

Cancer et sclérose en plaques : recommandations 2023 de la Société française de la sclérose en plaques[☆]



Cancer and multiple sclerosis: 2023 recommendations of the Multiple Sclerosis Francophone Society

N. Collongues^{a,b,c,d}
F. Durand-Dubief^e
C. Lebrun Frenay^f
M. Cohen^f

sous l'égide de, la Société Francophone de la Sclérose en Plaques

^aDepartment of Neurology, University Hospital of Strasbourg, Strasbourg, France

^bCenter for Clinical Investigation, Inserm U1434, Strasbourg, France

^cBiopathology of myelin, neuroprotection and therapeutic strategy, Inserm U1119, Strasbourg, France

^dUniversity Department of Pharmacology, Addictology, Toxicology and Therapeutics, Strasbourg University, Strasbourg, France

^eService de sclérose en plaques, pathologies de la myéline et neuro-inflammation, hôpital neurologique Pierre-Wertheimer, groupement hospitalier Est, 59, boulevard Pinel, 69677 Bron cedex, France

^fDepartment of Neurology, CHU de Nice, hôpital Pasteur 2, UMR2CA-URRIS, université Côte d'Azur, 06002 Nice, France

Reçu le 15 septembre 2023 ; accepté le 18 septembre 2023

Disponible en ligne sur [ScienceDirect](https://www.sciencedirect.com) le

MOTS CLÉS

Sclérose en plaques
Cancer
Traitements de fond
Inhibiteurs de points de contrôle
Immunothérapie

KEYWORDS

Multiple sclerosis
Cancer
Disease-modifying therapies
Checkpoint inhibitors
Immunotherapy

RÉSUMÉ

La Société francophone de la sclérose en plaques propose des fiches pratiques synthétiques concernant ses recommandations relatives à la prise en charge des patients atteints du cancer et de la sclérose en plaques.

© 2023 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

SUMMARY

The Multiple Sclerosis Francophone Society drafted practical summary sheets concerning its recommendations relating to the management of patients with cancer and multiple sclerosis.

© 2023 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

[☆]Au nom du groupe français pour les recommandations sur la sclérose en plaques (France4MS) et de la Société francophone de la sclérose en plaques (SFSEP).

Auteur correspondant.

N. Collongues,
Département de neurologie, CHU Hautepierre, université de Strasbourg, 67200 Strasbourg, France.

Adresse e-mail :
nicolas.collongues@chru-strasbourg.fr

<https://doi.org/10.1016/j.praneu.2023.10.002>

© 2023 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.



INTRODUCTION

La sclérose en plaques (SEP) est une maladie démyélinisante et neurodégénérative chronique touchant le système nerveux central (SNC). L'âge de début de la maladie se situe généralement entre 20 et 40 ans, et aujourd'hui, en France, environ 45 % des personnes atteintes de SEP ont 50 ans ou plus [1]. Les études épidémiologiques montrent que l'âge du pic de prévalence est passé de 50 à 54 ans en 1984 à 55 à 59 ans en 2006 [2]. En outre, les comorbidités sont surreprésentées chez les personnes atteintes de SEP [3]. La prise en charge des personnes âgées de 50 ans ou plus est aujourd'hui une pratique courante dans la SEP.

En général, les traitements de fond (TdF) sont initiés dès l'apparition de la maladie et poursuivis tout au long de la vie. Leur arrêt, même après 55 ans, pourrait exposer le patient à une réactivation de la maladie [4]. Ces observations soulèvent des questions sur le risque de cancer chez les personnes atteintes de SEP – que ce risque soit inhérent à la maladie elle-même ou qu'il résulte de l'utilisation d'un TdF. Une autre question non résolue est l'impact des traitements anticancéreux sur l'évolution de la SEP et la gestion des TdF dans ce contexte. Les données extraites de la littérature sont rares car les patients cancéreux sont systématiquement exclus des essais randomisés sur les TdF et les études épidémiologiques sont insuffisamment documentées. Compte tenu du manque actuel de littérature de bon niveau de preuve concernant la prise en charge du cancer chez les personnes atteintes de SEP, la Société francophone de la sclérose en plaques (SFSEP) et son Groupe de recommandations sur la sclérose en plaques (France4MS) ont décidé de publier des recommandations actualisées sur le cancer et la SEP. Pour formuler leurs recommandations, ils ont pris en compte les informations issues de la littérature scientifique internationale, les recommandations existantes sur le cancer en population générale et le résumé officiel des caractéristiques des produits pour les TdF. Les recommandations qui en résultent visent à aider les cliniciens à prendre des décisions concernant la prise en charge des personnes atteintes de SEP et de cancer.

MÉTHODES

Processus de recommandations par consensus formalisé

La méthodologie employée dans ce travail a déjà été présentée lors de la publication des recommandations relatives aux vaccinations, aux infections et à la grossesse dans la SEP [5–7]. En résumé, nous avons généré des recommandations par consensus formalisé (RAND) [8] conformément aux lignes directrices émises par la Haute Autorité de santé (HAS) [9]. L'objectif principal de cette approche était d'établir un niveau standardisé d'accord entre les experts. Pour ce faire, les points de consensus ont été identifiés et sélectionnés par le biais d'évaluations itératives avec retour d'information. Ces points ont constitué la base des recommandations.

Le comité de pilotage de France4MS a défini cinq questions cliniques dans le cadre des recommandations suivantes :

- Q1. Quels tests de dépistage du cancer devraient être recommandés avant d'initier un TdF chez les patients atteints de SEP ?
- Q2. Quels examens de dépistage du cancer devraient être recommandés pour les patients atteints de SEP recevant un TdF ?
- Q3. Comment gérer les personnes ayant des antécédents de cancer ou une susceptibilité génétique au cancer ?
- Q4. Quelle approche adopter en cas de diagnostic de cancer chez une personne atteinte d'un cancer ?
- Q5. Quelle approche doit être adoptée après le traitement initial du cancer chez les personnes atteintes d'un cancer ?

Pour répondre à ces questions, il était nécessaire de clarifier davantage le contexte scientifique, ce qui a conduit à l'émergence de questions supplémentaires :

- La SEP augmente-t-elle le risque de cancer ?
- Les TdF pour la SEP augmentent-ils le risque de cancer ?
- Le cancer augmente-t-il le risque de développer un premier événement démyélinisant évocateur de la SEP ?
- Le cancer est-il associé à un risque accru de rechute ou de progression du handicap chez les personnes atteintes de SEP ?
- Les traitements anticancéreux augmentent-ils le risque de développer un premier événement démyélinisant évocateur de la SEP ?
- Les traitements anticancéreux sont-ils associés à un risque accru de rechute ou de progression du handicap chez les personnes atteintes de SEP ?

Source des données

Une recherche de publications en anglais et en français a été effectuée en utilisant la base de données Medline (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>), les principaux sites web référençant les publications sur les recommandations et les conférences de consensus de janvier 1975 à juin 2022. Tous les types d'articles ont été sélectionnés, y compris les cas cliniques. Une première recherche a été effectuée avec les mots-clés suivants : sclérose en plaques, cancer, immunothérapie, chimiothérapie, hormonothérapie, inhibiteurs de points de contrôle, radiothérapie, interféron bêta, acétate de glatiramère, tériflunomide, diméthyle fumarate, dirximel fumarate, fingolimod, ozanimod, ponesimod, siponimod, natalizumab, ocrelizumab, rituximab, ofatumumab, cladribine, alemtuzumab, mitoxantrone, cyclophosphamide, azathioprine et mycophénolate mofétil.

Analyse des données

Les recommandations ont été formulées sur la base d'un niveau de preuve élevé (niveau A ou B) en tenant compte des commentaires pertinents pour améliorer leur clarté et en modifiant le contenu si nécessaire, compte tenu des données fournies. Si nécessaire, le niveau de la recommandation peut être ajusté. Pour les recommandations basées sur un faible niveau de preuve (niveau C) ou un faible niveau d'accord au sein du groupe de lecture, l'approche suivante a été adoptée : Si le groupe de lecture était d'accord avec la recommandation, les réponses d'au moins 90 % du groupe se situant dans la fourchette de 5 à 9, la proposition était retenue. Les commentaires pertinents ont été pris en considération pour améliorer la formulation de la recommandation. Toutefois, si le groupe de lecture était plus largement en désaccord avec la recommandation initiale, avec moins de 90 % des réponses du groupe se situant dans la fourchette 5–9, d'autres discussions et révisions ont été entreprises pour parvenir à un consensus.

RÉSULTATS

Q1. Quels examens de dépistage de cancer recommander avant d'instaurer un traitement de fond chez les patients atteints de SEP ?

- A. Les recommandations de dépistage d'un cancer en population générale doivent être appliquées aux patients atteints de SEP (opinion d'experts).
- B. Il est recommandé de rechercher à l'interrogatoire les antécédents personnels et familiaux de cancer, la présence d'un cancer évolutif, les traitements antérieurs à risque de cancer et les autres facteurs de risque (opinion d'experts).
- C. Avant l'instauration des traitements suivants : interféron β , acétate de glatiramère, tériflunomide, diméthyle fumarate, diroximel fumarate, cladribine, natalizumab, rituximab, ocrelizumab, ofatumumab, alemtuzumab, mitoxantrone, il est recommandé de ne pas effectuer de bilan spécifique à la recherche d'un cancer chez les patients atteints de SEP (opinion d'experts).
- D. Avant l'instauration d'un traitement par inhibiteurs de la sphingosine-1-phosphate (fingolimod, ponésimod), il est recommandé de vérifier la vaccination contre le papilloma virus humain (HPV) et d'effectuer un examen de dépistage de l'HPV chez les patients atteints de SEP (opinion d'experts). Il est recommandé de faire réaliser dans l'année précédant ou suivant l'instauration, un examen dermatologique chez les patients atteints de SEP (opinion d'experts).
- E. Il est recommandé de disposer d'un examen dermatologique et d'un examen gynécologique dans l'année précédant ou suivant l'instauration d'un traitement par azathioprine chez les patients atteints de SEP (opinion d'experts).
- F. Il est recommandé de disposer d'un examen dermatologique dans l'année précédant ou suivant l'instauration d'un traitement par mycophénolate mofétil chez les patients atteints de SEP (opinion d'experts).

Q2. Quels examens de dépistage de cancer recommander sous traitement de fond chez les patients atteints de SEP ?

- A. Au cours du suivi des patients atteints de SEP traités par interféron β , acétate de glatiramère, tériflunomide, diméthyle fumarate, diroximel fumarate, cladribine, natalizumab, rituximab, ocrelizumab, ofatumumab, ou alemtuzumab, il est recommandé de ne pas effectuer de bilan spécifique à la recherche d'un cancer en dehors des recommandations en population générale (opinion d'experts).
- B. Au cours du suivi des patients atteints de SEP traités par modulateur de la sphingosine-1-phosphate, fingolimod, ponésimod, il est recommandé de réaliser une surveillance dermatologique et gynécologique régulière (opinion d'experts).
- C. Il est recommandé d'effectuer une numération formule sanguine tous les 3 mois dans les 5 ans suivant la dernière perfusion de mitoxantrone chez les patients atteints de SEP (résumé des caractéristiques du produit).
- D. Au cours du suivi des patients atteints de SEP traités par azathioprine, il est recommandé de réaliser une surveillance dermatologique et gynécologique régulière (opinion d'experts).
- E. Au cours du suivi des patients atteints de SEP traités par mycophénolate mofétil, il est recommandé de réaliser une surveillance dermatologique régulière (opinion d'experts).

Q3. Quelle attitude adopter chez les patients ayant des antécédents de cancer ou une susceptibilité génétique ?

- A. Il est recommandé de rechercher à l'interrogatoire les antécédents de cancer chez les patients atteints de SEP ou leurs apparentés aux premiers et deuxième degrés. En cas de survenue de cancers avant 50 ans, un avis sera pris auprès d'un oncogénéticien (recommandations du groupe génétique et cancers).
- B. Il est recommandé d'informer le patient ayant un syndrome de susceptibilité génétique aux cancers et une SEP d'un risque majoré de cancers liés aux traitements immunosuppresseurs (grade C).
- C. Si un diagnostic de syndrome de susceptibilité génétique au cancer est posé chez un patient SEP, il est recommandé d'effectuer une discussion pluridisciplinaire pour définir la meilleure stratégie thérapeutique (opinion d'experts).



Q4. Quelle attitude adopter en cas de découverte d'un cancer chez un patient atteint de SEP ?

- A. Une consultation neurologique dédiée aux interactions entre SEP et cancer est recommandée à la suite du diagnostic du cancer (opinion d'experts).
- B. Il est recommandé de disposer d'une évaluation clinique et d'une IRM de référence, en cas de diagnostic de cancer chez les patients atteints de SEP (opinion d'experts).
- C. Préalablement aux décisions thérapeutiques concernant la SEP, il est recommandé d'avoir l'avis de l'oncologue ou du spécialiste d'organe sur le traitement et le pronostic du cancer (opinion d'experts).
- D. Lors de la prise en charge initiale d'un cancer chez un patient atteint de SEP, il est recommandé d'évaluer la stratégie thérapeutique, le suivi clinique et radiologique de la SEP, en réunion de concertation thérapeutique (RCT) SEP si la situation le nécessite (opinion d'experts).
- E. La SEP n'est pas une contre-indication à la mise en place d'une chimiothérapie anti-cancéreuse, d'une radiothérapie, d'un ICI (*Immune Checkpoint Inhibitor*) ou d'une thérapie ciblée (opinion d'experts).
- F. Lorsqu'un patient doit recevoir, dans le cadre d'un traitement oncologique, une chimiothérapie lymphopénisante ou un traitement immunosuppresseur ayant une efficacité reconnue dans la SEP*, il est recommandé de discuter l'arrêt du traitement de fond de la SEP (opinion d'experts).
- G. Lorsqu'un patient doit recevoir une autogreffe ou une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques dans le cadre d'un traitement oncologique, il est recommandé d'arrêter le traitement de fond de la SEP (opinion d'experts).
- H. Lorsqu'un patient doit recevoir, dans le cadre d'un traitement oncologique, un ICI, il est recommandé de réaliser une surveillance neurologique clinique et radiologique rapprochée (opinion d'experts).
- I. Lorsqu'un patient doit recevoir, dans le cadre d'un traitement oncologique, un ICI, il est recommandé de discuter systématiquement le traitement de fond en RCT SEP (Opinion d'experts).

*rituximab, mitoxantrone, cladribine, cyclophosphamide, alemtuzumab.

Q5. Quelle attitude adopter après le traitement initial d'un cancer chez un patient atteint de SEP ?

- A. En cas d'aggravation neurologique, il est recommandé de rechercher systématiquement une manifestation neurologique liée au cancer ou à son traitement (opinion d'experts).
- B. En cas de poussée de SEP confirmée, le cancer et ses traitements ne sont pas une contre-indication à la réalisation de bolus de corticoïdes (opinion d'experts).

- C. Après le traitement initial d'un cancer, il est recommandé de maintenir un suivi clinique et radiologique régulier pour la SEP (opinions d'experts).
- D. Après le traitement initial d'un cancer, préalablement aux décisions thérapeutiques concernant la SEP, il est recommandé d'avoir l'avis de l'oncologue ou du spécialiste d'organe ou de la réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) oncologique sur le traitement et le pronostic du cancer (opinion d'experts).
- E. Lorsque le traitement de fond a été arrêté lors de la prise en charge initiale du cancer, il est recommandé de considérer régulièrement la reprise d'un traitement de fond (opinions d'experts).
- F. En cas de reprise évolutive de la SEP au cours du suivi, il est recommandé de considérer la réintroduction d'un traitement de fond (opinions d'experts).
- G. Après le traitement initial d'un cancer, il est recommandé de rediscuter collégalement la stratégie thérapeutique de la SEP (opinion d'experts).

DISCUSSION

Les recommandations 2023 de la Société Française de la Sclérose en Plaques fournissent des éléments décisionnels à jour pour optimiser la prise en charge des patients souffrant d'un cancer et d'une SEP. Ce contexte pathologique est complexe, impliquant de nombreux aspects immunologiques liés aux maladies elles-mêmes et aux médicaments utilisés. Les neurologues sont confrontés à trois questions principales lorsqu'ils traitent ces cas : (1) Quel est l'impact du cancer et de son traitement sur l'évolution de la SEP ? (2) Quel est l'impact de la SEP et de ses traitements sur la progression du cancer ? (3) Quelles sont les toxicités neurologiques des thérapies utilisées dans le cancer qui pourraient ajouter un handicap aux patients atteints de SEP ? Par conséquent, ces recommandations constituent une étape essentielle vers un meilleur contrôle de la SEP et du cancer et devraient minimiser les risques de réduction de l'efficacité des médicaments anti-cancéreux ou d'ajout de médicaments immunoactifs pour traiter la SEP.

Cet article souligne la nécessité de partager les discussions neurologiques avec l'oncologue dans le cadre du cancer. Une réunion de concertation thérapeutique au niveau local ou national devrait être la meilleure option pour évaluer le pronostic lié au cancer ou à la SEP, l'impact des traitements sur l'évolution de chaque pathologie et les toxicités neurologiques de ces thérapies.

Déclaration de liens d'intérêts

Nicolas Collongues a reçu des honoraires pour participation à des boards scientifiques pour Alexion, Biogen Idec, Bristol-Myers Squibb, Horizon Therapeutics, Merck Serono, Novartis, Roche et Sanofi-Genzyme et est membre du comité éditorial du *Journal de la Ligue Française contre la Sclérose en plaques* et de *Neurology and Therapy Journal*.

Françoise Durand-Dubief a reçu des honoraires pour participation à des boards scientifiques pour Novartis et Roche.

Mikael Cohen a reçu des honoraires pour participation à des boards scientifiques pour Ad Scientiam, Biogen, Merck, Sanofi-Genzyme, Roche, Celgene-BMS, Alexion, Horizon Therapeutics.

RÉFÉRENCES

- [1] Casey R. Epidemiology of multiple sclerosis in France. OFSEP database; 2023.
- [2] Marrie RA, Yu N, Blanchard J, Leung S, Elliott L. The rising prevalence and changing age distribution of multiple sclerosis in Manitoba. *Neurology* 2010;74:465–71.
- [3] Marrie RA, Fisk JD, Fitzgerald K, et al. Etiology, effects and management of comorbidities in multiple sclerosis: recent advances. *Front Immunol* 2023;14:1197195.
- [4] Corboy JR, Fox RJ, Kister I, et al. Risk of new disease activity in patients with multiple sclerosis who continue or discontinue disease-modifying therapies (DISCOMS): a multicentre, randomised, single-blind, phase 4, non-inferiority trial. *Lancet Neurol* 2023;22:568–77.
- [5] Vukusic S, Carra-Dalliere C, Ciron J, et al. Pregnancy and multiple sclerosis: 2022 recommendations from the French multiple sclerosis society. *Mult Scler* 2023;29:11–36 [13524585221129472].
- [6] Lebrun C, Vukusic S. French Group for Recommendations in Multiple S, the Societe Francophone de la Sclerose En P. Immunization and multiple sclerosis: Recommendations from the French multiple sclerosis society. *Mult Scler Relat Disord* 2019;31:173–88.
- [7] Donze C, Papeix C, Lebrun-Frenay C, et al. Urinary tract infections and multiple sclerosis: recommendations from the French Multiple Sclerosis Society. *Rev Neurol (Paris)* 2020;176:804–22.
- [8] Corporation R. The RAND/UCLA appropriateness method user's manual. Santa Monica. CA: RAND; 2001.
- [9] Santé HAd. Development of good practice guidelines. "Formal consensus" method 2010; https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2018-03/good_practice_guidelines_fc_method.pdf.