

Neurologie

Traitement de la sclérose en plaques chronique progressive: sommes-nous sur la bonne voie?

Dr méd. Anke Salmen, Prof. Dr méd. Andrew Chan

Universitätsklinik für Neurologie, Inselspital, Bern

La sclérose en plaques demeure l'affection neurologique du début de l'âge adulte qui entraîne le plus fréquemment un handicap, mais également des restrictions de la qualité de vie, de l'aptitude professionnelle et des liens sociaux.

Les deux dernières décennies ont été témoins d'un immense progrès dans le traitement de la sclérose en plaques (SEP), ceux-ci portaient toutefois principalement sur les formes évolutives récurrentes-rémittentes. Elles sont caractérisées par la survenue de déficits neurologiques aigus, suivie d'une rémission partielle avec résidus, tandis que les intervalles entre les poussées sont en grande partie stables. Sur le plan physiopathologique, une réaction inflammatoire auto-immune aiguë et parfois focalisée, facilement accessible par l'immunothérapie actuelle, semble constituer l'élément corrélatif.

A l'inverse, les évolutions chroniques progressives de la maladie avec augmentation constante du handicap continuent de poser un dilemme thérapeutique. Ainsi, il n'existe pour la forme chronique progressive primaire (SEP-PP), c.-à-d. la détérioration constante depuis le début de la maladie, aucun traitement modifiant l'évolution autorisé. Aucun des médicaments à l'étude, autorisés pour la forme récurrente-rémittente, n'a pu montrer un effet sur la SEP-PP. La situation de la forme chronique progressive secondaire (SEP-PS), qui touche un grand nombre de patients après une évolution initiale par poussées, est tout aussi décevante. Il n'existe dans ce cas que peu d'immunothérapies, et celles-ci sont en partie peu efficaces ou nettement caractérisées par des effets indésirables. La physiopathologie de l'évolution chronique est bien moins comprise que celle de la forme récurrente-rémittente.

Il est ainsi d'une part question de processus neurodégénératifs qui deviennent indépendants de la réaction inflammatoire au stade chronique («two stage theory»). Des particularités immunologiques semblent par ailleurs entrer en jeu, comme la réaction inflammatoire isolée derrière la barrière hématoencéphalique ainsi qu'une participation essentielle du système immunitaire inné (notamment la microglie).

Les lymphocytes B et leurs mécanismes immunologiques pléiotropes sont également mis en avant dans le contexte de la SEP chronique progressive. Les foyers inflammatoires méningés générés par les lymphocytes B pourraient en particulier jouer un rôle essentiel dans la détérioration de la substance grise sous-jacente et la progression consécutive de la maladie.

Cette hypothèse a récemment été fortement soutenue dans le cadre d'une preuve de concept thérapeutique. Ainsi, avec l'anticorps monoclonal humanisé dirigé contre un épitope de lymphocyte B (CD20) (ocrelizumab, développé à partir du rituximab chimérique), un médicament a démontré pour la première fois, dans une étude de phase III sur la SEP-PP, un effet sur le critère d'évaluation clinique primaire de l'étude [1]. Par rapport au placebo, l'ocrelizumab administré tous les six mois par voie intraveineuse a entraîné un ralentissement du risque d'une progression clinique du handicap (-24%, $p = 0,0321$).

D'autres critères d'évaluation cliniques et d'imagerie secondaires étaient également positifs. Tandis que les effets sur la progression du handicap étaient modérés, de récentes analyses des critères d'évaluation cliniques combinés prenant en compte la vitesse de marche et le fonctionnement des mains ont également abouti à des résultats positifs [2]. Bien que la déplétion des lymphocytes B porteurs de CD20 soit bien établie comme cible thérapeutique de l'anticorps, les mécanismes d'action exacts entraînant les effets thérapeutiques observés restent toutefois peu clairs.

De même, une avancée a récemment été signalée dans le domaine de la SEP chronique progressive secondaire. Ainsi, dans une étude de phase III, la substance BAF 312 (siponimod) administrée par voie orale a également montré une réduction du risque de progression du handicap contre placebo [3]. Il s'agit là d'une sub-



Anke Salmen

stance développée à partir d'un modulateur des récepteurs à la sphingosine 1-phosphate, déjà autorisé depuis des années pour le traitement de la SEP récurrente-rémitte (fingolimod).

L'effet sur le système immunitaire périphérique est considéré comme un mécanisme d'action essentiel des modulateurs des récepteurs à la sphingosine 1-phosphate. En raison d'effets directs supplémentaires postulés au niveau du système nerveux central, une étude a également été réalisée avec le fingolimod en cas de SEP-PP [4]. Toutefois, cette étude n'a pu démontrer aucun effet positif sur le critère d'évaluation combiné réunissant plusieurs paramètres cliniques. Les raisons de ces résultats variables sont actuellement inconnues. Il se pourrait que des aspects méthodologiques soient entrés en jeu, tout comme le pourcentage différent de patients présentant encore, du moins à l'IRM, l'évidence d'une activité inflammatoire focalisée qui devrait être plus accessible à une immunothérapie.

Par ailleurs, la «two stage theory» est également de plus en plus controversée, surtout en raison de résultats histopathologiques démontrant une réaction inflammatoire aussi bien durant les phases de poussées que durant les phases progressives [5].

Indépendamment de ces incertitudes, les nouvelles études abouties montrent que les progrès scientifiques fondamentaux se transposent également dans les résultats cliniques en cas de SEP chronique progressive. Jusqu'à présent, les effets thérapeutiques ne sont certes que modérés, mais cette situation rappelle les résultats des premières études sur les formes récurrentes-rémitte il y a bien plus de deux décennies.

Nous sommes convaincus qu'au vu de ces études et des incitations économiques potentielles pour l'industrie, une avancée rapide pourra également être atteinte dans le domaine de la SEP chronique progressive. Dans tous les cas, nous constatons, sur l'exemple de la neuroimmunologie et de la SEP, que la neurologie, autrefois souvent raillée comme étant purement diagnostique, est entre-temps devenue une discipline hautement active et dynamique sur le plan thérapeutique.

Disclosure statement

A.C. a participé à des études cliniques ayant évalué BAF 312 (Novartis); subventions de recherche de Genzyme, Novartis, UCB et Biogen; activités d'orateur pour Bayer, Biogen, Genzyme, Merck, Novartis, Roche, Teva et UCB. A.S. n'a pas déclaré des obligations financières ou personnelles en rapport avec l'article soumis.

Références

- 1 NCT01194570. Montalban X, et al. On behalf of the ORATORIO Clinical Investigators. Efficacy and safety of ocrelizumab in primary progressive multiple sclerosis – results of the placebo-controlled, double-blind, Phase III ORATORIO study. 31st Congress of the European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis; 2015. Platform presentation number 228.ECTRIMS Online Library. Montalban X. Oct 10, 2015;116701.
- 2 Montalban X, et al. 32nd Congress of the European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis; 2016.
- 3 NCT01665144. Kappos L, et al. Efficacy and safety of siponimod in secondary progressive multiple sclerosis – Results of the placebo controlled, double-blind, Phase III EXPAND study. 32nd Congress of the European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis; 2016. Platform presentation number 250.ECTRIMS Online Library. Kappos L. Sep 16, 2016;147077.
- 4 Lublin F, et al. Oral fingolimod in primary progressive multiple sclerosis (INFORMS): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2016;387:1075–84.
- 5 Steinman L, Zamvil SS. Beginning of the end of two-stage theory purporting that inflammation then degeneration explains pathogenesis of progressive multiple sclerosis. *Curr Opin Neurol*. 2016;29:340–4.

Correspondance:
Prof. Dr méd. Andrew Chan
Universitätsklinik
für Neurologie
Inselspital
Freiburgstrasse 16
CH-3010 Bern
andrew.chan[at]insel.ch