

ACTUALITÉS THÉRAPEUTIQUES DANS LA SCLÉROSE EN PLAQUES

DIVE D (1), DAUBY S (1), LOMMERS E (1), HANSEN I (1), MAQUET P (1)

RÉSUMÉ : La sclérose en plaques (SEP) reste une maladie grave du système nerveux central (SNC), potentiellement responsable d'un handicap, physique ou non, à moyen et long termes, chez des adultes jeunes. Les progrès thérapeutiques au cours des dernières années ont été considérables grâce à l'avènement de nouvelles molécules, mais aussi, et peut-être surtout, de schémas thérapeutiques nettement plus performants. Les progrès des connaissances en immunologie ont eu un impact majeur dans ce domaine. La prise en charge précoce des patients au sein d'unités intégrées et multidisciplinaires est une étape essentielle qui permet de guider l'utilisation rationnelle des médicaments. L'obtention d'une stabilité clinique et neuroradiologique est un défi qui est, de plus en plus souvent, relevé avec un bénéfice majeur pour les patients.

MOTS-CLÉS : Anticorps monoclonaux - Sclérose en plaques - Traitement - Mise à jour

MULTIPLE SCLEROSIS : THERAPY UPDATE

SUMMARY : Multiple sclerosis is still a severe disease potentially associated with a short- or long-term disability in young adults. Since a few years therapeutic progresses are considerable. New drugs and new therapy rationale considerably improved our knowledge and patient's care. Early treatment is a key within dedicated specialized and multidisciplinary units. Clinical and neuroradiological no evidence of disease activity (NEDA) is a goal, which is more often reached. Patient's evolution and follow-up is completely changed in recent years with more efficacy.

KEYWORDS : Monoclonal antibodies - Multiple Sclerosis - Disease-modifying therapy - Update

INTRODUCTION

Depuis les dix dernières années, les progrès dans le traitement de la sclérose en plaques (SEP) ont été considérables. Ils concernent non seulement l'utilisation de nouveaux médicaments, mais également les paradigmes de leur utilisation et les moyens d'évaluation de leur efficacité. Les critères de diagnostic de la maladie ont évolué au cours du temps. En 2017, les dernières modifications ont permis de poser le diagnostic de SEP plus précocement qu'auparavant, en remettant l'importance des bandes oligoclonales du liquide céphalorachidien (LCR) à l'avant-plan (1). Leur présence permet de remplacer le critère de dissémination temporelle du processus démyélinisant inflammatoire du système nerveux central (SNC). La démonstration d'une entorse multifocale du SNC, en particulier en résonance magnétique nucléaire (RMN), en l'absence d'un diagnostic alternatif, aboutit plus rapidement au diagnostic de SEP et ouvre la fenêtre thérapeutique.

La classification des différentes formes de la maladie a été également révisée, en tenant compte de l'activité inflammatoire et de la progression du handicap de manière distincte (2). Ainsi, les formes primaires et secondairement progressives sont, maintenant, regroupées et

évaluées selon la survenue de nouvelles lésions ou de poussées surimposées à la progression du déficit. Discuté pendant de nombreuses années, l'impact du traitement précoce a été démontré non seulement en termes de réduction de la fréquence des poussées, mais également sur le risque d'évolution vers une forme secondairement progressive (3). De surcroît, l'utilisation de traitements puissants, qui permettent d'enrayer le processus inflammatoire, modifie également le pronostic évolutif à moyen et long termes (4).

Les schémas de prise en charge thérapeutique ont évolué considérablement *au prorata* de l'arrivée de nouvelles molécules. Certains médicaments sont utilisés en continu, d'autres de manière séquentielle. De façon un peu artificielle, les traitements sont classés en deux catégories (première et deuxième lignes), avec des fluctuations de règles d'utilisation selon les pays. Les recommandations actuelles sont basées sur un rationnel d'utilisation précoce des médicaments de première ligne dès que le diagnostic est posé ou de seconde ligne d'emblée lorsqu'il s'agit d'une forme agressive de la maladie. Un suivi strict est nécessaire, tant sur le plan clinique que de l'imagerie. Si une activité inflammatoire persiste, une escalade thérapeutique est envisagée sans tarder pour permettre une stabilisation de la pathologie. Malheureusement, une inertie thérapeutique est encore souvent rapportée (5). Si la maladie est agressive dès le début de l'évolution, en raison de la survenue de plusieurs poussées rapprochées ou d'une activité inflammatoire sévère, les traitements de seconde ligne doivent être envisagés d'emblée.

(1) Unité de Neuroimmunologie, CHU Liège, Belgique.

LES TRAITEMENTS DE PREMIÈRE LIGNE

Pendant de nombreuses années, ce sont des médicaments injectables qui ont été utilisés dans cette catégorie : trois préparations d'interféron- β et l'acétate de glatiramère. Deux molécules par voie orale ont été disponibles au cours des dix dernières années : il s'agit du tériflunomide (Aubagio®) et du diméthylfumarate (Tecfidera®). Des études internationales de phase III ont prouvé leur efficacité à large échelle (6, 7) et leur utilisation courante permet un meilleur confort thérapeutique. Différentes comparaisons d'efficacité ont été menées (8). Globalement, ces médicaments ont un impact favorable certain et ce, dans une proportion très proche. La manipulation de ces médicaments nécessite certaines précautions dans la prévision d'une grossesse. Seuls les traitements injectables sont validés pour être potentiellement maintenus pendant cette période (9). Néanmoins, le plus souvent, les traitements immunomodulateurs sont suspendus pendant la grossesse pour être repris après l'accouchement.

LES TRAITEMENTS DE SECONDE LIGNE

Pendant de nombreuses années, la mitoxantrone, initialement développée comme agent antitumoral, a été le seul traitement de seconde ligne qui permettait de traiter les patients atteints d'une forme agressive de SEP. Ce médicament, très efficace, est néanmoins grevé d'un risque de toxicité cardiaque et hématologique non négligeable.

A) NATALIZUMAB ET FINGOLIMOD

La venue du natalizumab (Tysabri®) puis du fingolimod (Gilenya®) a modifié considérablement l'arsenal thérapeutique. Le natalizumab (injection intraveineuse mensuelle) est un anticorps monoclonal humanisé antagoniste des α -4 qui empêche la pénétration des lymphocytes autoréactifs au sein du parenchyme cérébral. Il exerce, également, des effets anti-inflammatoires plus complexes au sein du cerveau lui-même. Deux études à large échelle ont été publiées en 2006 (10) et ont démontré une efficacité très importante de ce médicament. Malheureusement, des cas d'infection du SNC par le virus JC (leucoencéphalopathie multifocale progressive, LEMP) ont progressivement limité son utilisation chez les patients séropo-

sitifs selon un plan de gestion des risques (11). Le fingolimod est un médicament par voie orale (0,5 mg par jour) qui exerce, lui aussi, un effet de séquestration lymphocytaire, mais en périphérie du SNC. Il agit par blocage des récepteurs sphingosine-1-phosphate et induit une réduction du taux des lymphocytes circulants qui sont bloqués dans les organes lymphoïdes. Deux études internationales de phase III ont établi sa haute efficacité dans les formes rémittentes de la maladie (12, 13). Par contre, les travaux menés avec le natalizumab et le fingolimod dans les formes progressives de la maladie se sont soldés par des échecs (14, 15). Les raisons de ces échecs sont probablement multiples, en relation avec une faible efficacité de ces molécules dans les formes plus avancées de la maladie, mais également avec des défauts de conception de ces études (niveau de handicap à l'entrée, évaluation du déficit). Ces deux molécules peuvent poser des problèmes de rebond de la maladie après l'arrêt du traitement (16, 17).

B) ALEMTUZUMAB

L'alemtuzumab (Lemtrada®) a ouvert une nouvelle classe thérapeutique dans le traitement des formes rémittentes de la SEP. Il s'agit d'un anticorps monoclonal humanisé cytotoxique anti-CD52, qui permet un traitement d'induction. Il s'administre de manière séquentielle (12 mg par jour pendant 5 jours consécutifs la première année et pendant 3 jours consécutifs la deuxième année). Il provoque une destruction des lymphocytes B et T de manière brutale. La reconstitution du système immunitaire qui suit la déplétion permet de modifier le rapport entre les populations de lymphocytes avec la restauration d'un profil immunorégulateur. Grâce à ces modifications profondes du système immunitaire, l'effet du médicament est très prolongé. Deux essais internationaux, de grande échelle, ont été publiés chez des patients naïfs de traitement (18) ou en échec d'un traitement de première ligne (19). Les effets favorables à long terme sont régulièrement présentés (20). Ce médicament peut induire d'autres pathologies auto-immunitaires (21), en particulier au niveau thyroïdien (30 %). Un purpura thrombocytopénique monophasique peut également être provoqué (1 %), tout comme de rares cas de glomérulonéphrite. Plus récemment, des accidents vasculaires hémorragiques ont été enregistrés. Une surveillance biologique mensuelle est indispensable pendant les 4 années qui suivent la dernière administration du médicament et certaines restrictions d'utilisation ont été imposées.

C) CLADRIBINE

La cladribine (Mavenclad®) est un médicament par voie orale (3,5 mg par kilo, à prendre en deux ans) qui provoque, également, une déplétion lymphocytaire transitoire, cette fois par apoptose, avec une reconstitution immunologique secondaire. L'efficacité du médicament a été évaluée au cours d'un essai international, réalisé il y a plus de dix ans, contre placebo (22, 23). Le développement du médicament a, cependant, été suspendu en raison de la survenue de cas de cancers dans le groupe traité par le médicament actif alors qu'il n'y avait pas de cancer dans le groupe des patients qui avaient reçu le placebo. Ce n'est que plusieurs années plus tard, après analyse d'un registre de suivi à long terme, que le médicament a, finalement, été approuvé et est devenu disponible. Ce registre n'a pas confirmé la survenue de cancers avec une fréquence plus élevée chez les patients traités par cladribine. Alors que le produit a été évalué dans des situations de SEP «classique», il est utilisé en seconde ligne, face à des formes agressives d'emblée ou lorsque les patients rechutent sous un traitement de première ligne bien conduit. Des règles strictes d'utilisation doivent être respectées pour éviter l'induction d'une lymphopénie profonde. L'efficacité du traitement à long terme est toujours en cours d'évaluation.

D) OCRELIZUMAB

Depuis un peu plus d'un an, l'ocrelizumab (Ocrevus®) est également utilisé dans deux situations distinctes. Ce médicament est un anticorps monoclonal humanisé cytotoxique qui est spécifiquement dirigé contre les lymphocytes qui portent le déterminant CD20 (lymphocytes B et une petite proportion de lymphocytes T). Deux études internationales de grande échelle ont montré un effet très nettement favorable dans les formes rémittentes de SEP (24), tant en termes de réduction de la fréquence des poussées que de progression du handicap. Ce médicament est administré à raison de 600 mg par voie intraveineuse, tous les six mois. La première dose est fragmentée en deux perfusions de 300 mg à 15 jours d'intervalle. Pour la première fois, ce médicament a également donné la preuve d'une efficacité significative dans les formes primaires progressives de la maladie (25). Ces résultats favorables sont liés à l'efficacité du médicament, mais également à la grande qualité de l'essai clinique dans le choix des critères d'inclusion et des méthodes d'évaluation. L'efficacité de cet anticorps monoclonal anti-CD20 a pointé la contribution majeure des

lymphocytes B dans la physiopathologie de la maladie, non seulement comme cellules impliquées dans la synthèse des anticorps, mais également capables de jouer un rôle très important de présentation des antigènes aux autres acteurs de la cascade immunologique.

E) AUTOGREFFE DE MOELLE OSSEUSE

Thérapie d'exception, l'autogreffe de moelle osseuse (AHSCT) s'impose progressivement comme une option qui peut être proposée dans des conditions de sécurité qui se sont très nettement améliorées au cours des dernières années. Les résultats de ce traitement sont largement supérieurs aux médicaments «classiques» en ce qui concerne la suppression de l'activité inflammatoire. Le positionnement de cette approche thérapeutique donne matière à débat. L'impact favorable sur la fréquence des poussées et sur la progression du handicap est très important (26). Le recours à cette procédure sera probablement une option plus souvent proposée dans les prochaines années.

LES FORMES PÉDIATRIQUES DE SEP

Trois à cinq pourcents des patients qui souffrent de SEP ont présenté un premier événement démyélinisant inflammatoire avant l'âge de 18 ans. Le diagnostic de forme pédiatrique de SEP est parfois difficile et nécessite l'exclusion d'autres diagnostics comme l'ADEM (Acute Disseminated Encephalomyelitis) ou les syndromes anti-MOG (27). Pendant de nombreuses années, seuls les traitements injectables pouvaient être proposés. Récemment, une étude de phase III a démontré une efficacité supérieure du fingolimod par rapport à une des préparations d'interféron- β (28). Les résultats de cet essai montrent un impact favorable très important, plus marqué sur les paramètres cliniques que sur les données de RMN, à l'inverse de ce qui est classiquement constaté dans les formes adultes de la maladie. Nous pouvons donc traiter actuellement les formes pédiatriques agressives de SEP avec du fingolimod, par voie orale. Prochainement, le tériflunomide devrait également être approuvé dans cette indication spécifique.

CONCLUSION

La SEP reste une maladie grave, potentiellement responsable d'un handicap important, physique et cognitif, à moyen et long termes. Les

progrès thérapeutiques au cours des dernières années ont été considérables, non seulement en termes de nombre de nouveaux médicaments, mais également de modalités d'utilisation. Les schémas de prise en charge se modifient très rapidement et visent toujours à atteindre une rémission de l'activité inflammatoire de la maladie. Des éclairages nouveaux ont été dégagés sur certains acteurs clés de la physiopathologie de la maladie. L'utilisation des différents médicaments disponibles est parfois confrontée à une inertie thérapeutique (5) contre laquelle il faut lutter. Débattu il y a quelques années, l'impact favorable d'un traitement précoce efficace, à long terme, ne peut plus être mis en doute et doit guider notre réflexion thérapeutique dès le début de la prise en charge.

BIBLIOGRAPHIE

- Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, et al. Diagnosis of multiple sclerosis : 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol* 2018;**17**:162-73.
- Lublin FD, Reingold SC, Cohen JA, et al. Defining the clinical course of multiple sclerosis : the 2013 revisions. *Neurology* 2014;**83**:278-86.
- Brown JWL, Coles A, Horakova D, et al. Association of initial disease-modifying therapy with later conversion to secondary progressive multiple sclerosis. *JAMA* 2019;**321**:175-87.
- Harding K, Williams O, Willis M, et al. Clinical outcomes of escalation vs early intensive disease-modifying therapy in patients with multiple sclerosis. *JAMA Neurol* 2019;**76**:536-41.
- Saposnik G, Montalban X, Selchen D, et al. Therapeutic inertia in multiple sclerosis care : a study of Canadian neurologists. *Front Neurol* 2018;**9**:781.
- Confavreux C, O'Connor P, Comi G, et al. Oral teriflunomide for patients with relapsing multiple sclerosis (TOWER) : a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Neurol* 2014;**13**:247-56.
- Gold R, Kappos L, Arnold DL, et al. Placebo-controlled phase 3 study of oral BG-12 for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2012;**367**:1098-107.
- Guarnera C, Bramanti P, Mazzon E. Comparison of efficacy and safety of oral agents for the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis. *Drug Des Devel Ther* 2017;**11**:2193-207.
- Vukusic S, Marignier R. Multiple sclerosis and pregnancy in the 'treatment era'. *Nat Rev Neurol* 2015;**11**:280-9.
- Rudick RA, Stuart WH, Calabresi PA, et al. Natalizumab plus interferon beta-1a for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2006;**354**:911-23.
- Schwab N, Schneider-Hohendorf T, Melzer N. Natalizumab-associated PML : challenges with incidence, resulting risk, and risk stratification. *Neurology* 2017;**88**:1197-205.
- Cohen JA, Barkhof F, Comi G, et al. Oral fingolimod or intramuscular interferon for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2010;**362**:402-15.
- Kappos L, Radue EW, O'Connor P, et al. A placebo-controlled trial of oral fingolimod in relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2010;**362**:387-401.
- Lublin F, Miller DH, Freedman MS, et al. Oral fingolimod in primary progressive multiple sclerosis (INFORMS) : a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2016;**387**:1075-84.
- Kapoor R, Ho PR, Campbell N, et al. Effect of natalizumab on disease progression in secondary progressive multiple sclerosis (ASCEND) : a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial with an open-label extension. *Lancet Neurol* 2018;**17**:405-15.
- Sorensen PS, Koch-Henriksen N, Petersen T, et al. Recurrence or rebound of clinical relapses after discontinuation of natalizumab therapy in highly active MS patients. *J Neurol* 2014;**261**:1170-7.
- Hatcher SE, Waubant E, Nourbakhsh B, et al. Rebound syndrome in patients with multiple sclerosis after cessation of fingolimod treatment. *JAMA Neurol* 2016;**73**:790-4.
- Cohen JA, Coles AJ, Arnold DL, et al. Alemtuzumab versus interferon beta 1a as first-line treatment for patients with relapsing-remitting multiple sclerosis : a randomised controlled phase 3 trial. *Lancet* 2012;**380**:1819-28.
- Coles AJ, Twyman CL, Arnold DL, et al. Alemtuzumab for patients with relapsing multiple sclerosis after disease-modifying therapy : a randomised controlled phase 3 trial. *Lancet* 2012;**380**:1829-39.
- Ziemssen T, Thomas K. Alemtuzumab in the long-term treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis : an update on the clinical trial evidence and data from the real world. *Ther Adv Neurol Disord* 2017;**10**:343-59.
- Sellner J, Rommer PS. Immunological consequences of «immune reconstitution therapy» in multiple sclerosis : a systematic review. *Autoimmun Rev* 2020:102492.
- Giovannoni G, Comi G, Cook S, et al. A placebo-controlled trial of oral cladribine for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2010;**362**:416-26.
- Giovannoni G, Soelberg Sorensen P, Cook S, et al. Safety and efficacy of cladribine tablets in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis : results from the randomized extension trial of the CLARITY study. *Mult Scler* 2018;**24**:1594-604.
- Hauser SL, Bar-Or A, Comi G, et al. Ocrelizumab versus interferon Beta-1a in relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2017;**376**:221-34.
- Montalban X, Hauser SL, Kappos L, et al. Ocrelizumab versus placebo in primary progressive multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2017;**376**:209-20.
- Burt RK, Balabanov R, Burman J, et al. Effect of nonmyeloablative hematopoietic stem cell transplantation vs continued disease-modifying therapy on disease progression in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis : a randomized clinical trial. *JAMA* 2019;**321**:165-74.
- Jurynczyk M, Messina S, Woodhall MR, et al. Clinical presentation and prognosis in MOG-antibody disease : a UK study. *Brain* 2017;**140**:3128-38.
- Chitnis T, Arnold DL, Banwell B, et al. Trial of fingolimod versus interferon beta-1a in pediatric multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2018;**379**:1017-27.

Les demandes de tirés à part doivent être adressées au Dr D. Dive, Service de Neuroimmunologie, CHU Liège, Belgique.
Email : Dominique.Dive@chuliege.be