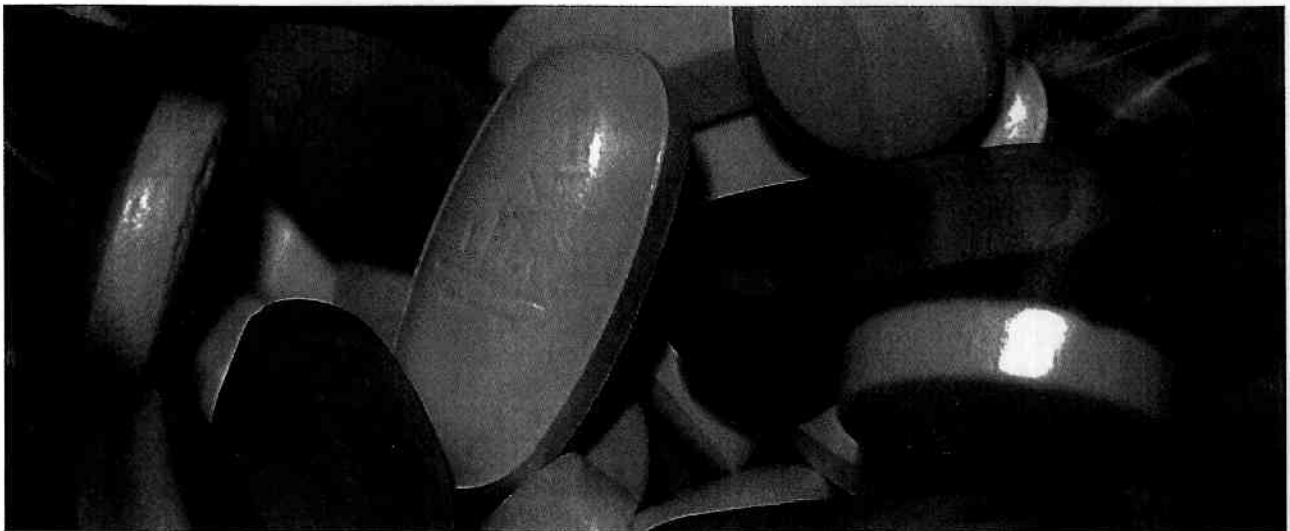


# Les traitements de fond de la sclérose en plaques

Dr Jérôme Grimaud, Hôpital Louis Pasteur, Chartres  
Réseau Neuro Centre (<http://www.reseauneurocentre.fr>)



Les traitements de fond ont pour objectif de contrer l'évolution de la sclérose en plaques (SEP), c'est à dire de prévenir les poussées et s'opposer à l'installation progressive et irréversible du handicap, et de façon plus large de préserver la qualité de vie. Cet article présente les traitements "immunologiques" ayant le plus de chance de compléter bientôt l'arsenal thérapeutique contre la SEP. Nous ne parlerons pas des traitements symptomatiques ou palliatifs (activité physique, rééducation, massages, diététique, soutien psychologique, etc). Ils sont néanmoins fort utiles.

LA SEP est une maladie inflammatoire démyélinisante du système nerveux central (maladie auto-immune), associée à un phénomène neuro-dégénératif. Les plaques (visibles à l'IRM) et les poussées évolutives de la SEP (qui caractérisent la forme rémittente) semblent la conséquence du dérèglement de l'auto-immunité. Par contre, l'aggravation progressive du handicap (qui caractérise la forme progressive) semble la conséquence d'un processus neuro-dégénératif peut-être secondaire à une inflammation diffuse du système nerveux central. Le principal point d'impact thérapeutique est le système immunitaire, acteur intermédiaire de la maladie. Le traitement immunosuppresseur de la SEP était proposé pour la première fois par le Professeur Gilbert AIMARD (Lyon Méd. 1962).

Les immunosuppresseurs ont trois grandes indications, les cancers du sang (leucémies), les transplantations d'organes et les maladies inflammatoires. Les effets secondaires communs aux immunosuppresseurs (à des degrés variables) sont de diminuer le nombre des éléments sanguins (globules rouges, blancs et plaquettes) et d'augmenter la susceptibilité aux cancers, aux malformations du fœtus et aux infections virales (surtout les virus du groupe Herpès), bactériennes (Pneumocystis, Mycobactéries, Listeria, Nocardia, etc) et fongiques (Aspergillus, Candida, Cryptococcus).

Des immunomodulateurs très sélectifs sont maintenant disponibles, les anticorps monoclonaux. Ils ont l'avantage d'agir contre les cellules et les molécules directement impliquées dans la SEP. Ces anticorps peuvent être murins, chimériques (en partie murin, en partie humain) ou humain. Les problèmes de pharmacocinétique, d'allergie (sensibilisation aux protéines de souris) et de production (génie génétique), sont maintenant surmontés.

Il est très difficile de comparer les résultats des différentes études. En effet, elles comportent des patients qui ne sont pas identiques en tous points. De plus, les patients inclus dans les essais thérapeutiques sont très sélectionnés, notamment sans autre maladie associée (comorbidité), et donc différents de ceux de la "vraie vie".

## Les traitements existants

Au cours des 20 dernières années, 5 molécules ont fait la démonstration de leur efficacité dans les formes de SEP évoluant par poussées (forme rémittente). À ce jour, sept médicaments sont homologués en France (et remboursés à 100% par l'Assurance Maladie).

■ L'acétate de glatiramère (**Copaxone®** 20mg), l'interféron  $\beta$  1a (**Avonex®** 30 $\mu$ g, **Rebif®**<sup>(1)</sup> 22 et 44  $\mu$ g) et l'interféron  $\beta$  1b (**Betaferon®** 250 $\mu$ g, l'**Extavia®** 250 $\mu$ g) sont des immunomodulateurs non spécifiques (tableau). Ils diminuent d'un tiers en moyenne le nombre de poussées évolutives. Autrement dit, un tiers des patients traités ne fera pas de poussée pendant 2 ans. Peut-être retardent-ils également l'installation du handicap irréversible. Ces médicaments "conventionnels" occasionnent un inconfort quotidien, mais ne présentent probablement aucun risque sur le long terme.

■ Le natalizumab (**Tysabri®**) empêche certains globules blancs (les lymphocytes) de passer du sang vers le système nerveux. Il est indiqué dans le traitement de fond des formes très actives<sup>(2)</sup> de SEP évoluant par poussées. Pendant les 2 années de l'étude de phase III, le nombre de poussées était réduit de 66% (67% des patients ne présentaient aucune poussée) et le risque de progression du handicap de 42%. De plus, des réactions allergiques conduisant à l'arrêt du traitement surviennent chez 4% des patients. Il existe également le risque d'une très grave infection virale du cerveau, la leuco-encéphalopathie multifocale progressive (LEMP). Chez les patients qui ont reçu au moins 24 perfusions (2 années de traitement), le risque de LEMP est compris entre 0,4 et 1,3 %.

■ La mitoxantrone (**Elsep®**) est un immunosuppresseur. Elle est indiquée dans le traitement des formes agressives de SEP évoluant par poussées<sup>(3)</sup>. Elle diminue le risque de poussée de 68% ; 57% des patients restent sans poussées. Les principaux effets indésirables sont l'aménorrhée (chez environ 5% de femmes avant l'âge de 35 ans et environ 30% de femmes de plus de 35 ans), la leucémie (2 à 7%, dont 8 cas mortels) et l'insuffisance cardiaque (1%). Ces derniers font limiter le nombre de cures (généralement 6 cures mensuelles).

Ces médicaments font l'objet de nombreuses études visant à améliorer leur mode d'administration, leur tolérance et leur efficacité (nouveaux auto-injecteurs, développement de forme retard pour l'interféron  $\beta$ , espacement des injections d'acétate de glatiramère, Betaferon® 500  $\mu$ g, etc).

D'autres traitements ne sont pas officiellement approuvés, mais parfois utilisés. Il s'agit notamment de l'azathioprine (Imurel®), du mycophenolate mofetil (Cellcept®), du cyclophosphamide (Endoxan®), du méthotrexate, et de la vitamine D.

### Tableau : Classification des traitements de fond

**Les immunosuppresseurs** : mitoxantrone, cyclophosphamide, azathioprine, mycophénolate, laquinimod, cladribine, teriflunomide.

**Les immunomodulateurs**

■ non sélectifs : interférons  $\beta$ , acétate de glatiramère, statines (traitement de l'hypercholestérolémie), acide fumarique.

■ sélectifs : fingolimod

■ très sélectifs : natalizumab (anti  $\beta$  4 intégrine), alantuzumab (anti-CD25), rituximab (anti-CD20), daclizumab (anti-CD 25). Ils ciblent une étape clé du mécanisme physiopathologique.

Les traitements **neuro-protecteurs** et la réparation des lésions du système nerveux.

## Les traitements administrés par voie orale

Deux molécules sont en cours de demande d'AMM en vue de leur commercialisation et 3 autres terminent leur développement (phase III).

La cladribine est une molécule du laboratoire MERCK SERONO®. Son mode d'action est d'endommager les chromosomes de certains globules blancs, particulièrement les lymphocytes CD4. Elle est déjà utilisée dans le traitement de certaines leucémies. Dans la SEP, l'étude de phase III<sup>(4)</sup> (intitulée CLARITY) a inclus plus de 1 000 patients suivis pendant 22 mois. Ils présentaient tous une forme rémittente de SEP et au moins une poussée au cours des 12 derniers mois. L'étude comportait

<sup>(1)</sup> Par ordre alphabétique.

<sup>(2)</sup> En France, le Tysabri® a deux indications : (1) les patients ayant présenté au moins une poussée au cours de l'année précédente sous traitement bien conduit par interféron bêta et présenter au moins 9 lésions T2 à l'IRM cérébrale ou au moins 1 lésion rehaussée après injection de gadolinium ou (2) les patients ayant fait deux poussées invalidantes ou plus au cours d'une année associées à une ou plusieurs lésion(s) rehaussée(s) par le gadolinium sur l'IRM cérébrale ou une augmentation significative de la charge lésionnelle en T2 par rapport à une IRM antérieure récente.

<sup>(3)</sup> L'agressivité est ici définie soit par la survenue de deux poussées l'une et l'autre avec séquelles au cours des 12 derniers mois et d'une nouvelle lésion rehaussée par le gadolinium à une IRM datée de moins de 3 mois, soit par une progression de 2 points sur l'échelle EDSS au cours des 12 mois précédents et une nouvelle lésion rehaussée par le gadolinium à une IRM datée de moins de 3 mois.

<sup>(4)</sup> La phase III a pour objectif d'établir l'efficacité de la molécule sur des critères cliniques (fréquence des poussées, progression du handicap, etc), en la comparant soit à un autre traitement (ayant déjà fait la preuve de son efficacité) soit à un placebo. Les groupes de sujets sont de taille beaucoup plus importante que dans la phase II.

3 groupes ; les 2 premiers recevaient la cladribine à l'une des deux posologies testées et le troisième un placebo (d'apparence identique). Au cours de la première année de l'étude, 2 ou 4 cycles de traitement par cladribine ont été administrés, chaque cycle correspondant à une administration quotidienne unique du produit pendant 4 à 5 jours consécutifs. Au cours de la seconde année, 2 cycles de traitement ont été administrés à tous les patients de l'étude. Cette étude a montré que la cladribine diminue le risque de poussée de 55-58 %, augmente le nombre de patients sans poussée de 79-80 %, retarde la poussée suivante de 4,6 mois et diminue le handicap (confirmé à 3 mois) de 31-33 % (par rapport au placebo). Dans cette étude, les effets secondaires sont une diminution durable du nombre de globules blancs et particulièrement des lymphocytes (maximale à la 16<sup>ième</sup> et 48<sup>ième</sup> semaines), des plaquettes, une hypertension artérielle, des troubles de la coordination, des infections herpétiques ou des voies respiratoires supérieures, des douleurs articulaires et lombaires. Dans un sous-groupe de 884 patients ont également été observés 3 cancers (mélanome de la peau, ovaire, pancréas) et une tuberculose. Il a été rapporté 4 décès sous traitement contre 2 sous placebo.

Une analyse post-hoc de l'étude CLARITY montre qu'au cours des deux années de l'étude, 43-44% des patients traités par cladribine n'ont pas présenté de signe d'activité<sup>(6)</sup> de la maladie comparé à 16% des patients ayant reçu le placebo.

MERCK SERONO® a déposé une demande d'autorisation de mise sur le marché (AMM) auprès de la FDA américaine et de l'Agence européenne du médicament (EMA).

L'étude ONWARD nous dira si l'association du Rebif® et de la cladribine est bien tolérée. L'étude ORACLE MS nous dira quel est le bénéfice d'instaurer la cladribine au décours d'un "évènement cliniquement isolé<sup>(6)</sup>", avant même que le diagnostic de SEP soit certain<sup>(7)</sup>. Les résultats sont attendus pour 2013.

**Le fingolimod (FTY720)** est une molécule du laboratoire NOVARTIS PHARMA®. Il se fixe sur l'un des récepteurs à la sphingosine-1-phosphate. Ce récepteur est présent dans le système cardiovasculaire, la croissance cellulaire, l'inflammation et la graisse. La sphingosine-1-phosphate donne le signal aux

lymphocytes pour sortir des ganglions lymphatiques. En conséquence, le fingolimod piège les lymphocytes dans les ganglions lymphatiques. La diminution des lymphocytes sanguins est rapidement réversible à l'arrêt du traitement.

FREEDOMS est une étude de phase III qui suit plus de 1 000 patients pendant 2 ans. Les résultats préliminaires montrent qu'une prise quotidienne de fingolimod 1,25 mg ou 0,50 mg diminue la fréquence des poussées de respectivement 60 et 54% et diminue la progression du handicap de respectivement 32% et 30% par rapport au placebo. Il reste à savoir pourquoi un certain nombre de patients sont sortis de l'étude.

L'étude TRANSFORMS (Phase III) compare également deux doses de fingolimod (1,25 et 0,5 mg) mais cette fois à l'Avonex®. Cette étude comporte plus de 1 000 patients atteints de SEP rémittente et suivis pendant 12 mois. Le fingolimod diminue le risque de poussées de 38-52% (par rapport à l'Avonex®). Dans cette étude, 80-83% des patients sont restés sans poussée (contre 69% des patients sous Avonex®). Le score de handicap EDSS s'améliorait d'un dixième de point sous fingolimod, tandis qu'il s'aggravait d'un millième de point sous Avonex®. Ces tendances sont statistiquement significatives mais peu ou pas perceptibles dans la vie de tous les jours.

Les effets indésirables du fingolimod sont des rhinopharyngites, une fatigue, des céphalées, des infections (voies aériennes supérieures, grippe), un œdème maculaire (au fond d'oeil), de l'asthme, une diminution du rythme cardiaque (8-12 battements/mn) et une augmentation des chiffres tensionnels (2-3 mmHg). Deux patients sont décédés sous ce traitement, l'un d'une varicelle, l'autre d'une méningo-encéphalite herpétique. À ce jour, il n'a pas été observé d'augmentation du risque de cancers.

NOVARTIS PHARMA® prépare une demande d'autorisation de mise sur le marché (AMM) du fingolimod 0,50 mg.

Son mécanisme d'action laisse à penser que le fingolimod pourrait être efficace dans les formes progressives de SEP. L'étude INFORMS nous dira s'il ralentit la forme progressive primaire de SEP (fingolimod 1,25 mg vs placebo). Les résultats sont attendus pour 2014.

<sup>(6)</sup> L'absence d'activité de la maladie était définie à la fois par l'absence de poussées, l'absence de progression du handicap et l'absence de lésions actives visibles en IRM au cours de l'étude.

<sup>(7)</sup> Un "évènement clinique isolé" est un épisode clinique (monophasique), subaigu et durant plus de 24h, témoignant d'une ou plusieurs lésions du SNC, typique d'une première poussée de SEP, avec ou sans LCR inflammatoire. Dans l'étude ORACLE MS, il est exigé que l'IRM montre au moins 2 lésions asymptomatiques, dont une typique de SEP.

**Le tériflunomide (HMR1726)**, molécule du laboratoire SANOFI-AVENTIS®, est un immunosuppresseur qui inhibe la synthèse d'une enzyme (synthèse de la pyrimidine). Il s'administre en une seule prise quotidienne. Le tériflunomide est un dérivé du linomide qui avait donné des résultats encourageants, diminuant la fréquence des poussées et des lésions IRM. Les essais avaient dû être interrompus à cause de lésions cardiaques et pulmonaires sérieuses. Nous ne disposons que des résultats de l'étude de phase II, d'une durée de 24 semaines chez des patients déjà sous interféron  $\beta$ . L'association du tériflunomide et de l'interféron  $\beta$  s'avère efficace sur l'IRM et plutôt bien toléré. Les effets secondaires sont des perturbations du bilan biologique hépatique, une diminution des globules blancs, des infections (rhinopharyngites, sinusites), des douleurs dorsales et des membres. Une autre étude de phase II est en train de tester l'association du tériflunomide à la Copaxone®.

L'étude de phase III TEMSO, compare 3 groupes de patients. Le premier reçoit un placebo, le second reçoit 7 mg de tériflunomide et le troisième 14 mg de tériflunomide. Les premiers résultats sont annoncés pour la fin 2010.

L'étude TENERE (phase III) n'a pas de groupe placebo. Le premier groupe de patients reçoit 3 injections sous-cutanées hebdomadaires de Rebif® 44  $\mu$ g, le second reçoit 7 mg de tériflunomide et l'interféron  $\beta$ , le troisième 14 mg de tériflunomide et l'interféron  $\beta$ . Les premiers résultats sont attendus pour la fin 2011.

L'étude TOPIC (phase III) nous dira si le tériflunomide (en monothérapie) à la posologie de 7 ou de 14 mg (en une prise quotidienne), pris dès une première poussée évocatrice d'un début de SEP permet de retarder la survenue d'une rechute (donc la confirmation du diagnostic de SEP). Les résultats sont attendus pour la fin 2012.

**Le laquinimod** est une molécule de TEVA® PHARMACEUTICAL INDUSTRIES. Son mode d'action est mal connu. C'est un dérivé du linomide, déjà essayé dans la SEP mais arrêté en raison des effets cardiotoxiques. L'étude de phase II a montré que ses bénéfices sont de diminuer le risque de poussée de 46-53% (par rapport au placebo) et le nombre de patients sans poussée de 38%. Ses effets secondaires sont des rhinopharyngites (26%), des lombalgies (12%) et des céphalées (8%).

Deux études de phase III sont en cours. L'étude ALLEGRO suit pendant 2 ans, 1107 patients atteints d'une forme rémittente. Elle compare deux groupes, l'un prend une gélule quotidienne de laquinimod 0,6 mg/j et l'autre une gélule de placebo. L'étude BRAVO comporte 1200 patients répartis en

trois groupes. Le premier groupe reçoit une gélule quotidienne de laquinimod 0,6 mg/j, le deuxième une gélule de placebo et le troisième une injection intra-musculaire hebdomadaire d'Avonex®. Les premiers résultats de ces deux études sont prévus pour la fin 2011.

**L'acide fumarique (BG 00012)** est un acide organique naturel présent dans la plupart des fruits et dans de nombreux légumes, commercialement fabriqué par synthèses chimiques. Il inhiberait l'activation des lymphocytes. Il est utilisé en Allemagne sous le nom de Fumaderm® pour le traitement de certaines formes de psoriasis. BIOGEN IDEC® l'étudie contre la SEP. Nous ne disposons encore que des résultats d'étude de phase II ; il semble d'une efficacité comparable aux interférons  $\beta$  et bien toléré. Ses effets indésirables sont des bouffées de chaleur, des perturbations du bilan biologique hépatique, des vomissements et des infections. Deux études de phase III sont en cours dans la forme rémittente de SEP. L'étude DEFINE (Phase III) comporte 1000 patients répartis en trois groupes. L'un reçoit 4 gélules quotidiennes d'acide fumarique 120 mg (en 2 prises/jour), le deuxième 6 gélules (en 3 prises/jour) et le troisième un placebo. L'étude CONFIRM comporte un quatrième groupe qui reçoit une injection sous-cutanée quotidienne de Copaxone®. Les résultats de ces deux études sont annoncés pour 2011.

Bien d'autres médicaments oraux sont à l'étude : les modulateurs des canaux ioniques (potassium ou sodium), les hormones sexuelles, les statines (hypocholestérolémiantes), les antibiotiques de la famille des cyclines (principalement la minocycline), la vitamine D, les modulateurs du glutamate et les anti-oxydants. Les résultats restent encore très préliminaires ; peut-être parce qu'ils sont étudiés par des équipes universitaires dont les moyens financiers sont très inférieurs à ceux de l'industrie du médicament.

## Les nouveaux traitements injectables

L'alemtuzumab (Mabcampath® de BAYER SCHE-RING GENZYME®) est un anticorps humanisé dirigé contre la glycoprotéine CD52 qui est présente notamment à la surface de certains globules blancs (les lymphocytes B et T, et en moindre quantité sur les monocytes et éosinophiles). La fixation de cet anticorps sur ces cellules sanguines entraîne leur destruction. Elle est sévère et prolongée. L'alemtuzumab est déjà utilisé dans le traitement d'une leucémie. Il y a 15 ans, le Professeur Thibault MOREAU (CHU Dijon) l'essayait contre la SEP.



L'étude de phase II<sup>(7)</sup> (CAMMS 223) comportait 334 patients répartis en 3 groupes, le premier recevait du Rebif® 44µg et les 2 autres recevaient deux doses différentes d'alemtuzumab (12 ou 24 mg/j, 5 jours de suite pour la première cure puis 3 jours de suite pour la cure suivante 1 an plus tard). Au terme des 3 années de l'étude, l'alemtuzumab a permis de diminuer le nombre de poussée de 74 % ainsi que l'aggravation du handicap (confirmé à 6 mois)<sup>(8)</sup> de 71 % (le score de handicap EDSS des patients traités par alemtuzumab s'est amélioré en moyenne de 0,38 point par rapport au patients traités par interféron β). Les effets indésirables observés sont de fréquentes maladies auto-immunes de la thyroïde, une maladie des plaquettes sanguines (1 patient atteint de purpura thrombopénique idiopathique est décédé d'une hémorragie cérébrale), des infections (zona, varicelle, gingivite, bronchite, cellulite, cervicite, gastroentérite, méningite listérienne).

Deux essais thérapeutique de phase III sont en cours, CARE-MS I et CARE-MS II, dont les résultats sont attendus respectivement pour 2011 et 2012. CARE-MS I comporte près de 600 patients porteurs d'une forme rémittente de SEP et jusque là sans traitement de fond. Ils sont divisés en deux groupes, l'un recevant les d'alemtuzumab 12mg (1 perfusion intra-veineuse quotidienne pendant 5 jours consécutifs puis, 1 an plus tard, pendant 3 jours consécutifs), l'autre 3 injections sous-cutanées quotidiennes de Rebif® 44µg. L'étude CARE-MS II comportera environ 700 patients qui continuent à faire des poussées au terme d'au moins 6 mois d'un traitement par interféron β ou Copaxone®. Les résultats de ces deux études sont respectivement annoncés pour 2011 et 2012. Ils sont très prometteurs mais semble-t-il à haut risque.

**Le rituximab** (Mabthera®/Rituxan® de GENENTECH®) est un anticorps monoclonal chimérique dirigé contre la molécule CD20, présente à la surface des lymphocytes B. Il diminue de façon substantielle le nombre de lymphocytes B par un effet toxique direct sur ces cellules. Le rituximab est déjà utilisé pour le traitement de certaines formes de cancer (lymphomes non hodgkiniens), dans les formes sévères de certaines affections auto-immunes (anémies hémolytiques, purpuras thrombopéniques, lupus, polyarthrite rhumatoïde) et dans des formes particulières de rejet de greffes d'organes. Plus de 300 000 patients ont déjà bénéficié de ce traitement et l'ont assez bien toléré. Cependant, deux

cas de LEMP ont été décrits chez des patients traités par rituximab pour un lupus.

Dans les formes rémittentes de SEP, deux études de phase II montrent qu'il réduit les lésions cérébrales détectées par IRM et qu'il diminue de moitié environ la fréquence des poussées. Il était administré en 2 perfusions intraveineuses de 1g à 15 jours d'intervalle et, pour l'une des 2 études, lors d'une troisième perfusion 6 mois plus tard. L'étude de phase III n'a pas débuté.

Les résultats préliminaires de l'étude OLYMPUS (phase II/III) laissent à penser que le rituximab serait aussi efficace chez certains patients atteints de la forme progressive primaire de SEP ; il s'agit des patients âgés de moins de 51 ans et avec au moins une lésion IRM réhaussée par le gadolinium.

Ces résultats sont également importants pour mieux comprendre les mécanismes de la SEP. En effet, il démontre que la réduction des lymphocytes B, à l'origine de la production des anticorps, joue un rôle important dans la réduction du nombre de poussées évolutives.

**Le daclizumab** (Zénapax® de BIOGEN IDEC® et PDL BIOPHARMA®) est un anticorps monoclonal qui se fixe avec beaucoup d'affinité sur l'un des récepteurs (CD25) de l'interleukine-2 (une substance favorisant l'inflammation) présent sur les lymphocytes T activés. Il se fixe au récepteur sans l'activer et empêche l'interleukine-2 d'agir. Il est déjà utilisé dans la prévention du rejet de greffe rénale.

Dans la SEP rémittente, des études de phase II ont montré que le daclizumab, seul ou en association avec un interféron β (étude CHOICE), diminue l'activité IRM. Une nouvelle étude de phase II, comportant environ 600 patients avec une forme rémittente de SEP est en cours. Elle compare 2 doses de daclizumab (150 mg ou 300 mg en injections sous-cutanées toutes les 4 semaines) avec un placebo. Les résultats sont annoncés pour la fin 2011.

**L'atacept** est une molécule de SERONO®, qui cible les lymphocytes B. L'étude de phase II ATAMS a été interrompue fin septembre suite à la constatation d'une aggravation des lésions IRM.

### *Peut-on réparer les lésions existantes ?*

L'arsenal thérapeutique contre la SEP comporte maintenant des traitements pour contrôler la réaction inflammatoire et la pénétration des lympho-

<sup>(7)</sup> L'objectif de la phase II est de déterminer la dose optimale à utiliser (pour cela 2 ou 3 doses sont comparées), de rechercher les effets secondaires les plus fréquents et de mesurer l'efficacité du traitement sur les IRM cérébrales. Les patients recevant le traitement sont en général comparés à un groupe de patients recevant un placebo (produit non actif).

<sup>(8)</sup> Le handicap confirmé est défini par l'aggravation du score d'incapacité EDSS (Expanded disability status scale) de KURTZKE, confirmée plusieurs mois plus tard. Rappelons qu'un handicap persistant à 6 mois après une poussée n'est pas toujours définitif.

cytes dans le système nerveux. Malheureusement, il n'existe pas encore de traitement capable de réparer les lésions existantes. Une première piste est de stimuler la remyélinisation endogène. Citons par exemple des anticorps bloquant les inhibiteurs de la croissance, comme LINGO et NOGO. Une seconde piste est de greffer des cellules capables de remyélinisation (remyélinisation exogène). Il s'agit des greffes de moelle osseuse, de cellules souches ou de cellules olfactives engainantes. Ces recherches sont prometteuses à moyen terme mais aujourd'hui encore au stade expérimental.

## Stratégie thérapeutique

Les critères de choix des nouveaux traitements de la SEP sont encore imprécis. Afin de nous diriger vers un traitement personnalisé, "à la carte", il reste à :

- comparer les bénéfices des différents traitements. ; l'idéal serait des essais thérapeutiques comparatifs, mais leur coût est souvent jugé prohibitif,
- évaluer si ces nouveaux médicaments doivent être donnés en première intention (induction) ou s'ils viennent en relais des traitements conventionnels (escalade),
- attendre les résultats des études d'association thérapeutiques visant à potentialiser l'efficacité thérapeutique. Toutefois, les premiers résultats d'association de 2 traitements immunomodulateurs sont décevants,
- affiner les paramètres cliniques et paracliniques qui permettront de prédire de façon fiable, si la SEP d'un patient donné restera bénigne (*primum non nocere*) ou au contraire sera très rapidement évolutive (justifiant de prendre des risques thérapeutiques),
- utiliser la pharmaco-génomique pour choisir le meilleur traitement pour un individu donné, en fonction de son statut génétique vis-à-vis de certains gènes impliqués dans la réponse à ce traitement,
- étudier les traitements de "désinduction" afin notamment d'éviter les éventuelles phénomènes de rebond à l'arrêt du traitement et le très rare syndrome inflammatoire de reconstitution immunitaire (IRIS)<sup>(9)</sup>.

Outre la connaissance des bénéfices d'un traitement, l'évaluation de ses risques est l'autre élément indispensable à la décision thérapeutique. Les effets indésirables rares sont très rarement repérés dans les essais thérapeutiques. Ils le sont plus tard lorsqu'un très grand nombre de patients reçoit le traitement.

La plupart des nouveaux traitements de la SEP, même s'il s'agit d'immunomodulateurs sélectifs ou très sélectifs, induisent une immunodépression chronique exposant au risque d'infections (comme dans le SIDA) et de cancers. Nous ne savons pas encore s'il sera utile de les associer à une prophylaxie des infections (par exemple par le Bactrim® si lymphocytes CD4 < 100-200). De plus, il est probable que ces médicaments potentiellement dangereux soient d'autant plus efficaces qu'ils sont utilisés tôt. Ces risques valent-ils d'être pris pour lutter contre une maladie qui touche l'adulte jeune et ne réduit pas son espérance de vie ?

Nous disposerons bientôt de plusieurs options thérapeutiques avec des effets différents sur la SEP et sur la qualité de vie du patient. Certains traitements ont une efficacité similaire mais des effets indésirables différents, voire graves et méconnus. Le choix du traitement doit donc prendre en compte le point de vue, les valeurs et les préférences du patient. Dans notre *évaluation médico-économique de la prise en charge initiale des patients atteints de SEP (2005)*, les deux tiers des patients exprimaient leur souhait de participer au choix du traitement. La participation active du patient dans la prise de décision pourrait améliorer l'efficacité pratique (c'est-à-dire l'intérêt) du traitement.

**En somme**, une bataille est en passe d'être remportée. Les nouveaux médicaments se fondent sur la connaissance des mécanismes à l'origine de la SEP (ceux qui nous sont connus) et participent à une meilleure connaissance de la maladie. Ils sont très actifs contre l'inflammation, à l'origine des plaques IRM et des poussées évolutives. Malheureusement, aucun médicament n'a encore démontré une efficacité contre l'inflammation diffuse (dont le mécanisme est différent de celui des plaques) et la dégénérescence qui caractérisent la forme progressive de la SEP. Cette deuxième bataille reste à gagner.

Ces nouveaux médicaments sont d'une efficacité très supérieure à celle des médicaments conventionnels. Ce n'est pas le cas de leur profil d'effets indésirables. Le choix thérapeutique repose sur évaluation de leur balance bénéfique/risque, à la fois par le médecin et par le patient, chacun dans le contexte qui lui est propre.

*L'auteur remercie Mme Christine SEGURA (déléguée AFSEP en Eure-et-Loir) et Mr Albert CHARPENTIER (délégué ARSEP en Eure-et-Loir) pour leur lecture critique d'une précédente version de cet article.*

<sup>(9)</sup> IRIS (Immune reconstitution inflammatory syndrome) est une maladie attribuée à la restauration du système immunitaire (reconstitution quantitative CD4). Le premier cas d'IRIS vient d'être observé, 3-4 semaines après l'arrêt d'un traitement par natalizumab en raison d'une leuco-encéphalopathie multifocale progressive.