

Quels sont les **effets secondaires** des nouveaux traitements?

Quels sont les **risques** et les **alternatives** éventuelles?

Quand on manipule le système immunitaire, on doit s'attendre à deux types de risques majeurs, la survenue d'infections plus sévères ou inhabituelles d'une part, la survenue de cancer d'autre part. C'est donc à ces deux types d'effets secondaires que l'on sera très attentif, durant les études cliniques de phase 2 et de phase 3, ainsi que durant les phases d'extension de ces études.

Les interférons bêta et la Copaxone ne posent pas de problèmes spécifiques au niveau infectieux ou néoplasique. Le Tecfidera peut provoquer chez certains patients une lymphopénie c'est-à-dire une diminution de nombre de lymphocytes circulant dans le sang, dont le mécanisme est encore mal connu. La règle est de ne pas poursuivre ce traitement si le nombre de lymphocytes devient inférieur à 500/ μ L pendant plus de 6 mois. De très rares cas de LEMP ont été rapportés avec ce produit. Les interférons bêta, la Copaxone et le Tecfidera sont généralement stoppés durant la grossesse à partir du moment où le test de grossesse est positif. La Copaxone peut même être poursuivie sans interruption durant la grossesse si le neurologue traitant le juge utile. Ces éléments prouvent leur innocuité générale. Aubagio peut être responsable d'une hépatite allergique durant les 6 premiers mois de traitement. Cette hépatite est tout à fait réversible à l'arrêt du traitement mais impose un contrôle mensuel initial de la biologie sanguine. Les autres effets secondaires d'Aubagio consistent en diarrhées et légère perte de cheveux réversible durant les 3 premiers mois, et sont donc parfaitement gérables. En cas de souhait de grossesse, il faut d'abord éliminer totalement Aubagio en prenant de la colestyramine pendant 11 jours.

De manière générale, les médicaments de 2^{ème} ligne peuvent comporter des risques plus importants. La survenue d'un zona a été décrite un peu plus fréquemment que chez les personnes recevant un placebo, mais ces

zonas sont modérés et ne sont pas plus étendus que chez des sujets normaux. D'autres

infections opportunistes plus rares ont été décrites mais le danger principal vient de la LEMP due au virus JC*, surtout chez les personnes traitées par Tysabri pendant plus de 2 ans et porteuses d'un taux d'anticorps élevé. Ce taux d'anticorps est calculé en fonction d'un index et un index >0,9 avec une durée de traitement >2 ans, entraîne un risque de ce type d'encéphalite chez une personne sur 100. Ce pourcentage est encore plus élevé si les patients concernés ont reçu préalablement des traitements immunosuppresseurs (Imuran, Endoxan, Novantrone...).

En cas de souhait de grossesse, le Tysabri peut être arrêté lorsque le test de grossesse est positif ou même poursuivi pendant les deux premiers trimestres pour éviter un phénomène de rebond de la maladie.

Le Gilenya induit une diminution du nombre des lymphocytes, qui ne doit pas être inférieur à 200/ μ l. La toute première prise peut provoquer un ralentissement de la fréquence cardiaque et doit être réalisée sous surveillance en clinique. Il doit être arrêté 3 mois avant d'initier une grossesse.

Le Lemtrada peut provoquer des maladies auto-immunes secondaires survenant généralement dans les 4 ans qui suivent le dernier cycle de traitement. Près d'un tiers des patients peuvent développer des troubles thyroïdiens et beaucoup plus rarement une chute des plaquettes sanguines et des problèmes rénaux. Il est donc nécessaire de faire un contrôle biologique mensuel au moins durant 5 ans, pendant et après le traitement.

Les effets secondaires du Mavenclad sont peu marqués à court terme mais là encore, on ignore l'apparition de rares effets secondaires potentiels survenant plusieurs années après le traitement. En principe, une grossesse est contre-indiquée durant le traitement et jusqu'à 6 mois après la dernière prise du médicament. Pour ce produit, et lui seul, il est recommandé que les patients masculins traités évitent d'induire une grossesse chez leur partenaire durant la même période. Le risque théorique de malformation véhiculée par le spermatozoïde est cependant très faible.

Ocrévus présente aussi peu d'effets secondaires immédiats durant le traitement, hormis les réactions allergiques lors des infusions intra-

veineuses, et surtout lors de la première infusion. C'est pourquoi la dose de celle-ci est divisée en deux, avec deux baxters à 15 jours d'intervalle, puis une dose complète tous les 6 mois.

Nous en ignorons par contre les effets secondaires à long terme, en particulier sur le taux d'anticorps dans le sang. Ce produit, en tout cas, diminue généralement l'efficacité des vaccins, hormis le vaccin contre la grippe

Le choix d'un traitement sera donc toujours une balance entre les bénéfices, c'est-à-dire l'arrêt et la stabilisation de la maladie, et les risques d'effets secondaires parfois graves.

Ce rapport bénéfice – risque doit être discuté avec chaque patient. Les décisions sont parfois difficiles à prendre. Certains patients refusent ou reportent des traitements qui pourraient leur être cependant bénéfiques, par peur d'un risque qui reste rare ou exceptionnel.

Il faut prendre aussi conscience de la gravité de la SEP et de son côté "vieux" puisqu'elle peut continuer à évoluer à bas bruit avec accumulation de lésions, sans que l'on s'en rende compte immédiatement, avec des conséquences particulièrement sur les fonctions cognitives à moyen et à long terme.

C'est donc au neurologue de bien expliquer l'évolution potentiellement grave de la maladie et de décrire clairement les effets secondaires des médicaments proposés, sans dramatisation, mais avec lucidité.

C'est un contrat de confiance qui doit s'établir, pour concilier le souhait du patient de voir sa maladie stabilisée en prenant le moins de risques possibles, et la volonté du neurologue de protéger le cerveau de son patient le mieux et le plus longtemps possible.

Un message positif est qu'actuellement nous disposons de suffisamment de molécules pour pouvoir changer de traitement et trouver celui qui convient le mieux à chaque patient, sans courir des risques démesurés d'accélération de la maladie.

Extrait de la brochure

La

sclérose

en plaques

en

20

questions

Vivre avec la SEP

Professeur Christian SINDIC, Président de la Fondation Charcot
Décembre 2018