

## 28<sup>e</sup> congrès de l'European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis (ECTRIMS)

### L'activité neuroprotectrice s'impose de plus en plus comme objectif thérapeutique distinct de l'activité anti-inflammatoire dans les cas de sclérose en plaques

**Lyon** - Une série de présentations indépendantes données dans le cadre du congrès de 2012 de l'ECTRIMS est venue consolider l'important changement de paradigme qu'a connu notre compréhension des manifestations pathologiques de la sclérose en plaques (SP). Le principe fondateur de ce changement veut que la neurodégénérescence qui caractérise l'incapacité progressive causée par la SP soit un processus indépendant de l'activité inflammatoire en foyer d'origine auto-immune. Si l'inflammation abîme la gaine de myéline et reste la cause la plus probable des symptômes aigus, la neurodégénérescence provoque quant à elle des lésions disséminées dans la substance blanche et la substance grise, qui seraient des éléments moteurs d'incapacité permanente plus importants. Le large éventail de données probantes qui confirment que l'activité inflammatoire et la neurodégénérescence sont des phénomènes indépendants est non seulement issu d'études d'observation et d'exams par des techniques d'imagerie médicale, mais aussi de l'utilisation de nouveaux agents qui a permis de constater une absence de lien surprenante entre la protection conférée contre les poussées évolutives et l'incapacité permanente. Ces données ont des implications majeures pour la maîtrise de la maladie à long terme.

Les scientifiques ont longtemps cru que la principale manifestation pathologique de la sclérose en plaques (SP) était l'atteinte des gaines de myéline causée par une activité inflammatoire d'origine auto-immune. C'est pourquoi tous les médicaments actuellement homologués sont réputés supprimer ou réguler les médiateurs de l'inflammation. Or le rôle particulier de la neurodégénérescence, que l'intérêt pronostique des lésions disséminées à la substance blanche (SB) et à la substance grise (SG) n'ayant aucun rapport avec les marqueurs de l'inflammation avait laissé pressentir depuis longtemps, est de mieux en mieux défini. Fait non moins important sur le plan clinique, il a été démontré que plusieurs agents expérimentaux exercent un effet protecteur contre l'incapacité permanente indépendamment de la fréquence des poussées évolutives. Cette observation remet en question les concepts fondamentaux du processus pathologique de la SP.

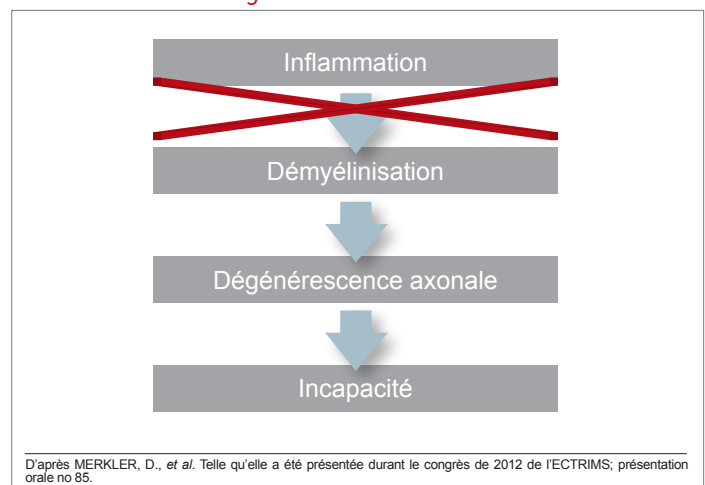
### Au-delà de la tradition : l'importance des processus neurodégénératifs complexes

« Nous avons toujours admis comme un dogme que la SP s'explique par la régulation positive des médiateurs de l'inflammation et qu'il suffisait donc d'endiguer l'inflammation pour contrer les manifestations se produisant en aval et favorisant l'évolution de la SP », a affirmé le Dr Gavin Giovannoni, Chef du Service de neurologie, de l'Institut Blizzard, de l'Hôpital St-Bartholomew et de l'École de médecine et de dentisterie de Londres, au R.-U. Le problème, c'est que cette théorie ne concorde pas tout à fait avec les résultats des études sur l'histoire naturelle de la maladie ni avec l'activité exercée par les nouveaux agents se révélant efficaces contre la SP. Les chercheurs croyaient que la neurodégénérescence faisait partie des manifestations

déclenchées en aval par l'inflammation. Or selon le Dr Giovannoni, les données viennent souligner à gros trait l'importance d'autres processus neurodégénératifs complexes enclenchés dès les premiers stades de la maladie.

Le Dr Doron Merkler, du Département de pathologie et d'immunologie de l'Université de Genève, en Suisse, a renchéri. L'examen d'un volumineux faisceau d'arguments jetant un doute sur la relation linéaire entre l'inflammation et la neurodégénérescence l'a amené à proposer un processus plus complexe dans lequel l'inflammation et la neurodégénérescence interviennent probablement de façon intriquée, mais indépendante pour provoquer l'incapacité (Figure 1).

**FIGURE 1 | Contestation de la théorie conventionnelle?**  
L'inflammation en foyer entraîne la neurodégénérescence



Le Dr Merkler a ajouté : « La fréquence des poussées évolutives cliniques n'a qu'un effet marginal sur le risque de multiplication des incapacités. En fait, il existe une relation beaucoup plus étroite entre la durée de la maladie et le déclin des scores enregistrés sur l'échelle étendue d'incapacité de Kurtzke ». Il a cité plusieurs études au cours desquelles les chercheurs ont pu établir l'absence de lien entre l'atrophie cérébrale et l'inflammation, clichés d'IRM à l'appui. En outre, il a été démontré que la dégénérescence disséminée qui caractérise l'atrophie cérébrale causée par la SP apparaît indépendamment des foyers de démyélinisation dans les formes rémittente, primitivement progressive et secondairement progressive de cette maladie.

Le Dr Merkler a admis que la remyélinisation se traduit par une récupération fonctionnelle lors des poussées évolutives aiguës, mais a tenu à souligner que l'incapacité survenant tardivement dans l'évolution de la maladie s'aggrave chez les modèles animaux de SP malgré la remyélinisation, suggérant ainsi que pour prévenir efficacement l'incapacité, les traitements devront freiner les manifestations

*Nous croyons de plus en plus que l'inflammation en foyer n'est que la partie émergée de l'iceberg pour comprendre la SP.*

moléculaires qui catalysent la neurodégénérescence sans égard à leur effet sur l'inflammation. Le rôle de l'inflammation disséminée en tant que processus pathologique est certes tout aussi important que celui de la neurodégénérescence dans l'apparition des lésions de la SB et de la SG à l'origine de l'incapacité permanente, le

Dr Merkler s'est servi du phénomène de l'œuf ou de la poule pour expliquer que la déperdition neuronale pourrait déclencher une inflammation disséminée et non l'inverse. Dans un cas comme dans l'autre, on ne saurait négliger la neurodégénérescence.

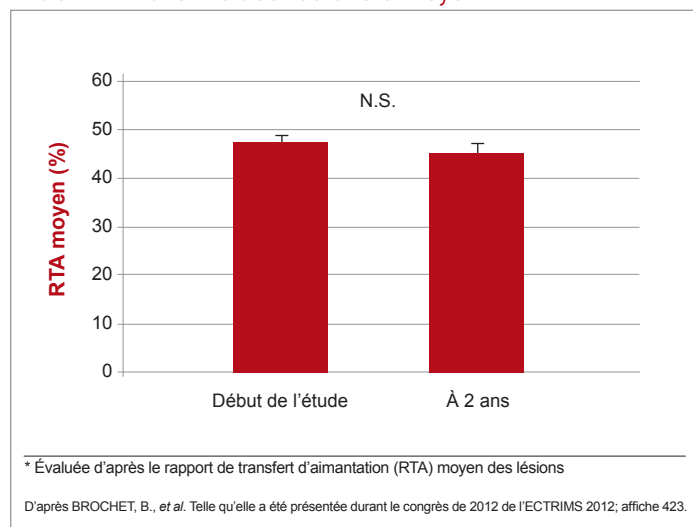
« Nous croyons de plus en plus que l'inflammation en foyer n'est que la partie émergée de l'iceberg pour comprendre la SP, a précisé le Dr Merkler. L'évolution de la SP depuis la destruction initiale de la myéline jusqu'à l'incapacité permanente peut être difficilement explicable sur le plan clinique si on ne tient pas compte de la neurodégénérescence. »

### La prévention des lésions cérébrales disséminées : un objectif clinique essentiel

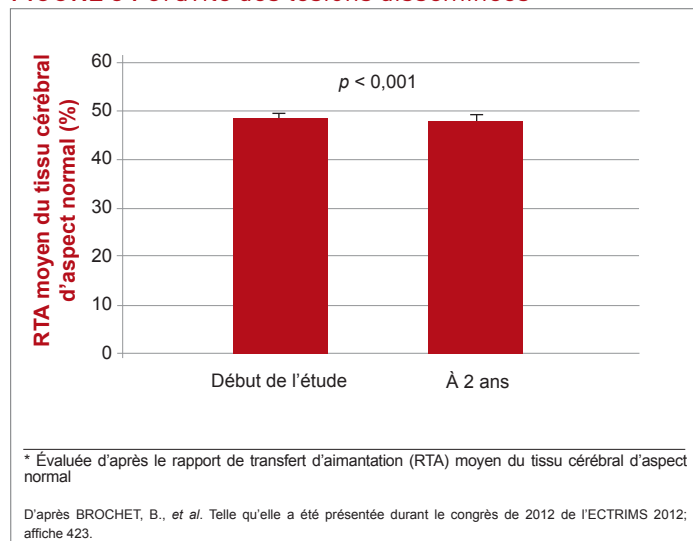
Plusieurs études présentées dans le cadre du congrès de l'ECTRIMS sont venues appuyer le principe voulant que la prévention des lésions cérébrales disséminées est un objectif clinique plus important que celle des lésions en foyer, qui a été au centre des essais cliniques réalisés avec les agents classiques. Une de ces études, et non la moindre, a servi à repérer les marqueurs qui, au début de la maladie, sont les plus efficaces sur les clichés d'IRM pour prédire l'invalidité à 10 ans. Parmi les paramètres évalués à cette fin à l'IRM chez 36 patients atteints de SP rémittente, on trouve la charge lésionnelle, l'atteinte du parenchyme cérébral, l'atteinte ventriculaire et le rapport de transfert d'aimantation (RTA) moyen des tissus cérébraux d'aspect normal.

Faisant référence aux tissus cérébraux d'aspect normal, le Dr Bruno Brochet, du Département de neurologie et de neuro-imagerie, du Centre hospitalier universitaire de Bordeaux, en France a déclaré : « Les paramètres utilisés en IRM qui témoignent de la gravité des premières lésions cérébrales disséminées observées au moment du diagnostic ont été ceux qui permettaient le mieux de prédire la multiplication des incapacités 10 ans plus tard. En revanche, l'importance des lésions focales, évaluée d'après l'atteinte ventriculaire, ne s'est pas montrée un facteur prévisionnel significatif à ce chapitre (Figures 2 et 3).

**FIGURE 2 | Gravité des lésions en foyer\***



**FIGURE 3 | Gravité des lésions disséminées\***



Les données probantes selon lesquelles les lésions disséminées de la SB et de la SG peuvent être observées dès les premiers stades de la SP et sont en corrélation avec l'incapacité portent à croire que les traitements visant uniquement l'inflammation en foyer, même s'ils permettent de réduire le risque de poussée évolutive, pourraient se révéler relativement inefficaces pour prévenir l'invalidité permanente. Lors de sa présentation devant l'ECTRIMS, le Dr Wolfgang Brück, Chef du Département de neuropathologie, au Centre médical universitaire de Göttingen en Allemagne, qui a étudié le lien entre l'atteinte focale et l'atteinte disséminée dans les

cas de SP, a énuméré diverses observations qui laissent suggérer que la forme disséminée de la maladie est régie par des facteurs différents de ceux de l'atteinte focale et qu'elle devrait donc être ciblée séparément.

« Les agents immunomodulateurs ou immunodépresseurs actuellement homologués contre la SP ciblent essentiellement des cellules différentes du système immunitaire périphérique. Toutefois, l'inflammation cérébrale imputable aux cellules résidentes, notamment celle qui touche la substance blanche atteinte de façon disséminée, est surtout le fait de l'activation des astrocytes et des microglies », a affirmé le Dr Brück. Il a ajouté que les processus pathologiques disséminés et pathologique sont « grandement indépendants ».

Il serait possible d'atténuer l'atteinte disséminée consécutive à l'activation des astrocytes et des microglies à l'aide de médicaments permettant de produire efficacement une régulation négative de cette réaction ou de protéger les tissus contre la neurodégénérescence provoquée par cette régulation positive, mais les agents immunomodulateurs actuels n'agiraient ni de l'une ni de l'autre façon. Ce constat est crucial, car le Dr Brück a laissé entendre que l'atteinte disséminée pourrait être la principale cible des stratégies visant la réduction du risque d'incapacité permanente. Il a appuyé cette assertion en citant divers travaux de recherche en cours, dont les siens, portant sur de nouvelles cibles thérapeutiques susceptibles d'entraîner une régulation négative de l'activation des astrocytes, telles qu'un complexe protéique régissant la transcription de gènes codant pour l'inflammation.

Selon le Dr Brück, un chercheur très actif dans ce domaine, les études ayant porté sur des médicaments expérimentaux opposés à la SP ont révélé qu'il est possible d'inhiber l'activation des astrocytes et des microglies en entravant la voie NFκB. Plus précisément, le laquinimod, un agent dirigé contre la SP qui en est aux dernières phases des études cliniques, s'est montré capable de pénétrer le système nerveux central (SNC), d'entraver la voie NFκB et de réduire la déperdition axonale en lien avec les astrocytes activés. Se fondant sur ces études, le Dr Brück a déclaré que cet agent semble agir à la fois sur les voies de l'inflammation et sur les voies neuroprotectrices, son mode d'action allant donc au-delà de l'inflammation en foyer.

S'appuyant sur d'autres données, le Dr Massimo Filippi, de l'Unité de recherche en neuro-imagerie de l'hôpital San Raffaele de Milan, en Italie, en est venu essentiellement à la même conclusion. Le Dr Filippi a déclaré que la discordance entre les résultats des examens par IRM et les observations cliniques a été la motivation qui a donné le coup d'envoi il y a 13 ans à une étude prospective de longue durée qui sert à évaluer l'évolution de l'incapacité par comparaison avec les résultats des examens par IRM enregistrés au début de l'étude. Les chercheurs disposent de données sur 67 des 73 patients recrutés.

Parmi les observations possiblement importantes, il convient de noter que l'atteinte de la SG est ressortie comme un facteur prévisionnel significatif d'incapacité permanente. Bien qu'une analyse multidimensionnelle effectuée au bout

de 13 ans de suivi ait seulement fait ressortir une tendance selon laquelle l'atteinte de la SG observée au début de l'étude et exprimée sous forme de « fraction SG » (FSG) mesurée au moyen du RTA, pourrait être un facteur prévisionnel d'incapacité, l'ampleur de l'atteinte de la SG dans les 12 premiers mois ayant suivi l'examen par IRM initial s'est quant à elle effectivement révélée un facteur prévisionnel d'incapacité lorsqu'elle était alliée à l'ancienneté de la SP au moment de cet examen (Figure 4).

FIGURE 4 | Évolution de l'incapacité

Issue à 13 ans	Facteurs prévisionnels	Risque relatif approché (IC à 95 %)	Valeur de p	Indice de concordance
Évolution vers l'incapacité	Ancienneté de la maladie au début de l'étude	1,27 (de 1,03 à 1,57)	0,02	0,82
	FSG au début de l'étude	1,26 (de 0,97 à 1,65)	0,08	
	Pourcentage de variation du RTA moyen des lésions à 12 mois	0,90 (de 0,80 à 0,99)	0,04	

D'après FILIPPI, M., *et al.* Telle qu'elle a été présentée dans le cadre du congrès de 2012 de l'ECTRIMS; présentation orale n° 120.

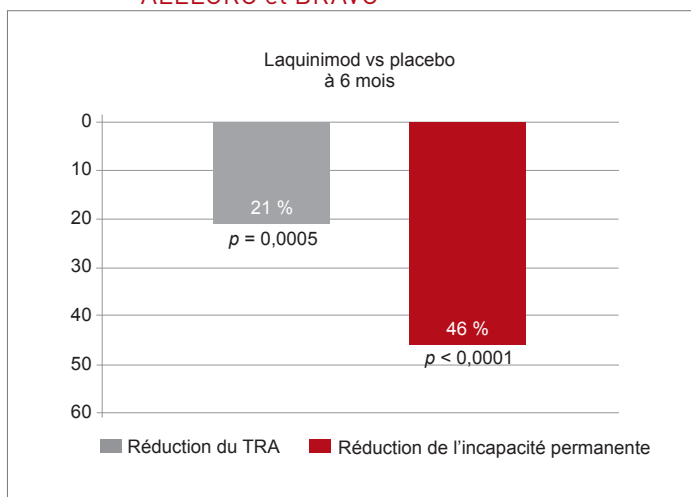
« La corrélation entre l'atteinte de la SG et l'incapacité avait déjà été établie, mais ces données nous apprennent que la vitesse à laquelle se produisent les lésions est importante aussi », a affirmé le Dr Filippi. Le corollaire de cette observation, c'est que pour prévenir efficacement l'incapacité, les agents doivent exercer leur action sur les processus pathologiques dirigés contre la SG, indépendamment de leur aptitude à lutter contre les lésions en foyer visibles à l'IRM qui constituent la cible des agents actuels.

Des données cliniques colligées dans le cadre de plusieurs traitements expérimentaux opposés à la SP sont venues appuyer l'assertion selon laquelle la prévention des lésions à la SG pourrait être un mode d'action important pour prévenir l'incapacité. Passant en revue les faits saillants de ces traitements devant l'ECTRIMS, le Dr Giovannoni a abordé les conséquences logiques de ce qu'il a décrit comme la « coupure » entre la lutte contre les rechutes et celle dirigée contre l'incapacité menées à l'aide de plusieurs de ces traitements. L'expérience acquise jusqu'à maintenant avec les agents de fond classiques nous a appris que comparativement à un placebo, ils sont généralement plus efficaces pour réduire le taux de rechutes annualisé (TRA) que pour ralentir l'évolution de l'incapacité. Or certains des nouveaux agents ont démontré tout à fait l'inverse, ce qui pourrait constituer un avantage important pour ce qui est des résultats à long terme.

Lors du congrès de l'ECTRIMS, le Dr Giovannoni s'est servi de données recueillies sur le laquinimod pour illustrer cette « coupure ». Des essais précliniques ont révélé que le laquinimod, un agent administré par voie orale qui pénètre dans le système nerveux central (SNC), permet de réduire l'inflammation démyélinisante. Ils ont également démontré que ce médicament agit sur l'activité

des cellules immunitaires en périphérie, ce qui pourrait devenir important pour la prévention de la déperdition cérébrale disséminée favorisant l'incapacité progressive. Jusqu'à maintenant, les études cliniques vont dans le sens d'une protection relative considérable contre l'évolution de l'incapacité. L'utilisation du laquinimod au cours des études ALLEGRO et BRAVO, qui ont été résumées lors du congrès de 2012 de l'ECTRIMS, s'est traduite au bout de 6 mois, par un ralentissement de 46 % ( $p < 0,0001$ ) de l'évolution de l'incapacité permanente (Figure 5). Non seulement le laquinimod a-t-il également produit une réduction de 21 % du TRA, la différence étant extrêmement significative sur le plan statistique ( $p = 0,0005$ ), laissant ainsi entrevoir une activité préventive marquée à l'endroit des lésions démyélinisantes visibles à la radiographie, mais en plus, ce ralentissement de l'évolution de l'incapacité permanente à 6 mois était plus prononcé que celui observé avec d'autres traitements de fonds opposés à la SP.

**FIGURE 5 | Données regroupées des essais de Phase III ALLEGRO et BRAVO**



Selon le Dr Giovannoni, une coupure similaire semble ressortir des données cliniques issues des études réalisées sur l'alemtuzumab et le daclizumab, des anticorps monoclonaux dirigés respectivement contre la protéine CD52 des lymphocytes et la sous-unité alpha du récepteur de l'IL-2 des lymphocytes T. Au cours d'une de ces études présentée devant l'ECTRIMS, l'alemtuzumab a été relié à

un ralentissement de 39 % de l'évolution de l'incapacité permanente comparativement à l'IFNβ-1a. D'après les données présentées par le Dr Giovannoni, le daclizumab aurait été associé à un ralentissement de 46 % de l'évolution de l'incapacité permanente comparativement à un placebo. Toujours selon le Dr Giovannoni, les réductions du risque d'évolution de l'incapacité qui s'ensuivent sont plus prononcées avec ces trois agents que celles qui ont généralement été rapportées lors des études précédentes sur les traitements de fond.

« Nous constatons cette coupure pour la première fois, en ce sens que la protection conférée par ces agents contre l'incapacité est d'une ampleur différente de celle que la protection qu'ils exercent contre les rechutes aurait théoriquement laissé supposer », a déclaré le Dr Giovannoni. Mentionnant des données publiées antérieurement selon lesquelles la maîtrise des rechutes dans les premières phases de la prise en charge de la SP n'a pas été corrélée avec la prévention des stades d'incapacité avancés, il a indiqué que les données issues des nouveaux essais appuient un changement de paradigme voulant que l'inflammation en foyer et l'incapacité pourraient être des processus indépendants l'un de l'autre. Les répercussions de cette volte-face sur le traitement de la SP devraient être considérables.

### Conclusion

La SP est depuis longtemps définie comme une maladie inflammatoire d'origine auto-immune, mais les facteurs déterminants l'incapacité permanente pourraient faire intervenir des processus pathologiques beaucoup plus complexes. Les données montrant que l'inflammation en foyer et les lésions cérébrales disséminées évoluent chacune de leur côté, de façon distincte, pourraient entraîner des mutations profondes dans la compréhension de cette maladie. En définitive, la protection conférée contre l'incapacité permanente pourrait devenir un facteur de prédiction beaucoup plus important de l'issue de la maladie à long terme que les effets des rechutes évalués par radiographie. Les études portant sur les nouveaux agents qui se montrent relativement efficaces pour atténuer l'atteinte cérébrale disséminée et pour ralentir l'évolution de l'incapacité permanente permettront de mettre cette prédiction à l'épreuve. ●

## NE PAS DISTRIBUER

L'information et les opinions formulées aux présentes sont celles des participants et ne reflètent pas forcément celles de Communications Xfacto inc. ou du commanditaire. La diffusion de ce rapport de conférence a été rendue possible grâce au soutien de l'industrie en vertu d'une convention écrite garantissant l'indépendance rédactionnelle. Ce document a été créé à des fins didactiques et son contenu ne doit pas être vu comme faisant la promotion de quelque produit, mode d'utilisation ou schéma posologique que ce soit. Avant de prescrire un médicament, les médecins sont tenus de consulter la monographie du produit en question. Toute distribution, reproduction ou modification de ce programme est strictement interdite sans la permission écrite de Communications Xfacto inc. © 2012. Tous droits réservés. The Medical Xchange<sup>MC</sup>