

TRAITEMENT MEDICAMENTEUX DE LA SCLEROSE EN PLAQUES

La sclérose en plaques (SEP) se subdivise en différents types, en fonction de l'évolution clinique.

- Sclérose en plaques avec alternance de poussées et de rémissions, ou dites « SEP rémittentes » (*Relapsing-Remitting MS*): SEP évoluant par poussées, entrecoupées de périodes de rémission totale ou partielle. On parle également d'un « *Clinically Isolated Syndrome* » qui est défini comme un premier épisode symptomatique compatible avec une première poussée de SEP.
- SEP primaire progressive (*Primary-Progressive MS*): SEP évoluant de manière progressive dès le début, sans poussées. Lorsque des poussées s'y ajoutent, on parle de « *Aggressive Relapsing MS* ».
- SEP secondaire progressive (*Secondary-Progressive MS*): SEP évoluant de manière progressive, après une phase initiale de « SEP avec alternance de poussées et de rémissions ».

L'évolution de la SEP est variable et peu prévisible. Une évolution progressive dès le début de la maladie est un des facteurs pronostiques défavorables les plus importants de la progression de la maladie. Les autres facteurs de pronostic péjoratifs sont: le sexe masculin, la présence d'une atteinte à prédominance motrice ou cérébelleuse, une récupération partielle après les poussées, la fréquence élevée des poussées au début de la maladie et un intervalle court entre les poussées.

Traitement des exacerbations

Une exacerbation ou poussée de SEP est définie comme une aggravation neurologique durant plus de 24 heures, en absence de facteurs intercurrents susceptibles d'altérer l'état neurologique (fièvre, infection urinaire...). Le traitement – en milieu hospitalier – consiste généralement en l'administration intraveineuse

d'un corticostéroïde (p. ex. méthylprednisolone 1 g p.j. pendant 3 à 5 jours). Les corticostéroïdes par voie orale ne sont que rarement utilisés.

Modification de l'évolution et de la progression de la maladie

La méthodologie des études concernant le traitement de la SEP fait l'objet de nombreuses discussions: il existe peu d'études randomisées ou effectuées « en aveugle » et peu d'études à long terme; beaucoup d'études connaissent un taux élevé d'abandons, et il s'agit souvent d'une population de patients ciblée (p. ex. les patients plus gravement atteints). Pour cette raison, les résultats des études ne sont souvent pas univoques.

SEP avec alternance de poussées et de rémissions

Les immunomodulateurs¹, instaurés dès le début de la SEP avec alternance de poussées et de rémissions ou plus tardivement au cours de son évolution, diminuent d'environ 30% le nombre d'exacerbations pendant 2 à 3 ans, ce qui correspond à la prévention d'environ une exacerbation par 2,5 ans. La gravité des exacerbations est également diminuée par un traitement actif par rapport au placebo. L'effet sur les limitations fonctionnelles est tout au plus marginal. Les résultats positifs doivent être mis en balance avec les inconvénients du traitement tels que les effets indésirables et le coût élevé. L'efficacité à long terme est moins claire. On ne dispose en effet que d'études d'observation de

1 Les immunomodulateurs suivants sont enregistrés pour le traitement de SEP avec alternance de poussées et de rémissions: interféron β 1a (Avonex®, Rebif®), interféron β 1b (Betaféron®), glatiramère (Copaxone®) et natalizumab (Tysabri®). La mitoxantrone (Mitoxantrone Ebewe®, Xantrosin®), un antibiotique antitumoral du groupe des anthracyclines, n'est pas enregistrée en Belgique pour l'emploi dans la SEP, mais est utilisée "off-label". [Situation au 01/03/09]

longue durée concernant l'usage des immunomodulateurs: celles-ci suggèrent une tendance favorable ainsi qu'une bonne tolérance à long terme. Dans la plupart des cas, le traitement sera débuté par un des médicaments de premier choix, l'interféron β ou le glatiramère; quelques études (PRISMS-4, EVIDENCE, INCOMIN) suggèrent un bénéfice clinique avec l'interféron β utilisé à une dose plus élevée ou à une fréquence d'injections plus élevée que ce qui est actuellement recommandé.

Il semble qu'il n'y ait pas de différence d'efficacité entre les différents interférons β [n.d.l.r.: ni entre les interférons et le glatiramère]. Si l'activité de la SEP avec alternance de poussées et de rémissions persiste malgré l'emploi d'interféron β ou de glatiramère, la mitoxantrone ou le natalizumab peuvent être des alternatives, mais l'expérience avec ces médicaments est plus limitée et leurs effets indésirables potentiels sont parfois très graves.

Des données indiquent que, chez les patients atteints de *Clinically Isolated Syndrome*, l'interféron β retarde l'apparition d'une deuxième manifestation, diminue le risque de développer une deuxième poussée et retarde la progression radiologique des lésions (études CHAMPS, BENEFIT). Sur base de ces études, Avonex® et Betaferon® sont enregistrés pour le traitement des patients qui, après un premier épisode de démyélinisation associé à une réaction inflammatoire aiguë, présentent un risque élevé de développer une SEP [situation au 01/03/09].

SEP primaire progressive

Pour aucun traitement, il n'existe de preuves d'efficacité dans la SEP primaire progressive.

SEP secondaire progressive

Les immunomodulateurs cités ci-dessus n'ont pas de place dans la SEP secondaire progressive, à l'exception de l'interféron β chez les patients

qui présentent encore des exacerbations (*Secondary-Progressive Relapsing MS*).

Prise en charge des symptômes chroniques

Les symptômes chroniques associés à la SEP consistent entre autres en de la faiblesse, de la fatigue, une spasticité, des tremblements, une ataxie, des spasmes paroxystiques, des troubles vésicaux et des troubles cognitifs. Il existe peu d'études sur les options pharmacothérapeutiques possibles et ces études sont de faible qualité. Le bénéfice clinique des médicaments mentionnés ci-dessous n'est pas toujours prouvé, et il s'agit souvent d'un emploi « off-label ».

- *Fatigue*. Des médicaments tels que l'amantadine, la 4-aminopyridine, la 3,4-diaminopyridine, la pémoline ou le modafinil sont utilisés, mais les preuves d'efficacité sont parfois faibles, et certains de ces médicaments peuvent provoquer des effets indésirables graves.

- *Spasticité*. Sur base des meilleures données disponibles, un traitement oral par le baclofène ou la tizanidine est généralement instauré. D'autres traitements tels que les benzodiazépines ou le dantrolène ou, en cas de spasticité réfractaire, la toxine botulique peuvent être utiles. Chez des patients bien sélectionnés, le baclofène par voie intrathécale peut être utilisé. Les preuves concernant l'efficacité du cannabis sont très faibles [voir Folia de décembre 2003].

- *Tremblements et ataxie*. Des médicaments tels que les β -bloquants, certains antiépileptiques (p. ex. la carbamazépine, la primidone), le clonazépam peuvent être utiles dans certains cas, mais leur emploi est limité en raison des effets indésirables.

- *La douleur* dans la SEP est souvent d'origine neuropathique [à propos de la douleur neuropathique, voir Folia d'avril 2006].

- *Symptômes paroxystiques, telle la névralgie de trijumeau*. En cas de névralgie du trijumeau, la carbamazépine est le premier choix. En cas

d'efficacité insuffisante ou lorsque d'autres symptômes de SEP s'aggravent pendant le traitement par la carbamazépine, on peut essayer un autre antiépileptique (p. ex. la gabapentine). – *L'incontinence urinaire d'urgence* représente l'un des troubles vésicaux possibles chez les patients atteints de SEP [voir Folia d'avril 2008 « Prise en charge de l'incontinence urinaire en première ligne »].

Quelques références

Anonyme. Multiple sclerosis

- I. Behandeling van exacerbaties en ziektebeloop. *Geneesmiddelenbulletin* 2008;42:51-8
- II. Behandeling van symptomen. *Geneesmiddelenbulletin* 2008;42:63-6

Anonyme. Traitement médicamenteux de la sclérose en plaques. (Idées-Forces tirées de La Revue Prescrire jusqu'au n°293 (mars 2008)] *La Revue Prescrire* 2008;28:288-93

Clerico M , Faggiano F, Palace J, Rice G, Tintorè M et Durelli L. Recombinant interféron beta or glatiramer acetate for delaying conversion of the first demyelinating event to multiple sclerosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008, Issue 2. Art. No. : CD005278. DOI:10.1002/14654858.CD005278.pub3.

Henze T, Rieckmann P et Toyka KV. Symptomatic treatment of multiple sclerosis. *Eur Neurol* 2006;56:78-105

Nicholas R et Chataway J. Multiple sclerosis. *BMJ Clin Evid* 2008;01:1202

Communiqué par le Centre Belge de Pharmacovigilance

NOUVELLE « FICHE JAUNE »

Vous trouverez en annexe à cette édition des Folia Pharmacotherapeutica, la **nouvelle version imprimée de la « fiche jaune »** du Centre Belge de Pharmacovigilance (CBPH) de l'Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé (AFMPS). Cette fiche jaune permet aux professionnels de la santé (médecins, pharmaciens, dentistes) de notifier de manière confidentielle, les suspicions d'effets indésirables de médicaments.

La *sous-notification* des effets indésirables est manifeste: on estime qu'en Europe, seulement 1 à 5% des effets indésirables sont notifiés à un centre national de pharmacovigilance. En Belgique aussi, la sous-notification est un problème. Les notifications d'effets indésirables reçues par le CBPH proviennent *principalement de l'industrie pharmaceutique,*

et dans une moindre mesure directement des professionnels de la santé, contrairement à ce qui est observé ailleurs en Europe. De plus, beaucoup de notifications d'effets indésirables reçues par le CBPH sont *incomplètes.*

Pourquoi une nouvelle version de la fiche jaune?

L'objectif de cette nouvelle fiche jaune est de faciliter la notification, et d'obtenir des informations plus complètes. Ainsi, il est instamment demandé au rapporteur de stipuler la **liste exhaustive des médicaments** pris par le patient au moment ou peu de temps avant l'apparition de l'effet indésirable (y compris les médicaments pris de façon chronique) et d'établir une **relation temporelle** entre l'apparition de l'effet indésirable et la prise du (des) médicament(s) suspecté(s). En outre, il est