

Dr Elisabeth MAILLART
Neurologue
Département de Neurologie, GH Pitié-Salpêtrière

Des avancées thérapeutiques dans la SEP progressive



Depuis une dizaine d'années, différentes molécules ont prouvé leur efficacité dans le traitement de fond de la Sclérose en Plaques récurrente rémittente, alors que les rares études consacrées aux traitements des Scléroses en Plaques progressives se soldaient par des échecs.

Or ces 2 dernières années, des résultats positifs ont (enfin!) été annoncés.

L'évolution clinique des patients ayant une Sclérose en Plaques permet de distinguer :

- **les formes récurrentes rémittentes**, dites RR (évolution par poussée, c'est-à-dire apparition d'un déficit neurologique nouveau durant quelques semaines, avec une récupération plus ou moins complète).
- **les formes progressives:**
 - les formes **secondairement progressives**, ou SP (qui surviennent au bout de 15-20 ans d'évolution d'une Sclérose en Plaques RR)
 - les formes **primaires progressives**, ou PP (installation d'un trouble neurologique d'aggravation progressive d'emblée sans poussée).



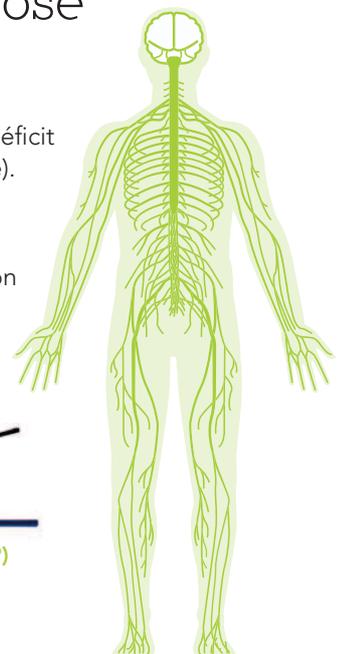
Rémittente (RR)



Secondairement progressive (SP)



Primaire progressive (PP)





Les axes stratégiques des traitements sont au nombre de 3

1 Stratégie anti-inflammatoire

Ces traitements ont pour objectif de lutter contre l'inflammation **diffuse** mise en évidence récemment dans les formes progressives. L'**Ocrelizumab**, anticorps monoclonal dirigé contre une sous-population de lymphocytes, réduit de 21 % le risque de progression de handicap chez les patients ayant une Sclérose en Plaques primaire progressive (résultats présentés à l'ECTRIMS 2015). Le **Siponimod**, traitement oral proche du Fingolimod, réduit le risque de progression du handicap de 24 % chez les patients ayant une Sclérose en Plaques secondairement progressive (résultats présentés à l'ECTRIMS 2016). Malheureusement il semble que cet effet positif survienne surtout en début du traitement. Il faut rester prudent et attendre des analyses supplémentaires pour affiner ces conclusions, pour définir au mieux quels patients tireront le plus de bénéfices de ce type de traitements. Enfin, cette stratégie n'est probablement pas suffisante, comme en témoigne les résultats négatifs du natalizumab ou du fingolimod dans les formes progressives (en dépit de leur efficacité importante dans les formes récurrentes rémittentes).

2 Stratégie de remyélinisation

En ce qui concerne les mécanismes de réparation de la myéline (remyélinisation endogène), les résultats de l'**anticorps monoclonal anti-Lingo1** étaient très attendus. En effet, chez l'animal, ce traitement améliore la différenciation des cellules du système nerveux central capables de remyélinisation (précurseurs des oligodendrocytes). Malheureusement, l'essai thérapeutique chez des patients ayant une Sclérose en Plaques récurrente/rémittente et secondairement progressive s'est révélé négatif.

3 Stratégie de neuro-protection

Enfin la neuro-protection est au cœur de toutes les attentions : il s'agit d'empêcher les mécanismes de dégénérescence et de mort du neurone. La **biotine à fortes doses** a été testée, dans l'hypothèse d'un mécanisme de neuro-protection par l'augmentation de l'apport énergétique aux neurones. Ce traitement oral a montré dans une étude française une amélioration du handicap à 12 mois chez 12,6 % des patients traités suivis pour une SEP progressive. Ces résultats préliminaires seront à confirmer dans une étude à plus large échelle.

Nous pouvons nous réjouir de ces avancées, cependant des efforts restent à fournir. Nous devons nous pencher attentivement sur la méthodologie des essais thérapeutiques "du futur", afin de définir précisément la population-cible, pour proposer **une médecine personnalisée**. Il paraît judicieux de définir de nouveaux objectifs. Par exemple, le **développement de nouveaux outils** comme l'auto-évaluation grâce aux appareils connectés (Smartphone) permettra d'évaluer l'efficacité d'un traitement, non pas dans les conditions des essais cliniques, mais bien dans la "vie réelle".