

Version courte d'un commentaire structuré

Particularités de l'immunothérapie de la sclérose en plaques en Suisse: mise à jour

Cet article constitue une version courte des recommandations récemment révisées sur l'immunothérapie de la sclérose en plaques. Il présente les médicaments nouvellement autorisés, mais met aussi en lumière de nouveaux aspects de sécurité des médicaments déjà autorisés en 2019 qui avaient été publiés dans la version précédente de ce commentaire structuré, parue dans cette revue.

Dr méd. Christoph Friedli^{a,b}; Prof. Dr méd. Anke Salmen^a; PD Dr méd. Robert Hoepner^a; Dr méd. Lutz Achtnichts^c; PD Dr méd. Sandra Biggi^{d,e}; Prof. Dr méd. Tobias Derfuss^f; Dr méd. Claudio Gobbi^g; Dr méd. Nicole Kamber^a; Prof. Dr méd. Christian P. Kamm^{a,h}; Prof. Dr méd. Dr phil. Jens Kuhle^f; Prof. Dr méd. Patrice Lalive^{i,j,k}; Stefanie Müller^l, médecin diplômée; PD Dr méd. Athina Papadopoulou^l; Prof. Dr méd. Caroline Pot^m; Prof. Dr méd. Chiara Zecca^g; Prof. Dr méd. Andrew Chan^g; en collaboration avec le Conseil scientifique de la Société suisse de la sclérose en plaques et la Société suisse de neurologie (SSN)

^a Département für Neurologie, Inselspital, Universitätsspital Bern und Universität Bern, Bern; ^b Department of Neurology, Waikato Hospital, Hamilton, New Zealand; ^c Département für Neurologie, Kantonsspital Aarau, Aarau; ^d Institut für Sozial- und Präventivmedizin, Universität Bern, Bern; ^e Abteilung für pädiatrische Neurologie, Département für Kinderheilkunde, Kinderspital Luzern, Luzern; ^f Neurologische Klinik und Poliklinik und Forschungszentrum für klinische Neuroimmunologie und Neurowissenschaften, Departemente für Medizin, Biomedizin und Klinische Forschung, Universitätsspital Basel, Basel; ^g Neurologia, Neurocentro della Svizzera Italiana, Ospedale Regionale di Lugano, Ente Ospedaliero Cantonale (EOC), Lugano; ^h Neurozentrum, Luzerner Kantonsspital, Luzern; ⁱ Service de neurologie, Département des neurosciences cliniques, Hôpitaux universitaires de Genève (HUG) et Faculté de médecine, Université de Genève, Genève; ^j Service de médecine de laboratoire, Département diagnostique, HUG, Genève; ^k Département de pathologie et immunologie, Faculté de médecine, Université de Genève, Genève; ^l Département für Neurologie, Kantonsspital St. Gallen, St. Gallen; ^m Service de neurologie, Département des neurosciences cliniques, Centre hospitalier universitaire vaudois, Lausanne

Résumé

La sclérose en plaques (SEP), en particulier la SEP récurrente (SEP-R), est devenue une maladie traitable au cours des dernières décennies, et les immunothérapies sont aujourd'hui en mesure d'influencer l'évolution à long terme de la maladie. En raison d'aspects réglementaires spécifiques (autorisations de Swissmedic en partie différentes de celles de l'Agence européenne des médicaments [EMA] et procédure d'évaluation indépendante pour la liste des spécialités [LS] de l'Office fédéral de la santé publique [OFSP]), nous avons déjà publié en 2019 une recommandation de consensus sur les particularités de l'immunothérapie de la SEP en Suisse. Nous présentons ici une version courte des recommandations révisées récemment publiées en anglais, avec des données sur les médicaments nouvellement autorisés et de nouveaux aspects de sécurité, y compris concernant le risque associé au COVID-19 et la vaccination contre le COVID-19. Une version plus détaillée de cet article en langue allemande est disponible sur le site internet du

Forum Médical Suisse dans l'annexe joint à l'article en ligne.

Introduction

Au cours des dernières années, le nombre de traitements modificateurs de la maladie disponibles pour la SEP a continué d'augmenter. Le choix individuel des médicaments, même dans des situations standard comme le traitement après une première manifestation clinique, devient donc de plus en plus complexe. En outre, les adaptations thérapeutiques basées sur des facteurs d'efficacité ou de sécurité sont plus difficiles à gérer, étant donné qu'un certain nombre de facteurs pharmacologiques (mécanismes d'action, pharmacocinétique, interactions/«wash-out») et individuels (par ex. âge/«immunosénescence», comorbidités, risque d'infection, grossesse) doivent être évalués en tenant compte du rapport bénéfice/risque pour chaque personne atteinte de SEP («person with MS» [PwMS]). Les évaluations disparates des profils bénéfice/risque se reflètent

dans les autorisations des médicaments, qui peuvent varier considérablement selon la zone d'autorisation. Ceci est particulièrement important pour la Suisse, car il existe parfois des différences considérables en matière d'autorisation par rapport aux pays voisins (zone d'autorisation EMA) (par ex. traitements de «première ligne» versus de «deuxième ligne»). De ce fait, un groupe d'auteurs et auteurs de la Société suisse de la sclérose en plaques et de la Société suisse de neurologie (SSN) a déjà publié un commentaire en 2019 [1, 2]. Nous

Les articles de la rubrique «Recommandations» ne reflètent pas forcément l'opinion de la rédaction. Les contenus relèvent de la responsabilité rédactionnelle de la société de discipline médicale ou du groupe de travail signataire; dans le cas du présent article, il s'agit de la Société suisse de neurologie (SSN).

Tableau 1: Facteurs associés à un pronostic négatif dans la sclérose en plaques (adapté d'après [11-18])

Cliniques	Démographiques	Biochimiques	Imagerie	Électrophysiologiques
Taux de poussées élevé	Âge avancé au moment de l'apparition de la maladie	BOC spécifiques au LCR	Nombre et volume des «trous noirs»*	Altérations pathologiques des PEM
Récupération incomplète après les poussées	Sexe masculin	Synthèse intrathécale d'IgM	Nombre, volume et localisation des lésions T2	
Augmentation de la valeur EDSS	Origine ethnique non-caucasienne		Lésions prenant le contraste	
Signes/symptômes efférents de la maladie			Nombre de lésions intracorticales en séquence DIR	
IMC élevé			Faible volume cérébral (VCT, SB, SG, spinal)	
Longue durée de la maladie			Lésions spinales lors du diagnostic initial	
Tabagisme			Altérations pathologiques à la TCO	
Pas d'immunothérapie				

Abréviations: BOC: bandes oligoclonales; DIR: Double Inversion Recovery; EDSS: Expanded Disability Status Scale; IgM: immunoglobuline M; IMC: indice de masse corporelle; LCR: liquide céphalo-rachidien; PEM: potentiel évoqué moteur; SB: substance blanche; SG: substance grise; TCO: tomographie par cohérence optique; VCT: volume cérébral total; * trous noirs: lésions hypointenses en T1 comme marqueurs de lésions axonales et de mort des neurones.

présentons ici une mise à jour des médicaments nouvellement autorisés ainsi que certains aspects de sécurité des médicaments déjà autorisés en 2019, et abordons le risque associé au COVID-19 et la vaccination contre le COVID-19.

Méthodologie

Cette version courte de notre commentaire structuré se base sur la version anglaise récemment publiée de notre article [3]. Une version plus détaillée de cet article en langue allemande est disponible sur le site internet du Forum Médical Suisse dans l'annexe joint à l'article en ligne; la méthodologie y est également présentée en détail. Du point de vue de la forme, cet article est un commentaire structuré.

Commentaire sur les différentes évolutions de la maladie et l'activité de la SEP

Sur le plan physiopathologique, la SEP est actuellement considérée comme un continuum avec des foyers inflammatoires aigus focaux, une inflammation chronique diffuse au sein du système nerveux central et des processus neurodégénératifs/neurorégénératifs [4, 5]. L'ampleur des différents processus peut varier tant au niveau interindividuel et intra-individuel qu'au fil du temps [4]. D'un point de vue physiopathologique, la dichotomie conceptuelle entre les évolutions récurrentes et les évolutions progressives est controversée, car les mécanismes sous-jacents peuvent se chevaucher. Cela peut déjà se refléter cliniquement dans les observations faites aux stades précoces de la maladie, par exemple la progression indépen-

dante des poussées («progression independent of relapse activity» [PIRA]) [6]. À ce jour, il n'existe toutefois pas de biomarqueurs clairs permettant d'évaluer objectivement et précisément l'aggravation progressive de la maladie, à l'exception de l'évaluation clinique au moyen de l'échelle «Expanded Disability Status Scale» (EDSS) ou d'autres mesures cliniques moins bien établies [7].

Les critères de classification actuels prennent en compte des aspects physiopathologiques en considérant les modificateurs de l'évolution sous-jacente de la maladie [8]. Pour chaque patiente et patient, deux facteurs doivent être déterminés: a) mise en évidence d'une activité focale de la maladie (par ex. poussée ou marqueurs à l'imagerie [lésions T2 ou FLAIR nouvelles/augmentant de taille et/ou lésions prenant le contraste à l'imagerie par résonance magnétique]) et b) mise en évidence d'une progression. L'évaluation de la progression nécessite des examens neurologiques au moins annuels.

Bien que l'autorisation de plusieurs médicaments soit basée sur le degré d'activité de la SEP, il n'existe actuellement aucune définition uniforme de l'intensité de l'activité de la maladie. Cela se reflète également dans les informations sur les médicaments respectives [8] et dans la LS [9]. Qui plus est, les exigences relatives à l'activité de la maladie dans l'information sur le médicament et dans la LS ne coïncident pas nécessairement avec les études d'homologation. Par conséquent, l'appréciation de la présence d'une évolution «haute-ment active» dépend de la situation individuelle et constitue une décision discrétionnaire relevant de l'évaluation de chaque cas par le médecin traitant [2]. Lors de l'évaluation indi-

viduelle, il convient de tenir compte non seulement de la dynamique clinique de la maladie, mais aussi des paramètres paracliniques pertinents pour le pronostic (tab. 1).

Des facteurs tels que l'impact de la maladie sur la profession, les loisirs, le projet familial, la situation de vie, etc. devraient également être pris en compte dans l'évaluation globale de l'activité et de la sévérité de l'évolution de la maladie. Cette opinion rejoint également les recommandations des lignes directrices européennes correspondantes («European Academy of Neurology / European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis» [EAN/ECTRIMS]), qui envisagent des traitements hautement efficaces à un stade précoce de la maladie, en fonction de facteurs cliniques, de facteurs d'imagerie et de facteurs spécifiques à la patiente ou au patient [10].

Commentaire sur le COVID-19 Répercussions des traitements modificateurs de la maladie sur le COVID-19

- Les PwMS traitées par anti-CD20 présentent un risque accru d'évolution sévère du COVID-19, ainsi qu'une mortalité accrue [19-21].
- La SEP en soi n'est pas un facteur de risque d'évolution sévère du COVID-19, mais une infection d'évolution sévère est possible en présence de facteurs de risque supplémentaires [22].

Répercussions des traitements de la SEP sur les vaccins contre le COVID-19

- Aucun effet indésirable spécifique des vaccins autorisés en Suisse n'a pour l'heure été observé chez les PwMS [23, 24].

Recommandations

- Certains médicaments (notamment les modulateurs des récepteurs de la sphingosine-1-phosphate [S1PRM] et les substances anti-CD20) peuvent conduire à une diminution de la réponse immunitaire humorale et parfois cellulaire [23, 25–28].
- Concernant les recommandations vaccinales actuelles, nous renvoyons au site internet de l'OFSP et de la Société suisse de la sclérose en plaques [29, 30].
- Nous recommandons que les PwMS sous «traitements fortement immunosuppresseurs» (cf. ci-dessus) observent des mesures de protection appropriées (y compris mesures d'hygiène, masques, règles de distanciation) et soulignons que les personnes qui sont en contact avec elles peuvent contribuer à les protéger en se faisant vacciner.

Recommandation générale pour la vaccination contre le zona

- Pour les PwMS suivant des traitements associés à un risque accru d'infection zostérienne, la vaccination par Shingrix® (qui, contrairement à Zostavax, n'est pas un vaccin vivant) est recommandée [31].

Commentaire sur les différents médicaments: autorisation depuis le dernier commentaire de 2019

Dans la section qui suit, nous décrivons les facteurs qui sont considérés comme particulièrement importants pour les thérapeutes en Suisse. Bien que certains aspects de sécurité soient mis en avant, nous ne fournissons pas de résumé complet et renvoyons aux informations sur les médicaments respectives [8, 9].

Diroximel fumarate (Vumerity®), autorisation CH 11/21

Indication selon l'information sur le médicament suisse [8]

«Vumerity® est indiqué dans le traitement des patients atteints de sclérose en plaques (SEP) de forme récurrente-rémittente, pour réduire la fréquence des poussées.»

Indication selon la LS [9]

Aucune limitation.

Indication selon l'information sur le médicament de l'EMA [32]

«Vumerity® est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints de sclérose en plaques de forme rémittente récurrente (voir rubrique 5.1). Vumerity® doit être instauré sous la surveillance d'un médecin expérimenté dans la prise en charge de la sclérose en plaques.»

Commentaire

Réflexions sur la sélection des patientes et patients: En Suisse et dans la zone EMA, le diroximel fumarate (DRF) est autorisé comme traitement oral pour la SEP récurrente-rémittente (SEP-RR). Le DRF a été développé dans le but d'améliorer la tolérance gastro-intestinale. Le DRF est rapidement métabolisé en monométhyl fumarate (MMF), qui est le métabolite primaire du diméthyl fumarate (DMF, Tecfidera); des effets similaires du DRF et du DMF sur la physiopathologie de la SEP sont donc supposés [33, 34]. La bioéquivalence de l'exposition systémique (80–125%) par rapport au DMF a été démontrée [33–35]. En résumé, sur la base du profil bénéfice/risque, le DRF peut être utilisé en Suisse comme médicament pour le traitement de première ligne sans critères d'activité spécifiques.

Réflexions sur des aspects de sécurité sélectionnés: Dans les études cliniques [33, 34], le profil de sécurité du DRF était comparable aux expériences acquises lors des études cliniques avec le DMF. Toutefois, les PwMS traitées par DRF ont présenté 46% d'effets indésirables gastro-intestinaux en moins et le traitement a été interrompu moins souvent en raison d'effets indésirables gastro-intestinaux (0,8 vs. 4,8%). Aucun cas de leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP) n'a été décrit à ce jour sous DRF; comme pour le DMF, il convient toutefois d'éviter une lymphopénie persistante. Des bouffées vasomotrices ont été observées chez 32,8% de la population étudiée, contre 40,6% sous DMF [33], mais n'ont que rarement conduit à l'interruption du traitement (<1%) [36]. Voir également les aspects de sécurité du DMF.

Ofatumumab (Kesimpta®), autorisation CH 04/21

Indication selon l'information sur le médicament suisse [8]

«Kesimpta® est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints de formes récurrentes actives de la sclérose en plaques (SEP).»

Indication selon la LS [9]

«Pour le traitement des patients adultes atteints de formes récurrentes actives de la sclérose en plaques (SEP).»

Indication selon l'information sur le médicament de l'EMA [32]

«Kesimpta® est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints de formes actives de sclérose en plaques récurrente (SEP-R) définies par des paramètres cliniques ou d'imagerie (voir rubrique 5.1).»

Commentaire

Réflexions sur la sélection des patientes et patients: En Suisse et dans la zone EMA, l'ofatumumab est autorisé pour les patientes et patients atteints de SEP-R avec des signes d'activité de la maladie. Alors que l'autorisation suisse ne fait pas mention de l'activité de la maladie, l'autorisation de l'EMA mentionne dans la rubrique 5.1 de l'information professionnelle des critères cliniques et d'imagerie par résonance magnétique (IRM) spécifiques et quantifiés, basés sur les critères d'inclusion des études d'homologation [37]. L'autorisation de Swissmedic donne ainsi aux médecins traitants une plus grande liberté dans la pose de l'indication. Au vu des résultats d'étude avec le tériflunomide comme comparateur actif, des facteurs pronostiques individuels et des considérations de sécurité, les auteures et auteurs estiment que l'utilisation de l'ofatumumab comme traitement de première et deuxième ligne est justifiée.

Réflexions sur des aspects de sécurité sélectionnés: L'ofatumumab est un anticorps anti-CD20 entièrement humain (IgG1). Par rapport à l'ocrelizumab et au rituximab, l'épitope diffère, ce qui entraîne une cytotoxicité dépendante du complément (CDC) [38] comparativement plus importante et, dans une moindre mesure, une cytotoxicité à médiation cellulaire dépendante des anticorps («antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity» [ADCC]). Il est supposé que cela pourrait permettre d'utiliser des doses plus faibles par rapport à d'autres traitements anti-CD20 [39].

Jusqu'à présent, aucun cas de LEMP n'a été signalé dans le cadre de la SEP. Toutefois, des cas de LEMP sont survenus chez des patientes et patients traités par ofatumumab pour la leucémie lymphoïde chronique (Azerra), certes à des doses administrées par voie intraveineuse et nettement plus élevées que celles recommandées pour le traitement de la SEP, mais avec une durée de traitement plus courte. De plus, lors du changement d'immunothérapie au profit de l'ofatumumab, le risque de LEMP «carry-over» doit être pris en compte. Il convient également d'être très vigilant s'agissant de la détection d'une LEMP pendant le traitement par ofatumumab. Étant donné que les anticorps anti-CD20 peuvent entraîner une réactivation de l'hépatite B, les PwMS souffrant d'une hépatite B active ne doivent pas être traités par ofatumumab. En outre, toutes les PwMS doivent se soumettre à un test de dépistage du virus de l'hépatite B (VHB) (AgHBs et anti-HBc) avant le début du traitement [40]. Dans certains cas, et en concertation avec une ou un hépatologue, un traitement par anti-CD20 peut être envisagé malgré une sérologie

de l'hépatite B positive [41], avec éventuellement un traitement antiviral prophylactique.

Nous recommandons une mise à jour de la vaccination ainsi qu'une évaluation de la formule sanguine différentielle, des sous-populations de lymphocytes et des taux d'immunoglobulines avant le début du traitement anti-CD20 et au moins tous les six mois pendant le traitement.

Ozanimod (Zeposia®), autorisation CH 10/2020

Indication selon l'information sur le médicament suisse [8]

«Zeposia® est indiqué pour le traitement des patients adultes atteints de sclérose en plaques rémittente récurrente (SEP).»

Indication selon la LS [9]

«Traitement de la sclérose en plaques (SEP) récurrente-rémittente. Première prescription par un spécialiste en neurologie FMH.»

Indication selon l'information sur le médicament de l'EMA [32]

«Zeposia® est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints d'une forme active de sclérose en plaques récurrente-rémittente (SEP-RR) telle que définie par des paramètres cliniques ou d'imagerie.»

Commentaire

Réflexions sur la sélection des patientes et patients: L'EMA exige des signes d'activité de la maladie (cliniques ou à l'IRM), alors que l'autorisation de Swissmedic ne mentionne pas ce critère. Au vu des données des études [42, 43] avec le comparateur actif interféron- β 1a par voie intramusculaire, des facteurs pronostiques individuels et des considérations de sécurité, les auteurs et auteures estiment que l'utilisation de l'ozanimod comme traitement de première et deuxième ligne est justifiée.

Réflexions sur des aspects de sécurité sélectionnés: L'ozanimod est un S1PRM sélectif du S1PR1 et du S1PR5 [44].

Un cas de LEMP a été décrit à ce jour parmi les PwMS traitées par ozanimod [45]. Après l'arrêt, la possibilité d'une aggravation clinique avec effet rebond, comme cela a été observé avec le fingolimod, doit être prise en compte, bien qu'une telle situation n'ait pas encore été rapportée après l'arrêt de l'ozanimod. Les premières données d'une petite cohorte montrent, après l'arrêt de l'ozanimod, des poussées jugées légères ou modérées chez 2,3% des PwMS [46]. On ignore si différentes propriétés pharmacodynamiques ou pharmacocinétiques (par ex.

métabolites avec une demi-vie relativement longue) influencent le risque de rebond.

Ponésimod (Ponvory®), autorisation CH 11/21

Indication selon l'information sur le médicament suisse [8]

«Ponvory® est indiqué pour le traitement de patients adultes présentant des formes récurrentes-rémittentes de sclérose en plaques (SEP-RR) avec une maladie active, définie par des caractéristiques cliniques ou d'imagerie.»

Indication selon la LS [9]

Limitation limitée jusqu'au 31.12.2024: «Traitement de la sclérose en plaques (SEP) récurrente-rémittente. Première prescription par un spécialiste en neurologie FMH.»

Indication selon l'information sur le médicament de l'EMA [32]

«Ponvory® est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints de formes actives de sclérose en plaques récurrente (SEP-R) définies par des paramètres cliniques ou d'imagerie.»

Commentaire

Réflexions sur la sélection des patientes et patients: En Suisse, le ponésimod n'est autorisé que pour les patientes et patients atteints de SEP-RR, alors que dans la zone EMA, il est autorisé pour les formes récurrentes. Tant en Suisse que dans la zone EMA, des signes de maladie active, définis par des caractéristiques cliniques ou d'imagerie, sont nécessaires. Dans une étude de phase III, le ponésimod a montré une efficacité sur la fatigue comme paramètre d'évaluation secondaire [47]. L'échelle de fatigue utilisée est toutefois nouvelle, de sorte que l'effet clinique doit encore être validé. Compte tenu des données obtenues avec le comparateur actif tétriflunomide, des facteurs pronostiques individuels et des considérations de sécurité, nous estimons que l'utilisation du ponésimod est justifiée aussi bien en traitement de première ligne que de deuxième ligne.

Réflexions sur des aspects de sécurité sélectionnés: Le ponésimod est un S1PRM ayant une spécificité élevée pour le S1PR1. Actuellement, on ignore toutefois encore si cela a des conséquences cliniques spécifiques. Jusqu'à présent, aucun cas de LEMP n'a été signalé dans les études de phase III avec le ponésimod pendant 108 semaines.

Après l'arrêt de ce traitement, la possibilité d'une activité accrue de la maladie (rebond)

doit être envisagée, comme pour les autres S1PRM et compte tenu de la courte demi-vie du ponésimod, bien qu'aucune donnée ne soit disponible sur ce phénomène avec le ponésimod.

Siponimod (Mayzent®), autorisation CH 01/2021

Indication selon l'information sur le médicament suisse [8]

«Mayzent® est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints de sclérose en plaques secondairement progressive (SEP-SP) active, avec activité inflammatoire détectée par des poussées ou à l'imagerie.»

Indication selon la LS [9]

«Mayzent® est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints de sclérose en plaques secondairement progressive active, caractérisée par la présence de poussées ou des signes d'activité inflammatoire à l'imagerie.»

Indication selon l'information sur le médicament de l'EMA [32]

«Mayzent® est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints de sclérose en plaques de forme secondairement progressive (SEP-SP) active telle que définie par des poussées ou des données d'imagerie caractéristiques d'une activité inflammatoire (voir rubrique 5.1).»

Commentaire

Réflexions sur la sélection des patientes et patients: Contrairement aux autres S1PRM, le siponimod est autorisé pour la SEP secondaire progressive (SEP-SP) – un phénotype pour lequel il existe peu d'alternatives thérapeutiques. Tant dans l'information sur le médicament [8] que dans la LS [9], l'indication d'un traitement par siponimod a été définie comme une SEP-SP avec activité inflammatoire de la maladie détectée par des observations cliniques ou par l'imagerie. Dans la zone EMA, le texte d'autorisation renvoie à la rubrique 5.1, qui fait référence à l'étude d'homologation [48]. Selon nous, un traitement par siponimod peut être envisagé au cas par cas en présence de facteurs pronostiques appropriés (par ex. patientes et patients jeunes avec progression rapide et récente de la maladie), conformément aux dernières recommandations ECTRIMS/EAN [10]. Cependant, il s'agit officiellement d'une indication off-label impliquant des aspects médico-légaux et des aspects liés à la prise en charge des coûts. Nous proposons une collaboration étroite avec un centre spécialisé.

Recommandations

Réflexions sur des aspects de sécurité sélectionnés: Le siponimod est un S1PRM sélectif du S1PR1 et du S1PR5 [48].

Avant d'initier un traitement par siponimod, il convient d'effectuer un génotypage du CYP2C9 du système de métabolisation hépatique du cytochrome P450, car selon le génotype, le traitement peut être contre-indiqué ou doit être administré à une dose réduite en raison d'une accumulation du médicament [8].

Dans l'étude EXPAND [48], le carcinome basocellulaire était la néoplasie la plus fréquente chez les PwMS sous siponimod, mais il n'y avait pas de différence statistiquement significative par rapport au groupe placebo. Un examen dermatologique avant le début du traitement et pendant le traitement est conseillé compte tenu de l'âge avancé de ce groupe de patientes et patients. Il n'existe pas de données sur une éventuelle activité rebond suite à l'arrêt du siponimod. Les patientes et patients traités par siponimod pourraient présenter un risque légèrement accru de convulsions [48], comme cela a déjà été observé lors d'un traitement par fingolimod dans une étude pédiatrique sur la SEP [49], ce qui pourrait indiquer un possible effet de classe des S1PRM.

Réflexions sur des aspects de sécurité sélectionnés pour les S1PRM nouvellement autorisés

Dans le tableau 2, nous mettons en avant certains aspects de sécurité et les différences entre les S1PRM nouvellement autorisés.

Médicaments déjà autorisés avant 2019

Nous abordons ici brièvement de nouveaux aspects concernant les médicaments autorisés avant 2019. Vous trouverez des informations plus détaillées dans la version complète de notre article sur le site internet du Forum Médical Suisse dans l'annexe joint à l'article en ligne.

Alemtuzumab (Lemtrada®)

- L'indication plus restrictive du médicament par rapport aux études d'homologation [51, 52] résulte de la survenue d'effets indésirables relativement rares mais potentiellement graves dans le cadre de la pharmacovigilance post-commercialisation [53], notamment un risque accru d'accidents vasculaires cérébraux (hémorragiques), de dissections de l'artère carotide et d'infarctus du myocarde en relation temporelle avec la dernière perfusion (<30 jours).
- D'après les auteurs et auteures, l'alemtuzumab devrait être utilisé comme médicament de réserve après une évaluation minutieuse, idéalement en collaboration avec un centre spécialisé.
- La pose de l'indication et la mise en œuvre du traitement par alemtuzumab doivent être effectuées dans un centre neurologique disposant d'une équipe multidisciplinaire pour le traitement des complications potentiellement fatales et d'une expertise suffisante dans le traitement de la SEP.

Cladribine (Mavenclad®)

- Avant l'initiation du traitement par cladribine, une attention particulière doit être portée aux éventuelles maladies hépatiques et aux lésions hépatiques antérieures d'origine médicamenteuse, et une surveillance régulière des enzymes hépatiques est recommandée.

Diméthyl fumarate (Tecfidera®)

- Des cas de LEMP chez des PwMS traitées par DMF avec une légère lymphopénie (inférieure à la limite inférieure de la normale, mais $\geq 0,8 \times 10^9/l$) ont été décrits [32].
- Le risque de LEMP chez les PwMS traitées par DMF est estimé à 0,02 pour 1000 patientes et patients à partir d'août 2020, avec une incidence de 1,02 pour 100 000 patients-années [54].
- Une lymphopénie persistante (<0,5 G/l pendant >6 mois) et un âge avancé (calculé à partir de >54 ans) ont été cités comme facteurs de risque [55].
- Dans une mise à jour de l'information sur le médicament suisse, des cas sévères de zona, y compris zona disséminé, zona ophtalmique, méningo-encéphalite zostérienne et méningomyélite, ont été mentionnés comme effets indésirables rares [8].
- Nous recommandons une grande vigilance clinique vis-à-vis de la LEMP, en particulier chez les PwMS âgées présentant une lymphopénie, ainsi que la consultation d'un centre spécialisé.

Tableau 2: Aspects de sécurité et différences entre les S1PRM nouvellement approuvés

Substance	Ozanimod [42, 43]	Ponésimod [47]	Siponimod [48]
Baisse moyenne et maximale du NAL [8, 50]	Env. 60% et jusqu'à 68%	Env. 60% et jusqu'à 70%	Env. 65% et jusqu'à 70%
Durée jusqu'à récupération du NAL [50]	1–3 mois	7 jours	7–10 jours
Vaccination contre le zona	Chez tous les patients et patientes séronégatifs pour le VVZ	Chez tous les patients et patientes séronégatifs pour le VVZ	Chez tous les patients et patientes séronégatifs pour le VVZ
Recherche d'œdèmes maculaires	Chez les patientes et patients ayant des facteurs de risque*	Chez tous les patients et patientes	Chez les patientes et patients ayant des facteurs de risque*
Surveillance ECG [8]**	Chez les patientes et patients souffrant de certaines maladies cardiaques	Chez les patientes et patients souffrant de certaines maladies cardiaques	Chez les patientes et patients souffrant de certaines maladies cardiaques
Titration de la dose	7 jours	14 jours	6 jours
Examens dermatologiques de contrôle***	Avant le début du traitement et à intervalles réguliers pendant le traitement	Avant le début du traitement et à intervalles réguliers pendant le traitement	Avant le début du traitement et à intervalles réguliers pendant le traitement
Mesure du VEMS	En cas de symptômes respiratoires	En cas de symptômes respiratoires	En cas de symptômes respiratoires

* Diabète sucré, uvéite ou maladie rétinienne

** Un ECG est nécessaire chez tous les patients et patientes avant le début du traitement.

*** Voir également la section «Réflexions sur des aspects de sécurité sélectionnés du siponimod».

Abréviations: ECG: électrocardiogramme; NAL: nombre absolu de lymphocytes; S1PRM: modulateur des récepteurs de la sphin-gosine-1-phosphate; VEMS: volume expiratoire maximal par seconde; VVZ: virus varicelle-zona.

- En juin 2022, Swissmedic a étendu l'indication de Tecfidera au traitement des PwMS pédiatriques âgées de 13 ans et plus.

Fingolimod (Gilenya®)

- L'EMA a publié des recommandations visant à minimiser les risques de lésions hépatiques d'origine médicamenteuse («drug-induced injury» [DILI]) [32], suite à la survenue de cas d'insuffisance hépatique aiguë après un traitement par fingolimod (FTY).
- Des paramètres hépatiques élevés sont observés chez 2-25% des PwMS, en particulier chez les PwMS âgées de sexe masculin [41].
- Il est recommandé de contrôler la fonction hépatique (y compris bilirubine) avant le début du traitement, après 1, 3, 6, 9 et 12 mois de traitement (puis à intervalles réguliers) et jusqu'à 2 mois après l'arrêt du traitement par FTY.
- Le risque global de LEMP sous traitement par FTY est estimé à environ 1,86/10 000 PwMS, tandis que l'incidence estimée de la LEMP associée au FTY est de 5,88/100 000 patients-années [56]. Le risque de LEMP sous FTY pourrait dépendre de la durée du traitement et de l'âge au début du traitement [45].
- Certains centres en Suisse effectuent une ponction lombaire afin d'exclure la présence d'ADN du virus John Cunningham (JCV) avant de passer du FTY à d'autres traitements hautement efficaces, bien qu'il n'y ait pas de consensus global sur cette pratique en Suisse [1, 2].
- Lors de l'arrêt du FTY, il faut tenir compte de la possibilité d'une aggravation importante de la maladie (effet rebond), en particulier en cas de début de la maladie à un jeune âge, de maladie initialement très active, de traitement antérieur par natalizumab et de survenue d'une lymphopénie <0,3 G/l au cours des trois premiers mois de traitement [57-59].

Natalizumab (Tysabri®) par voie intraveineuse et sous-cutanée

- L'incidence globale de la LEMP chez les PwMS traitées par natalizumab avec un intervalle d'administration standard («standard-interval dosing» [SID]) était de 3,86/1000 PwMS en février 2021, et il y avait 853 cas de LEMP confirmés à l'échelle mondiale (dont 850 chez des PwMS) [60].
- Dans l'information sur le médicament suisse [8], une forme «hautement active» n'est plus exigée pour les patientes et patients négatifs pour le JCV, mais seulement une forme «active», toutefois sans modification de l'indication dans la LS [9].

- Pour les PwMS négatives pour le JCV ayant une maladie hautement active, des tests d'anticorps devraient être effectués régulièrement (il n'y a pas de consensus entre les différents centres en Suisse concernant l'intervalle).
- Selon nous, la plus grande liberté dans la pose de l'indication en Suisse nécessite également une grande vigilance clinique chez les PwMS négatives pour le JCV, ainsi qu'une interaction étroite entre les neurologues des différents niveaux de soins.
- Il existe désormais aussi la possibilité d'une administration sous-cutanée [61, 62]. Il convient de noter que le traitement sous-cutané doit être surveillé par un médecin et ne doit pas être effectué à domicile (au moins pendant les six premières injections).
- Pour réduire le risque de LEMP, un intervalle d'administration prolongé («extended-interval dosing» [EID]) est discuté [63-66].
- La section «Mises en garde et précautions» de l'information sur le médicament suisse [8] a été adaptée: «Une administration à intervalle prolongé de Tysabri (environ toutes les 6 semaines [Q6W] en moyenne) chez les patients présentant des anticorps anti-JCV est associée à un risque de LEMP plus faible par rapport à une administration à l'intervalle autorisé.» L'EID est un traitement off-label en Suisse.

Ocrélizumab (Ocrevus®)

- En 2021, un rapport de cas a été publié portant sur un patient de 78 ans atteint de SEP primaire progressive avec lymphopénie, qui a suivi un traitement par ocrélizumab et est décédé d'une LEMP sans traitement préalable [70]. Ce cas souligne la nécessité d'une pose critique de l'indication, en particulier chez les PwMS âgées «immunosénescences», idéalement en collaboration avec des centres spécialisés [1, 2].

Térfunomide (Aubagio®)

- Le térfunomide a été autorisé pour le traitement des PwMS pédiatriques à partir de dix ans.
- Dans une étude de phase III [49], bien qu'aucune différence statistiquement significative n'ait été observée concernant le critère d'évaluation primaire des poussées cliniques confirmées, il y a eu une diminution des nouvelles lésions/lésions qui s'agrandissent ou qui prennent le contraste à l'IRM. Dans le groupe placebo, le passage prématuré à l'étude d'extension en ouvert (OLE) en raison d'une activité élevée à l'IRM a été plus fréquent que prévu, ce qui pourrait notamment expliquer l'absence de significativité statistique.

- Les effets indésirables étaient fréquents dans les deux groupes (groupe térfunomide 88%, groupe placebo 82%) et des effets indésirables graves ont été observés dans les deux groupes (11%). L'étude de phase III TERIKIDS est actuellement suivie par une étude observationnelle à long terme de 96 semaines.

Commentaire: traitements modificateurs de la maladie génériques et traitement off-label par rituximab

- Depuis 2021, il existe en Suisse des traitements modificateurs de la maladie génériques pour la SEP.
- Certains auteurs et auteures ne recommandent actuellement pas de faire passer les PwMS à un générique bioéquivalent si les patientes et patients sont stables et ne présentent pas d'effets indésirables avec la substance originale. Toutefois, il n'existe actuellement aucun consensus entre les centres. Un traitement initial avec le produit bioéquivalent peut néanmoins être envisagé en principe.
- Le rituximab est souvent utilisé comme traitement off-label, bien qu'il n'existe pas de grandes études à ce sujet [67, 68].
- Selon les auteures et auteurs, chez les PwMS dont l'évolution de la maladie est stable, compte tenu de l'existence d'alternatives autorisées, le traitement off-label par rituximab ne devrait être poursuivi avec un niveau de sécurité adéquat que si les patientes et patients ont reçu ce traitement pendant une longue période et s'il n'y a pas d'effets indésirables pertinents ni de problèmes de sécurité.
- Par ailleurs, le traitement par rituximab chez les PwMS doit être mis en œuvre en collaboration avec un centre spécialisé; il nécessite en outre un accord individuel de prise en charge des coûts.

Commentaire sur la grossesse et l'allaitement chez les PwMS

- De nombreuses immunothérapies modificateuses de la maladie sont contre-indiquées pendant la grossesse et l'allaitement, et certaines substances sont soumises à des limitations chez les PwMS de sexe masculin.
- Par conséquent, le projet familial devrait toujours être pris en compte lors du choix de l'immunothérapie.
- Dans des cas exceptionnels, la poursuite de l'immunothérapie pendant la grossesse peut être envisagée pour certaines subs-

Tableau 3: Paysage thérapeutique de la SEP en Suisse en 2022

		SEP-RR	SEP-R	SEP-SP	SEP-PP
Formes hautement actives*	Traitement de première ligne	Cladribine			
	Traitement de deuxième ligne [8] / troisième ligne [11]	Natalizumab Alemtuzumab			
Formes actives*	Traitement de première ligne	Natalizumab**	Interféron bêta 1b	Interféron bêta 1b****	
		Ocrélizumab	Ocrélizumab	Ocrélizumab	
		Ofatumumab	Ofatumumab	Rituximab***	
		Ponésimod		Siponimod	
		Rituximab***			
Désignation sans mention de l'activité	Traitement de première ligne	Interférons bêta			Ocrélizumab
		Diméthyl fumarate			
		Diroximel fumarate			
		Fingolimod			
		Glatiramère acétate			
		Ozanimod			

Ordre alphabétique, selon le texte d'autorisation [8, 9], cf. détails ci-dessus.

* Il n'existe pas de définition générale des termes «active» et «hautement active», cf. détails ci-dessus.

** Uniquement pour les patientes et patients négatifs pour le JCV.

*** Off-label.

**** Les données à long terme ne plaident pas en faveur de l'utilisation d'interférons en cas de SEP-SP active [69].

Abréviations: JCV: virus John Cunningham; SEP-PP: sclérose en plaques primaire progressive; SEP-R: sclérose en plaques récurrente; SEP-RR: sclérose en plaques récurrente-rémittente; SEP-SP: sclérose en plaques secondaire progressive.

tances, après évaluation du profil bénéfique/risque et moyennant une étroite collaboration interdisciplinaire. Une mise à jour sur les immunothérapies dans la SEP, avec un accent particulier sur le projet familial, la grossesse et l'allaitement, est actuellement en préparation (Graber, Pot, Chan).

Conclusion

Le traitement modificateur de la maladie de la SEP connaît un succès croissant grâce à un arsenal de possibilités thérapeutiques de plus en plus large, mais il devient également plus complexe en termes de pose différenciée de l'indication et de surveillance. Le tableau 3 fournit un aperçu du paysage thérapeutique de la SEP en Suisse en 2022.

Les auteurs et auteurs continueront à commenter régulièrement les développements nationaux. Nous encourageons cependant aussi une discussion approfondie sur une structure de soins optimale qui réponde à toutes les exigences des formes de traitement de plus en plus spécialisées et qui, dans l'idéal, intègre les neurologues de tous les niveaux de soins.

Correspondance

Prof. Dr méd. Andrew Chan
 Departement für Neurologie
 Inselspital
 Universitätsspital Bern und Universität Bern
 Freiburgerstrasse 20
 CH-3010 Bern
 Andrew.Chan[at]insel.ch

Remerciements

Nous remercions la Société suisse de la sclérose en plaques pour son aide en matière de traduction et de soutien administratif lors de la préparation de ce commentaire.

Funding Statement

Ce travail de recherche n'a pas reçu de financement externe.

Des subventions et/ou des honoraires de la Société suisse de la sclérose en plaques sans rapport avec ce travail ont été versés à: A. Salmen, R. Hoepner, S. Bigi, C. P. Kamm, J. Kuhle, A. Papadopoulou; des subventions de l'Union européenne ont été déclarées par: T. Derfuss, A. Chan; un soutien du Fonds national suisse a été obtenu par: T. Derfuss, J. Kuhle (numéro de projet: 320030_189140/1), A. Papadopoulou (numéro de projet: P300PB_174480) et A. Chan; un soutien de l'Université de Bâle a été accordé à J. Kuhle, A. Papadopoulou (également de l'hôpital universitaire de Bâle), de la Progressive MS Alliance à J. Kuhle, de la Baasch Medicus Foundation à A. Salmen et de la «Stiftung zur Förderung der gastroenterologischen und allgemeinen klinischen Forschung sowie der medizinischen Bildauswertung» à A. Papadopoulou.

Conflict of Interest Statement

C. Friedli a reçu des honoraires de conférencier et/ou des remboursements de frais de déplacement pour des activités liées à Biogen, Sanofi Genzyme, Novartis et Merck, ainsi qu'une subvention de recherche de Chiesi. A. Salmen a reçu des honoraires de conférencière et/ou des remboursements de frais de déplacement pour des activités liées à Bristol Myers Squibb, CSL Behring, Novartis et Roche. Elle est membre du comité de rédaction de *Frontiers in Neurology – Multiple Sclerosis and Neuroimmunology*. R. Hoepner a reçu des honoraires de conférencier/consultant de Merck, Novartis, Roche, Biogen, Alexion, Sanofi, Janssen, Bristol-Myers Squibb et Almirall. Au cours des 5 dernières années, il a reçu des subventions de recherche de Roche, Merck, Sanofi, Biogen, Chiesi et Bristol-Myers Squibb. Il est en outre co-éditeur du *Journal of Central Nervous System Disease*. L. Achtnichts ne déclare aucune activité ayant un lien avec ce travail. S. Bigi a reçu une subvention de recherche de Novartis, Sanofi Genzyme et Roche. T. Derfuss a reçu des honoraires pour son activité de conférencier ou son travail au sein du conseil d'administration d'Actelion (Janssen/J&J), Alexion, Biogen, Celgene (BMS), Genzyme, Merck KGaA (Darmstadt, Allemagne), Novartis et Roche, tous pour des fonds de recherche hospitaliers. Il a reçu une subvention de recherche d'Alexion, Biogen et Roche et de Swiss Life. Il est membre du comité de rédaction de *Plos One* et membre du comité directeur d'ECTRIMS. C. Gobbi: Son employeur, le Département de neurologie de l'Hôpital régional de Lugano (EOC), Lugano, Suisse, reçoit un soutien financier pour les activités de conférence, de formation et de recherche de CG ou des indemnités de déplacement d'Abbvie, Almirall, Biogen Idec, Celgene, Sanofi, Merck, Novartis, Teva Pharma et Roche.

N. Kamber a reçu des indemnités de déplacement et/ou des honoraires de conférencière et a participé à des comités consultatifs pour Alexion, Biogen, Merck, Sanofi Genzyme et Roche; elle a également reçu une subvention de recherche de Biogen. C. P. Kamm a reçu des honoraires de conférencier et une subvention de recherche de Biogen, Novartis, Almirall, Teva, Merck, Sanofi Genzyme, Roche, Eli Lilly, Janssen et Celgene. J. Kuhle a reçu des honoraires de conférencier, des subventions de recherche et des indemnités de déplacement et/ou a participé à des comités consultatifs de Bayer, Biogen, Bristol Myers Squibb, Celgene, Merck, Novartis, Octave Bioscience, Roche et Sanofi. P. Lalive a reçu des honoraires de conférencier et/ou des indemnités de déplacement de Biogen, Merck, Novartis et Roche, des honoraires de consultant de Biogen, Gen Neuro, Merck, Novartis et Roche, et une subvention de recherche de Biogen, Merck et Novartis. S. Müller a reçu des remboursements de frais de déplacement et/ou des honoraires de conférencière/consultante d'Almirall, Alexion, Bayer, Biogen, Bristol-Myers Squibb, Celgene, Genzyme, Merck-Serono, Teva, Novartis et Roche. A. Papadopoulou a reçu des honoraires de conférencière de Sanofi-Genzyme et des indemnités de déplacement de Bayer AG, Teva, Lilly et F. Hoffmann-La Roche. C. Pot a reçu des honoraires de conférencière/consultante de Merck, Novartis, Roche, Biogen et Sanofi. C. Zecca: Son employeur, le Département de neurologie de l'Hôpital régional de Lugano (EOC), Lugano, Suisse, reçoit un soutien financier pour les activités de conférence, de formation et de recherche de CZ

ou des indemnités de déplacement d'Abbvie, Almirall, Biogen Idec, Celgene, Sanofi, Merck, Novartis, Teva Pharma et Roche. A. Chan a reçu des honoraires pour son activité de conférencier ou son travail au sein du conseil consultatif d'Actelion (Janssen/J&J), Alexion, Almirall, Bayer, Biogen, Celgene (BMS), Genzyme, Merck KGaA (Darmstadt, Allemagne), Novartis, Roche et Teva, tous pour des fonds de recherche hospitaliers. Il a reçu une subvention de recherche de Biogen, Genzyme et UCB. Il est co-éditeur de l'European Journal of Neurology, membre du comité de rédaction de Clinical and Translational Neuroscience et rédacteur thématique pour le Journal of International Medical Research. Les conflits d'intérêts potentiels de tous les membres du groupe d'auteurs et auteurs ont été examinés par la Société suisse de la sclérose en plaques conformément à ses normes.

Author Contributions

Conceptualisation: A.C., A.S. et C.F.; méthodologie: A.C., A.S. et C.F.; logiciel: non applicable; validation: non applicable; analyse formelle: A.C. et C.F.; étude: A.C. et C.F.; ressources: A.C. et C.F.; curation des données: A.C. et C.F.; rédaction de l'ébauche originale: A.C. et C.F.; formulation, révision et édition: C.F., A.S., R.H., L.A., S.B., T.D., C.G., N.K., C.K., J.K., P.L., S.M., A.P., C.P., C.Z. et A.C.; visualisation: A.C. et C.F.; supervision: A.C.; gestion du projet: A.C. Tous les auteurs et auteurs ont lu la version publiée du manuscrit et l'approuvent.



Références

La liste complète des références et l'annexe en ligne sont disponibles sur: <https://smf.swisshealthweb.ch/fr/article/doi/fms.2024.1320596332>.