

Fingolimod (Gylénia), Siponimod et recherche fondamentale dans le traitement de la SEP.

Il y a quelques années déjà, on apprenait l'arrivée, sur le marché du médicament, d'un produit nouveau pour le traitement de la SEP récurrente / rémittente : le Fingolimod (ou Gylénia). Ce produit présentait un avantage pratique évident : il était actif par voie orale, ce qui était nouveau dans le traitement de la SEP. Mais il avait un second avantage, moins évident pour les patients, mais tout à fait majeur pour les médecins et la recherche scientifique : ce produit exerçait son effet bénéfique via un mode d'action original et en adéquation avec la physiopathologie de l'affection. Il s'agissait là, indubitablement, d'une " approche pharmacologique nouvelle " du traitement de la SEP;

La sphingosine et ses récepteurs.

Tout le monde a déjà entendu parler de " *récepteurs pharmacologiques* ". Ces récepteurs sont en fait des molécules souvent complexes situées sur les membranes de nombreuses cellules, et qui ont une affinité sélective pour une substance biologique bien déterminée, comme par exemple l'histamine, l'acétylcholine, l'adrénaline, la dopamine, la morphine etc...Par définition, en fonction de ces affinités, ces substances biologiques vont tout naturellement aller se fixer sur leur propre récepteur, et c'est cette liaison qui va produire dans la cellule une cascade de réactions biochimiques déterminées par la nature du récepteur impliqué. Ce petit rappel étant brièvement précisé, qui peut dire qu'il a déjà entendu parler de " *récepteurs de la sphingosine 1-phosphate* " ?

La sphingosine est une substance qui fait partie de la grande famille des LIPIDES, c'est à dire des graisses (à côté des glucides ou sucres et des protéines). Les chimistes diront que c'est un alcool gras. On la trouve en abondance dans le monde animal et le monde végétal. Souvent liée à une molécule de phosphate (sphingosine-1-phosphate ou S-1-P), on la trouve chez l'homme dans le sang, liée à une lipoprotéine de haute densité (HDL : High Density Lipoprotein). Elle est largement présente dans le plasma, la lymphe, les globules rouges et les plaquettes sanguines. Fait particulièrement intéressant, on a identifié la présence de sites récepteurs pour cette S-1-P sur de nombreuses cellules, et, qui plus est, sur des cellules du système immunitaire (les lymphocytes T) et des cellules du système nerveux central (parmi lesquelles les oligodendrocytes), c'est à dire des cellules connues pour jouer un rôle capital dans la genèse et l'évolution de la SEP. Un fait qui n'a évidemment pas laissé les chercheurs indifférents.

Quel intérêt pour le traitement de la SEP ?

L'intérêt de ces récepteurs pour la S-1-P pour le traitement de la SEP est évident, qu'il s'agisse de récepteurs situés sur les lymphocytes T ou de ceux situés sur les oligodendrocytes ou aussi sur d'autres cellules du système nerveux central (SNC).

- **Premier cas de figure : les lymphocytes T.** Pour rappel, le point de départ de toute lésion cérébrale, localisée lorsque commence à se développer une SEP, consiste en une accumulation, dans le tissu nerveux cérébral, de lymphocytes T auto-agressifs responsables des symptômes de la maladie. Pour gagner le SNC, ces lymphocytes doivent d'abord quitter les ganglions lymphatiques, et cette migration hors des ganglions ne peut se produire que si ces lymphocytes possèdent à leur surface des récepteurs prêts à se lier à la sphingosine-1-P. C'est ici que la molécule Gylénia mentionnée plus haut acquiert toute son importance. Ce produit, en effet, présente une affinité marquée et sélective pour le récepteur de la S1P, et cette affinité va lui permettre de se lier au récepteur S1P du lymphocyte, ce qui va automatiquement empêcher ce lymphocyte agressif de quitter le ganglion et de migrer vers le SNC où il pourrait initier un processus de SEP débutante.

On dit, de manière imagée, que le Gylénia " séquestre " les lymphocytes agressifs dans les ganglions lymphatiques . Cet effet du gylénia explique évidemment l'effet bénéfique de ce produit sur l'évolution de la SEP.

-Second cas de figure : les oligodendrocytes ou autres cellules du SNC .

Pour comprendre les lignes qui suivent, il faut d'abord connaître quelques notions de base relatives au récepteur de la S1P. En réalité, il n'y a pas qu'un seul récepteur de la S1P, mais une variété de cinq récepteurs de ce type. Classifiés sous les termes S1P1, P2, P3, P4 et P5, tous ces récepteurs présentent évidemment une affinité pour la sphingosine-1-P. (pour la facilité, nous appellerons ces 5 récepteurs R1,R2,R3,R4, et R5).

Différentes cellules cérébrales sont également porteuses de récepteurs pour la sphingosine, comme par exemple les neurones, les astrocytes, les cellules microgliales et les oligodendrocytes. Ces derniers, on s'en souvient, sont d'une importance capitale dans la SEP puisque ce sont les cellules responsables de la fabrication de la gaine de myéline qui entoure et protège les filets nerveux issus des neurones. On sait aujourd'hui que ces oligodendrocytes possèdent des récepteurs R1 et R5 . Cela veut dire que des molécules qui se lieraient à ces récepteurs pourraient jouer un rôle très intéressant dans le traitement de la sclérose en plaques. Cela nous amène tout naturellement à parler ici d'une molécule nouvelle, le Siponimod, qui présente précisément une affinité spécifique pour les récepteurs R1 et R5 des oligodendrocytes. Cette molécule nouvelle constitue-t-elle un espoir réel pour le traitement de la SEP?

Une large série de travaux de laboratoire menés avec cette nouvelle molécule sur des tissus nerveux d'origine animale ou humaine et dans des modèles animaux de sclérose en plaque, ont montré que le Siponimod peut exercer deux sortes d'effets au niveau du SNC : des effets anti-inflammatoires d'une part, et d'autre part des effets que l'on peut appeler " protecteurs du SNC " ou " anti dégénératifs ". Nous n'allons pas décrire ici, dans le détail, tous ces travaux de laboratoire, ni discuter de toutes les hypothèses qui pourraient expliquer ces effets objectifs du siponimod. Nous retiendrons simplement que cette molécule a fait l'objet de nombreuses expérimentations, non seulement sur les oligodendrocytes, mais aussi sur des astrocytes et des cellules microgliales, et que tous ces travaux suggèrent que ce produit agit effectivement sur une variété de cellules du SNC, et donne des résultats qui permettent d'espérer des effets bénéfiques pour des patients atteints de SEP rémittente/récurrente et de SEP progressive.

Une étude réalisée sur 1651 patients (292 hôpitaux et 31 pays) souffrant de SEP progressive secondaire a montré que les malades traités par une dose quotidienne de 2 mg de siponimod avaient présenté une évolution meilleure que ceux traités par une prise quotidienne de placebo. Cette différence entre les deux groupes de malades concernait les trois points suivants:

- la progression du handicap physique mesurée par l' EDSS,
- le volume des lésions cérébrales mesurées par l' IRM,
- la progression de l'atrophie cérébrale mesurée par l' IRM.

Ce sont ces résultats encourageants qui ont amené la FDA (Food and Drug administration, c'est à dire la commission d'enregistrement des médicaments des Etats-Unis) à reconnaître le 27/3/2019 le Siponimod comme thérapeutique nouvelle de la SEP rémittente et secondaire progressive, sous le nom de MAYZEN. En Europe, l'agence européenne des médicaments (EMA) n'a pas encore pris de décision ferme, mais a adopté une opinion positive le 15/11/2019.

Résumé et conclusion

Tout ce qui a été dit ci-dessus à propos du Gylénia et du Siponimod nous a fait découvrir le monde de la sphingosine-1-phosphate, le monde des récepteurs cellulaires de ce lipide particulier, et enfin le monde des " **modulateurs de ces récepteurs de la sphingosine** ", c'est à dire celui des molécules nouvelles (Gylénia et Siponimod) dont les effets bénéfiques à l'égard de la SEP sont liés à leur affinité pour ce récepteur largement distribué sur une variété de cellules cérébrales. Ces deux molécules sont appelées " modulatrices des récepteurs de la sphingosine ", et représentent une nouvelle famille de produits capables de modifier de manière favorable l'évolution d'une sclérose en plaques. Pour les chercheurs, ces deux molécules ne sont pas seulement des médicaments nouveaux dont on espère qu'ils vont pouvoir apporter une aide précieuse aux

patients qui présentent une SEP à caractère dégénératif prononcé, mais ce sont aussi des prototypes de molécules exerçant une variété d'effets sur une variété de cellules et via une cible pharmacologique originale qui est le récepteur à la sphingosine. Il s'agit là indubitablement d'une étape nouvelle très intéressante pour la compréhension de la maladie et pour son traitement.

Dr Jean-Pierre RIHOUX