

Quels traitements contre la SEP rémittente-récurrente ?

Couplée à l'avènement de nouvelles techniques d'imagerie, une meilleure compréhension de la pathologie a permis une diversification des approches thérapeutiques de la sclérose en plaques.

Dans sa conception classique, la sclérose en plaques (SEP) est décrite comme une affection caractérisée par une agression auto-immune de l'oligo-



Sshibeshih Belachew

dendrocyte et de ce qu'il produit, la gaine de myéline entourant les axones, lesquels, dénudés, finissent par dégénérer. Si l'existence d'un tel processus

Auteur : Philippe Lambert.

secondaire de dégénérescence axonale est irréfutable, les progrès dont a bénéficié l'IRM incitent à croire qu'un processus primaire serait également à l'oeuvre dans la maladie. De sorte qu'il semble fondé d'avancer que la SEP est une maladie tout autant de la myéline que de l'axone.

Dans sa forme la plus fréquente, dite rémittente-récurrente (85 à 90 % des cas), la SEP se caractérise initialement par des poussées et rémissions successives qui laissent la place, après de nombreuses années, à une accumulation lente et insidieuse du déficit indépendamment de toute nouvelle exacerbation aiguë. La maladie est alors entrée dans sa forme secondaire progressive.

Pour 10 à 15 % des patients, le scénario est différent. Chez eux, il n'est pas question de poussées, mais d'une pathologie évoluant à bas bruit de manière constante, la SEP primaire progressive, qui, dès l'apparition des premiers signes cliniques, est responsable d'une progression lente et insidieuse de la symptomatologie.

Cette forme de sclérose en plaques possède probablement une physiopathologie distincte de celle de la SEP rémittente-récurrente. Sans doute est-ce pour cette raison qu'elle ne répond pas aux thérapies efficaces dans cette dernière. La forme primaire progressive ne jouit d'ailleurs actuellement d'aucun traitement validé par l'évidence.

Comme le souligne Sshibeshih Belachew⁽¹⁾, chercheur qualifié au FNRS et chef de clinique dans le service de neurologie du CHU de Liège, le développement de registres et l'avènement de nouvelles techniques d'imagerie autorisant l'analyse des paramètres de la substance blanche et de la substance grise en apparence normales ont permis de commencer à répondre à des questions essentielles, telles que la mise en évidence de facteurs pronostiques fiables et la définition du traitement adéquat. Concomitamment, des avancées dans la compréhension de la SEP ont abouti à l'identification de nouvelles cibles et, par là même, à une diversification de l'arsenal thérapeutique.

Immunomodulation : la voie classique

Dans la forme rémittente-récurrente⁽²⁾ de la sclérose en plaques, l'administration de corticoïdes, à fortes doses et par voie intraveineuse, demeure le traitement universellement utilisé contre les poussées. Toutefois, à la lumière des connaissances actuelles, l'efficacité de cette solution paraît toute relative. En effet, sous corticoïdes, la récupération des poussées ne serait pas tellement qualitativement supérieure – elle s'opère très bien spontanément tant qu'elle peut avoir lieu –, mais surtout plus rapide. D'autre part, on sait aujourd'hui que l'inflammation focale est nécessaire à la réparation de la myéline. Administrer de la cortisone engendre donc deux effets contradictoires. *"Il se pourrait même que le traitement par corticoïdes ait dans une certaine mesure un impact négatif sur la qualité de la réparation de la myéline après poussée, entraînant une amplification de la neurodégénérescence axonale secondaire et, à terme, une accélération des déficits neurologiques progressifs du patient"*, dit Shibeshih Belachew.

Les progrès thérapeutiques récents ne concernent pas la phase aiguë des poussées, mais s'inscrivent dans la sphère des traitements de fond. Plusieurs classes médicamenteuses sont d'ores et déjà disponibles en vue d'infléchir le décours péjoratif de la maladie. En outre, l'exercice physique semble appelé à prendre une place grandissante dans la

prise en charge de la SEP rémittente-récurrente, non seulement en raison de son impact bien connu sur la revalidation, mais aussi, comme en sont convaincus certains neurologues, sur le dysfonctionnement immunitaire lui-même, donc sur le décours de la pathologie. Une chose est certaine : une sclérose en plaques rémittente-récurrente, même considérée (souvent à tort) comme bénigne, doit faire l'objet d'un traitement de fond. Et tout indique que celui-ci doit être instauré le plus rapidement possible.

Les immunomodulateurs se situent en première ligne. Ainsi que le précise Shibeshih Belachew, les interférons de type $\beta 1$ (Betaferon[®], Avonex[®], Rebif[®]) s'avèrent d'autant plus efficaces sur le risque de poussées et la progression du handicap qu'ils sont prescrits tôt. Contrairement à l'Avonex[®], le Betaferon[®] et le Rebif[®] sont indiqués dans la forme secondaire progressive de la maladie, surtout s'il subsiste des poussées cliniques. Pour le reste, les trois produits sont a priori équivalents quant à leur efficacité – réduction d'environ 30 % du risque de poussées –, mais diffèrent par leurs dose, voie et périodicité d'administration.

"Pour les interférons $\beta 1$, beaucoup de travaux sont conduits sur la détection et la signification des anticorps neutralisants", peut-on lire dans 'L'arsenal thérapeutique en neurologie : une nouvelle ère voit le jour'⁽³⁾. Les interférons sont des protéines immunogènes. La question est donc de savoir s'il convient de détecter systéma-

tiquement les anticorps qui y sont associés, afin d'apprécier l'efficacité du traitement engagé (bons et mauvais répondeurs, évolution dans le temps). Faute d'étude convaincante prioritairement dédiée à cela, cette question n'a pu être tranchée à ce stade. *"Cependant, la présence de tels anticorps neutralisants, lorsqu'elle est corrélée à la démonstration d'un échappement thérapeutique sur le plan clinique, justifie d'envisager un changement de classe thérapeutique"*, écrit Shibeshih Belachew dans l'article susmentionné. Il est également important de souligner que l'Avonex[®] est l'interféron $\beta 1$ qui produit le moins d'anticorps de cette nature.

En présence de ces derniers ou en cas d'intolérance aux interférons $\beta 1$, un autre immunomodulateur pouvant par ailleurs être utilisé en première intention, l'acétate de glatiramère (Copaxone[®]), peut constituer une excellente solution alternative. Son efficacité est proche de celle des interférons, si ce n'est qu'il n'a pas d'action démontrée sur la phase secondaire progressive de la SEP.

Actuellement, des études sont menées dans le but de tester l'association de certains immunomodulateurs avec d'autres ou avec des immunosuppresseurs. Des effets additifs ou synergiques sont-ils à attendre ? Telle est la question posée.

Immunosuppresseurs : efficacité versus toxicité

Si l'immunomodulation est classiquement le traitement de

Plusieurs classes médicamenteuses sont d'ores et déjà disponibles en vue d'infléchir le décours péjoratif de la maladie.

Tempo Médical

fond employé en première ligne contre la sclérose en plaques rémittente-récurrente, l'une des raisons en est qu'elle semble étrangère à tout risque infectieux, carcinogène ou cardiaque. En revanche, pris au long cours (5, 10, 20 ans), tous les immunosuppresseurs induisent un léger accroissement de l'incidence de certains types de cancer. De ce fait, ils ne trouvent place qu'en seconde ligne. *"En théorie, il n'est pas raisonnable de laisser un patient de nombreuses années sous immunosuppresseur mais, parfois, le neurologue n'a pas le choix"*, indique Shibeshih Belachew.

L'administration du plus efficace des produits de cette classe de médicaments, la mitoxantrone (Novantrone®), doit impérativement être limitée dans le temps, eu égard à la toxicité cardiaque et hématologique de la molécule – pas plus de 6 cures de 12 mg/m². De surcroît, une surveillance de la fonction cardiaque et de la formule hémato-leucocytaire s'impose pendant 5 ans après la prescription du médicament. La mitoxantrone est cependant le seul immunosuppresseur à être reconnu par la FDA et l'EMA dans certaines formes agressives de SEP.

C'est à ces mêmes formes agressives et aux formes progressives (secondaires ou primaires) que s'adresse le cyclophosphamide (Endoxan®) quand il existe une progression rapide et documentée du handicap. Son efficacité est moindre que celle de la mitoxantrone, ce qui restreint son utilisation. Deux autres immuno-

suppresseurs, l'azathioprine (Imuran®) et la méthotrexate (Ledertrexate®), qui sont administrés par voie orale, sont proposés aux patients évoluant par poussées et intolérants aux injections sous-cutanées d'immunomodulateurs. *"Sont également concernés les malades chez qui les traitements immunomodulateurs semblent insuffisamment efficaces"*, précise Shibeshih Belachew. Une toxicité à long terme et une efficacité mal codifiée limitent la prescription de ces deux médicaments.

Une voie nouvelle

La prochaine révolution dans le traitement de fond de la SEP vient des anticorps monoclonaux et, principalement, de l'un d'entre eux : le natalizumab (Tysabri®). Bientôt commercialisé et remboursé en Belgique (sans doute début janvier 2008), cet anticorps monoclonal humanisé, administré mensuellement par voie intraveineuse, est dirigé contre la chaîne $\alpha 4$ des récepteurs intégrine de type $\alpha 4\beta 1$, interfaces essentielles pour le franchissement de la barrière hématoencéphalique (BHE) par les lymphocytes autoréactifs. En bloquant l'entrée de ces derniers dans le système nerveux central (SNC), le natalizumab est apparu comme l'agent actuellement le plus efficace en termes de prévention des nouvelles poussées de sclérose en plaques.

Une étude randomisée de 2 ans, baptisée AFFIRM, s'est intéressée à l'efficacité du Tysabri® en monothérapie chez

des patients souffrant de SEP rémittente-récurrente et sélectionnés selon des critères précis – ils devaient notamment avoir connu une poussée clinique au cours de l'année précédant leur inclusion dans l'étude. Cette recherche, qui s'est déroulée en double aveugle, contrôlée versus placebo, a livré des résultats éloquentes. *"Dans le groupe traité, on a constaté une réduction de 42 % du risque de progression de la maladie, de 68 % des poussées cliniques et de 83 % des nouvelles lésions ou de lésions d'expansion récentes, réalisées par l'IRM"*, rapporte Shibeshih Belachew dans l'article déjà évoqué. *"Tysabri® a aussi permis de diminuer de 92 % le nombre moyen de lésions actives, mises en évidence par l'IRM à un an et deux ans du début du traitement."*

Le principal risque lié à l'usage du natalizumab réside dans la survenue d'infections opportunistes. Ainsi, on relève dans la littérature deux cas de leucoencéphalopathie multifocale progressive⁽⁴⁾ (LEMP), dont un fatal, chez des patients ayant été traités depuis plus de deux ans pour SEP, en association avec l'interféron $\beta 1a$. Un autre cas, fatal lui aussi, est survenu chez un patient traité par natalizumab dans le cadre d'une maladie de Crohn. Ce patient s'était vu proposer préalablement des immunosuppresseurs. *"Bien que ces cas de LEMP soient survenus chez des patients immunodéprimés ou sous traitement immunomodulateur associé, personne ne peut éluder qu'il est actuellement délicat d'estimer le risque réel*

La prochaine révolution dans le traitement de fond de la SEP vient des anticorps monoclonaux.

de LEMP sous natalizumab en monothérapie chez un patient immunocompétent⁽⁵⁾", écrit Shibeshih Belachew.

Vu le profil de risques que nous venons de définir, le Tysabri® sera réservé à deux types de patients, et ce en monothérapie : en seconde intention, à ceux qui n'ont pas répondu à un traitement complet et bien conduit par interféron $\beta 1$; en première intention, à ceux atteints d'une SEP rémittente-récurrente sévère et d'évolution rapide, ces caractéristiques étant établies selon des normes strictes par examen clinique et IRM cérébrale.

Protéger l'axone

Deux autres anticorps monoclonaux doivent être mis en exergue. Le premier, humanisé, est l'alemtuzumab (MabCampath®), dirigé contre la glycoprotéine CD52 présente notamment à la surface des lymphocytes B et T périphériques. Utilisé dans le traitement des lymphomes T, cet anticorps monoclonal possède à l'évidence une importante activité anti-inflammatoire. Selon une étude récente, son efficacité pourrait s'avérer très supérieure à celle de l'interféron $\beta 1$, mais il est à l'origine de cas de purpura thrombocytopénique idiopathique et de dysthyroïdie Basedowienne. Ce qui pourrait en limiter l'usage.

Le rituximab (Mabthera®) est quant à lui un anticorps monoclonal chimérique déjà employé dans le traitement des lymphomes non hodgkiniens. Il se lie à une molécule (CD20) à la surface des lymphocytes B

et conduit ainsi à leur déplétion. Présentés au dernier meeting de la Société Américaine de Neurologie, les résultats d'une étude de phase II (rituximab versus placebo) témoignent de son efficacité très encourageante dans la SEP rémittente-récurrente.

Parmi les traitements de fond, citons encore l'arrivée prochaine sur le marché d'une nouvelle génération de médicaments immunomodulateurs ou immunosuppresseurs à administrer par voie orale. Comme le relate Shibeshih Belachew, plusieurs d'entre eux sont actuellement en phase III d'expérimentation clinique.

Enfin, dernière stratégie médicamenteuse : l'axonoprotection. On sait qu'au stade débutant de la SEP, les poussées sont souvent suivies d'un phénomène de récupération. Soit la myéline se répare, soit, si tel n'est pas le cas, le segment axonal démyélinisé surexprime des canaux sodiques voltage-dépendants, ce qui permet d'atténuer les conséquences de la démyélinisation sur les vitesses de conduction de l'influx nerveux. Ce processus favorise l'entrée en excès de sodium dans l'axone. Pour expulser cet excédent, le 'câble' axonal recourt à un transporteur sodium-calcium – sortie de sodium, entrée de calcium. Etant un activateur d'enzymes clés de la mort cellulaire programmée (apoptose), le calcium remplit un rôle délétère pour l'axone. Une stratégie d'axonoprotection en cours d'investigation en Grande-Bretagne consiste à bloquer les canaux sodiques

pour limiter l'entrée de sodium et, par ricochet, de calcium dans l'axone. Des bloqueurs de canaux sodiques, telles la flécaïnide, la lamotrigine ou la lidocaïne, ont montré leur efficacité chez l'animal. "De nombreux traitements neuroprotecteurs visant à interagir avec la dégénérescence axonale aiguë ou chronique sont actuellement en cours d'évaluation", commente Shibeshih Belachew.

BESEP : un programme suscité par des patients

Jusqu'il y a peu, la tendance était de considérer que moins d'efforts faisait un patient atteint de sclérose en plaques, mieux il se portait. Cette opinion a été battue en brèche par plusieurs études récentes. Et il est apparu que l'exercice physique était bénéfique à de nombreux égards pour le malade souffrant de SEP, notamment sur les plans du bien-être cardiovasculaire, de la fatigue et, plus largement, de la qualité de vie.

Au CHU de Liège, par exemple, la revalidation fonctionnelle classique impliquant l'apport essentiel de physiothérapeutes et de kinésithérapeutes s'est vu adjoindre des programmes sportifs intégrant non seulement des séances d'exercice physique aérobie travaillant l'endurance, mais également des séances plus intenses qu'à l'accoutumée dédiées à l'augmentation de la force musculaire segmentaire. L'accent est mis sur des paramètres hautement fonctionnels, telle la marche. "Désormais, on parlera donc d'un programme d'entraî-

Tempo Médical



Franck Dubois, administrateur du programme BESEP et patient lui-même.

nement conjointement à la révalidation", fait remarquer Shishih Belachew, qui insiste sur l'intérêt d'un coaching efficace pour stimuler les patients et les pousser à recruter leurs ressources. "Il n'est pas rare que l'on parvienne à faire reculer de façon étonnante ce que le malade considérait comme des limites immuables", dit-il. "Ainsi, après entraînement, des personnes qui ne pouvaient marcher plus de 500 mètres peuvent parfois parvenir à en accomplir 1 500 ; leurs aptitudes dans la vie quotidienne s'en trouvent alors considérablement améliorées. Maintenant que le diagnostic de SEP est posé sans

cesse plus précocement et que les divers traitements permettent aux malades de conserver une autonomie fonctionnelle sur le long cours, la pratique sportive devient accessible à la majorité des patients." Avec l'aide d'un coach, beaucoup d'entre eux peuvent progresser énormément et se rendre compte que leur corps est capable de redevenir une source de petites victoires et de plaisir au quotidien.

Le 6 novembre 2007 a été lancé à Liège, sous l'impulsion d'un groupe de patients, dont Franck Dubois en particulier, un programme pilote baptisé BESEP (BE your Sporting hEalth Partner). BESEP (<http://www.besep.be>) va mettre à la disposition de patients des programmes d'entraînement sportif dans un environnement adapté, au contact d'un coach et de la structure médicale. "Retrouver la forme, se réapproprier son corps et réapprendre le plaisir de bouger apportent aux patients une amélioration significative de leur autonomie physique et de leur bien-être mental", souligne Shishih Belachew. "Mais ce parcours peut parfois sembler pénible. C'est ici qu'intervient la notion de coaching. Dans une discipline à la terminologie disparate, nous définissons simplement le coaching comme un accompagnement personnalisé qui se déroule en dehors du milieu médical, généralement lors d'entretiens en face-à-face et dont l'objectif est d'augmenter la performance et le développement de la personne."

Dans le cadre de BESEP, des accompagnateurs spéciale-

ment formés encourageront les patients à explorer et à repousser leurs limites physiques, en les aidant à travailler leur mental à la manière des plus grands sportifs.

Ce programme sera au cœur d'une étude scientifique visant à évaluer l'influence du sport sur le décours même de la SEP récurrente-rémittente. En effet, les connexions existant entre la pratique sportive et le système immunitaire laissent supposer que l'exercice physique pourrait avoir une incidence sur la survenue et la fréquence des poussées. "Le service de neurologie du CHU de Liège évaluera, d'une part, les répercussions fonctionnelles d'un programme sportif soutenu par un coach en comparaison avec les performances de la kinésithérapie classique de révalidation et, d'autre part, l'impact du sport sur l'évolution de la maladie, tant sur le plan clinique que sur la charge lésionnelle en IRM", conclut Shishih Belachew, responsable du projet.

□

- (1) S. Belachew, D. Magis, I. Lievens, M.C. Cuvelier, E. Rikir, G. Garraux, C. Hotermans, E. Salmon, B. Sadzot, L. Cambron, P. Maquet, R. Poirrier, G. Moonen, L'arsenal thérapeutique en neurologie : une nouvelle ère voit le jour, Revue Médicale de Liège, 2007 ; 62 : 5-6 : 432-448.
- (2) Dans cet article, nous centrerons nos propos sur cette forme de la SEP.
- (3) Op. cit.
- (4) La LEMP est une infection cérébrale grave due au JC Virus.
- (5) Op. cit.