

Surveillance des biothérapies dans la sclérose en plaques : la pratique d'une équipe

Biotherapies in multiple sclerosis: practice of team

X. Ayrygnac*, C. Carra-Dallière*, P. Labauge*

La prise en charge de la sclérose en plaques (SEP) a énormément évolué depuis les premières prescriptions d'immunomodulateurs en 1995. Avec l'augmentation rapide du nombre des traitements disponibles et la meilleure identification de facteurs pronostiques chez les malades traités (1, 2), l'exigence en termes de stabilisation clinique mais aussi radiologique de la maladie a fortement augmenté, aboutissant au concept de *No Evidence of Disease Activity* (NEDA 3). Ainsi, à l'opposé des attitudes conservatrices anciennes, la présence d'une activité clinique (poussée et/ou progression) et/ou radiologique (nouvelle lésion T2 ou lésion prenant le gadolinium) nous incite à envisager des escalades thérapeutiques successives, avec des traitements dits de première ligne ou de deuxième ligne, voire d'autres alternatives thérapeutiques. La compréhension des mécanismes immunitaires de la maladie nous permet d'utiliser des traitements prescrits dans d'autres disciplines, notamment hématologiques et rhumatologiques. Ainsi, notre approche évolue, intégrant de nouvelles spécialités thérapeutiques que les neurologues s'approprient progressivement.

L'objectif de cet article est de mieux cerner les risques et de définir les modalités de prescription et de surveillance des biothérapies que nous sommes amenés à utiliser fréquemment dans la SEP, notamment chez des patients jeunes.

Traitements de première ligne (tableau I)

Immunomodulateurs : interférons β et acétate de glatiramère

Il n'est pas connu d'effets indésirables majeurs secondaires dus aux interférons β (IFN β). Malgré une très large prescription depuis 1995, et effectivement très peu de complications induites, il est néanmoins décrit depuis 3 ans des syndromes hémolytiques urémiques – avec au total 5 cas publiés –, ce qui a récemment motivé un message

Tableau I. Principales classes thérapeutiques.

Nom et indication	Mode d'action principal	Principaux effets indésirables graves	Surveillance
Interférons β SCI, SEP-RR	Complexe	↗ enzymes hépatiques, SHU	NFS, bilan hépatique, fonction rénale périodiquement
Acétate de glatiramère SCI, SEP-RR	Complexe	Rares hépatites	NFS, bilan hépatique, fonction rénale périodiquement
Mitoxantrone SEP agressive	Immunosuppresseur	Insuffisance cardiaque, risque oncologique	Échographie cardiaque annuelle et NFS régulière
Natalizumab SEP-RR très active	Anticorps monoclonal (intégrine $\alpha 4$)	LEMP	IRM tous les 3 à 6 mois selon le risque
Fingolimod SEP-RR très active	Anti-S1P	Infections, œdème maculaire, bradycardie	Bilan hépatique et NFS réguliers Consultation ophtalmologique à M3 Consultation dermatologique annuelle
Térfunomide SEP-RR	Antipirimidine (DHODH)	↗ enzymes hépatiques, risque allergique	NFS, bilan hépatique mensuel au début, puis régulier
Diméthylfumarate SEP-RR	Immunomodulateur et antioxydant	Flush, troubles digestifs, lymphopénie et risque de LEMP	NFS, enzymes hépatiques tous les 3 mois
Alemtuzumab Hors AMM	Anticorps monoclonal (anti-CD52)	Maladies auto-immunes, infections	Tous les mois : NFS, bilan rénal avec bandelette urinaire Tous les 3 mois : TSH
Rituximab Hors AMM	Anticorps monoclonal (anti-CD20)	Infections	NFS, CRP tous les 3 mois
Cyclophosphamide Hors AMM	Immunosuppresseur	Cystite hémorragique, risque oncologique	

LEMP : leucoencéphalopathie multifocale progressive ; SCI : syndrome clinique isolé ; SEP-RR : SEP récurrente-rémittente ; SHU : syndrome hémolytique et urémique.

d'alerte de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) (3). Ces complications peuvent survenir en début de traitement ; elles se manifestent par une insuffisance rénale, parfois terminale, un syndrome néphrotique, une hématurie, associés parfois à un syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible. Alors qu'il n'est pas demandé de surveillance biologique après l'instauration de ces traitements, il est conseillé de réaliser un bilan biologique périodique (NFS, enzymes hépatiques, fonction rénale) et de prévenir

* Département de neurologie, hôpital Gui-de-Chauliac, CHU de Montpellier.

Mots-clés

Biothérapies
Sclérose en plaques
Risques

Points forts⁺

- » Sécurité des traitements injectables de première ligne.
- » Amélioration de la qualité de vie par les traitements par voie orale de première ligne.
- » Nécessité d'une stratification des indications des traitements de deuxième ligne en raison des risques.

Highlights

- » *Safety of first line immunomodulatory treatments.*
- » *Oral treatments are more practical than classical immunomodulatory treatments.*
- » *Stratification of second line treatment decision is required, because of induced risks.*

Keywords

Biotherapies
Multiple sclerosis
Risks

le patient qu'en cas d'apparition d'œdèmes, il doit contacter son médecin traitant ou son neurologue. Des dysthyroïdies ont été décrites sous interféron, mais elles ne nécessitent pas l'arrêt du traitement. Un syndrome dépressif préexistant peut être majoré, ce qui peut être considéré comme une contre-indication à l'administration d'un traitement par interféron.

L'acétate de glatiramère n'a pas entraîné de complications majeures. Quelques cas d'hépatite ont été décrits, réversibles à l'arrêt du traitement, probablement en rapport avec l'activation d'une hépatite auto-immune infraclinique.

Il n'est pas demandé de test de grossesse avant d'instaurer un traitement par IFN β ou acétate de glatiramère (pas d'effet tératogène démontré), si bien que le traitement peut souvent être poursuivi pendant la grossesse. En effet, chez les patientes avec un taux de poussées élevé avant le traitement, il y a lieu de mettre en rapport le risque d'une poussée et celui d'un avortement spontané (décrit avec l'acétate de glatiramère).

Le suivi biologique proposé est le suivant : NFS, ionogramme, TGO, TGP, TSH, ASAT, ALAT 1 fois tous les 6 mois pendant 1 an, puis 1 fois par an.

Tériflunomide

Le tériflunomide est administré à posologie unique en France (14 mg/j). Les risques sont représentés par des réactions allergiques, avec une observation récente de nécrose bulleuse d'évolution défavorable (4), des neuropathies périphériques, et des poussées hypertensives, qui peuvent survenir de manière décalée dans le temps. Il peut également être observé une alopecie, se stabilisant au sixième mois. La complication majeure est représentée par des hépatites, qui peuvent être sévères. De ce fait, une surveillance biologique est conseillée, comprenant un bilan biologique et hépatique avant la mise sous traitement, puis 2 fois par mois pendant 3 mois, et enfin tous les 3 mois. À la différence du léflunomide, il n'est pas rapporté à ce jour de leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP) sous tériflunomide. La grossesse reste toujours une contre-indication absolue au traitement. Un contrôle des bêta-hCG

avant la mise sous traitement et une contraception orale sont de ce fait nécessaires. En cas de désir d'enfant ou de survenue imprévue d'une grossesse, une procédure de dégradation rapide par absorption de charbon ou de cholestyramine pendant 11 jours, avec dosage du tériflunomide à J12 et J29, est nécessaire. Il est estimé qu'au troisième jour de traitement par chélateur, le taux plasmatique résiduel de tériflunomide est non tératogène (encadré 1).

Bilan préthérapeutique

- NFS, ASAT, ALAT, bêta-hCG, pression artérielle

Surveillance

- Pression artérielle
- ASAT, ALAT tous les 15 jours pendant 6 mois, puis tous les 2 mois
- NFS si point d'appel

Encadré 1. Protocole de surveillance du tériflunomide.

Diméthylfumarate

Il s'agit d'un médicament dérivé des esters de fumarate prescrit dans le psoriasis. Son efficacité dans la SEP a été démontré par hasard. Le taux d'arrêts pour effets indésirables est estimé à 20 % en moyenne, en raison principalement de troubles digestifs et d'allergies cutanées. Ces dernières sont à différencier des réactions érythémateuses (flush) prédominant au visage et au cou, pouvant durer de 20 minutes à 1 heure, et non généralisées. Elles sont dues au mécanisme d'action du diméthylfumarate et sont améliorées par la prise d'aspirine et l'administration du médicament au cours des repas. La posologie initiale est de 120 mg matin et soir, l'augmentation pouvant être réalisée au bout d'une semaine à 240 mg matin et soir. En pratique, cette posologie peut être augmentée plus progressivement afin d'améliorer la tolérance. L'un des effets indésirables les plus importants est la lymphopénie. Il est estimé qu'une lymphopénie persistante inférieure à 500 lymphocytes par mm³ (grade 3) lors de 2 contrôles nécessite l'arrêt du traitement. La normalisation des lymphocytes peut nécessiter

une année d'arrêt du traitement. Des LEMP ont été décrites, en rapport le plus souvent avec une lymphopénie chronique inférieure à 500 lymphocytes/mm³. Il a cependant été rapporté des LEMP chez des patients normolymphocytaires (5). Il faut noter que la mesure du taux des lymphocytes n'inclut pas le typage des sous-populations lymphocytaires, notamment T8, qui sont abaissées avec le diméthylfumarate. Comme avec le tériflunomide, la prescription de diméthylfumarate est incompatible avec le déroulement d'une grossesse (*encadré 2*).

120 mg matin et soir pendant 28 jours

- Puis 240 mg matin et soir
- Prise au moment des repas

Principaux effets indésirables

- Flush
- Troubles digestifs

Bilan préthérapeutique

- NFS, ASAT, ALAT, fonction rénale, bêta-hCG

Surveillance

- NFS, ASAT, ALAT tous les 3 mois
- Arrêt si lymphopénie < 500 lymphocytes/mm³

Encadré 2. Fiche posologique du diméthylfumarate.

Traitements de deuxième ligne

Fingolimod

Le fingolimod, traitement par voie orale, est disponible à la dose de 0,5 mg/j. Les études pivots dans la SEP ont démontré une efficacité à des doses de 0,5 mg/j et de 1,25 mg/j. Son mécanisme repose, entre autres, sur une séquestration des lymphocytes au niveau splénique. Le taux mesuré de lymphocytes circulants n'est donc pas le reflet du taux absolu de lymphocytes. Malgré une lymphopénie importante, le risque d'infections est modéré. Les recommandations d'utilisation du fingolimod ont été récemment modifiées, avec la possibilité, chez les patients sous traitement de première ligne, de le prescrire en cas d'activité clinique ou IRM, toute liberté étant laissée au neurologue d'apprécier cette activité et d'en décider la modification thérapeutique. Les risques éventuels sont constitués par des atteintes hépatiques, parfois sévères, une lymphopénie fréquente, une résurgence d'infections virales, notamment herpétiques ou zona. Le fingolimod peut entraîner

une bradycardie transitoire lors de la première prise, voire des blocs auriculo-ventriculaires. La fréquence des œdèmes maculaires est estimée à 0,5 %, ceux-ci survenant surtout au cours du premier trimestre de la prescription ; le risque est majoré chez le sujet diabétique et en cas d'antécédent d'uvéite. Depuis 18 mois, 5 cas de LEMP ont été décrits, avec une fréquence estimée de 1/30 000, sans qu'il y ait de facteurs prédictifs connus de survenue de LEMP. De ce fait, il n'est pas recommandé de réaliser une sérologie du JC virus et son index avant la prescription du fingolimod. Il est contre-indiqué en cas de grossesse. Parmi les éléments récents, on retient :

- la possibilité d'infections à cryptocoques, avec notamment des méningites (6), cette nouvelle complication étant toutefois rare (9 cas au total) ;
 - la nécessité d'une consultation annuelle de dermatologie du fait de cas de carcinome basocellulaire.
- Avant d'instaurer le traitement, la vérification de la sérologie varicelle-zona est obligatoire. En cas de négativité, une vaccination contre la varicelle est obligatoire, avec une première injection suivie d'une deuxième 1 mois après, et la possibilité d'instaurer le fingolimod 1 mois après la deuxième injection. Toute corticothérapie est contre-indiquée pendant la période vaccinale et durant le mois qui suit la dernière injection vaccinale (*encadré 3*).

0,5 mg 1 fois par jour

Première prise hospitalière (surveillance cardiovasculaire pendant 6 heures)

Bilan préthérapeutique

- NFS, ASAT, ALAT, bilirubine, bêta-hCG, sérologie VZV, IDR
- Consultation ophtalmologique si diabète ou antécédent ophtalmologique
- Consultation cardiologique si blocs auriculoventriculaires, cardiopathie
- Examen cutané

Éviter vaccins vivants atténués

Surveillance

- Bilan hépatique + NFS à M1, M3, M6, puis régulier
- Consultation ophtalmologique à 3 mois (œdème maculaire)
- Consultation dermatologique annuelle

Arrêt du traitement si

- Lymphopénie < 0,2*10⁹/l
- Infection grave
- Œdème maculaire
- Élévation des transaminases > 5 N
- Grossesse

Encadré 3. Fiche posologique du fingolimod.

Natalizumab

Traitement particulièrement efficace dans la SEP, le mécanisme du natalizumab repose sur le blocage du passage des lymphocytes au niveau de la barrière hémato-encéphalique, en inhibant l'intégrine $\alpha 4$, protéine membranaire permettant le passage des lymphocytes T. Il entraîne peu de complications, en dehors de réactions allergiques. Les éventuels effets indésirables – réactions allergiques, voire absence d'efficacité du traitement – doivent faire rechercher des anticorps antinatalizumab, qui, s'ils sont présents à 2 reprises à 6 semaines d'intervalle, confirment la nécessité d'arrêter le traitement. En raison de son

mécanisme d'action, le risque majeur du natalizumab est représenté par la survenue de LEMP, le risque étant plus élevé au bout de 18 mois. La réalisation d'une sérologie du JC virus avec estimation de son index est recommandée avant toute prescription de natalizumab. Sous traitement, le risque de LEMP dépendra essentiellement de 3 facteurs : la durée du traitement, la valeur de l'index du JC virus et un antécédent de traitement immunosuppresseur (*tableau II*) [7]. De plus, l'index est susceptible de fluctuer, et le taux de séroconversion est de 2 % par an chez les patients initialement négatifs. En cas de fluctuation de l'index, il semblerait que la valeur la plus élevée doive être retenue (*encadré 4*).

Tableau II. Mise à jour de l'estimation du risque de LEMP chez les patients traités par natalizumab (études STRATIFY-2, TOP, TYGRIS, STRATA et données post-commercialisation).

Durée d'exposition au natalizumab	Estimation du risque de LEMP pour 1 000 patients				
	Patients sans traitement antérieur par immunosuppresseurs				Patients ayant eu un traitement antérieur par IS
	Absence de valeur d'index	Index $\leq 0,9$	Index $> 0,9$ $\leq 1,5$	Index $> 1,5$	
1-12 mois	0,1	0,1	0,1	0,2	0,3
13-24 mois	0,6	0,1	0,3	0,9	0,4
25-36 mois	2	0,2	0,8	3	4
37-48 mois	4	0,4	2	7	8
49-60 mois	5	0,5	2	8	8
61-72 mois	6	0,6	3	10	6

Avant 18 mois

- JC virus et index tous les 6 mois
- JC virus négatif : IRM tous les ans selon le protocole OFSEP (avec gadolinium)
- JC virus positif, quel que soit l'index : IRM OFSEP tous les 6 mois, avec diffusion (IRM avec gadolinium une fois par an)

Après 18 mois

- JC virus négatif : IRM tous les ans selon le protocole OFSEP (avec gadolinium)
- JC virus positif : IRM tous les 3 mois, IRM tous les ans selon le protocole OFSEP (avec gadolinium)
- IRM classique OFSEP (gadolinium) 6 mois après l'arrêt du natalizumab
- Il est conseillé de réaliser une IRM cérébrale 6 mois après l'arrêt du natalizumab pour surveiller la reprise d'activité ou la survenue d'une LEMP

Encadré 4. Surveillance d'un patient traité par natalizumab (recommandations de l'Observatoire français de la sclérose en plaques [OFSEP]).

Il est recommandé d'arrêter le natalizumab en cas de grossesse. Néanmoins, le risque tératogène est probablement modéré et, au cas par cas, le natalizumab peut être maintenu durant la grossesse, soit uniquement durant les 2 premiers trimestres, soit durant toute la grossesse. Il est conseillé de reprendre le natalizumab juste après l'accouchement, ce qui implique d'éviter l'allaitement.

Rituximab

Le rituximab n'a pas d'autorisation de mise sur le marché dans la SEP, mais certains arguments plaident en faveur de son efficacité dans les formes rémittentes, notamment en relai du natalizumab (8). Il est très lymphopéniant, avec une prédisposition sur les lymphocytes B. La posologie classique est de 1 g à la première perfusion, puis à J15, renouvelée au sixième mois (encadré 5).

Contre-indications

- Insuffisance cardiaque/maladie cardiovasculaire sévère non contrôlée
- Infections sévères, chroniques et/ou récidivantes
- Immunodépression sévère
- Pas de vaccin vivant atténué pendant et dans les mois qui suivent le traitement

Précautions d'emploi

- IgG en dessous de la normale
- Lymphopénie T/B
- Hépatite, VIH
- Neutropénie < 1 500/mm³
- Antécédent de cancer solide

Bilan préthérapeutique (initial)

- ECG
- Radiographie du thorax
- NFS, ionogramme, urée, créatinine, bilan hépatique, CRP
- Électrophorèse des protéines sériques, typage lymphocytaire, dosage pondéral des Ig
- Sérologies VIH, hépatites B et C
- Bêta-hCG si femme en âge de procréer

Avant chaque cure

Évaluation biologique : NFS, CRP tous les 3 mois
Évaluation clinique : vérifier l'absence d'infection évolutive, de signes d'insuffisance cardiaque décompensée, d'hypertension artérielle mal équilibrée

Encadré 5. Recommandations pour la prescription de rituximab.

Alemtuzumab

Anticorps monoclonal particulièrement efficace, l'alemtuzumab est prescrit sous la forme d'une cure de 12 mg/j pendant 5 jours, puis d'une cure de réinduction de 3 jours 1 an plus tard. Les réactions liées à la perfusion sont quasi systématiques. Les complications principales sont infectieuses (dont des infections à *Listeria monocytogenes* immédiatement après la cure), mais également dysimmunitaires (dysthyroïdie, le plus souvent asymptomatique : 40 à 50 % des cas, purpura thrombopénique : 1 % des cas) [9], la sévérité étant nettement diminuée par l'autoéducation du malade, et très rares atteintes rénales (encadré 6).

- IDR ou quantiféron
- NFS, ionogramme, créatinine, CRP, TGO, TGP, ASAT, ALAT, anticorps anti-TPO, VIH, hépatites B et C, varicelle-zona, bêta-hCG
- Il est accompagné d'un traitement par aciclovir pendant 1 mois après chaque cycle
- Surveillance : 4 ans après la dernière perfusion

Biologie

- 1 fois par mois : NFS, créatininémie, urémie, TGO, TGP, ASAT, ALAT, bandelette urinaire, hématurie, leucocyturie, protéinurie
- 1 fois par trimestre : TSH

Encadré 6. Bilan préthérapeutique de l'alemtuzumab.

Autres traitements immunosuppresseurs

La mitoxantrone, dérivée de l'adriamycine, est prescrite le plus souvent à la dose de 12 mg/m² par mois, pendant 6 mois. La dose consensuelle à ne pas dépasser est de 120 mg/m². La toxicité cardiaque (immédiate ou retardée) et hématologique est estimée à 1 % ; elle peut être décalée dans le temps et survenir jusqu'à 5 ans après le traitement. Il est recommandé de réaliser une NFS plaquettes et une échocardiographie cardiaque, 1 fois par an pendant 5 ans. Il est à noter que le risque hématologique est diminué de 50 % en cas de dose cumulée de 60 mg (10, 11). Le cyclophosphamide, qui garde son indication dans les formes évolutives, même s'il ne dispose pas de l'AMM, expose à un risque de cystite hémorragique et de cancer vésical. Il est conseillé de ne pas prescrire plus de 22 g de cyclophosphamide aux patients.

Références bibliographiques

1. Bermel RA, You X, Foulds P et al. Predictors of long-term outcome in multiple sclerosis patients treated with interferon β . *Ann Neurol* 2013;73(1):95-103.
2. Jokubaitis VG, Spelman T, Kalincik T et al. Predictors of long-term disability accrual in relapse-onset multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2016;80(1):89-100.
3. Larochelle C, Metz I, Lécuyer MA et al. Immunological and pathological characterization of fatal rebound MS activity following natalizumab withdrawal. *Mult Scler* 2016 (Epub ahead of print).
4. Gerschenfeld G, Servy A, Valeyrie-Allanore L et al. Fatal toxic epidermal necrolysis in a patient on teriflunomide treatment for relapsing multiple sclerosis. *Mult Scler* 2015;21(11):1476-7.
5. Lehmann-Horn K, Penkert H, Grein P et al. PML during dimethyl fumarate treatment of multiple sclerosis: how does lymphopenia matter? *Neurology* 2016;87(4):440-1.
6. Forrestel AK, Modi BG, Longworth S et al. Primary cutaneous cryptococcus in a patient with multiple sclerosis treated with fingolimod. *JAMA Neurol* 2016;73(3):355-6.
7. McGuigan C, Craner M, Guadagno J et al. Stratification and monitoring of natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy risk: recommendations from an expert group. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2016;87(2):117-25.
8. Alping P, Frisell T, Novakova L et al. Rituximab versus fingolimod after natalizumab in multiple sclerosis patients. *Ann Neurol* 2016;79(6):950-8.
9. Tuohy O, Costelloe L, Hill-Cawthorne G et al. Alemtuzumab treatment of multiple sclerosis: long-term safety and efficacy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2015;86(2):208-15.
10. Buttmann M, Seuffert L, Mäder U et al. Malignancies after mitoxantrone for multiple sclerosis: a retrospective cohort study. *Neurology* 2016;86(23):2203-7.
11. Ellis R, Brown S, Boggild M et al. Therapy-related acute leukaemia with mitoxantrone: four years on, what is the risk and can it be limited? *Mult Scler* 2015;21(5):642-5.

P. Labauge déclare ne pas avoir de liens d'intérêts.

X. Ayrignac déclare avoir des liens d'intérêts avec Biogen, Merck, Sanofi-Genzyme, Bayer et Roche.
C. Carra-Dallière déclare avoir des liens d'intérêts avec Novartis, Genzyme, Merck, Teva, Biogen et Roche.