

# Traitement immunomodulateur et immunosuppresseur de la SEP

## Résumé des recommandations actualisées pour l'année 2012

Conseil scientifique de la Société suisse de la sclérose en plaques. Préparation et coordination: Tobias Derfuss, Antje Bischof, Ludwig Kappos

La sclérose en plaque (SEP) est considérée comme une maladie auto-immune du système nerveux central (SNC). L'inflammation du cerveau et de la moelle épinière entraîne une destruction de myéline et d'axones, ainsi qu'une dégénérescence neuronale. Les traitements autorisés actuellement ont pour cible principale d'influencer la réponse immunitaire pathologique. Les traitements visant à stimuler la remyélinisation ou ayant une action neuroprotective directe ne sont jusqu'à présent examinés que lors d'études précliniques ou d'études cliniques très précoces.

Outre le traitement prophylactique, un traitement de choc par cortisone à haute dose, généralement administré par voie intraveineuse, combat les poussées aiguës. Ce traitement peut réduire la durée des symptômes et le risque de symptômes résiduels. Dans de petites études, l'efficacité d'un traitement de choc par cortisone à haute dose et administré oralement a également pu être démontrée [1].

De plus, les traitements symptomatiques des douleurs, de la spasticité, des troubles vésicaux, de la dépression et de la fatigue sont d'une grande importance dans la prise en charge de patients atteints de SEP. Dans ce domaine, les possibilités vont des traitements médicamenteux jusqu'aux diverses approches thérapeutiques réhabilitatives ambulatoires et stationnaires (physiothérapie, ergothérapie, logopédie, entraînement neurocognitif). Le résumé suivant des recommandations thérapeutiques émises par le Conseil scientifique de la Société suisse de la sclérose en plaques se concentre sur les médicaments prophylactiques influençant le système immunitaire.

### Quand le traitement doit-il être mis en place?

Selon l'évolution, la SEP est qualifiée de rémittente, secondaire progressive ou primaire progressive. Des études réalisées durant les dernières années ont montré que des traitements immunomodulateurs et immunosuppresseurs, qui peuvent modifier l'évolution de la SEP, sont avant tout efficaces durant la phase rémittente [2–14]. C'est pourquoi le report du début du traitement immunomodulateur fait perdre un temps précieux, et ce, durant une phase de la maladie répondant positivement aux traitements disponibles. Entre-temps, il existe des études d'autorisation de mise sur le marché pour l'interféron bêta 1b par voie sous-cutanée (Betaferon®) [15, 16], l'interféron bêta 1a par voie intramusculaire (Avonex®) [17, 18], l'acétate de glatiramère (Copaxone®) [19] et l'interféron bêta 1a par voie sous-cutanée (Rebif®

[20], qui montrent un effet de ces médicaments chez des patients présentant un syndrome clinique isolé.

Le syndrome clinique isolé (SCI) est la première manifestation clinique ayant une forte probabilité de dégénérer en SEP au cours des prochaines années. Si, durant cette phase, les patients sont traités par l'un des médicaments cités plus haut, la prochaine poussée clinique, ainsi que la prochaine nouvelle lésion révélée par IRM peuvent être retardées de manière significative. Même si l'évolution de la SEP est très hétérogène, il semble être justifié de proposer à tous les patients atteints d'un SCI, en particulier ceux présentant un risque élevé d'évolution vers une SEP (charge lésionnelle élevée à l'IRM, inflammation du liquide céphalorachidien), l'option d'un traitement précoce. Cela est d'autant plus valable que le profil de sécurité à long terme de ces médicaments est favorable. Jusqu'à présent, rien n'indique que les interférons ou l'acétate de glatiramère augmentent le risque d'infections ou de cancers sur le long terme.

### Quelles sont les possibilités de traitements de la SEP rémittente?

Chez les patients remplissant les critères d'une SEP rémittente, des traitements par interféron bêta 1b par voie sous-cutanée (Betaferon®), par interféron bêta 1a par voie sous-cutanée et intramusculaire (Rebif® et Avonex®), par l'immunomodulateur acétate de glatiramère (Copaxone®) et par le nouveau médicament oral fingolimod (Gilenya®) sont autorisés. Les interférons et l'acétate de glatiramère montrent une réduction d'environ 30% de la fréquence annuelle des poussées, accompagnée également d'une activité réduite de la maladie à l'IRM [2–8]. Le fingolimod est le premier médicament entrant en action dans la voie de signalisation sphingosine-1-phosphate. L'inhibition de la migration des lymphocytes depuis les organes lymphatiques secondaires (par ex. les ganglions lymphatiques) entraîne une réduction du nombre de lymphocytes dans le sang. Dans des études cliniques, une réduction d'environ 50% de la fréquence annuelle des poussées par rapport au placebo et à IFNB1 par voie intramusculaire a été démontrée. [9, 10].

Lors de la prise en charge initiale des patients, en particulier ceux présentant des signes d'évolution bénigne (faible fréquence des poussées, symptômes afférents,

---

Clinique et polyclinique de neurologie avec centre SEP, Hôpital universitaire de Bâle

poussées monofocales, rémission rapide et totale), la mise en place d'un traitement par interférons ou acétate de glatiramère reste une option judicieuse, puisque la sécurité de ces traitements est tout à fait attestée par des données de longue durée. En cas d'indices cliniques d'une évolution active de la maladie (forte fréquence des poussées, symptômes éfférents, poussées multifocales, rémission incomplète), un traitement par fingolimod s'impose fortement dès le début.

### Quand et comment les traitements de base doivent-ils être augmentés?

Si la réponse thérapeutique aux traitements de base (interférons, acétate de glatiramère) est insuffisante ou si des effets indésirables entraînent une interruption du traitement, le passage au fingolimod représenterait une possibilité d'escalade thérapeutique, puisque cette substance s'est révélée supérieure lors de l'étude comparative contre IFNB1a par voie intramusculaire [10]. En cas de traitement par fingolimod, il convient de prendre en considération, lors de la première administration, l'effet chronotrope négatif (bradycardie, BAV, intervalle QTc), qui diminue rapidement lors des prises suivantes. En raison de la rare complication que représente un œdème maculaire, un examen ophtalmologique est recommandé avant et après quatre mois de traitement. Lors de la première administration, une surveillance cardiovasculaire est obligatoire (ECG avant le début et six heures après la première administration, mesure de la pression artérielle et de la fréquence cardiaque toutes les heures). Sur le plan infectiologique, des infections des voies respiratoires inférieures ont été assez fréquemment observées sous fingolimod; toutefois, des infections opportunistes ou un taux d'infections globalement accru ne se sont pas manifestés sous ce traitement jusqu'à présent. Il est recommandé de procéder à un contrôle régulier de l'hémogramme et des valeurs hépatiques. En cas de chute du nombre de lymphocytes en dessous de 200/ $\mu$ l, une pause thérapeutique ou une administration de fingolimod tous les deux jours peuvent être considérées. Dans les études cliniques, le nombre réduit des lymphocytes n'était cependant pas associé à un taux d'infections accru. Si les valeurs hépatiques dépassent la norme supérieure de plus de cinq fois, l'administration de fingolimod doit être suspendue et un diagnostic correspondant doit être initié, en vue de déterminer l'étiologie.

Une possibilité d'escalade thérapeutique également établie consiste en l'administration de natalizumab (Tysabri®). Cet anticorps monoclonal, qui doit être administré en perfusion toutes les quatre semaines, bloque la migration des lymphocytes vers le SNC. Dans des études cliniques, le natalizumab a diminué la fréquence des poussées de plus de 60% [11, 12]. Le natalizumab est également autorisé comme traitement initial en cas de survenue d'au moins deux poussées accompagnées d'un caractère handicapant en une année et de signes paracliniques supplémentaires de l'activité de la maladie à l'IRM. Le natalizumab peut être instauré dans le cadre d'une escalade thérapeutique chez des patients qui, malgré un traitement de base par une préparation à base

d'interférons ou d'acétate de glatiramère, continuent de présenter des poussées de la maladie.

Malgré une très bonne tolérance et une efficacité élevée, l'utilisation du natalizumab est limitée en raison du risque de développer une leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP) par le biais du virus JC. Le risque d'une LEMP est, sur tous les patients traités par natalizumab, d'environ 2,13:1000 et peut, en cas de traitement immunosuppresseur préalable, de statut d'anticorps anti-JVC positif et à partir de la troisième année de traitement par natalizumab, atteindre un risque de 1:100 [21]. Si toutefois des patients sont négatifs pour les anticorps anti-JVC, ils présentent un risque très faible de développer une LEMP (env. 1:10000). C'est pourquoi le statut sanguin d'anticorps anti-JVC peut être utilisé pour mieux évaluer le risque individuel d'une LEMP et peut, en conséquence, être utile à la prise de décision thérapeutique concernant le début ou la poursuite d'un traitement par natalizumab. Pour cela, les facteurs suivants sont toutefois à prendre en considération:

1. Le test présente un taux de faux négatifs de 2–4%.
2. Le taux de séroconversion est d'env. 2% par an.
3. 50–60% de la population sont positifs pour les anticorps anti-JVC.
4. Le test ne convient pas au diagnostic d'une LEMP [22].

Actuellement, les traitements combinés ne sont d'aucune importance dans la prise en charge prophylactique de la SEP. En cas de passage d'un traitement à un autre (fingolimod  $\rightarrow$  natalizumab, natalizumab  $\rightarrow$  fingolimod, mitoxantrone  $\rightarrow$  natalizumab, etc.), il convient de prendre en compte les intervalles sans traitement, afin d'éviter une double immunosuppression. La durée des intervalles sans traitement dépend de la nature du changement de médication et des activités de l'évolution de la maladie. En cas de passage de mitoxantrone à natalizumab ou fingolimod, il convient de respecter l'exigence minimale d'une normalisation de l'hémogramme avant l'initiation d'un nouveau traitement. En cas de passage de fingolimod à natalizumab, la condition minimale exigée est également une normalisation de l'hémogramme. Même s'il n'existe, jusqu'à présent, pas de données contrôlées, une pause de huit semaines avant le passage de natalizumab à fingolimod semble être judicieuse.

### Comment les formes progressives de la SEP peuvent-elles être traitées?

En cas d'évolution secondaire progressive, un traitement par IFNB1b ou IFNB1a par voie sous-cutanée peut s'avérer judicieux. En cas d'évolution plus agressive ou d'échec du traitement par interférons, la mitoxantrone est une substance utile. En ce qui concerne le traitement par mitoxantrone, le rapport bénéfice-risque doit être attentivement évalué. Sur le plan des effets indésirables, il convient d'évoquer avant tout le risque d'une cardiopathie et d'une leucémie. Lorsqu'il s'agit d'une évolution purement progressive, sans poussées interférentes et sans nouvelle activité de la maladie à l'IRM, l'efficacité d'un traitement par mitoxantrone se révèle limitée.

En cas de SEP primaire progressive, il n'existe actuellement aucun traitement pharmacologique à caractère pathogénétique ayant une efficacité prouvée.

### Traitement de la SEP et grossesse

En ce qui concerne les interférons, l'acétate de glatiramère et le natalizumab, il n'apparaît, dans les registres disponibles jusqu'à présent, aucune indication d'un effet tératogène lorsque les patientes sous traitement sont devenues enceintes. En tenant compte de l'activité de la maladie, un traitement immunomodulateur par interférons ou par acétate de glatiramère peut être poursuivi jusqu'au début de la grossesse. La nécessité du traitement et, le cas échéant, la nature du traitement durant la grossesse doivent être évaluées au cas par cas dans un centre spécialisé dans la SEP. Durant la période d'allaitement, aucun traitement ne doit être suivi. Un effet protecteur de l'allaitement sur l'évolution postnatale de la SEP fait actuellement encore l'objet de controverses. La mitoxantrone est considérée comme potentiellement tératogène. C'est pourquoi, lors du traitement, il convient

d'utiliser une méthode de contraception. Etant donné que, sous traitement par mitoxantrone, une aménorrhée peut survenir, il convient de discuter avec les patientes du planning familial et d'un éventuel prélèvement d'ovocytes avant l'initiation du traitement.

Jusqu'à présent, il n'existe pas suffisamment de données concernant le fingolimod durant la grossesse. Etant donné que des études expérimentales chez l'animal laissent actuellement supposer une tératogénicité, c.-à-d. une embryotoxicité, il convient de garantir une contraception suffisante pendant la durée totale du traitement, ainsi qu'au moins deux mois après.

#### Correspondance:

Prof. Dr med. Tobias Derfuss  
Clinique et polyclinique de neurologie avec centre SEP  
Hôpital universitaire de Bâle  
Petersgraben 4  
CH-4031 Basel  
[tderfuss\[at\]juhbs.ch](mailto:tderfuss[at]juhbs.ch)

#### Références

La liste numérotée complète des références est disponible sur [www.medicalforum.ch](http://www.medicalforum.ch).

### Membres du Conseil scientifique de la Société suisse de la sclérose en plaques ayant participé à l'élaboration de ces recommandations

**Membres du comité:** PD Dr méd. Myriam Schlupe (Service de Neurologie CHUV, Lausanne), Dr méd. Serafin Beer (Neurolog. Abteilung Rehabilitationszentrum Valens), Dr Méd. Claudio Gobbi (Servizio di Neurologia, Ospedale Civico, Lugano), Prof. Dr méd. Ludwig Kappos (Neurologische Klinik und Poliklinik, Universitätsspital Basel), Dr méd. Claude Vaney (Neurologie, Berner Klinik Montana)

**Membres:** Prof. Dr rer. nat. Burkhard Becher (Institut für experimentelle Immunologie, Universität Zürich), Dr méd. Karsten Beer (Praxis für Neurologie, Wil), PD Dr méd. Michel Chofflon (Service de Neurologie, Hôpital Universitaire Genève), Prof. Dr méd. Adam Czaplinski (Neurozentrum Bellevue, Zürich), Prof. Dr méd. Tobias Derfuss (Neurologische Klinik und Poliklinik, Universitätsspital Basel), Prof. Dr Britta Engelhardt (Theodor-Kocher Institut, Bern), Dr méd. Walter Fierz (Labormedizinisches Zentrum Dr Risch, Winterthur), Prof. Dr méd. Achim Gass (Neurologische Klinik, Universitätsmedizin Mannheim), Dr méd. Cristina Granziere (Service of Neurology, Centre Hospitalier Universitaire Vaudois, Lausanne), Dr méd. Christian Kamm (Universitätsklinik Neurologie, Inselspital Bern), Dr méd. Jens Kuhle (Neurologische Klinik und Poliklinik,

Universitätsspital Basel), PD Dr Patrice Lalive d'Epina (Service de Neurologie, Hôpital Universitaire Genève), Prof. Dr méd. David Leppert (Universitätsspital Basel; F. Hoffmann-La Roche, Basel), Dr méd. Carmen Lienert (Neurologie, Medizinische Universitätsklinik Bruderholz), PD Dr méd. Michael Linnebank (Neurologische Klinik, Universitätsspital Zürich), Prof. Dr méd. Roland Martin (Department of Neuroimmunology and Multiple Sclerosis Research, Universitätsspital Zürich), Prof. Dr méd. Heinrich Mattle (Neurologie, Universitätsklinik, Inselspital Bern), Prof. Dr méd. Doron Merkler (Department of Pathology and Immunology, Geneva Faculty of Medicine), Prof. Renaud du Pasquier (Service de Neurologie et Service d'Immunologie et Allergologie, CHUV, Lausanne), Prof. Dr méd. Ernst-Wilhelm Radü (MIAC, Universitätsspital Basel), Dr méd. Serge Roth (Neurologie FMH, Genève), Dr méd. Guido Schwegler (Spital Limmattal, Schlieren), Dr méd. Yvonne Spiess (Neurologie FMH, Zürich), Prof. Dr méd. Till Sprenger (Neurologische Klinik und Poliklinik, Universitätsspital Basel), Regula Steinlin Egli (Physiotherapie Langmatten, Binningen), Dr méd. Max Wiederkehr (Neurologie FMH, Luzern)