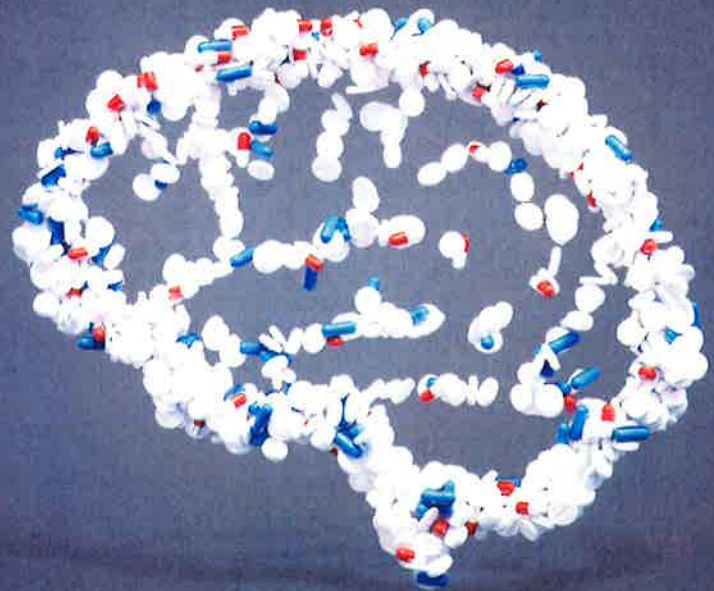


par le D^r Hubert DÉCHY
Versailles



Conduite du traitement de fond de la sclérose en plaques

L'arsenal thérapeutique s'est enrichi ces dernières années de nouveaux médicaments plus efficaces mais plus risqués ce qui rend la conduite du traitement de la sclérose en plaques (SEP) plus variée, plus difficile aussi tant le choix dépend de facteurs différents suivant la forme de la maladie, la condition des patients et les particularités des molécules utilisables. Quelques principes seront énoncés dans cet article; ils ne doivent pas remplacer les décisions thérapeutiques qui vous sont appliquées en accord avec votre neurologue traitant, seul juge de votre cas particulier.



Place respective des traitements de fond dans la SEP

Facteurs liés à la forme de la maladie

Seules les formes récurrentes-rémittentes, dites R-R, de SEP seront envisagées ici: autrement dit, évolution par poussées régressives avec plus ou moins de séquelles, par opposition aux formes progressives d'emblée plus rares ou secondairement progressives après une phase de poussées.

Au tout début, dès la 1^{re} poussée avec un ou plusieurs symptômes neurologiques, on évoque un **syndrome cliniquement isolé** (*Clinically Isolated Syndrome - CIS*): un traitement de fond peut se justifier immédiatement si l'imagerie par résonance magnétique (IRM) cérébrale met en évidence de nombreuses lésions hyperintenses de la substance blanche au temps T2, ou une prise de contraste au temps T1 avec injection de gadolinium, d'autant que ces anomalies siègent en

périvericulaire ou s'accompagnent de lésions identiques profondes, médullaires ou juxtacorticales. En cas de doute, une 2^e IRM dans les 12 mois suivants peut montrer l'apparition de nouvelles lésions. Dans tous ces cas de CIS considérés comme à haut risque d'évoluer vers une SEP cliniquement définie (après exclusion d'une autre maladie bien sûr), un traitement précoce réduit le risque et éloigne la survenue d'une 2^e poussée: les interférons (seul l'interféron bêta-1-a S/C*, Rebif®, est indiqué après une poussée non traitée; alors que pour les autres, la poussée doit avoir été traitée par corticoïdes IV**) ou l'acétate de glatiramère, Copaxone®, ont fait la preuve de leur efficacité.

Par contre, la découverte fortuite d'anomalies hyperintenses au temps T2 de l'IRM cérébrale (réalisée pour toute autre raison qu'une

suspicion de SEP) chez une personne indemne de symptôme (**syndrome radiologiquement isolé** ou RIS) ne doit pas faire débiter un traitement: 30 à 45 % seulement de ces cas verront, dans les 2 à 5 ans qui suivent, apparaître des troubles neurologiques. Un suivi clinique régulier est seul justifié.

La SEP touche des sujets jeunes à qui il est impossible, au début de la maladie, de prédire l'évolution avec certitude. De plus, celle-ci peut varier au cours du temps. On distingue dans 20 % des cas des formes bénignes, sans aggravation réelle pendant 10 ou 15 ans, et il n'est pas question dans ces conditions favorables de faire courir un risque médicamenteux important au sujet: d'abord ne pas nuire. Les interférons et l'acétate de glatiramère seront privilégiés comme traitement de fond dit de 1^{re} ligne. L'arrêt de celui-ci n'est pas souhaitable car les études montrent qu'il réduit le risque de progression



du handicap et d'évolution vers une SEP secondairement progressive. Les patients les plus jeunes sont les plus à risque de récurrence de poussées et d'augmentation du handicap.

A l'inverse, les **formes très actives** de SEP se définissent comme suit : - soit 2 poussées invalidantes (ou plus) au cours d'une année, associées à une ou plusieurs lésions prenant le gadolinium en T1 sur l'IRM cérébrale, ou une augmentation significative des lésions en T2 par rapport à une IRM antérieure ; - soit une résistance aux traitements de 1^{re} ligne avec survenue en un an d'au moins une poussée sous interféron bêta ou acétate de glatiramère ou teriflunomide, Aubagio®, ou diméthyl fumarate, Tecfidera®. Sans attendre, **un traitement dit de 2^e ligne** doit être prescrit : natalizumab, Tysabri® ou fingolimod, Gilenya®. Il est légitime de prendre des risques médicamenteux face à la gravité de la situation, contrebalancés par un suivi très rapproché clinique et IRM. Le coût de la prise en charge varie alors du simple au double quand le handicap augmente.

Entre ces formes, **tous les intermédiaires** existent et relèvent des traitements de 1^{re} ligne en cas de survenue de 2 poussées récurrentes au cours des 2 années précédentes** ou 3 ans pour l'interféron bêta-1-a IM*, Avonex®. Quitte à passer aux traitements de 2^e ligne si les poussées réapparaissent, puis à revenir si possible au traitement d'entretien par la suite pour éviter un cumul de risques iatrogènes ou pour permettre un projet de grossesse.

Facteurs liés à la condition des patients

La SEP concerne 3 fois plus de **femmes** que d'hommes et beaucoup d'entre elles sont en âge de procréer ou le deviendront suivant leur vie amoureuse. Une contraception n'est pas toujours sans faille non plus. Le risque tératogène pour le fœtus et l'enfant à naître est alors au 1^{er} plan dans le choix thérapeutique. Parmi les **traitements de 1^{re} ligne**, le teriflunomide, Aubagio®, est à éviter pendant une grossesse ou l'allaitement et même, compte tenu de sa lenteur

d'élimination (jusqu'à 2 ans), doit être purgé de l'organisme par du charbon activé ou du Questran® pour permettre une conception sans risque ; le diméthyl fumarate, Tecfidera®, sera arrêté 2 à 3 mois avant une possible grossesse à cause du risque d'interruption prématurée de celle-ci sinon. Les interférons, dont les poids moléculaires sont très élevés, ne passent pas la barrière placentaire, ni dans le lait et sont utilisables pendant la grossesse. L'acétate de glatiramère, Copaxone®, pourrait induire plus de fausses couches mais pas de malformation. A noter que les perfusions de corticoïdes sont autorisées sans restriction de même que la pratique de l'IRM y compris avec gadolinium.

Pour les traitements de 2^e ligne, le natalizumab, Tysabri®, sera interrompu juste avant ou dès le début de la grossesse suivant la gravité de la SEP afin de limiter le risque de poussée au cours du 1^{er} trimestre ; il sera repris tôt en l'absence d'allaitement. Le fingolimod, Gilenya®, étant éliminé en 2 mois environ après arrêt du traitement, requiert une contraception pendant cette période comme durant toute la durée de celui-ci dont l'instauration aura été précédée d'un test de grossesse ; l'allaitement est interdit.

Chez **l'enfant**, la SEP est variable suivant l'âge. Identique à l'adulte chez l'adolescent, elle est beaucoup plus inflammatoire quand elle survient plus tôt dans la vie : il faut éliminer un autre diagnostic avant d'utiliser les médicaments prescrits hors AMM (autorisation de mise sur le marché pour des plus de 18 ans) à cet âge. Un essai est en cours évaluant l'efficacité du fingolimod, Gilenya®, chez les très jeunes patients.



Conduite du traitement de fond

De même, l'utilisation de ces traitements chez l'insuffisant rénal ou hépatique, les cardiaques ou ceux déjà traités par les immunosuppresseurs (azathioprine, méthotrexate, cyclophosphamide) est l'objet de précautions particulières.

Enfin, pour tous les patients, l'**observance** ou l'**adhérence au traitement** est primordiale pour engager une relation durable avec cette nécessité de contrôler la maladie. Dans les 2 premières années 30 % ou plus d'abandons surviennent, en particulier chez les **personnes anxieuses** et/ou **déprimées** : une relation soutenue avec les soignants est essentielle, pouvant être relayée par des objets connectés ou par l'éducation thérapeutique dispensée dans les réseaux SEP.

Facteurs liés aux particularités des molécules

Les plus anciennes datent des années 90, c'est-à-dire leur bonne connaissance. Leur tolérance est établie avec assez de recul pour affirmer qu'elles n'exposent pas à des complications tardives. Ce sont les immunomodulateurs :

interférons bêta-1-b (Betaferon[®], Extavia[®]), bêta-1-a (Rebif[®]) en S/C* ou en IM* (Avonex[®]), acétate de glatiramère (Copaxone[®]) en S/C*. Leur utilisation peut être nuancée à la longue à cause des réactions aux points d'injection, ou de la possible survenue d'anticorps anti-interféron.

Deux nouvelles molécules sont maintenant utilisables par voie orale : le diméthyl fumarate, Tecfidera[®] et le teriflunomide, Aubagio[®]. Leurs descriptions sont parues dans cette revue en mai et août 2014. À noter que, depuis ces publications, 2 cas de leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP) ont été rapportés chez des patients traités longtemps par le diméthyl fumarate pour un psoriasis alors que leur taux de lymphocytes sanguins n'était pas très bas, seule une sous-population de lymphocytes T CD4 + et CD8 + avait diminué. Une surveillance régulière s'impose.

Ces **traitements de 1^{re} ligne** diminuent d'environ 30 à 45 % la fréquence des poussées, le risque d'aggravation du handicap et plus encore les anomalies

en IRM. Pour une meilleure efficacité, on s'adresse aux **médicaments de 2^e ligne**, le natalizumab, Tysabri[®] en perfusions mensuelles IV* et le fingolimod, Gilenya[®] par voie orale. Pour le premier, des risques d'infection cérébrale (LEMP) par le virus JC (John Cunningham) augmentent après 2 ans de traitement, surtout si le patient a reçu auparavant un traitement immunosuppresseur (voir paragraphe II). Comme la mitoxantrone, Elsep[®] ou Novantrone[®], utilisée dans le traitement des formes agressives de SEP avec un risque cumulé d'atteinte cardiaque ou leucémique rare. De plus, pour le natalizumab, des anticorps peuvent se développer dans 6 % des cas. Pour le fingolimod, une réactivation du virus VZV (varicelle-zona) est à l'origine d'une possible infection cutanée : en l'absence d'immunité, une vaccination par 2 doses de vaccin séparées de 4 semaines est préférable en attendant 1 mois après la dernière pour débiter le traitement. Un cas d'infection disséminée à cryptocoques est aussi rapporté, de même qu'un cas de LEMP après 4 ans de fingolimod.



* S/C : injection sous-cutanée ; IV : injection intraveineuse ; IM : injection intramusculaire

** données légales mentionnées sur leurs notices et dans le dictionnaire Vidal



Conclusion

Cette mise au point tient compte des dernières données parues. Le traitement de 1^{re} ligne demeure l'étape la plus fréquente et la plus sûre ; il doit s'adapter aux désirs de grossesse. Le traitement de 2^e ligne lui succède en cas d'efficacité insuffisante à évaluer par la clinique et l'IRM de contrôle ; il est utilisé d'emblée pour les formes très actives de SEP avec les risques d'effets indésirables décrits, mieux surveillés par l'expérience acquise de la gestion de ces infections opportunistes.