

Traitement immunomodulateur progressif de la sclérose en plaques (SP)

# Le consensus des médecins

Les membres du Conseil médical des associations de la SP d'Allemagne, d'Autriche et de Suisse publient, pour la première fois, un cadre de recommandations pour le traitement de la SP



Par Andrea Gerfin

La sclérose en plaques est la maladie inflammatoire chronique la plus répandue sous nos latitudes, et son origine reste encore inconnue, même s'il semble qu'elle soit liée à une conjonction de facteurs environnementaux et à une composante héréditaire, qui induisent des réactions pathologiques du système de défense ou système immunitaire. Ces réactions pa-

thologiques provoquent des inflammations de l'encéphale et/ou de la moelle épinière, inflammations qui endommagent l'enveloppe protectrice des fibres nerveuses, voire même les fibres elles-mêmes. Il existe actuellement plusieurs traitements immunomodulateurs qui tentent de prévenir ces atteintes en influant sur les mécanismes de défense de l'organisme. Parmi ces approches très diverses, certaines passent par un affaiblissement général du système immunitaire, d'autres par un blocage ciblé des cellules T, qui jouent un rôle important dans le processus inflammatoire. Mentionnons également les approches qui consistent à pénétrer les cellules immunitaires par la barrière hémato-encéphalique, ou celles qui posent une protection contre la libération de substances exerçant un effet toxique sur les autres cellules.

Le traitement immunomodulateur de la sclérose en plaques a gagné une grande notoriété au cours des dernières années, à la suite de plusieurs importantes études cliniques conclues sur des

résultats positifs. Il a été démontré que plusieurs substances, telles que par exemple l'interféron  $\beta$  ou le copolymer-1, permettent d'obtenir non seulement une diminution du nombre de poussées, mais aussi un ralentissement de la progression de la maladie. Le traitement progressif est recommandé sur la base des études faites avec des médicaments immunomodulateurs (qui modifient la réponse immunitaire) et immunosuppresseurs (qui affaiblissent la réponse immunitaire) dans le cadre de la SP, ainsi que sur celles d'expériences bien documentées et de conseils empiriques. Nous résumons ci-dessous quelques extraits du document.



## Quels critères pour un traitement immunomodulateur précoce pour la prévention de l'évolution de la maladie

- Diagnostic, avec certitude clinique, d'une sclérose en plaques avec poussées.
- Au cours des deux dernières années, au moins deux poussées entraînant une limitation fonctionnelle, ou une poussée sévère avec guérison tendant à être moins bonne, ou

- régression des symptômes.
  - Capacité de marche conservée, même avec moyens auxiliaires.
  - Possibilité, et disponibilité, de suivre une contraception.
- Pour une SP à évolution secondairement progressive (c'est-à-dire le passage à une forme chronique après la première poussée), il n'existe pas encore de recommandations thérapeutiques généralement admises pour des mesures immunomodulatrices ou immunoprophylactiques. Elles seront toutefois bientôt possibles grâce aux résultats positifs d'une importante étude menée au niveau européen avec le bétaféron. Un traitement du même type pour les SP à évolution chronique primaire est actuellement en phase d'étude clinique.



Faute de données cliniques utilisables, il n'est pas encore possible de savoir s'il faudrait démarrer un traitement immunoprophylactique dès le premier signe évocateur de SP décelé par résonance magnétique (IRM) et/ou par l'examen du liquide céphalo-rachidien.

Lors d'une extension paracliniquement observable de la maladie, c'est-à-dire lorsque l'augmentation du nombre de foyers est visible en IRM, les arguments ci-après s'ajoutent encore à la liste de ceux qui plaident en faveur d'un traitement précoce:

- Un grand nombre de poussées au cours des deux années suivant le diagnostic sont l'indice d'une évolution défavorable à long terme.
- Le degré du handicap après 10 ans est lié au nombre de foyers initiaux détectés par IRM.
- Dans les foyers d'inflammation actifs, les fibres nerveuses peuvent très rapide-

ment être fonctionnellement irréparables.

### Quand faut-il arrêter un traitement immunoprophylactique et le remplacer par un médicament spécifique?

Il n'existe à ce jour aucune définition globalement valable d'un échec thérapeutique lors de SP. Les définitions qui suivent ont été conçues de manière large et se réfèrent à une durée de traitement d'une année, comparée au temps écoulé avant le début de la thérapie:

Lors d'une évolution de la SP par poussées, une fréquence de poussées constante ou en augmentation, avec poursuite constante ou accélérée de l'évolution, peut être considérée comme un échec thérapeutique.

Il serait toutefois souhaitable que l'on dispose bientôt de critères plus fins, comme le nombre de nouvelles lésions décelables par IRM, ou des marqueurs immunologiques étroitement liés à l'efficacité du traitement. En outre, une distinction est faite entre échecs thérapeutiques primaires et secondaires. On parle d'échec primaire lorsque l'évolution de la maladie n'est pas influencée par le traitement immunoprophylactique. Lors de l'échec secondaire, on assiste d'abord à une stabilisation de l'évolution et/ou une diminution de la fréquence des poussées, mais ensuite l'ancienne progression/activité de la maladie reprend son cours.

### Que peut-on faire lorsque l'efficacité thérapeutique est incomplète?

En règle générale, les modifications du traitement immunoprophylactique devraient toujours être faites en accord avec un centre expérimenté dans le traitement de la SP. Il se passe souvent des mois avant que l'on puisse juger de l'efficacité d'un traitement. En principe, les possibilités de modification d'un traitement sont les suivantes: augmentation du dosage, changement des intervalles entre les applications, changement de la substance thérapeutique ou élargissement de l'immunothérapie avec des substances ayant un mécanisme d'action potentialisateur ou complémentaire.



## Vue d'ensemble des approches thérapeutiques

### Corticothérapie lors des poussées aiguës

Le traitement des poussées aiguës au moyen de corticoïdes est un standard bien établi. L'effet des corticoïdes se manifeste par une diminution de la réaction inflammatoire, une diminution des collections liquidiennes (œdèmes) dues à l'inflammation, et un rétablissement de la barrière hémato-encéphalique. Le traitement d'attaque intraveineux des poussées aiguës de SP durant 3 à 5 jours est documenté par de nombreuses études. Il est recommandé de procéder à la première injection intraveineuse de cortisone en milieu hospitalier, en raison des effets secondaires possibles qui, bien que rares, peuvent être dangereux. Il peut s'agir de réactions allergiques, de psychose, d'inflammation du pancréas, de brusque élévation de la pression artérielle chez les sujets ayant déjà une pression élevée. Lorsque le corticoïde est bien supporté, les traitements d'attaques ultérieurs peuvent être effectués en ambulatoire, à condition d'être adaptés au profil de risque de chaque patient. Les perfusions devraient s'effectuer le matin,

pour éviter une éventuelle excitation en soirée.

Depuis peu, il est également possible de procéder à un traitement oral (comprimés) à haute dose durant 5 jours, suivi par un arrêt progressif en 10 jours (doses dégressives). En revanche, un traitement prophylactique de longue durée avec des corticoïdes oraux à faibles doses est déconseillé au vu du risque d'effets secondaires. Lors d'évolution vers la chronicité et faute d'autres options thérapeutiques, il est possible de procéder à une corticothérapie



intermittente, ce qui se traduit par des traitements d'attaques intraveineux répétés à intervalles de trois à six mois. Toutefois, chaque patient(e) devrait bénéficier d'un suivi attentif après la première perfusion, de manière à ne répéter le traitement qu'en cas

d'effet positif. Un traitement immunoprophylactique en cours ne devrait pas être interrompu en cas de poussée aiguë.

### Interféron-bêta 1b (Bétaféron) et interféron-bêta 1a (Avonex®, Rebif®)

L'interféron- $\beta$  ralentit les processus inflammatoires. Au vu de leur effet positif, démontré pour chacun isolément, sur la fréquence des poussées, l'aggravation du handicap ou l'activité en IRM, les trois interférons bêta peuvent être considérés comme efficaces face à la SP et utilisés comme traitement de base contre les formes de SP évoluant par poussées. Il n'existe à ce jour aucune étude comparative directe des divers produits, ce qui empêche toute recommandation. Pour choisir le traitement, le médecin peut trouver utile de comparer l'évolution de la maladie de son patient avec le groupe défini pour l'une des études.

Pour le traitement de base de la SP secondairement progressive, on ne dispose jusqu'à présent que d'un interféron, aucun résultat d'étude de l'efficacité n'étant

## Le consensus des médecins

encore disponible pour les autres préparations. Les membres du groupe de consensus recommandent de ne pas interrompre le traitement par bêtaféron lors du passage d'une forme évoluant par poussées à une forme secondairement progressive, pour autant que les critères d'un échec thérapeutique ne soient pas réunis.

### Acétate de glatiramère/ Copolymer I (Copaxone®)

Ces substances distribuées sous le nom de Copaxone® sont constituées

d'une protéine de synthèse qui a des similitudes avec la protéine naturelle des gaines nerveuses (myéline). Cette substance bloque de ma-

nière indirecte les lésions dues à l'inflammation de la myéline. La Copaxone® est utile en cas d'intolérance à l'interféron (ce qui rend impossible le traitement immunoprophylactique), ou en cas de handicap léger. Il fait partie des médicaments utilisés pour le traitement immunomodulateur de base. Une étude plus ancienne n'a montré aucun avantage par rapport au placebo dans les formes de SP à évolution chronique.

En Suisse, la Copaxone® (acétate de glatiramère) n'est à ce jour pas autorisée pour le traitement de la SP.

### Immunoglobulines intraveineuses (IVIg)

Les immunoglobulines administrées par voie intraveineuse sont efficaces dans divers cas d'affections neurologiques immunitaires. De nombreuses études de cas isolés, et une première étude contrôlée réalisée en Autriche, montrent une efficacité du traitement à faibles doses dans les formes de SP évoluant par poussées. Dans leur ensemble, les études connues

indiquent une efficacité des IVIg dans les formes de SP évoluant par poussées. En Suisse, ces produits, de compositions diverses, ne sont actuellement autorisés que pour les essais cliniques. Ils ne devraient être utilisés que dans des indications spécifiques, après concertation avec un centre de SP.

### Azathioprine (Imurel®)

L'azathioprine est utilisée depuis de longues années dans le traitement de la SP. Avec cet immunosuppresseur, le taux de poussées diminue de 30 à 40% par rapport au placebo. Il faut toutefois relever que, du fait de leur structure, les études faites avec l'azathioprine ne peuvent être directement comparées avec les importantes études conduites avec les nouvelles substances immunomodulatrices. Il n'en reste pas moins que l'azathioprine peut être utilisée comme traitement de base dans le cas de la SP, en particulier pour les patients qui supportent mal les médicaments injectables. Les données récentes sur l'emploi de cette molécule au long cours montrent que les patients qui suivent depuis plusieurs années déjà un traitement avec l'azathioprine,

et chez qui l'évolution de la maladie est stable, peuvent poursuivre ce traitement, tout en se soumettant à des contrôles réguliers de la numération et de la formule sanguines.

### Mitoxantrone (Novantron®)

La mitoxantrone a d'abord été utilisée en tant que cytostatique dans le traitement du cancer du sein, des leucémies aiguës et d'autres maladies néoplasiques.

Dans le cas de la SP, cette substance a permis de démontrer une importante réduction du nombre

de poussées, et une étude a mis en évidence un ralentissement de la progression de la maladie. On peut la considérer comme un médicament immunoprophylactique très efficace dans les formes de SP évoluant par poussées. Toutefois, en raison du danger potentiel de lésions cardiaques lors de traitement à fortes doses, elle ne peut être utilisée que durant des périodes limitées (24

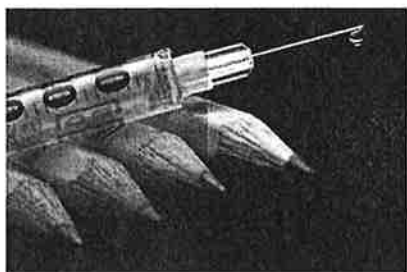
à 36 mois). Le recours à cette thérapie devrait faire l'objet d'une évaluation soignée en collaboration avec un centre SP. Les patients concernés sont, dans l'ordre, les patients dont l'évolution est marquée par des poussées fréquentes et une mauvaise régression des symptômes; en cas d'échec thérapeutique de l'interféron- $\beta$ ; lors d'évolution secondaire de la maladie avec progression rapide. Il est toujours nécessaire de procéder à des analyses régulières de la numération et de la formule sanguines, ainsi que des paramètres fonctionnels hépatiques et rénaux.

### Cyclophosphamide (Cyclophosphamide Farnos®, Endoxan-Asta®)

Bien que les études dont on dispose ne fournissent aucune preuve d'efficacité, le groupe de consensus considère qu'il est judicieux de recourir à la cyclophosphamide pour le traitement adjuvant de la sclérose en plaques en cas d'évolution particulièrement grave et rapide de la maladie, à condition que les autres possibilités thérapeutiques aient été épuisées.

### Méthotrexate

En l'état actuel, il n'est pas possible de recommander l'usage du méthotrexate pour le traitement de la SP, une seule étude ayant relevé de faibles effets thérapeutiques, avec des doses équivalentes utilisées dans le traitement des



rhumatismes. Il peut toutefois être utile de procéder à un essai dans certains cas pour stabiliser des troubles de la coordination objectivables, mais uniquement après échec d'autres mesures thérapeutiques. En cas d'évolution rapide et grave de la maladie, il convient de choisir d'abord la mitoxantrone ou le cyclophosphamide.

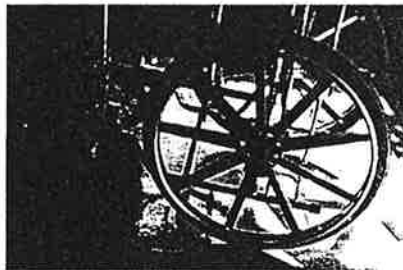
### **Propositions pour un traitement immunomodulateur progressif**

Le groupe de consensus donne actuellement les conseils suivants, basés sur l'expérience clinique:

1. Début d'un traitement immunoprophylactique d'abord avec l'interféron- $\beta$ , le plus tôt possible après le diagnostic (en cas d'évolution active).

2. En fonction de la situation individuelle du patient, d'autres substances peuvent être utilisées pour une première thérapie immunoprophylactique, telles que Copaxone®, azathioprine ou immunoglobines.

3. En cas d'effets secondaires locaux intolérables au niveau cutané, ou de nécrose des tissus après injection sous-cutanée d'une



préparation d'interféron- $\beta$ , il est recommandé de passer à un produit injectable par voie intramusculaire ou à un produit mentionné au point 2.

4. En cas d'échec thérapeutique primaire d'un traitement à l'interféron- $\beta$  (aucun effet sur l'évolution de la maladie), on peut envisager le recours à un autre interféron- $\beta$  avec des injections plus fréquentes ou des doses plus élevées. On peut en outre envisager le recours à d'autres mesures immunosuppressives, ceci toutefois surtout lors d'échec thérapeutique secondaire (le traitement n'a des effets que temporaires). ●

**Le texte ci-dessus est le résumé simplifié d'un article de la revue «Nervenarzt» (1999, N° 70, pp. 371-386), complété par des remarques de la rédaction.**