

Publié le 25/06/2019

Une possibilité de traitement ciblé dans la SEP



La sclérose en plaques (SEP) est une affection démyélinisante chronique inflammatoire et auto-immune qui adopte à la longue le profil d'une maladie neurodégénérative. Elle aboutit à la formation de lésions de la couche de myéline à la fois dans le cerveau et la moelle épinière. Son traitement vise à réduire le handicap et la fréquence des poussées évolutives tout en ralentissant sa progression. Les critères utilisés pour évaluer l'activité de la maladie sont des critères d'imagerie (IRM) ; ils permettent de juger en partie de la réponse à un traitement donné. Les

caractéristiques immunopathologiques de la maladie impliquent à la fois l'activité et les interactions de divers acteurs : lymphocytes B et T mais aussi cellules myéloïdes. Les lymphocytes B activés jouent le rôle d'effecteurs par le biais de la présentation des antigènes incriminés et ils produisent cytokines et anticorps qui aggravent les dégâts. Les macrophages et la microglie qui abondent dans les lésions de la myéline contribuent également à ces derniers.

La BTK, cible biologique potentielle

La BTK (*Bruton's tyrosine kinase*), intervient activement dans ces processus en transmettant les signaux délétères par l'intermédiaire d'une grande variété de récepteurs présents dans les lymphocytes B et les cellules myéloïdes, de sorte que cette kinase constitue une cible biologique potentielle pour des médicaments destinés à la SEP. De ce fait, plusieurs inhibiteurs de la BTK sont actuellement en cours d'investigation dans diverses maladies auto-immunes, telles le lupus systémique, la polyarthrite rhumatoïde... et la SEP. L'évobrutinib fait partie de cette classe pharmacologique en tant qu'inhibiteur sélectif de la BTK, actif per os, par ailleurs doué des propriétés biologiques requises – notamment l'inhibition de l'activation des lymphocytes B -, certes *in vitro*, mais aussi *in vivo* sur des modèles animaux d'encéphalomyélite auto-immune, assez représentatifs des processus impliqués dans les maladies inflammatoires du SNC.

Le prérequis préclinique a été jugé suffisant pour entreprendre un essai randomisé de phase 2, mené à double insu contre placebo dans lequel ont été inclus des patients atteints d'une SEP évoluant par poussées. Cinq groupes ont été constitués par tirage au sort : placebo, évobrutinib (aux doses quotidiennes de 25 mg, 75 mg ou 150 mg), diméthyl fumarate (DMF) administré de manière ouverte (référence).

Le principal critère d'efficacité reposait sur les constatations de l'IRM, en l'occurrence le nombre total (cumulé) de lésions cérébrales prenant le gadolinium sur les images pondérée en T1, respectivement au terme de 12, 16, 20 et 24 semaines de traitement. Deux critères secondaires ont été ajoutés : taux annualisé de rechutes et variation par rapport à l'état basal du score obtenu sur l'échelle EDSS (*Expanded Disability Status Scale*).

Un effet sur le nombre de lésions cérébrales à l'IRM

Au total, 267 patients ont été inclus dans l'essai. Le nombre moyen de lésions cérébrales captant le gadolinium, cumulées entre la 12^{ème} et la 24^{ème} semaine était de : (1) 3,85 ± 5,44 (placebo) ; (2) 4,06 ± 8,02 (évobrutinib 25 mg) ; (3) 1,69 ± 4,69 (75 mg) ; (4) 1,15 ± 3,70 (150 mg) ; (5) 4,78 ± 22,05 (DMF). L'évolution de ces anomalies par

rapport à l'état basal a donc été plus favorable dans certains groupes traités que dans le groupe placebo, soit RR (rate ratio) = 1,45 dans le groupe 25 mg (NS), RR = 0,30 (75 mg) (p = 0,005) et RR = 0,44 (150 mg) (p = 0,06). La fréquence annualisée non ajustée des poussées évolutives sur 24 semaines de suivi a été estimée en moyenne à 0,37 dans le groupe placebo, *versus* respectivement 0,57, 0,13, 0,08, 0,20 dans les quatre groupes définis (25 mg, 75 mg, 150 mg et DMF). Aucune différence intergroupe statistiquement significative n'a été constatée. Le score mesuré sur l'EDSS n'a pas subi de variation significative par rapport à l'état basal.

Cette étude contrôlée suggère qu'un inhibiteur de la BTK, en l'occurrence l'évobrutinib, prescrit per os en une prise unique de 75 mg/jour, réduit à moyen terme (6 mois) le nombre des lésions cérébrales captant le gadolinium chez des patients atteints d'une SEP évoluant par poussées.

Aucun impact clinique n'a été mis en évidence, ce qui peut s'expliquer par le manque de puissance de l'essai et la faible durée du suivi. D'autres études sont nécessaires pour préciser les effets cliniques et les risques de ce médicament sur le long terme.

Dr Peter Stratford

RÉFÉRENCE

Montalban X et coll. : Placebo-Controlled Trial of an Oral BTK Inhibitor in Multiple Sclerosis. N Engl J Med. 2019; 380(25): 2406-2417.

Copyright © <http://www.jim.fr>

SUR UN THÈME PROCHE

Le rebond post-partum de la SEP appartient-il au passé ?

COMMUNIQUÉS

- Obésité de l'enfant : pas de raison de limiter les produits laitiers
- Retrouvez notre compte-rendu du 77e congrès de l'American Academy of Dermatology 2019 : Meeting sur la peau à Washington

VOS RÉACTIONS



Soyez le premier à réagir !

Les réactions aux articles sont réservées aux professionnels de santé **inscrits**

Elles ne seront publiées sur le site qu'après modération par la rédaction (avec un délai de quelques heures à 48 heures). Sauf exception, les réactions sont publiées avec la signature de leur auteur.

← RÉAGIR À CET ARTICLE