

# CONGRÈS SCLÉROSE EN PLAQUES

2018

ATELIER SEP  
REMITTENTE



# ATELIER

# SEP

# RÉMITTENTE

GILLES DEFER  
neurologue au CHU de Caen  
responsable du CRC SEP Normand

GUILLAUME MATHEY  
neurologue au CHU de Nancy et au CRC SEP

PIERRE LABAUGE  
neurologue au CRC SEP et CHU de Montpellier  
membre du CIRMA ARSEP

ELISABETH MAILLART  
neurologue au CHU Pitié-Salpêtrière, Paris

## Comment différencier les formes

de SEP ?

Schématiquement, il existe 2 formes :

- La **forme rémittente** - ou à poussées, est une succession d'épisodes de symptômes neuro-logiques qui, s'aggravent sur quelques jours, puis se stabilisent voire disparaissent sur plusieurs jours ou plusieurs semaines. C'est le principe même de la poussée. Cette succession de poussées définit la forme rémittente.
- La **forme progressive**. L'aggravation des symptômes neurologiques va se faire mois après mois, années après années et se transforme parfois mais elle aura malheureusement tendance à s'aggraver. Il arrive que des poussées s'ajoutent à cette progression mais la progression domine.

### Alors, comment s'articulent ces 2 formes ?

Pour 85% des personnes qui débutent la maladie, c'est d'abord une forme rémittente. Pour la plupart d'entre eux, surtout s'ils n'ont pas bénéficié des traitements actuels, la maladie peut se modifier en forme secondairement progressive. Pour les 15% de patients restants, c'est une forme progressive d'emblée qui apparaît un peu plus tard dans la vie sans être précédée de poussées.

## La forme progressive peut arriver environ 15 ans après la rémittente.

Confirmez-vous cette notion de temps ou n'existe-t-il pas de règle ?

Il n'existe pas de règles. Le chiffre que vous avez donné est une moyenne statistique qui émane d'études épidémiologiques. Des formes rémittentes peuvent passer en forme progressive plus rapidement que d'autres, des formes rémittentes peuvent aussi devenir progressives beaucoup plus tardivement. Il n'y a donc **pas de règle absolue**. On peut rester en forme rémittente très longtemps, probablement plus aujourd'hui qu'avant grâce aux traitements disponibles. La **prise en charge** thérapeutique a nettement **évolué ces dernières années**.

Graphiquement, la population peut être représentée par une courbe de Gauss (ou courbe en cloche) ; des extrêmes échappent d'un côté ou de l'autre. Heureusement, il existe des formes rémittentes qui ne passent pratiquement jamais en forme secondairement progressive. Mais il faut rester très prudents lorsque l'on dit cela... même sur le très long terme.

## A partir d'un certain âge, est-il vrai qu'il y a beaucoup de progression ?

Il est difficile de répondre. Ce genre de notion provient soit de notre expérience avec les patients, soit d'études réalisées sur des registres de patients suivis durant plusieurs années. Certains patients ont été

suivis très longtemps, on connaît toute leur maladie et vers 50 ans, chez une majorité d'entre eux, on constate une progression, c'est vrai. Puis, vers 60, 70, 80 ans, le système immunitaire (visiblement à la base du problème dans la sclérose en plaques), semble avoir vieilli et n'a plus cette auto-immunité, cette agressivité qu'il avait dans les plus jeunes années. La maladie s'arrête, le problème étant qu'elle laisse la personne là où elle l'a amenée. Malheureusement, s'il y a présence d'un handicap neurologique, il n'y aura pas de récupération.

### Des plaques se résorbent-elles chez certains malades de SEP rémittente, ?

Le nom de Sclérose en Plaques signifie la fin d'un processus sur le plan physiopathologique. Il y a une inflammation qui peut : mal cicatriser, bien cicatriser, récupérer partiellement ou complètement, en fonction des différences dans les possibilités de remyélinisation du cerveau et de réparation de la lésion inflammatoire.

Par exemple, en vous coupant accidentellement la main, le processus de cicatrisation peut laisser une trace, cette trace est une sclérose de la peau.

Dans le cerveau, c'est la même chose : les plaques cicatrisent mal et aboutissent à une sclérose. C'est ce qu'au 19<sup>ème</sup> siècle les anatomopathologistes voyaient (avec les moyens de l'époque), en examinant les cerveaux, d'où le nom de la maladie.

Deuxième aspect, les zones d'inflammation ont une vie propre : lorsque le processus inflammatoire se déclenche, il dure, selon les observations réalisées en IRM, entre 6 à 8 semaines maximum. La réparation qui en découle est variable selon l'intensité de l'inflammation, ce qui va conduire à un état cicatriciel initial. Cette plaque, cette zone d'inflammation peut se réenflammer ou rester ainsi durant des années.

Grâce aux nouvelles données IRM, on sait qu'il y a « une vie » de la plaque qui permet chez certains patients, de bien cicatriser avec une lésion qui ne rebougera jamais. Pour d'autres patients, une inflammation peut à nouveau se présenter au même endroit ou juste à côté...

### Le traitement de fond sert-il à arrêter les poussées ou la progression de la SEP ?

Par opposition aux traitements des symptômes, les traitements de fonds, ont pour rôle d'**agir sur le fond des mécanismes** de la maladie et d'empêcher son évolution.

Le but n'est donc pas de récupérer ou d'accélérer la récupération (comme pour les corticoïdes) mais bien d'**empêcher ce qui peut arriver**.

Deux choses peuvent arriver : les poussées et la



progression. Ce traitement doit donc empêcher la prochaine poussée (avec plus ou moins de succès) et en diminuer le nombre et tendre vers une évolution moins importante. Beaucoup de traitements existent pour empêcher les poussées.

Quant à la progression, les traitements commencent à voir le jour avec des résultats positifs dans les essais thérapeutiques. Pour autant nous sommes moins efficaces pour empêcher la progression.

### Imurel®-Tysabri®, quel risque de passer de l'un à l'autre ? La concordance des deux peut-elle être dangereuse ?

Oui et non. D'une manière générale, cumuler un certain nombre de traitements peut avoir un effet délétère sur l'immunité à long terme. Forcément, vous « augmentez », de façon plus ou moins importante, votre risque d'une mauvaise réponse du système immunitaire à différentes agressions.

Un des risques les plus connus, est la moins grande capacité à se défendre contre les infections. Le risque du développement potentiel d'un cancer est également présent quand on utilise un traitement immunosuppresseur. On traite aussi, pour un can-

cer, l'immunité de façon très agressive. C'est le revers de la médaille... Sur le plan scientifique, bien connaître les risques nécessite de très longues études et des cohortes de patients particulièrement surveillés de manière identique.

Le risque est un phénomène de cumul. Il augmente probablement en fonction du nombre de médicaments reçus antérieurement et de la durée d'exposition. En clair, sur une période donnée, plus vous avez pris de médicaments aux effets similaires, plus vous avez été exposés longtemps, plus le risque existe (en particulier de développer un cancer).

La hantise de tout traitement au Tysabri® est la LEMP : leuco-encéphalopathie multifocale progressive. Une encéphalite virale du système nerveux, infection extrêmement grave pour laquelle les traitements ne sont pas très efficaces. Aujourd'hui, son risque de survenue est très bien évalué et stratifié dans la prise en charge de ce traitement. Le niveau de risque potentiel de chaque patient est connu dès le début. Il tient compte de 3 éléments : l'exposition aux immunosuppresseurs, la durée de prise du Tysabri® au-delà de 2 ans (avant il y a peu ou pas de risque) et surtout, votre séropositivité au virus JC. Si vous déclarez la rougeole, que vous avez ensuite des anticorps contre la maladie, vous êtes alors considéré(e) «séropositif» au virus de la rougeole.

Pour la LEMP sous Tysabri® si cette séropositivité JC n'existe pas, le risque est très faible. Avant même d'être mis sous ce traitement, l'objectif sera de contrôler la séropositivité au virus JC : la moitié de la population est séropositive au virus JC sans le savoir. On peut l'avoir à tout âge, une infection virale banale, un syndrome grippal, une fièvre, pas grand-chose. On surveille donc l'évolution de la sérologie durant la durée entière d'un traitement au Tysabri®. Depuis peu, l'index de cette séropositivité peut et doit être mesuré pour connaître l'importance du risque : s'il est important, la recommandation est d'arrêter le Tysabri®. A l'inverse, si l'on reste en dessous de cet index, le risque est « beaucoup plus faible ». De ces informations vont découler de régulières discussions avec le patient.

## Immunomodulateur et immunosuppresseur, quelle est la différence ?

Il est difficile de répondre clairement à cette question car les définitions ont été quelque peu chamboulées à l'arrivée des derniers traitements.

Pour résumer, les **immunomodulateurs**, sont des médicaments qui modulent le système immunitaire et **modifient** légèrement **son comportement**.

Dans la SEP, les lymphocytes (globules blancs) sont à l'origine des plaques. Ils fabriquent des molécules

qui seront à l'origine de la démyélinisation.

Sous **immunomodulateur**, les lymphocytes fabriquent de nouvelles molécules qui ne seront plus démyélinisantes mais à l'inverse elles permettront de diminuer la réaction inflammatoire. Les lymphocytes sont présents mais leur sécrétion se modifie.

Pour les **immunosuppresseurs**, on agit non plus sur ce que fabrique le lymphocyte mais **sur le lymphocyte lui-même** : on l'empêche de se diviser, de se multiplier voire on le détruit pour en réduire le nombre. C'était assez bien décrit avec les anciens traitements : Imurel®, Endoxan®, Mitoxantrone®, utilisés depuis quelques temps.

Depuis, de **nouveaux traitements sont arrivés** avec des mécanismes d'action bien particuliers. **Certains empêchent** les lymphocytes d'entrer dans le cerveau (toujours autant de lymphocytes dans la prise de sang, en revanche dans le cerveau, il y en a moins). **D'autres** traitements comme le Gylénia® **bloquent** les lymphocytes encore plus en amont dans les ganglions (moins de lymphocytes dans le sang car ils sont dans les ganglions).

C'est donc ici un peu plus compliqué de savoir si ces nouveaux traitements sont des immunosuppresseurs ou non.

## Quand s'aperçoit-on qu'un traitement ne convient plus ?

Un **traitement** pour la forme **rémittente** est prescrit pour **diminuer** le risque de **poussées** et faire en sorte qu'il n'y ait plus d'activité de SEP, plus de





poussées mais c'est aussi supprimer les nouvelles lésions ou plaques qui peuvent apparaître à l'IRM.

Le produit de contraste injecté pendant l'IRM via la prise de gadolinium permet de voir les nouvelles plaques. C'est la partie immergée de l'iceberg. Le but de ce traitement est de supprimer les poussées et cette activité visible à l'IRM. Donc finalement, l'échec au traitement c'est l'inverse de cela :

Un patient sous traitement depuis 1 an refait une IRM de surveillance que l'on compare aux IRM de début de traitement. Si de nouvelles plaques apparaissent, c'est que le traitement n'est pas optimal. C'est d'autant plus vrai si le patient a vécu une poussée alors qu'il était sous traitement.

L'autre objectif de ce traitement est **d'éviter** le début de la **progression**. Un patient sous Interférons depuis 5 ou 10 ans, pour lequel on ne voit pas d'amélioration et pour qui le périmètre de marche diminue est probablement entré dans une forme progressive. Le traitement n'a donc pas pu l'empêcher.

Le plus compliqué pour les médecins est de savoir **quoi faire en cas de poussée**. Par exemple, une poussée qui apparaît lors du 1<sup>er</sup> mois de traitement par Interférons. Est-ce vraiment l'efficacité du traitement qui doit être remise en cause ? Le traitement avait-il acquis sa pleine puissance ? Peut-on se permettre d'attendre encore un petit peu ?

D'autres questions peuvent se poser, notamment lors d'une comparaison d'IRM actuelle avec une IRM datant d'avant le début du traitement et apparition d'une nouvelle plaque. Cette plaque n'est-elle pas apparue dès le début du traitement, lorsque le traitement n'était pas complètement efficace ?

Il est impossible de conclure qu'une nouvelle lésion traduit un traitement inefficace. Si une poussée est effectuée lors d'un traitement, on peut légitimement se dire que le traitement n'est pas assez efficace. Peut-être doit-on changer (il existe plusieurs lignes de traitement, on peut peut-être passer à une ligne supérieure) ? Le nombre de poussées est un indicateur mais quelques questions se posent avant la remise en cause de l'efficacité du traitement. Une en particulier : le patient prend-t-il bien son traitement ? Parfois, les effets secondaires sont tels que le traitement est mal pris.

## Tecfidera® et le Gilenya® quelle est leur différence d'action sur le système immunitaire et la SEP ?

Les mécanismes d'actions sont différents.

- Le Gylénia® est un immunosuppresseur sélectif, qui a une action moléculaire particulière. Il agit sur un récepteur exprimé à la surface du lymphocyte et l'empêche de ressortir des ganglions. Les lympho-

cytes, sont comme des globules rouges, ils circulent partout. Les **lymphocytes** du système immunitaire, vont **circuler** dans 2 endroits majeurs **en dehors** du sang : **dans le thymus** (là où ils prennent leurs informations) **et dans les ganglions** (où ils résident en permanence). Ils rentrent, ils sortent, ils sont comme des « bastions de surveillance » de ce qui se passe à l'intérieur de l'organisme.

L'action du Gylénia® est très particulière car il empêche les lymphocytes de sortir des ganglions et de ce fait, ils sont beaucoup moins nombreux dans le sang ce qui diminue le risque de leur entrée dans le système nerveux.

- Les mécanismes d'action du Tecfidera® sont plus complexes et moins bien connus. Cette molécule interfère dans les mécanismes biologiques de la réponse immunitaire. Les connaissances et la recherche se poursuivent pour comprendre les mécanismes particuliers de l'action de ce traitement.

## Pourquoi des traitements sont de 2<sup>ème</sup> ligne et d'autres de 1<sup>ère</sup> ligne ?

En France, la manière dont un **médicament est autorisé sur le marché** va dépendre d'une **succession de procédures**. Parmi celles-ci, le résultat des essais cliniques et la manière dont les laboratoires vont positionner le médicament.

L'objectif des laboratoires est d'obtenir un avis favorable des autorités de santé.

En France, le Gylénia® est un traitement de 2<sup>ème</sup> ligne : pour le patient, il est donc positionné après l'échec d'un traitement de 1<sup>ère</sup> ligne (ex : Interféron, Copaxone...). Le Tecfidera® a été d'emblée présenté comme un traitement de 1<sup>ère</sup> ligne.

## Que pensez-vous de l'Aubagio® par rapport au Tecfidera® ?

L'Aubagio® et le Tecfidera® sont des traitements de 1<sup>ère</sup> ligne proposés sous forme de **comprimés**. Aubagio® : 1 comprimé / jour, le Tecfidera® : 2 ou 4 comprimés / jour.

Ils ont des **avantages** et des **inconvénients**, des contraintes différentes. Les deux ont une **solution thérapeutique tout à fait satisfaisante**. En France, une étude sur des données rétrospectives est en cours et vise à comparer leur efficacité. Les résultats ne sont donc pas encore connus. Mais, sur le risque de poussées il ne semble pas qu'il y ait de différence d'efficacité entre les deux. Il s'agit donc d'un **choix discuté entre le neurologue et le patient**.

## Tecfidera®/Aubagio®... comment faites-vous le choix ?

Ce n'est pas ce que l'on nous enseigne à la faculté. Si un patient présente une forme classique (pas les extrêmes) ou a eu une poussée dans l'année et pour



lequel la question du traitement se pose, j'expose les traitements existants que l'on considère comme pouvant être efficaces.

Pour une forme très classique, on peut parler des anciens traitements comme l'Interféron, qui a le désavantage d'être injectable mais l'avantage d'être ancien. Bien connus pour les effets à long terme avec presque 25 ans de recul certains patients les préfèrent car ils ont un profil de sécurité connu sur 10, 20, 25 ans. On sait aussi qu'ils sont sécuritaires et peuvent être maintenus pendant la grossesse. C'est un avantage majeur pour une jeune femme qui a un projet de grossesse à court terme.

Puis, d'autres traitements seront proposés, par voie orale, qui présentent un « confort » d'utilisation. Le terme n'est pas très bon mais c'est plus « sympa » de prendre une gélule ou un cachet.

Ils ne sont pas dénués d'effets secondaires qu'il faut exposer aux patients. Mais le recul est moindre sur ces traitements. Il n'y a cependant pas d'alerte particulièrement importantes sur la sécurité de ces médicaments. Aujourd'hui, nous sommes très avides d'études comparant l'efficacité des médicaments entre eux car nous n'en avons pas. Il est donc très difficile de dire lequel sera le plus efficace.

Il est important de bien **prendre en compte tout le contexte du patient**. Son cadre professionnel, les perspectives, si c'est une femme avec un projet de

grossesse et/ou bien d'autres éléments... tout ce qui va contribuer à la discussion avec le neurologue. Il ne faut jamais se précipiter lorsque l'on commence un traitement. Ce sont des années de prise en charge thérapeutique. Il y a une notion de contrat thérapeutique qu'il faut passer avec le patient, bien lui expliquer les objectifs, les contraintes, les avantages et les effets secondaires du traitement choisis ensemble. Il faut également expliquer les modalités de surveillance, les périodes de réalisation des IRM, les rendez-vous de contrôle, la surveillance générale et biologique (souvent très importante chez des patients aux nombreux traitements).

Toutes ces discussions peuvent prendre du temps. **La décision est rarement prise à la première consultation.** Avoir un réseau de santé, des infirmières spécialisées pour suivre le patient à domicile, et faire son éducation thérapeutique est un avantage certain autant pour le neurologue que pour le malade. Si besoin, elles peuvent être en contact avec lui de façon quasi permanente (visites programmées, contacts téléphoniques). Cette 2<sup>ème</sup> étape est très importante. Nos modes de fonctionnement sont très calqués les uns sur les autres. Cela a toute son importance dans la prise en charge du patient.

## Le bolus peut-il avoir des effets secondaires ?

Mon neurologue m'en a prescrit après mon diagnostic, il y a 17 ans. Depuis, je n'en ai pas eu. Les bolus de Solumedrol sont des perfusions de corticoïdes. Il y a différentes manières de les faire. Classiquement, c'est une **perfusion de 1000mg de Solumedrol 1 fois / jour pendant 3 jours** qui peut parfois tendre à 5 jours.

Certains patients le prennent 1 jour sur 2 pendant 5 jours. Il s'agit du **traitement de la poussée**. On voit le patient au moment où les symptômes deviennent importants et le traitement aura pour objectif d'accélérer la récupération. Les patients récupèrent dans tous les cas, avec ou sans bolus.

Plusieurs études ont été réalisées de manières différentes, à l'époque où il y avait de nombreux traitements. Des questions se sont posées sur la fréquence et les périodes de prise. Le bolus pouvait-il empêcher une poussée de survenir ? Dans les formes progressives, les perfusions régulières de Solumedrol empêchaient-elles la progression de la maladie ? Sur le long terme, elles ne sont pas utiles mais ne permettent pas d'éviter la prochaine poussée. Et là, c'est le traitement de fond.

**Les perfusions de Tysabri®** se font toutes les 4 à 5 semaines. Ce temps de traitement a-t-il déjà été remis en cause ? Si oui, peut-il se faire toutes les 8 à 10 semaines ?

Oui. Nous avons travaillé sur le sujet durant plusieurs années pour montrer que dans une pratique quotidienne, nous pouvions espacer les cures jusqu'à au moins 6 semaines à partir du moment où le traitement était entré dans sa pleine efficacité, c'est-à-dire entre 6 mois et 1 an après les cures classiques.

L'objectif est de **surveiller le marqueur biologique** de l'efficacité du Tysabri®. C'est une technique développée depuis peu qui ne se fait pas dans tous les laboratoires et représente un budget significatif. Elle permet de voir l'évolution de l'effet biologique pour la corrélérer au résultat clinique et radiologique. Les études ont été menées sur les 25-30 premiers patients, au milieu des années 2012-2014. Pour obtenir des résultats cohérents, la totalité de notre cohorte de patients traités est réanalysée régulièrement ; les bons répondeurs peuvent être espacés. Il a été montré que le Tysabri® peut avoir un effet biologique sur le long terme. Le laboratoire a réalisé une étude en espaçant les perfusions à 12 semaines mais cela n'a pas marché. Chez certains patients, en passant à 7 ou 8 semaines, l'efficacité biologique a disparu. **Le suivi est individualisé et spécifique à chaque patient.**

**Lors d'une grossesse**, peut-on prendre le Gylénia® et le Tysabri® jusqu'à la conception ?

C'est une question extrêmement importante qui se pose très souvent. Pour le Gylénia® c'est non. Le risque pour le fœtus existe, il a été démontré chez les animaux. Dans le cadre d'un **désir de grossesse**, on arrête d'abord le Gylénia®. Dans un second temps, on arrête la contraception. Le début de grossesse est alors possible. Un traitement de relais peut être envisageable si l'on considère que la patiente doit quand même être traitée. Parfois, la grossesse n'est pas immédiate après l'arrêt de la contraception.

**Le traitement au Tysabri® est un cas particulier.** Pendant longtemps, il n'a pas soulevé d'alerte chez l'animal ou sur d'autres études, mais l'idée était d'arrêter ce traitement puis la contraception. Après 3 mois d'arrêt, la conception était envisageable. C'est un médicament très fort avec un effet bloqueur, « empêcheur », de poussées.

Il est prescrit à une jeune femme si elle est régulièrement sujette à des poussées. Lorsqu'il est arrêté, le risque de reprise de l'activité antérieure de la maladie est très important. Très tôt les neurologues ont souhaité le prolonger, au moins jusqu'à la

conception. Les résultats ont été, petit à petit, exposés. Cela n'a pas donné lieu à des toxicités particulières sur l'embryon. Les grossesses ont donc été de plus en plus exposées.

A la faveur de ces résultats, sur des cas très particuliers ne correspondant pas à des recommandations, le traitement peut être prolongé jusqu'à la conception voire jusqu'à 6 mois après la conception. Cela peut arriver pour des patientes au risque important de récurrence de poussées. **Ces décisions émanent de discussions entre le neurologue et la patiente.** Le 3<sup>ème</sup> trimestre de la grossesse est un traitement « naturel » avec une diminution du risque de poussées qui compense probablement l'arrêt du Tysabri®. S'il est vraiment maintenu jusqu'à la fin de la grossesse, il existe de petits risques hématologiques transitoires chez le nouveau-né. Il est donc que très rarement prescrit jusqu'à la fin de la grossesse.

**Que pensez-vous** du médicament Ocrevus®?

C'est le nom commercial de l'Ocrelizumab. Tous les médicaments qui se terminent en « mab » (ex : natalizumab pour le Tysabri®), sont des anticorps monoclonaux. Il agit sur une cible moléculaire particulière de l'immunité. C'est un traitement qui a démontré une certaine efficacité dans les formes rémittentes et progressives primaires. Un domaine dans lequel rien n'était démontré de façon formelle. Cependant, il semblerait que son efficacité se constate surtout chez les patients qui présentaient une activité inflammatoire, c'est-à-dire, des poussées en même temps qu'une forme progressive primaire. Il a donc un effet anti-inflammatoire qui réduit la progression de la maladie.

**Comment détecter une poussée ?**

Y a-t-il plusieurs symptômes dans une poussée ? Le mal de tête en fait-il partie ?

Très bonne question. Reconnaître une poussée est la base de la connaissance des neurologues. Tous les internes doivent pouvoir les identifier. Sans IRM, ce n'est pas toujours facile pour eux comme pour nous. Quand les premières études ont vu le jour, des experts de la SEP ont publié une définition officielle de la poussée : une poussée est caractérisée par de nouveaux symptômes neurologiques ou une aggravation franche de symptômes déjà présents (ce ne sont pas quelques fourmis dans la jambe qui posaient déjà problème...).

Ces **symptômes durent plus de 24 h** et se développent en l'absence d'infection ou d'un état qui provoquerait une « pseudo » poussée. Ce ne sont pas des symptômes, des séquelles déjà présentes, qui se développent sur un état infectieux (une fièvre)



ou la résultante d'un effort physique intense ou des fortes chaleurs.

Quant aux maux de tête, ils ne peuvent classiquement pas faire partie des symptômes. Il y a de nombreux symptômes neurologiques : les crises d'épilepsies, les maux de tête, les troubles de conscience, etc. Ces symptômes ne font pas partie des poussées qui sont caractérisées par des symptômes focaux du système nerveux comme un bras, une jambe, etc. Selon quelques études qui l'on souligné, les personnes ayant une sclérose en plaques ont plus volontiers des maux de tête, notamment celles touchées par des névrites optiques. Les maux de tête n'en sont pas pour autant des signes de poussée, même s'ils durent une semaine.

### Comment savoir que l'on passe d'une forme rémittente à une forme progressive ?

C'est un changement de statut. Par définition la **poussée** est une traduction de l'inflammation. Elle **est définie** par un ou plusieurs **signes neurologiques qui apparaissent ou réapparaissent pendant plus de 24 heures. Généralement sur 2-3 jours.** Cet état finit par s'améliorer grâce à la prise de corticoïdes. Entre les deux, il n'y a rien.

La progression est souvent basée sur la capacité de marche du patient et son évolution. D'ailleurs, dans la définition de la forme progressive primaire de la SEP (sur des critères internationaux), on exige d'être

capable de documenter une progression sur 1 an, de montrer que les capacités motrices du patient ont clairement changé et de façon régulière.

La progression se traduit souvent par « j'étais capable de marcher vite, je marche moins vite ; je faisais un peu de jogging, j'ai plus de mal à en faire... » Le statut de SEP change et les difficultés motrices sont de plus en plus importantes.

### L'IRM peut-elle confirmer la progression ?

La définition de la progression est essentiellement clinique. Depuis 2-3 ans, les neurologues ont changé leur manière de voir et de classer les formes de la maladie. Avec les nouvelles thérapeutiques, le raisonnement ne se porte plus uniquement sur les SEP par poussées ou progressives mais plutôt sur la maladie active ou non active.

Dans les 2 cas, cette notion d'activité repose sur des éléments cliniques présents et radiologiques : un changement des lésions sur l'IRM. L'activité sur une forme progressive peut être une inflammation apparue sur l'IRM. Si après contrôle, elle est toujours présente, la décision d'un changement de traitement peut être prise.

### Le Rivotril® déclenche-t-il des troubles

de la mémoire ou, à long terme, des symptômes s'en rapprochant et quel est le risque en cas d'arrêt brutal ?

C'est un traitement symptomatique, antiépileptique, utilisé depuis longtemps dans les maladies neurologiques, notamment pour **lutter contre les douleurs** pour lequel il est efficace et facile à utiliser. Il appartient à la classe des benzodiazépines qui présentent, sur le long terme, des effets secondaires, comme des troubles de la mémoire ou des symptômes proches. Cela n'a pas l'amplitude de la maladie d'Alzheimer. Le sujet est tout de même délicat, car la SEP peut aussi amener des difficultés mémorielles.

Le Rivotril®, comme benzodiazépine, rencontre une autre difficulté, il crée une forme de dépendance. L'arrêter lorsqu'il est initié depuis longtemps peut engendrer de nombreuses difficultés notamment s'il est arrêté brutalement. Il crée un manque et un retour des douleurs. De manière générale, l'arrêter demande toujours une diminution lente, progressive, en le remplaçant probablement par un autre traitement. Depuis quelques années, il est prescrit de la même manière qu'un morphinique. Les autorités de santé ont régulé la prescription pour éviter les mésusages, le trafic.

### Dans le temps, est-il préférable de l'arrêter petit à petit ou de le supprimer ?

C'est du cas par cas. L'arrêter en se disant « je ne veux plus de Rivotril® chez aucun de mes patients »,





revient à exposer ces personnes dans le besoin, porteur de syndromes douloureux difficiles à contrôler. Pour éviter d'être confronté à ce problème, nous évitons de l'introduire dans le traitement. Un patient sous Rivotril® ne va pas être encouragé à arrêter son traitement si son état de santé est stable. Ces risques font partie de la discussion avec le patient. On ne peut pas lui imposer quoi que ce soit, la personne doit comprendre et accepter les contraintes.

### Comment évaluer l'efficacité d'un traitement, accepter les effets secondaires ?

Pour connaître la vraie efficacité d'un traitement, il faut le continuer. Ce n'est pas forcément à vie. Il faut prendre en compte l'efficacité, les effets secondaires. C'est une discussion permanente de suivi avec le patient. Il faut évoquer tous les événements et les remettre en question. Ce qui est certain, c'est que pour garder l'efficacité d'un traitement commencé, il faut le poursuivre sur le long terme (minimum 3 à 6 mois). Si on veut vraiment impacter l'évolution de la SEP, ce sont des traitements qui doivent être suivis. On parle de changement uniquement si l'on se rend compte qu'ils sont mal tolérés ou inefficaces.

### Le thymus fonctionne t-il bien chez les patients ?

Le thymus est très actif à la naissance et dans les premières années de la vie. Puis il dégénère normalement et devient moins actif. C'est une glande qui s'atrophie lorsqu'elle est encore présente, on parle de résidus. Le Thymus n'a alors plus le rôle essentiel qu'il avait dans la transmission du message immunitaire. Il sert à dire aux lymphocytes qui passent : « tout ça, ça appartient à l'individu, il ne faut pas l'attaquer ». La SEP est une maladie auto-immune qui combat ses propres cellules, et qui a pour cible la myéline du cerveau. Pour d'autres maladies comme la polyarthrite, ce sont les articulations. Cela relève du même processus traduit par un dérèglement de l'immunité.

### Quelle est l'espérance de vie avec la SEP ?

Des études sont en cours à ce sujet. Il semblerait que la durée de vie moyenne d'un patient atteint de SEP soit **très proche** ou légèrement inférieure à celle de la **population générale**. Cependant, beaucoup de ces données ont été réalisées lorsque nous n'avions pas les traitements actifs d'aujourd'hui. Depuis les périodes sans traitement, les périodes où avec seulement les bolus de corticoïdes à disposition, les changements thérapeutiques majeurs ont permis une meilleure prise en charge. Avec le recul, on a vraiment l'impression d'agir sur la maladie avec une action qui dure dans le temps.

### Quel traitement choisir face à tous ceux mis à notre disposition ?

**C'est une décision qui se prend au cas par cas, suite à une discussion entre la personne malade et son neurologue.** Puis, c'est en fonction de la forme de SEP, de son évolutivité, des contraintes du traitement (oral ou en injection), du désir de grossesse... le choix doit donc **tenir compte de la vie du patient**, de son ressenti sur les traitements. Certains n'arrivent pas, malgré les explications des médecins ou infirmières, à se piquer.

L'observance est aussi très importante dans le choix. Il est indispensable que le malade s'approprie son médicament, qu'il comprenne les enjeux et qu'il adhère au maximum au traitement de fond car il durera sur plusieurs années.

### Que veut dire « traitement de fond » ?

Il s'agit de traitements pris au long cours avec une action anti-inflammatoire. La SEP étant une maladie inflammatoire démyélinisante, **l'inflammation est responsable de la destruction** de la myéline. Les traitements de fond (interférons, natalizumab...) agissent à divers endroits de la cascade inflammatoire et permettent de bloquer l'inflammation empêchant l'apparition de poussées, de lésions sur l'IRM...

Ce sont des traitements « préventifs » car ils ont pour objectif de traiter les poussées du futur, mais ne permettent pas de réparer ou de revenir en arrière.

### Quelles sont les perspectives d'axes de traitements ?

**L'axe privilégié est la réparation.** Quand la myéline est abimée, l'organisme possède des processus pour la réparer. Chez certaines personnes, ce processus de réparation est meilleur que pour d'autres. Dans le futur, il y aura peut-être des médicaments permettant d'améliorer ce processus de réparation et d'optimiser la récupération lors de poussées sévères.

Des essais sur des molécules supposées remyélinisantes sont en cours. La recherche a avancé sur cette piste qui semble prometteuse, cependant, les médecins ne peuvent pas encore les prescrire car il faut attendre les résultats de ces études.

**L'autre axe de traitement est la neuroprotection,** avec des traitements qui protégeraient le neurone et l'axone pour éviter qu'ils soient abimés lors de la démyélinisation. C'est un enjeu important, même si pour le moment il n'existe pas de molécules disponibles.

## Comment traiter les symptômes

qui gênent les malades ?

Les symptômes les plus courants sont :

1. la **fatigue** plus de **80% des personnes** atteintes de SEP ressentent cette fatigue en rapport avec la maladie. Pour la diminuer, il faut identifier les facteurs environnementaux car tout n'est pas dû à la SEP. Le manque de sommeil et l'absence d'activité physique peuvent être des facteurs, aggravants de la fatigue, que l'on peut diminuer. Une fois qu'ils sont pris en charge, le neurologue peut prescrire des traitements pour essayer de soulager le patient de cette fatigabilité.
2. la **raideur**, la **spasticité**. Le rôle du rééducateur est très important dans la prise en charge. Il existe aussi des traitements, en comprimé ou injection, comme la toxine botulique (botox), la pompe à baclofène (Lioresal®) visant à diminuer la raideur des jambes. Cela se décide en consultation multidisciplinaire avec un médecin de MPR (médecine physique et réadaptation).
3. Les **troubles urinaires**, un sujet difficile à aborder pour le patient qui ne va pas spontanément en parler lors de sa consultation. C'est très souvent le neurologue qui aborde le problème. Ce trouble est très fréquent. Il faut d'abord établir ce que l'on appelle le bilan mictionnel : comment se passe une journée, une nuit, le patient a-t-il des réveils nocturnes, quelle est la fréquence de ces réveils... Tout patient ayant une gêne urinaire doit avoir au moins 1 fois / an une échographie vésico-rénale pour voir comment fonctionne sa vessie. S'il existe des troubles urinaires, des traitements par comprimés peuvent être prescrits. Et s'ils ne fonctionnent pas, il ne faut pas hésiter à consulter des urologues, spécialisés dans le fonctionnement de l'appareil urinaire (neuro-urologues).
4. la **gêne à la marche**. Elle se travaille avec de l'entraînement à l'effort, de la rééducation, un maintien de l'exercice physique. Pour diminuer la raideur, un traitement par Fampyra® peut être prescrit. Il existe des malades « répondeurs » et des malades « non-répondeurs ». De nombreux malades confirment que leur périmètre ou leur vitesse de marche a augmenté, avec ce traitement qui expose peu de risques.

**A-t-on espoir de voir arriver**, dans les prochaines années, des molécules avec moins d'effets secondaires ?

Pour les traitements anti-inflammatoires, des molécules devraient arriver, comme l'Ocrelizumab ou la Cladribine. Les mots « effets secondaires » sont employés au sens très large. Cela signifie « réaction désagréable lié à un médicament ». Mais toute molé-

cule à des effets secondaires, même le placebo, qui n'est pourtant pas une molécule active.

En recherche, les **questions qui se posent** sont les suivantes : avec ce traitement, quels sont les effets secondaires, avec quelle fréquence, quelle sévérité ?...

Puis la balance entre le risque encouru/efficacité attendue est établie. L'Interféron a des effets secondaires fréquents désagréables mais peu sévères comme le syndrome pseudo-grippal qui se traite avec le paracétamol. On sait aussi que cet effet secondaire peut disparaître.

Si les **traitements sont « plus efficaces » l'action sera plus importante** sur le système immunitaire avec des risques rares mais potentiellement plus sévères. On connaît ces risques, on apprend à les maîtriser et on met en place des mesures de surveillance. Il est à noter que lorsque de nouveaux médicaments arrivent sur le marché, c'est que la balance bénéfice/risque est en leur faveur et que les effets secondaires ont été détaillés lors des études.

**Comment savoir si les gênes ressenties sont dues à** des poussées ou à une progression de la maladie ? Faut-il faire des IRM cérébrales et médullaires régulières pour le vérifier ?

Dans les formes rémittentes il est parfois très difficile de savoir si on est sur des symptômes dus à une poussée, sur une progression ou des fluctuations de la maladie. La poussée, correspond à un nouveau symptôme qui dure au moins 24h et de façon continue.

A l'inverse, il peut y avoir des « fluctuations » : fatigue, grippe, fièvre... puis 3-4 jours plus tard, les symptômes disparaissent ou diminuent fortement.

**Il est parfois difficile de savoir si c'est une progression de la SEP.**

**La SEP a t-elle changé de forme** avec le temps ?

Le temps permet d'avoir une réponse. Par exemple, est-ce que, 6-12 mois plus tard, l'autonomie du malade a changé par rapport aux 6-12 mois précédents ? La progression est théoriquement définie par une majoration de la gêne de la marche sur une période d'une année. L'IRM peut aider, avec mise en évidence de nouvelles lésions ou de lésions dites actives. Il est **conseillé de surveiller l'IRM cérébrale 1 fois/an**, sauf s'il existe des symptômes qui évoquent une poussée médullaire, où il est logique de réaliser une IRM médullaire.

Aujourd'hui, la surveillance annuelle d'un malade sous traitement avec une IRM médullaire systématique n'est pas validée car dans les études thérapeutiques, l'efficacité des traitements est validée en fonction du nombre de poussées et de l'IRM céré-



brale mais jamais avec l'IRM médullaire. Il y a très peu de données sur l'influence pronostique d'une modification de l'IRM médullaire.

**La fatigue est-elle due** aux traitements ou à la SEP ? Existe-t-il une différence sur la fatigue entre les traitements injectables et ceux par comprimés ? **Peut-on conserver un traitement** quand on a un désir de grossesse ?

La fatigue est très compliquée à évaluer en consultation. Elle peut être liée à la maladie mais aussi à certains traitements de fond car ces derniers, injectables une fois/semaine ou tous les 15 jours peuvent donner des symptômes pseudo-grippaux importants, pouvant empêcher les patients de dormir la nuit... C'est un élément de discussion pouvant conduire au changement de traitement.

Concernant le désir de grossesse, les choses ont changé en 20 ans. Tous les traitements injectables (interférons et Copaxone®), sont de « vieux » médicaments avec un poids moléculaire important. Il n'existe aucun risque pour le fœtus. Ils peuvent être conservés jusqu'à la conception. Et dans certains cas, on peut être amené à poursuivre leur prescription tout au long de la grossesse.

**Pour les traitements par voie orale** (le tériflunomide et le diméthylfumarate), c'est un peu différent. Ils sont plus récents et il existe moins de recul. Chez l'animal, le tériflunomide peut entraîner des malformations. Pour le moment, il est donc interdit de débuter une grossesse sous ce traitement. Une procédure d'arrêt de celui-ci et de son élimination rigoureuse est nécessaire avant d'autoriser une patiente à débuter une grossesse. Pour le diméthylfu-

marate, bien qu'il y ait moins de signes d'alerte lors d'études animales, il reste contre-indiqué en cas de grossesse, dans l'attente d'études complémentaires. Dans les années à venir, la contre-indication sera peut être levée dans certaines situations.

En conclusion pour le moment, le traitement de fond injectable reste celui qui est possible dans l'attente de la conception.

**Pour les traitements à venir**, quelles sont les caractéristiques par rapport à ceux sur le marché ?

Les traitements en cours de protocoles de recherche, sont comparés aux traitements déjà existants.

Les **anti-lingo sont des protéines** qui, chez l'animal, bloquent la démyélinisation, préservent des fibres nerveuses, atténuent les signes cliniques et favorisent la remyélinisation. Mais les premiers résultats de l'année dernière chez l'homme, n'étaient pas concluants. Il existe une voie d'exploration concernant les bithérapies qui consiste à ajouter un second traitement au premier si on a l'impression qu'il n'est pas assez efficace.

Les **anticorps monoclonaux** anti-CD20 (ocrelizumab, rituximab...) sont en cours de protocoles d'évaluation. Les résultats seront obtenus dans 18 mois. Ce sont des médicaments d'immunosuppression sélective qui devraient donc agir sur les lymphocytes. Pour les **traitements sur la remyélinisation**, c'est encore à plus long terme : 5-8 ans, comme pour la protection neuronale, dont on parle depuis très longtemps en neurologie. Il y a peu d'efficacité pratique pour l'instant.

**S'agissant des traitements en phases 2 et 3**, les résultats seront obtenus dans 3 ans et le temps d'avoir les autorisations réglementaires, cela amène à 4 ans si les résultats sont positifs. Il faut être prudent avec les nouveaux traitements et toujours tenir compte du rapport : efficacité / sécurité.

Pour la « sécurité » sur le natalizumab, hormis une situation particulière relative à la présence du virus JC, les malades inclus dans les études pivots, arrivent à 10 ans de traitements. Ce virus JC est acquis de manière asymptomatique, 1 personne adulte sur 2 a été en contact avec lui. Tant qu'elle n'est pas immunosupprimée, il n'existe aucun signe. **Dans le contexte d'immunosuppression**, il peut y avoir des résurgences de ce virus, avec un risque connu de LEMP (leuco-encéphalopathie multifocale progressive). Mais, le risque peut être modélisé : si la personne n'a jamais été en contact avec ce virus JC ou si elle a un index sérique très faible, le risque de développer une LEMP est de 1/10 000,



qui est un risque acceptable. Si la personne a été en contact avec le virus JC, le risque peut aller de 2 à 3% à 2 ans. La présence d'un index élevé, n'est pas une contre-indication absolue à donner le natalizumab, en revanche c'est une restriction sur le délai : soit on arrête le natalizumab au bout de 18 mois, soit on prend la décision de ne pas le donner et de proposer une autre thérapeutique. C'est au cas par cas. Le natalizumab est un excellent traitement pour les formes rémittentes, c'est aussi un très bon traitement pour la qualité de vie, mais il peut entraîner un effet de rebond lors de l'arrêt du traitement, c'est-à-dire une réactivation de la maladie. C'est le paradoxe de ce traitement. C'est pourquoi la décision se prend au cas par cas, à la fois avec le malade mais aussi en décision collégiale avec les collègues. On entre ici dans la médecine personnalisée : en fonction de tel ou/et tel marqueur, le neurologue pourra donner ou non un traitement à son patient.

**J'ai un projet de grossesse.** *Sous traitement de 1<sup>ère</sup> ligne avec une activité inflammatoire et en échec thérapeutique, on me propose le natalizumab. Quels sont les risques ?*

Avant, le natalizumab était contre-indiqué dans le cas d'une grossesse et devait être stoppé 3 mois avant l'arrêt de la contraception. Cependant, arrêter le natalizumab dans l'attente d'une grossesse expose au risque de poussée, d'autant que les patientes sous natalizumab ont souvent une SEP plus active, moins bien contrôlée sous traitement injectable.

Aujourd'hui, à la suite d'études réalisées sur le suivi de grossesses sous natalizumab, on sait que ce médicament peut être continué lors de la conception et jusqu'au 6<sup>ème</sup> mois de grossesse, sans risque majeur pour l'enfant à naître.

Actuellement, la décision est prise après concertation au sein des CRC lors de réunions pluridisciplinaires en fonction de la patiente, de son histoire, des traitements reçus, du désir de grossesse... pour adapter au maximum le traitement. Pour des situations bien particulières, la patiente est maintenue sous natalizumab dans l'attente de la conception et parfois durant les premiers mois de la grossesse.

**Aubagio®, Tecfidéra® et cancer.** *Qu'en est-il vraiment aujourd'hui ?*

Sur le groupe des immunomodulateurs injectables, au bout de 22 ans de suivi, le risque de cancer n'existe pas. Ce sont des médicaments sûrs.

Pour les traitements par voie orale de 1<sup>ère</sup> ligne comme l'Aubagio® et le Tecfidéra®, il n'existe pas assez de recul. Mais, il existe des « cousins » de ces médicaments, comme celui donné dans la polyarthrite rhumatoïde et dont la molécule active est le leflunomide, alors que celle de l'Aubagio®, le tériflunomide, n'est pas associée à un risque de cancer. Pour le Tecfidéra®, la

molécule est le diméthylfumarate. En dermatologie, son dérivé, le mono-méthylfumarate semble, à priori, avoir une bonne sécurité.

Mais c'est **le temps et le nombre de personnes malades dans le monde exposé à ces traitements qui donneront la réponse**. Quel que soit le domaine de la médecine ou le traitement, la vraie vie du médicament ne correspond pas aux études pivots, mais à son utilisation dans une population non sélectionnée avec laquelle seront déterminés les effets secondaires inattendus.

En conclusion, le choix d'un traitement de première ligne, est basé principalement sur une discussion entre le neurologue et son patient, avec la balance bénéfice/risque.

**Les bénéfices obtenus** *suite à un traitement injectable perdurent-ils si on l'arrête ? Que se passe-t-il si on le reprend plus tard, repart-on de zéro ?*

D'après les études, il faut attendre 2 ans pour obtenir une réduction du risque de poussée de 30%. Si le patient continue à se traiter, cette efficacité perdure dans le temps.

Quand on arrête un interféron ou l'acétate de glatiramer, il n'existe pas d'effet rebond, à l'inverse du natalizumab ou du fingolimod, car le mécanisme d'action est très différent. Les traitements injectables restent partiellement efficaces dans les semaines qui suivent leur arrêt. Puis le bénéfice s'estompe et la SEP « reprend ses droits ».

**La sclérose en plaques est une maladie dont on ne guérit pas, elle est toujours présente. On peut diminuer ou stabiliser son évolution durant les années de traitement.** Et c'est une maladie immunitaire, pas uniquement neurologique. Lorsqu'une personne la développe, c'est que son patrimoine immunitaire l'expose à une pathologie inflammatoire démyélinisante. C'est l'expressivité de la SEP qui va varier : peu ou beaucoup de poussées, forme progressive...

Autre aspect, lorsqu'une personne débute un traitement de fond, ce n'est pas à vie, mais pour le plus longtemps possible. Tant que le traitement est actif, tant que le malade le supporte, il doit être continué. Le facteur limitant reste les injections, les poussées... Et donc, une discussion s'installe entre le neurologue et son patient. Mais la « philosophie » du traitement de fond est de le garder le plus longtemps possible

**Quels sont les arguments** *pour dire que 2 molécules cousines ont des risques similaires ?*

L'Aubagio® et l'Arava® (utilisée dans la polyarthrite rhumatoïde), sont deux molécules extrêmement proches sur le plan biochimique. Leurs mécanismes d'action, et donc leurs effets secondaires, sont très proches. D'ailleurs ces maladies ont de nombreux

points communs : la SEP est une maladie immunitaire qui a pour cible le système nerveux central, la polyarthrite rhumatoïde est une maladie immunitaire qui a pour cible les articulations.

## Quand se pose la question du changement de traitement ?

Quels sont les indices pour dire qu'un traitement est inefficace ?

Le critère principal pour l'efficacité d'un traitement repose sur l'**absence de poussées** et la stabilité de l'**IRM cérébrale**. Cela étant, il existe des facteurs individuels entrant en ligne de compte comme une baisse significative du taux annuel de poussées. La question pour un neurologue est de savoir s'il est possible d'accepter une poussée par an ou tous les deux ans ou aucune poussée. **L'IRM aide forcément le neurologue dans la décision**. Si elle se modifie, qu'est-ce que cela signifie ? Soit on considère que c'est un argument pour se dire que le traitement actuel n'est pas assez puissant et donc, se pose la question de le changer. Soit au contraire, si l'IRM ne s'est pas modifiée, peut-être n'est-il pas utile de changer de traitement.

Enfin, viennent les **facteurs pronostics** du malade : l'âge, le sexe, c'est le domaine de la médecine personnalisée, qui devrait se développer.

Une autre donnée est à prendre en considération : le temps de la maladie. La fréquence des poussées est importante dans les 5 premières années de la maladie. Le neurologue va donc être plus strict quant à la maîtrise de la SEP avec les patients diagnostiqués depuis moins de 5 ans, en tenant compte des facteurs importants en début de SEP, comme l'IRM et l'importance de sa charge lésionnelle.

Il n'y a pas d'algorithme permettant au neurologue de prendre sa décision sur le changement de traitement car chaque personne malade est unique. Les **décisions** sont prises au « **cas par cas** ». Ce n'est pas possible de faire autrement : le patient, son histoire personnelle, l'histoire de sa maladie, sont à prendre en compte lors de la prise de décision. On parle donc de « **médecine personnalisée** ».

Certains **facteurs pronostics** sont bien connus au niveau du groupe de patients (nombre de poussées les 5 premières années, présence de lésions médullaires, l'âge...).

Le neurologue va s'appuyer sur ces données de la littérature scientifique, et sur la discussion avec le patient. En effet, **chaque histoire est différente** : on va tolérer pour certains patients quelques lésions supplémentaires alors que pour d'autres, dont l'inquiétude est plus présente, on ne tolèrera aucune lésion supplémentaire.

C'est aussi pour cela que les **décisions** thérapeutiques sont **complexes** et peuvent nécessiter **du**

**temps**, l'avis et l'expérience d'autres neurologues lors de réunions d'équipe.



# CONGRÈS DES PATIENTS 2019 : SAMEDI 16 MARS



[WWW.ARSEP.ORG](http://WWW.ARSEP.ORG)

