

# Premières recommandations européennes de la sclérose en plaques

Aude Lecrubier

AUTEURS ET DÉCLARATIONS

6 novembre 2017

Paris, France — L'European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis (ECTRIMS) et l'European Academy of Neurology (EAN) ont co-signé les premières recommandations européennes sur la prise en charge pharmacologique de la sclérose en plaques (SEP) <sup>[1]</sup>.

Lors du congrès [ECTRIMS/ACTRIMS 2017](#), **le Dr Xavier Montalban** (directeur du centre de la sclérose en plaques de Catalogne, Espagne), a présenté, en avant-première, **les 20 principales recommandations des experts européens**. L'intégralité du texte sera publiée ultérieurement dans le *Multiple Sclerosis Journal* et l'*European Journal of Neurology*.

**Les recommandations abordent les thèmes suivants:**

- le traitement de la SEP ou du syndrome cliniquement isolé de l'adulte,
- le suivi des traitements,
- l'arrêt et le changement pour un autre traitement,
- et la prise en charge de situations particulières comme la grossesse.



Pr Patrick Vermersch Le Pr Patrick Vermersch (chef du service de neurologie à la clinique de neurologie du CHRU de Lille) a commenté les nouvelles recommandations pour *Medscape édition française*.

## **1. Prescription dans des centres de référence**

**Recommandation 1** : Les médicaments de la SEP devraient être prescrits uniquement dans des centres spécialisés disposant d'une infrastructure adéquate capable de fournir un suivi adapté aux patients, une évaluation complète, de détecter les effets secondaires et de les prendre en charge correctement. (Consensus d'experts).

**Commentaire du Pr Vermersch** : « Cette recommandation a fait un tollé auprès des neurologues libéraux. En pratique, elle ne paraît pas très réaliste. L'une des raisons pour lesquelles les experts attachent de l'importance à ce que les patients soient suivis dans les centres spécialisés est qu'ils souhaitent constituer des bases de données solides pour mieux connaître la maladie et ses traitements.

Cette recommandation a fait un tollé auprès des neurologues libéraux Pr Vermersch ;-)

## 2. Syndrome clinique isolé

**Recommandation 2 :** Proposer de l'**interféron** ou **l'acétate de glatiramère (Copaxone)** aux patients avec **un syndrome clinique isolé** (1 seule poussée et non les 2 requises pour établir le diagnostic de SEP) **et des anomalies évocatrices à l'IRM sans attendre le diagnostic de SEP. (Recommandation forte)**

*Commentaire du Pr Vermersch :* « Il s'agit d'une nouveauté importante. Alors que le traitement du syndrome clinique isolé n'est pas encore remboursé par les autorités de santé, le groupe de travail recommande d'utiliser deux types de médicaments pour tenter d'empêcher l'évolution vers une SEP. Les experts ont considéré ces deux classes, dans un premier temps, parce qu'il s'agit de celles pour lesquelles nous avons accumulé le plus de données d'efficacité et de sécurité sur le long terme chez ces patients. »

Proposer de l'interféron ou l'acétate de glatiramère (Copaxone) aux patients avec un syndrome clinique isolé.

## 3. Traitement précoce

**Recommandation 3 :** Proposer un traitement précoce aux patients avec une SEP-récurrente-rémittente, définie par des rechutes cliniques et/ou une activité IRM (lésions actives : lésions réhaussées par le produit de contraste ; nouvelles lésions ou expansion des lésions hyperintenses en T2 évaluées au moins annuellement). (Recommandation forte).

*Commentaire du Pr Vermersch :* « L'objectif ici est de répéter auprès de tous les médecins, à l'échelle européenne, qu'il faut traiter tôt lorsque les critères de SEP sont là. »

## 4. Le choix du traitement

**Recommandation 4 :** Chez les patients atteints d'une SEP-RR, parmi le vaste panel de médicaments disponibles (de modérément efficaces à très efficaces), le choix dépendra des caractéristiques et des comorbidités des patients, de la sévérité de la maladie, du profil de tolérance du produit et de l'accessibilité du médicament. (Consensus d'experts).

**Recommandation 5 :** envisager un traitement par interféron chez les patients atteints d'une SEP progressive secondaire après discussion avec le patient, en prenant compte des doutes sur son efficacité ainsi que son profil de sécurité. (Recommandation faible).

**Recommandation 6 :** envisager un traitement par mitoxantrone chez les patients atteints de SEP progressive secondaire, en prenant en compte son efficacité et en particulier son profil de sécurité. (Recommandation faible).

**Recommandation 7 :** envisager un traitement par ocrélizumab chez les patients atteints de SEP progressive primaire (Recommandation dépendante de l'AMM européenne actuellement à l'étude).

Commentaire du Pr Vermersch : « A mon sens, il n'y a pas de changement pour la SEP progressive primaire parce que l'on manque encore de données. »

**Recommandation 8** : Toujours consulter le résumé des caractéristiques du produit pour le dosage, les avertissements, les précautions d'emploi, les contre-indications et le suivi des effets secondaires et des éventuelles toxicités. (Consensus d'experts).

## **5. Le suivi des patients**

**Recommandation 9** : Associer l'IRM à l'évaluation clinique pour le suivi des patients traités (recommandation faible).

Commentaire du Pr Vermersch : « Il a été admis que le suivi des patients était clinique et IRM (de bonne qualité). Lorsqu'il y a une activité IRM persistante, même si le patient est stable cliniquement, cela doit inciter le neurologue à changer de traitement car il s'agit d'un critère hautement prédictif d'aggravation. On ne doit plus attendre qu'un malade s'aggrave cliniquement. Cette recommandation va dans le sens de certaines AMM de médicaments qui ont déjà été modifiées en ce sens. »

**Recommandation 10** : Pour évaluer la réponse au traitement, réaliser une IRM cérébrale standardisée de référence dans les 6 mois qui suivent l'instauration du traitement et comparer les résultats à une IRM ultérieure, typiquement réalisée 12 mois après le début du traitement. Ajuster le *timing* des IRM au mécanisme d'action et à la rapidité d'action du médicament et à l'activité de la maladie, évaluée cliniquement et par des examens IRM. (Consensus d'experts).

**Recommandation 11** : Lors de l'évaluation de la réponse au traitement, la mesure de nouvelles lésions ou de l'expansion des lésions hyperintenses en T2 est la méthode IRM préférée, complétée par la mesure des lésions réhaussées par gadolinium. L'évaluation de ces paramètres nécessite des IRM standardisées de haute qualité et une interprétation par des lecteurs hautement qualifiés et experts de la SEP. (Consensus d'experts).

**Recommandation 12** : Lors de l'évaluation de la sécurité des traitements, réaliser une IRM annuelle chez les patients à faible risque de leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP), et plus fréquemment (3 à 6 mois) chez les patients à risque élevé de LEMP (virus JC+, traitement par natalizumab plus de 18 mois) et chez les patients à risque élevé de LEMP qui changent de traitement au moment où le traitement est arrêté et l'autre instauré. (Consensus d'experts).

On ne doit plus attendre qu'un malade s'aggrave cliniquement Pr Vermersch

## **6. Changement de traitement, arrêt de traitement**

**Recommandation 13** : proposer un traitement plus efficace aux patients traités par interféron ou acétate de glatiramère qui ont des signes d'activité de la maladie (cliniques et/ou IRM). (Recommandation forte).

**Recommandation 14** : Lors de la prise de décision d'un changement de traitement en concertation avec le patient, considérer les caractéristiques et les comorbidités du patient, le profil de sécurité du médicament et la sévérité et l'activité de la maladie. (Consensus d'experts).

**Commentaire du Pr Vermersch** : « Il n'a pas été dit quel type de traitement il faut donner lorsque l'on passe d'un produit à un autre parce que sur le plan de la rigueur de l'analyse nous n'avons pas de bonnes études comparatives pour tous les médicaments de deuxième ligne ».

**Recommandation 15** : Lorsqu'un traitement hautement efficace est arrêté, pour manque d'efficacité ou mauvaise tolérance, il faut proposer un autre médicament très efficace. Lorsque le nouveau médicament est envisagé, il faut prendre en compte : l'activité de la maladie (clinique et IRM ; plus la maladie est active, plus il est urgent de débiter un nouveau traitement), la demi-vie et l'activité biologique du médicament arrêté, et la possibilité d'une reprise de l'activité de la maladie et même d'un effet rebond (en particulier avec le natalizumab). (Consensus d'experts).

**Recommandation 16** : Lors des prises de décisions thérapeutiques, prendre en compte la possibilité d'une reprise de l'activité de la maladie ou même d'un effet rebond lorsqu'un traitement est arrêté, en particulier avec le natalizumab. (Recommandation faible).

**Recommandation 17** : continuer le traitement si le patient est stable (cliniquement et sur IRM) et qu'il n'y a pas de problèmes de sécurité et de tolérance.

Nous n'avons pas de bonnes études comparatives pour tous les médicaments de deuxième ligne Pr Vermersch

## **7. La situation particulière de la grossesse**

**Recommandation 18** : Informer les femmes en âge de procréer que les médicaments de la SEP ne sont pas indiqués pendant la grossesse, excepté l'acétate de glatiramère. (Consensus d'experts).

**Recommandation 19** : Si une femme a un projet de grossesse et qu'il existe un risque élevé de réactivation de la maladie, l'interféron et l'acétate de glatiramère peuvent être proposés. Dans des cas très spécifiques (actifs), continuer le traitement utilisé pendant la grossesse peut également être envisagé. (Recommandation faible).

**Recommandation 20** : Chez les femmes avec une maladie hautement active et persistante, il sera généralement recommandé de reporter la grossesse. Pour celles qui décident tout de même de devenir enceinte ou qui ont une grossesse imprévue, un traitement par natalizumab (Tysabri®) pendant la grossesse peut être envisagé après une discussion sur les risques potentiels. Autre alternative : dans le cas de maladies très actives et si la grossesse est planifiée, l'alemtuzumab (Lemtrada®) peut être

proposé si un intervalle de 4 mois est strictement observé entre la dernière perfusion et la conception. (Recommandation faible).

Commentaire du Pr Vermersch : « Il y a eu tellement d'enfants qui ont été conçus sous interféron ou acétate de glatiramère que la prise du médicament est désormais autorisée jusqu'à ce que la grossesse soit déclarée. Il s'agit d'une avancée notable. Ces recommandations suggèrent aussi que, selon le rapport bénéfice-risque, le traitement peut être continué. Il s'agit d'une discussion au cas par cas. Parfois, l'arrêt des traitements entraîne des effets rebonds qui repoussent trop le projet de grossesse. C'est le cas du natalizumab notamment. Du coup, dans la vraie vie, il est parfois continué jusqu'à la 28<sup>ème</sup> semaine de grossesse. Il est ensuite arrêté parce qu'il a été associé à quelques risques hématologiques à la naissance ».

**En conclusion, le Pr Vermersch a souligné que le consensus d'expert** pouvait sembler « frileux » parce qu'il était difficile de s'accorder sur des critères très strictes mais qu'il avait le mérite de proposer une harmonisation des pratiques au niveau européen. Il a ajouté que ces recommandations aideraient les experts à discuter de certains points avec les autorités de santé.

**En parallèle, des recommandations européennes, l'American Academy of Neurology (AAN) devait également présenter ses recommandations lors du spn prochain congrès.** Leur publication a, toutefois, été repoussée à une date non précisée.

## 8. Rappel de la classification des SEP

### Classification de Lublin & Reingold

National Multiple Sclerosis Society (USA) Advisory Committee on Clinical Trials of New Agents in Multiple Sclerosis. Defining the clinical course of multiple sclerosis: results of an international survey. *Neurology* 1996; 46: 907-911

SEP récurrente-rémittente	RR	Caractérisée par des attaques aiguës clairement définies suivies de récupération complète ; ou de séquelles avec déficit résiduel. Les périodes séparant les poussées ne montrent pas de progression de la maladie.
SEP progressive d'emblée	PP	Caractérisée par la progression du handicap depuis le début de la maladie, sans plateau ni rémission ; ou avec des plateaux occasionnels et des améliorations temporaires mineures.
SEP secondairement progressive	SP	Commence par un cours initial récurrent-rémittent, suivi d'une progression à un taux variable qui peut aussi inclure des poussées occasionnelles et des rémissions mineures.
SEP progressive-récurrente	PR	Progression depuis le début de la maladie, mais avec des poussées aiguës clairement définies avec ou sans récupération complète.

Le Pr Vermersch a des liens d'intérêt avec Biogen, Sanofi-Genzyme, Bayer, Novartis, Teva, Merck-Serono, Roche, Servier, Medday and Almirall.

Les experts du groupe de travail des recommandations ont de multiples liens d'intérêt avec l'industrie.