

Les traitements de fond de la sclérose en plaques

Caroline Papeix (AIHP 1995)
AP-HP, Groupe hospitalier Pitié-Salpêtrière
Bruno Stankoff (AIHP 1991)
ACCA - AP-HP - Hôpital Tenon

Depuis une quinzaine d'années, la prise en charge thérapeutique de la SEP a été considérablement modifiée et il est vraisemblable que les cinq prochaines années soient de nouveau marquées par un enrichissement important de notre arsenal thérapeutique. Cette affirmation enthousiaste doit cependant être tempérée, l'immense majorité des développements thérapeutiques en cours ayant pour objectif commun de lutter contre l'inflammation auto-immune périphérique (en dehors du système nerveux central). Il est cependant clair qu'une partie (la majeure partie ?) du handicap neurologique qui s'accumule au cours de la maladie, en particulier lors des phases progressives, n'est pas directement une conséquence de l'auto-immunité périphérique, mais implique des mécanismes de neuro-inflammation autonome confinée au SNC et/ou des mécanismes neurodégénératifs. L'avenir thérapeutique de cette maladie passera donc nécessairement par le développement de traitement ciblant ces mécanismes, perspectives non clairement accessibles à court terme.

Les possibilités actuelles

Actualité des traitements immunomodulateurs dans les formes rémittentes de la maladie

Les principaux essais pivots des interférons contre placebo ont montré que ces derniers diminuent d'environ 30 % la fréquence des poussées et réduisent de façon plus marquée (jusqu'à 80%) le nombre des nouvelles lésions en IRM. L'efficacité sur le handicap reste cependant modeste dans ces études de durée limitée.

Plusieurs études comparatives récentes (mais sans bras placebo) ont permis de montrer que l'efficacité clinique et radiologique des deux familles de traitements, interféron et copaxone, était globalement comparable (1).

Au final ces familles de traitement restent actuellement la référence pour la prise en charge de première intention des formes rémittentes. Leur sécurité d'utilisation est désormais bien établie sur le long cours, y compris d'après les données les plus récentes au cours de la grossesse.

Traitement dès la phase précoce

Les interférons bêta et l'acétate de glatiramère ont récemment montré leur efficacité dans la prévention des rechutes après un premier évènement neurologique démyélinisant, permettant d'obtenir une

réduction du risque de second évènement de 44 à 55 % comparativement au placebo en fonction des études, soit un différentiel légèrement plus important que celui observé dans les essais pivots des formes rémittentes (2).

Dans une analyse post hoc de l'essai CHAMPS, le différentiel entre placebo et groupe traité était plus important, atteignant 66%, pour le sous-groupe de patients dit à "haut risque" de développer une SEP défini par un nombre de lésions supérieur à 9 dans la substance blanche associé à une prise de gadolinium. C'est pourquoi il est actuellement recommandé de recourir au traitement précoce en cas de dissémination spatiale (lésions multiples) et temporelle (prise de gadolinium) à l'IRM.

Immunomodulateurs et formes secondairement progressives

Deux interférons (Betaferon* et RebiF*) ont obtenu une AMM pour les formes secondairement progressives avec poussées surajoutées. Les études qui ont conduit à leur utilisation dans cette indication n'ont en effet montré de bénéfice que dans un sous groupe de patients jeunes chez qui il était observé la persistance d'une activité inflammatoire clinique et IRM de la maladie. Ces résultats nous rappellent que le spectre d'action des interférons est limité à la composante périphérique, associée à l'apparition de nouvelles plaques, mais que dans les formes purement progressives ou les mécanismes dégénératifs prédominent, ils sont sans effet.

L'intensification thérapeutique (3)

Le natalizumab (Tysabri*) est un anticorps monoclonal IgG4 humanisé dirigés contre l'alpha 4-intégrine qui inhibe le passage des cellules immunocompétentes à travers la barrière hémato-encéphalique. L'administration intraveineuse mensuelle de natalizumab diminue la fréquence annualisée des poussées d'environ 68 % comparativement à un placebo, réduit d'environ 80% le nombre de nouvelles lésions actives à l'IRM et diminue d'environ 40 % la progression du handicap. Ce médicament est actuellement principalement réservée à l'intensification thérapeutique, dans les formes de SEP évoluant par poussées, en seconde intention après échec des immunomodulateurs (au moins une poussée invalidante sous immunomodulateur lors d'un traitement bien conduit depuis plus de 6 mois). Il est cependant possible de l'utiliser en première intention dans les formes sévères de SEP ayant présenté deux poussées invalidantes dans l'année avec une activité radiologique démontrée sur l'IRM cérébrale. L'initiation de ce traitement expose cependant les patients à des risques, en particulier celui de survenue de leuco-

encéphalite multifocale progressive, complication dont la fréquence estimée initialement dans les études à 1/1000 semble augmenter sensiblement après 2 ans de traitement. Chaque initiation de traitement doit donc faire envisager un risque potentiellement grave, ce qui rendra difficile le maintien du traitement sur le long terme.

La mitoxantrone est un immunosuppresseur puissant, de la famille des anthracenediones, utilisé dans les formes très agressives de SEP active.

Trois essais randomisés contrôlés ont montré l'impact clinique majeur de ce traitement sur la fréquence des poussées (70-80% de réduction), la progression du handicap et sur l'accumulation de lésions actives en IRM. Il doit être utilisé à la posologie de 12mg/m² en cure mensuelle, sur une durée de 6 mois maximum, avec une indication restreinte aux formes agressives de SEP définies par la survenue d'au moins deux poussées avec séquelles ou d'une aggravation de deux point d'EDSS dans les 12 mois précédant l'initiation du traitement associé à la présence d'au moins une lésion IRM prenant le gadolinium dans les trois mois précédant le début du traitement. Il existe cependant un risque d'infection et une toxicité cardiaque potentielle (réduction de la fraction d'éjection ventriculaire) ce qui limite la durée de la prescription. En outre des cas de leucémie aigues ont été rapportés, avec un risque estimé entre 1 et 2 cas pour 1000 patients traités, risque qui croit probablement avec l'augmentation des doses reçues.

Les immunosuppresseurs non validés par une AMM

Ces traitements sont parfois utilisés en cas de contre indication, d'intolérance de refus ou d'inefficacité des traitements de fond approuvés.

Lazathioprine (Imurel) est historiquement le premier traitement de fond à avoir été proposé dans la SEP. Des études suggèrent qu'il serait efficace sur la fréquence des poussées à la dose de 3 mg/kg/j mais sans effet sur l'évolution du handicap. Ce traitement est progressivement remplacé par le mycophénolate mofétil (Cellcept), immunosuppresseur plus récent utilisé dans les rejets de greffe.

Le methotrexate est de plus en plus rarement proposé à la dose de 7.5 mg/semaine sur la base d'une seule d'envergure modeste suggérant un discret effet sur la progression du handicap des membres supérieurs dans les formes progressives de SEP.

Le cyclophosphamide est plus largement utilisé dans les formes rapidement évolutives de la maladie à des doses variant de 500 à 750 mg/m² en perfusion mensuelles. Ce traitement bien qu'ayant un niveau de preuve d'efficacité moindre que la Mitoxantrone reste une alternative à ce traitement en cas d'intensification thérapeutique. L'impact négatif sur la fertilité doit être pris en compte, avec information des patients et proposition de mesure de conservation de gamètes.

les perspectives de traitement de fond accessibles à court ou moyen terme

Immunosuppresseurs et immunomodulateurs par voie orale (4,5)

Le Fingolimod (FTY 720) est un agoniste inverse des récepteurs à la sphingosine 1 phosphate administré par voie orale en 1 prise par jour. Cette famille de récepteurs à une expression large dans l'organisme, en particulier dans le système immunitaire et le cerveau. La liaison aux récepteurs exprimés par les lymphocytes conduit ces derniers à être "trappés" dans les organes lymphoïdes, ce qui est à l'origine d'une lymphopénie périphérique et donc d'une immunosuppression. Cette molécule a récemment démontré une efficacité importante contre placebo (plus de 50% de réduction des poussées, réduction modérée de la progression du handicap, réduction de la progression de l'atrophie cérébrale) et a montré dans une seconde étude plus courte (1 an) une supériorité nette sur l'interféron beta1a intra-musculaire. Il est possible que ce médicament obtienne une AMM dans l'année qui vient.

La cladribine est un immunosuppresseur interférant avec la division des cellules immunitaires. Dans une étude de phase III, ce médicament a démontré une efficacité comparable avec une réduction de plus de 50% de la fréquence des poussées comparativement au placebo, ainsi qu'une réduction de la progression du handicap. Il s'agit d'une molécule administrée par voie orale en cures courtes de 5 jours, une semaine par mois, deux mois par an. L'obtention d'une AMM est actuellement à l'étude.

Pour ces deux molécules, le bénéfice (efficacité) et le confort (voie orale) attendus seront à confronter aux risques potentiels, encore imparfaitement définis, en particulier concernant les pathologies infectieuses ou néoplasiques potentielles, ou des effets plus spécifiques (cardiaque et rétinien pour le fingolimod, sur la grossesse pour la cladribine).

Plusieurs autres molécules per os font actuellement l'objet d'un développement industriel de phase III : il s'agit du teriflunomide, médicament immunosuppresseur, du laquinimod et de l'acide fumarique, médicaments immunomodulateurs, chacune de ces molécules ayant révélé des résultats radiologiques prometteurs en phase II. Les résultats complets des essais sont attendus d'ici 1 à 3 ans.

Immunosuppression ciblée par anticorps monoclonaux (4,5)

L'Alentuzumab (Mab Campath) est un anticorps monoclonal humanisé anti-CD52, induisant une déplétion très profonde et prolongée des lymphocytes exprimant cette molécule. Les résultats d'un essai de phase II comparant ce traitement à un interféron sont très encourageants (réduction de près de 80% des poussées comparativement à un interféron), mais des effets secondaires préoccupants (purpura thrombopénique, thyroïdites) ont été signalés.

Le daclizumab est un anticorps monoclonal neutralisant dirigé contre les récepteurs à l'IL2. Des résultats récents de phase II ont souligné l'intérêt de cet anticorps en association avec un interféron ainsi que l'originalité de son mécanisme d'action, par induction d'une population de lymphocytes Natural Killer régulateur particulier.

Le rituximab et l'ocrelizumab sont des anticorps monoclonaux anti CD20 qui induisent une déplétion lymphocytaire B. Les résultats positifs prometteurs obtenus en phase II avec le rituximab ont permis de mieux comprendre l'importance physiopathologique des lymphocytes B dans la maladie. Des études de phase III sont en cours mais le risque potentiel de LEMP observé dans d'autres indications incitera à une grande prudence.

Les stratégies de neuroprotection et de réparation

La remyélinisation

L'induction d'une remyélinisation permet de restaurer une conduction nerveuse satisfaisante, mais est aussi un moyen très efficace de protéger les neurones. Deux principales stratégies de remyélinisation sont actuellement à l'étude: la stimulation des capacités de remyélinisation endogène et l'induction d'une remyélinisation par voie exogène (6). Dans le premier cas, il s'agit d'amplifier les capacités de réparation spontanée de la myéline, naturellement insuffisantes. Plusieurs familles de facteurs de croissance agissant sur la prolifération, la survie ou la maturation des cellules myélinisantes ont été identifiées mais se heurtent à des difficultés d'utilisation chez l'homme.

Une autre possibilité serait d'utiliser des inhibiteurs de Lingo-1, molécule inhibitrice de la formation de myéline exprimée dans les lésions, mais cette voie en est encore au stade préclinique. L'autre stratégie est la greffe de cellules potentiellement myélinisantes. Ce type d'approche se heurte bien sûr à des problèmes techniques, de faisabilité, de disponibilité et de contrôle des cellules greffées (risque de tumeur). Une approche séduisante serait d'utiliser des cellules issues de la moelle osseuse (cellules souches mésenchymateuses) injectée par voie systémique. Cette approche, qui fait l'objet de plusieurs essais cliniques

actuellement, aurait cependant principalement la propriété d'induire une immunomodulation et peu ou pas de réparation.

La neuro-protection

Les interférons-bêta et l'acétate de glatiramère pourraient avoir des propriétés neuro-protectrices médiées par la libération de facteurs neuro-trophiques par les lymphocytes mais la réalité clinique de cet effet reste incertaine.

De multiples autres pistes thérapeutiques se développent, notamment à l'aide de modulateurs de canaux ioniques. Malheureusement les résultats récents obtenus avec la Lamotrigine, bloqueur non spécifique des canaux sodium, n'ont pas démontré d'effet neuroprotecteur clinique ou radiologique franc dans un essai limité de phase II dans les formes progressives. D'autres pistes, ciblant entre autres les mitochondries, la libération de monoxyde d'azote, le métabolisme du glutamate, sont actuellement à l'étude. Très récemment, les résultats préliminaires obtenus avec un inhibiteur des phosphodiesterases, l'ibudilast, ont illustré la possibilité d'obtenir un effet protecteur indépendant d'un effet anti-inflammatoire : dans cette étude, le traitement n'a pas réduit significativement l'apparition de nouvelles lésions à l'IRM mais a induit une réduction

significative de la progression de l'atrophie (7). Il s'agit peut être d'une première ouverture vers des traitements dont les mécanismes ne sont jusque là pas ciblés dans cette maladie.

Références

1. Ouallet JC. *Immunomodulatory treatments for multiple sclerosis: lessons from direct comparative studies*. Rev Neurol. 2010;166(1):21-31.
2. Kappos L, Freedman MS, Polman et al. *Long-term effect of early treatment with interferon beta-1b after a first clinical event suggestive of multiple sclerosis: 5-year active treatment extension of the phase 3 BENEFIT trial*. Lancet Neurol. 2009 Nov;8(11):987-97.
3. Boster A, Edan G, Frohman E, et al. *Intense immunosuppression in patients with rapidly worsening multiple sclerosis: treatment guidelines for the clinician*. Lancet Neurol. 2008;7(2):173-83.
4. DeAngelis T, Lublin F. *Multiple sclerosis : new treatment trials and emerging therapeutic targets*. Curr Opin Neurol. 2008 Jun;21(3):261-71.
5. Marriott JJ, O'Connor PW. *Emerging Therapies in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis*. Rev Recent Clin Trials. 2010.
6. Lubetzki C, Willams A, Stankoff B. *Promoting repair in multiple sclerosis: problems and prospects*. Curr opin neurol 2005; 18: 237-44.
7. Barkhof F, Hulst HE, Drulovic J, et al. *Ibudilast in relapsing-remitting multiple sclerosis: a neuroprotectant ?* Neurology. 2010, 30;74:1033-40.