

# Nouveaux traitements dans la sclérose en plaques

par le Prof. Christian Sindic \*

\* Service de neurologie  
Clin. Univ. St Luc,  
1200 Bruxelles

**T**out médecin généraliste est amené à suivre des patients souffrant de la sclérose en plaques. Il est important qu'il soit informé des nouveaux traitements pour pouvoir les comprendre et conseiller son patient. C'est lui qui sera consulté à domicile en cas d'apparition d'effets secondaires.

Mots-clefs: sclérose en plaques, corticoïdes, interférons, copolymère-1, immunosuppresseurs.

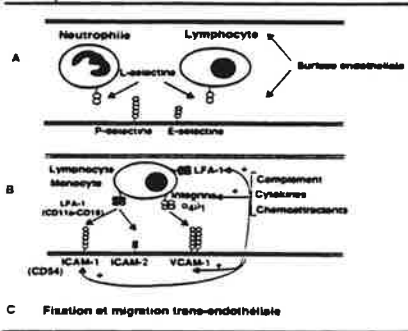


Fig. 1. (A) Les leucocytes circulants peuvent se fixer de manière réversible et transitoire à la surface de l'endothélium par un processus faisant appel à des récepteurs d'adhérence (les "sélectines").

(B) Différents facteurs, dont les cytokines (interleukine 1; tumor necrosis factor  $\alpha$ ), des agents chémo-tactiques (leucotriènes, prostaglan-dines) et des facteurs du complé-ment peuvent activer les leuco-cytes et les cellules endothéliales qui expriment alors des récepteurs d'adhérence, les intégrines d'une part (LFA1,  $\alpha 4 \beta 1$ , ...), les molécules d'adhérence intercellulaire d'autre part (ICAM-1, ICAM-2, VCAM-1).

L'interaction de ces molécules d'adhérence (LFA-1 avec ICAM-1 et 2, intégrine  $\alpha 4 \beta 1$  avec VCAM-1) entraîne la fixation de la cellule inflammatoire activée à l'endothélium, puis sa migration trans-endothéliale (C) et ainsi l'enva-hissement du tissu nerveux.



Fig. 2. Lésions étendues, confluentes, hyperintenses en T2, péri-ventriculaires dans un cas d'évo-lution prolongée.

## Prétest:

1. L'IRM cérébrale a clairement montré l'efficacité des méga-doses de corticoïdes dans les poussées de sclérose en plaques.
2. Les principales indications d'un traitement par interférons bêta sont les formes progressives de la maladie à condition que le patient soit âgé de moins de 50 ans.
3. L'effet secondaire le plus redoutable de la mitoxantrone, un immunosuppresseur, est une cardiotoxicité.

Vrai Faux

<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Réponses en page 9.

La sclérose en plaques (SEP) est à présent reconnue comme étant une maladie du système immunitaire, avant d'être une maladie neurologique. Toutefois, les causes exactes de la défaillance immunitaire à l'origine de l'atteinte neurologique restent mystérieuses et les mécanismes conduisant à la destruction de l'organe-cible, à savoir la gaine de myéline du système nerveux central (SNC), ne sont que partiellement élucidés.

## Physiopathologie

L'agression immunitaire du SNC se manifeste d'abord au niveau de la barrière hémato-encéphalique (BHE), dont la perméabilité est précocement altérée par un influx de lymphocytes activés, parmi lesquels une proportion anormalement élevée est dirigée contre certains antigènes protéiques de la myéline. La plaque de démyélinisation a toujours une localisation initiale péri-veinulaire, car c'est autour de la veinule que la BHE semble la plus fragile. Elle est caractérisée par une infiltration de cellules mononucléées d'origine sanguine: lymphocytes d'une part, monocytes acquérant les caractéristiques de macrophages, d'autre part (Fig. 1). Cette lésion initiale, inflammatoire, aura une extension à la fois centrifuge et le long de l'axe de la veinule. C'est sa localisation dans le SNC qui déterminera la présence ou l'absence de symptômes et de signes neurologiques cliniquement décelables.

La rupture de la BHE et l'infiltration cellulaire se font par à coup comme l'imagerie cérébrale par résonance magnétique (IRM) l'a bien montré (Fig. 2).

Les nouvelles lésions, qui sont par définition actives, captent toujours le gadolinium injecté par voie intraveineuse, ce qui prouve son extravasation dans le parenchyme cérébral. D'anciennes lésions peuvent re-capter ce produit de contraste à leur périphérie, lorsqu'elles sont réactivées. Il faut noter que 80% environ des

lésions actives n'ont pas de traduction clinique, étant situées dans des zones périventriculaires "muettes".

Spontanément, l'activité d'une plaque lésionnelle ne dure que 4 à 8 semaines.

Surtout au début de la maladie, il existe une certaine corrélation entre des marqueurs systémiques d'activation immunitaire et l'apparition de ces nouvelles lésions actives. Une synthèse accrue de cytokines pro-inflammatoires (interféron gamma et tumor necrosis factor, TNF) et de molécules d'adhérence inter-cellulaire (permettant aux lymphocytes activés de se fixer à l'endothélium vasculaire) est détectable dans le sérum avant même la manifestation d'une poussée.

Au contraire, en fin de poussée, les cytokines immunorégulatrices (interleukine 10, transforming growth factor  $\beta$  ou TGF) sont préférentiellement synthétisées et ont une action antagoniste des cytokines pro-inflammatoires<sup>(1)</sup>.

Dans les phases tardives de la maladie, avec progression continue sans poussées nettes, les corrélations avec les marqueurs immunitaires systémiques deviennent moins nettes et on peut penser que les lésions cérébrales établies continuent à évoluer à bas bruit de manière autonome, en échappant à toute immunorégulation.

## Nouveaux traitements

Cette meilleure connaissance des mécanismes immunitaires de la SEP a permis de faire des avancées thérapeutiques, dont le but actuel n'est toujours que de stabiliser la maladie ou d'induire une rémission même partielle.

- Les méga-doses de corticoïdes en cas de poussées "désactivent" les lésions prenant le contraste en IRM, la durée de cette prise de contraste étant significativement réduite.
- L'interféron bêta, par son rôle antagoniste de l'interféron gamma, principale cytokine pro-inflammatoire impliquée dans la SEP, permet de diminuer la fréquence des poussées et de

## Bibliographie

1. Rieckmann P, Albrecht M, Kitzke B, Weber T et al. Tumor necrosis factor  $\alpha$  messenger RNA expression in patients with relapsing-remitting sclerosis is associated with disease activity. *Ann Neurol*. 1995; 37: 82-88.
2. Barkhof F, Hommes OR, Scheltens P et al. Quantitative MRI changes in gadolinium-DPTA enhancement after high dose intravenous methylprednisolone in multiple sclerosis. *Neurology*. 1991; 41: 1219-22.
3. Beck RW, Cleary PA, Malcolm MS et al. A randomized, controlled trial of corticosteroids in the treatment of acute optic neuritis. *N. Engl. J. Med*. 1992; 326: 581-8.
4. IFNB multiple sclerosis study group. Interferon beta-1b is effective in relapsing-remitting multiple sclerosis. Clinical results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo controlled trial. *Neurology*. 1993; 43: 655-661.
5. IFNB multiple sclerosis study group. Interferon beta-1b in the treatment of multiplesclerosis: final outcome of the randomized controlled trial. *Neurology*. 1995; 45: 1277-1285.
6. Jacobs LD, Cookfair DL, Rudick RA, Herndon RM et al. Intramuscular interferon beta-1a for disease progression in relapsing multiple sclerosis. *Ann Neurol*. 1996; 39: 285-294.
7. Lublin FD, Whitaker JN, Eidelman BH, Miller AE et al. Management of patients receiving interferon beta-1b for multiple sclerosis: Report of a consensus conference. *Neurology*. 1996; 46: 12-18.
8. Paty D.W., Goodkin D., Thompson A., Rice G. Guidelines for physicians with patients on IFN-1b: The use of an assay for neutralizing antibodies. *Neurology*. 1996; 47: 865-866.
9. Johnson KP, Brooks BR, Cohen JA et al. Copolymer I reduces relapse rate and improves disability in relapsing-remitting multiple sclerosis: Results of a phase III multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. *Neurology*. 1995; 45: 1268-1276.
10. Mauch E, Kornhuber H.M, Krapf H, Fetzer V, Lauter H. Treatment of multiple sclerosis with mitoxantrone. *Eur. Arch. Psych. Clin. Neurosci*. 1992; 242: 56-102.
11. Edan G, Miller D, Clanet M, Confavreux C et al. Therapeutic effect of mitoxantrone combined with methylprednisolone in multiple sclerosis: a randomised multicentre study of active disease using MRI and clinical criteria. *J Neurol Neurosurg Psych*. 1997; 62: 112-118.
12. Goodkin DE, Rudick RA, Vander Bruy-Medendorp S et al. Low dose (7.5 mg) oral methotrexate reduces the rate of progression in chronic progressive multiple sclerosis. *Ann. Neurol*. 1995; 37: 30-40.

- Le copolymère-1, de par sa structure rappelant la principale protéine de la myéline, appelée protéine basique, pourrait agir comme agent désensibilisant des lymphocytes sanguins anormalement activés contre cette protéine.
- Les immunosuppresseurs non spécifiques permettent de combattre l'hyperactivité du système immunitaire observée dans la SEP, et l'utilisation de nouveaux produits moins toxiques que les agents alkylants reste indiquée dans les formes chroniques de la maladie.

## Méga-doses de corticoïdes

Elles ne doivent être utilisées qu'en cas de poussées significatives entraînant une gêne fonctionnelle dans les activités de la vie quotidienne et/ou professionnelle. Une poussée est définie par l'apparition d'un nouveau symptôme, ou l'aggravation nette d'un symptôme pré-existant, durant plus de 24 heures. Elle doit être différenciée de la fluctuation des symptômes préexistants induite par la fatigue, la nervosité, l'augmentation, parfois même minime, de la température corporelle.

En cas d'infection avec fièvre, il y aura lieu de donner des fébrifuges, la fièvre à elle seule pouvant aggraver les symptômes séquellaires.

La dose de méthylprednisoloné (Solumédrol®) est habituellement de 1 gr dans un baby baxter, en perfusion matinale de 60 à 90 minutes, durant 5 à 10 jours. Moyennant une couverture gastrique, un régime pauvre en sel et un léger somnifère, ce traitement est remarquablement bien supporté. Il doit être cependant réalisé en milieu hospitalier ou en hôpital de jour, avec contrôle du pouls, des chiffres tensionnels et de la kaliémie. **L'amélioration clinique peut n'apparaître qu'après le traitement, dans les 2 à 3 semaines qui suivent.** L'IRM cérébrale a clairement montré l'efficacité de ce traitement qui désactive les lésions prenant le contraste (2). Dans la névrite optique aiguë isolée, symptôme initial dans 18% des cas de SEP et où le risque de développer une SEP est de 75 % à 15 ans, un tel traitement a aussi un effet bénéfique en retardant le délai d'apparition d'une deuxième manifestation de la maladie (3).

## Les interférons bêta

L'interféron bêta est une substance naturelle produite par le macrophage, qui a des propriétés antivirales et immunorégulatrices. Il est partiellement antagoniste de l'interféron gamma qui est pro-inflammatoire et susceptible de provoquer des poussées de SEP. En Belgique, seul l'interféron recombinant bêta 1b (Betaferon® Schering) est enregistré et remboursé depuis le 1er juin 1997 dans l'indication des formes rémittentes de SEP. Deux autres interférons bêta 1a recombinants sont testés dans la SEP: Rebif® (Serono) et Avonex® (Biogen). Il existe de légères différences de structure entre les formes bêta 1a et bêta 1b, mais il n'y a pas de

preuves formelles actuellement que ces différences aient une importance sur le plan de l'efficacité clinique et des effets secondaires.

La première étude, publiée en avril 1993 (4), concernait l'interféron bêta 1b et révélait une diminution du nombre de poussées d'environ 30 % après 3 ans de traitement, les poussées résiduelles étant en moyenne deux fois moins invalidantes que celles observées dans le groupe placebo. De plus, le "fardeau lésionnel" observé en IRM (en fait, la surface additionnée de toutes les lésions observées sur les différents plans de coupe réalisés lors d'IRM itératives strictement comparables) s'était réduit de 6 % dans le groupe traité avec les doses les plus fortes, mais s'était accru de 17 % dans le groupe placebo.

Après 5 ans de traitement cependant, près de 40 % des patients avaient développé des anticorps neutralisants anti-interféron, et la fréquence des poussées chez ces patients redevenait comparable à celle du groupe placebo (5).

Depuis la publication de cette première étude, d'autres ont été initiées avec les interférons bêta 1a. Leurs résultats préliminaires confirment l'effet positif d'un tel traitement qui ralentit (mais n'arrête pas complètement...) la progression du handicap et qui diminue de 30 % la fréquence des poussées (6).

Il faut signaler aussi que les effets secondaires du traitement ne sont pas négligeables durant les 2 à 3 premiers mois: fébricules, douleurs musculaires, céphalées comparables à un syndrome grippal; douleurs aux endroits d'injection, avec érythème, nodules sous-cutanés et parfois nécrose cutanée; accentuation des tendances dépressives: augmentation de la spasticité; et peut-être, durant les 4 premières semaines, risques plus importants de poussées. Ces effets secondaires répondent au moins partiellement à la prise de paracétamol ou d'ibuprofène. Sur le plan biologique, on observe rarement une légère leucopénie soit neutrophile, soit lymphocytaire, une augmentation de la transaminase glutamique pyruvique et de la bilirubine, durant les premières semaines de traitement, ce qui justifie un contrôle mensuel initial.

Beaucoup d'inconnues persistent: posologie la plus adéquate; mode d'administration (sous-cutanée ou intramusculaire); détection et effets à long terme des anticorps neutralisants; durée du traitement; association à d'autres traitements. Même si de nombreuses questions sans réponse persistent, nous pouvons cependant recommander l'utilisation du Betaferon® dans les formes de SEP répondant strictement aux critères de l'étude initiale (3), critères qui sont tout naturellement ceux requis pour l'obtention de son remboursement, à la posologie d'une injection sous-cutanée de 8.000.000 d'unités tous les 2 jours:

- 1) diagnostic cliniquement certain et confirmé par les examens complémentaires (IRM, analyse du liquide céphalo-rachidien, potentiels évoqués anormaux);

► (suite page 9)

## Dans la pratique, nous retiendrons:

- Une meilleure connaissance des mécanismes dysimmunitaires responsables de la réaction inflammatoire et démyélinisante typique de la sclérose en plaques a permis le développement de nouveaux traitements dans cette maladie.
- En cas de poussée, les perturbations de la perméabilité de la barrière hématoencéphalique sont plus rapidement corrigées par l'utilisation intraveineuse de mégadoses de corticoïdes.
- L'interféron bêta, par son action antagoniste sur la principale cytokine proinflammatoire impliquée dans la maladie, l'interféron-gamma, réduit la fréquence des poussées d'un tiers, et stabilise les lésions cérébrales dans les formes rémittentes de la maladie.
- Le copolymère-1 pourrait avoir une efficacité similaire par une action désensibilisante des lymphocytes activés contre des protéines de la myéline.
- Enfin, l'utilisation d'immunosuppresseurs dépourvus de toxicité à long terme comme le méthotrexate à faible dose ou la mitoxantrone, reste indiquée dans les formes progressives de la maladie.

LIGUE BELGE DE LA  
SCLÉROSE EN PLAQUES -  
COMM. FRANÇ. A.S.B.L.  
Zoning artisanal (entrée 4)  
rue des Linottes 6  
5100 Naninne  
☎ 081/40.15.55

### Réponses au Prétest :

1. Vrai - 2. Faux - 3. Vrai

- 2) patient toujours ambulant, pouvant marcher au moins 100 mètres sans aide;
- 3) patient âgé de 18 à 50 ans;
- 4) patient ayant présenté deux poussées durant les deux années précédentes, qui ont nécessité un traitement par corticostéroïdes.

Il n'est donc pas utile de proposer un tel traitement chez les patients n'ayant présenté que quelques poussées sensibles espacées sur plusieurs années, ni chez les patients actuellement en rémission prolongée sans signes cliniques de maladie active. La grossesse et l'allaitement sont des contre-indications à l'utilisation de l'interféron. Il faut rappeler ici qu'en période de rémission, il n'y a pas de contre-indication médicale à une éventuelle grossesse.

Les poussées survenant sous traitement par interféron doivent faire l'objet du traitement habituel par corticoïdes tout en continuant l'interféron. Si trois poussées surviennent en un an, ou si l'on observe une aggravation confirmée du handicap sur une période d'un an, il faut conclure à un échec du traitement et l'arrêter [7,8]. Des essais thérapeutiques par interférons bêta 1a et 1b sont actuellement en cours dans les formes progressives de la maladie, leur efficacité dans ces formes n'étant pas encore prouvée.

## Le Copolymère-1 (Copaxone<sup>®</sup>, Teva)

Il s'agit d'un petit peptide synthétique dont la structure rappelle celle de la protéine basique de la myéline. Il fait toujours l'objet d'études en double aveugle ou d'une utilisation compassionnelle. Le principe est celui d'une injection sous-cutanée quotidienne, qui est bien supportée. Les effets secondaires sont très minimes, tant sur le plan cutané que général. De rares réactions systémiques peuvent survenir dans la demi-heure qui suit l'injection: flush, tachycardie, sensation d'oppression thoracique. Elles sont de courte durée (moins de 30 minutes). Son mode d'action serait un blocage, par compétition, des cellules présentatrices de l'antigène vis-à-vis des lymphocytes activés contre des protéines de la myéline. Une étude récente [9] montre une réduction des poussées d'environ 30 % après deux ans de traitement.

## Les immunosuppresseurs non spécifiques

Ils ne sont indiqués que dans les formes progressives et invalidantes de la maladie, avec ou sans poussées surajoutées.

Chez les sujets jeunes (< 45 ans) pour lesquels on peut redouter l'installation d'un handicap irréversible dans les quelques prochaines années, nous utilisons actuellement la mitoxantrone (Novantrone<sup>®</sup>) en lieu et place du cyclophosphamide (Endoxan<sup>®</sup>).

Ce produit est administré en cures répétées, une par mois durant le premier trimestre, une tous les trois mois ensuite, à la dose de 12 mg/m<sup>2</sup> de

surface corporelle par cure. Nous limitons le nombre total de cures à 12, soit une dose cumulée de 144 mg/m<sup>2</sup> inférieure au chiffre de 160 mg/m<sup>2</sup> au-delà duquel une cardiotoxicité peut être redoutée. Néanmoins, nous réalisons par prudence, tous les six mois, une ventriculographie isotopique avec calcul de la fraction d'éjection. Un autre effet secondaire peut être des phlébites extensives avec risque d'embolie pulmonaire. Une extravasation du produit peut causer une dermatite fibrosante douloureuse et irréversible. L'injection doit donc être strictement intraveineuse. Enfin, une neutropénie importante, mais réversible, apparaît dans les 10 jours qui suivent la cure avec des chiffres parfois inférieurs à 1000/μl, ce qui exige un contrôle biologique et le traitement énergique de tout surinfection.

Des essais préliminaires avec ce produit ont montré une réduction importante du nombre de plaques actives en IRM [10, 11].

Dans les formes plus lentement progressives de la maladie, et affectant surtout les membres inférieurs, un bénéfice modeste, mais statistiquement significatif, a été obtenu par un traitement à faibles doses de méthotrexate (Leder-trexate<sup>®</sup>), soit 3 comprimés à 2,5 mg à prendre à un jour fixe de la semaine [12]. L'effet principal obtenu est un ralentissement de la progression du handicap au niveau des membres supérieurs, les capacités de marche n'étant pas améliorées. Le traitement est bien supporté; toutefois, un contrôle mensuel de la formule sanguine et des enzymes hépatiques est indiqué.

## Conclusion

La SEP est une maladie dont la gravité est fort variable: elle peut être très bénigne tout comme elle peut être très gravement handicapante. Son tempo d'évolution peut être très différent d'un patient à l'autre et il peut se modifier chez un même patient, le plus souvent en s'accéléralant, parfois aussi en se stabilisant quasi spontanément.

Juger de l'efficacité d'un traitement a donc toujours été difficile et a nécessité de longues études d'une durée de 2 à 3 ans, avec placebo, en double aveugle.

Plus récemment, l'IRM a apporté une contribution importante à l'analyse de l'efficacité d'une médication, grâce à la notion de "fardeau lésionnel" et à la détection des plaques actives. Une meilleure connaissance des mécanismes immunitaires sous-jacents au processus de démyélinisation a permis le développement de nouveaux traitements, moins empiriques que ceux utilisés précédemment.

Nous commençons à pouvoir modifier le cours de la maladie, mais nous sommes encore loin du but final: bloquer définitivement le processus démyélinisant et induire la remyélinisation des zones lésées. ■

