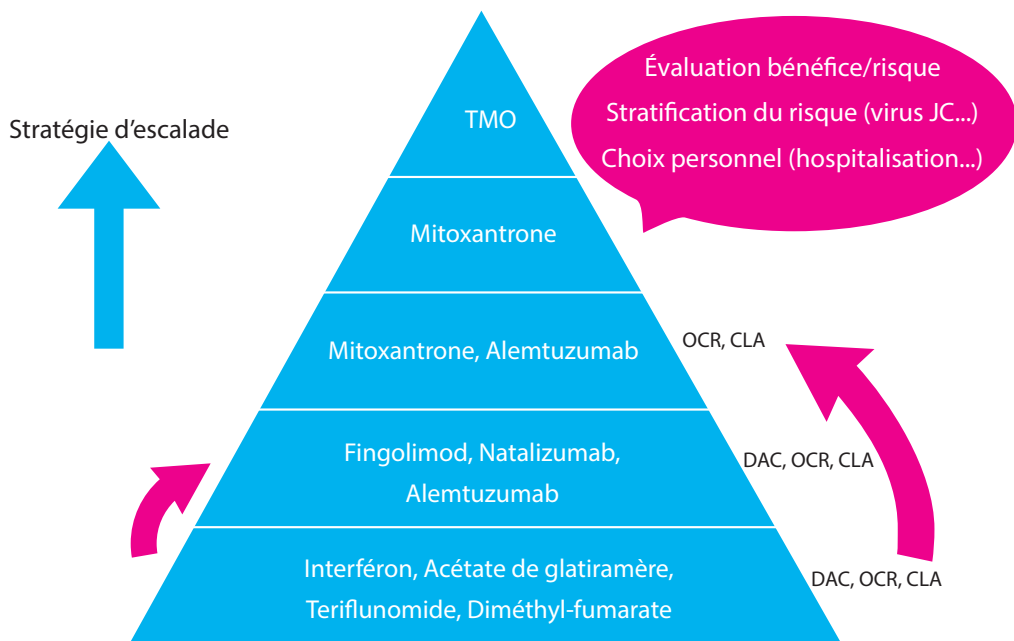
pour le natalizumab mais surtout sur la sécurité d'utilisation. Comme expliqué plus haut, un index d'anticorps dirigé contre le virus JC n'incite absolument pas à prescrire le natalizumab. A l'opposé, certains contextes comme des pathologies de la vision ou des antécédents de pathologies cardiaques augmentent le risque de complications sous fingolimod, ces médicaments de 2^{ème} ligne, ayant une action plus importante sur le système immunitaire.

Chez des patients avec une forme très active d'emblée (au moins 2 poussées significatives dans l'année et certains critères IRM), il est souvent préférable de débiter par un traitement de 2^{ème} ligne ou plus rarement par la mitoxantrone. Si un échec thérapeutique est constaté, il est possible de passer à un autre médicament de 2^{ème} ligne ou alors vers l'alemtuzumab.

ALGORITHME THÉRAPEUTIQUE PROPOSÉ DANS LES FORMES RÉCURRENTES RÉMITTENTES

Chez la plupart des patients, la stratégie repose sur une escalade : si il y a échec du traitement de 1^{ère} ligne, le patient bénéficie d'un traitement de 2^{ème} ligne ou selon le cas d'un traitement de 3^{ème} ligne. Dans des cas d'exception, des transplantations de moelle osseuse sont réalisées. A chaque étape, une évaluation du rapport bénéfice-risque doit être faite.

Légende : DAC : daclizumab, OCR : ocrelizumab, CLA : cladribine



FORMES RÉCURRENTES RÉMITTENTES

LES PERSPECTIVES
À COURT TERME



Au cours de l'année 2018, nous espérons la mise à disposition de 3 médicaments pour les formes récurrentes rémittentes.

La **cladribine** (Mavenclad®) a un schéma de prescription par voie oral très intéressant avec simplement quelques jours de traitement au domicile chaque année durant 2 ans. Les études ont montré que chez la plupart des patients, les poussées étaient rares non seulement durant les deux ans de traitement mais aussi durant les 2 années qui suivaient la prise du traitement. Elle pourra être prescrit après un échec d'un traitement ou d'emblée dans les formes très actives. La cladribine est un immunosuppresseur qui agit en diminuant le taux de lymphocytes. Comme pour les autres médicaments de cette famille, des vérifications sont à faire avant sa prescription. Les données à ce jour sont rassurantes mais il a été observé dans les études un risque plus élevé de zona.

L'**ocrelizumab** (Ocrevus®) est une biothérapie qui cible les lymphocytes B dont leur rôle est mieux connu dans la SEP. Il se prescrit à l'hôpital par cure intraveineuse semestrielle. Sa tolérance est bonne. Les études ont montré une efficacité franche sur les paramètres cliniques et radiologiques et sa supériorité par rapport à l'un des interférons. Il a un mode d'action similaire au rituximab, utilisé en médecine dans de nombreuses indications.

Enfin le **daclizumab** (Zynbrite®) est aussi une biothérapie injectable ayant un mode d'action original. Il diminue l'activité de certains lymphocytes et augmente l'action de certaines cellules de l'immunité qui contrôle l'inflammation. Lui aussi a montré sa supériorité par rapport à un interféron.

Pour ces produits, si leur efficacité a été démontrée, il est trop tôt pour définir exactement leur profil de tolérance et leur sécurité au long cours.

TABLEAU LISTANT LES TRAITEMENTS ACTUELS ET À VENIR

Médicaments : dénomination commune (spécialité)	Voie d'administration (fréquence)	Forme clinique de SEP
IMMUNOMODULATEURS		
Interférons β		
1b (Bétagéon® / Extavia®)	Sous-cutanée (1jour sur 2)	récurrente rémittente ou secondairement progressives avec poussées
1a (Avonex®)	intra-musculaire (1/semaine)	récurrente rémittente
1a (Plegridy®)	Sous-cutanée (1/2semaine)	récurrente rémittente
1a (Rebif®)	Sous-cutanée (3/sem)	récurrente rémittente ou secondairement progressives avec poussées
Acétate de glatiramère		
Copaxone® 20 mg	Sous-cutanée (1/J)	récurrente rémittente
Copaxone® 40 mg	Sous-cutanée (3/sem)	récurrente rémittente
Diméthyl-fumarate		
Tecfidera®	Orale (2/j)	récurrente rémittente
IMMUNOSUPPRESSEURS		
Térfilunomide (Aubagio®)	Orale (1/j)	récurrente rémittente
Fingolimod (Gilenya®)	Orale (1/j)	récurrente rémittente très active
Natalizumab (Tysabri®)	intraveineuse (1/4 sem)	récurrente rémittente très active
Mitoxantrone (Elosep®)	intraveineuse (1/mois)	récurrente rémittente très active ou progressive active
Alemtuzumab (Lemtrada®)	intraveineuse (1 cure/an)	récurrente rémittente très active
*Cladribine (Mavenclad®)	Orale (2 sem/an)	récurrente rémittente très active ?
*Daclizumab (Zynbri®)	Sous-cutanée (1/2sem)	récurrente rémittente très active ?
*Ocrelizumab (Ocrevus®)	intraveineuse (1/6 mois)	récurrente rémittente très active (et progressive primaire ?)

* : Ces 3 médicaments seront sans doute à disposition en 2018 mais les critères précis de remboursement ne sont pas encore connus.

A man with a beard and short dark hair, wearing a light blue t-shirt and dark blue jeans, is sitting in a wheelchair. He is looking down and to the right with a thoughtful expression. The background is a bright, slightly blurred indoor setting with some greenery.

FORMES PROGRESSIVES

LES APPROCHES
THÉRAPEUTIQUES,
LA FIN DU TUNNEL ?

Les progrès thérapeutiques concernent principalement les formes récurrentes rémittentes. Depuis de nombreuses années les neurologues prescrivent hors AMM des immunosuppresseurs pour les formes progressives comme le méthotrexate, le mycophenolate mofetil (Cellcept®) ou le cyclophosphamide (Endoxan®). Néanmoins, le niveau de preuve d'efficacité est globalement assez faible même si de nombreux experts estiment que des patients en tirent un bénéfice durant une période variable. Certains Interférons (Bétaféron® et Rebif®) sont prescrits dans les formes secondairement progressives, lorsqu'il y a des poussées surajoutées. Des résultats intéressants ont été présentés récemment dans les formes progressives de la maladie.

La **biotine** (Qizenday®) est une vitamine qui à très forte dose, pourrait restaurer la fonction énergétique défaillante des cellules dans les formes progressives. La biotine aiderait potentiellement à la reformation des gaines de myéline. Dans une première étude, il a été observé qu'un petit pourcentage de patients s'améliorait sous traitement par biotine. Sa tolérance est excellente et une autre étude en cours permettra de préciser son impact thérapeutique. Il bénéficie en France d'un statut particulier avec la possibilité d'obtenir une autorisation temporaire d'utilisation (ATU).

L'**ocrelizumab** (Ocrevus®), présenté précédemment, a formellement démontré son efficacité dans les formes progressives dites primaires. Son efficacité semble plus grande chez les patients qui ont une activité inflammatoire détectable à l'IRM sous la forme de lésions rehaussées par le gadolinium. Nous ne connaissons pas encore ces conditions d'utilisation, mais il devrait être disponible au cours de l'année 2018.

Le **siponemod**, molécule proche du fingolimod, a montré des résultats positifs chez des patients souffrant de formes secondairement progressives. Outre son impact sur le système immunitaire, il pourrait davantage que le fingolimod, agir favorablement sur les cellules nerveuses. Lui aussi pourrait être à disposition en cours d'année 2018.

De nombreux autres résultats pourraient être présentées avec des molécules originales, entre autre l'**opicinumab**. Expérimentalement, il permet une remyélinisation. Cette biothérapie est d'abord testée dans les formes rémittentes mais pourrait avoir aussi un grand intérêt dans les formes progressives.

CONCLUSION

Ces progrès thérapeutiques ne doivent pas faire oublier que la sclérose en plaques est une maladie complexe, et que chaque malade a ses particularités.

De plus, les neurologues ne doivent pas omettre que la prise en charge médicale ne se limite pas à la rédaction d'une ordonnance: le patient doit être accompagné dans son parcours de soins par une équipe pluridisciplinaire pour optimiser sa prise en charge thérapeutique et améliorer sa qualité de vie.