

La sclérose en plaques : de la physiopathologie aux traitements

B. EL MOUTAWAKIL^{1,2*},
H. KHATTAB¹, H. EI OTMANI^{1,2},
MA. RAFAI¹

Résumé

La sclérose en plaques est une affection neurologique inflammatoire du SNC, secondairement dégénérative. Cette double caractéristique lui confère une singularité évolutive aboutissant à l'état de handicap par la répétition des poussées et une bascule vers la progression. En effet, il convient d'en connaître les mécanismes pour agir tôt en matière de traitement, seul garant de limiter les séquelles et éviter le handicap. Bien que la cause en reste inconnue, la physiopathologie est de plus en plus élucidée, offrant au clinicien des cibles thérapeutiques sans cesse précises. La dernière décennie a été marquée par l'enrichissement de l'arsenal thérapeutique qui se veut plus efficace et moins nocif. Cette mise au point tente, en mettant l'accent sur les mécanismes de l'atteinte, d'exposer de manière rationnelle les traitements offerts au patient selon la forme, le stade et la sévérité de la maladie.

Mots clefs : Sclérose en plaques ; physiopathologie ; immunologie ; traitement

Multiple sclerosis: pathophysiology and treatment options

Abstract

Multiple sclerosis is a neurologic inflammatory disease of the central nervous system, and secondary degenerative. These two characters give it a singular evolution towards a state of handicap by the repletion of the crisis and the apparition of the progressive state. Indeed, it is necessary to know the mechanisms to act early in terms of treatment, the only guarantee to avoid disability. Whereas the exact etiology of the disease is unknown, offering to the clinician limiting access to specific treatments. The last decade has been marked by a large arsenal of the therapeutic which is more effective and less harmful. In this review, we evaluate the current state of knowledge of MS with emphasis on the physiopathology itself and common therapeutical approaches.

Key words : Multiple sclerosis; physiopathology; immunology; treatment options

¹ Service de Neurologie-Neurophysiologie. CHU Ibn Rochd, Casablanca. Maroc

² Laboratoire de Biologie cellulaire et moléculaire. FMPC. Maroc

* @ : elmoutawakil@yahoo.fr

Introduction

La sclérose en plaques (SEP) est une maladie neurologique du système nerveux central (SNC), touchant essentiellement l'adulte jeune, en particulier les femmes (sex ratio 1,5 à 2/1). La maladie débute chez l'adulte jeune de 20 à 40 ans dans 70 % des cas. Elle commence rarement avant 16 ans (5 %) ou après 40 ans (10 %) [1].

Son incidence est estimée à 1/1000 individus dans les pays occidentaux. Sa distribution se caractérise par l'existence d'un gradient Nord-Sud. C'est une maladie commune en Europe du Nord, en Amérique du Nord, en Australie alors qu'elle est rare en Orient, en Afrique, en Amérique du Sud ou en Inde. La race caucasienne paraît ainsi plus exposée [1].

Les formes familiales représentent 10 à 15 % des cas. La prévalence de la maladie chez un apparenté d'un patient atteint de SEP est plus élevée entre frères et sœurs (4 %), comparée aux parents (2,75 %). Le degré de concordance est de 25 % chez les jumeaux monozygotes. Cette prédisposition n'est pas liée à une transmission génétique de la maladie, mais elle traduit une certaine prédisposition génétique à développer une réaction immunitaire à l'agent pathogène. Cette prédisposition s'exprime dans les populations caucasoides d'Europe par une association significative avec un haplotype HLA DR2-HLA DQW1 [2].

Il persiste à ce jour des zones d'ombres concernant la physiopathologie de la maladie mais beaucoup d'arguments suggèrent un processus immunologique chez des individus ayant une susceptibilité génétique avec une grande hétérogénéité inter-individuelle. Cette mise au point abordera les avancées physiopathologiques ayant permis une meilleure compréhension de la maladie et donc les principaux mécanismes d'action des nouveaux traitements.

Lésions histologiques

La SEP est une maladie inflammatoire du SNC. La gaine de myéline constitue la cible du processus

pathologique, contrastant avec l'apparent respect de l'axone : c'est la dissociation axono-myélinique. Il en résulte une altération de la conduction nerveuse expliquant les signes cliniques. Cependant, si l'atteinte axonale peut survenir secondairement à la destruction myélinique expliquant l'installation d'un handicap permanent, cette souffrance axonale semble exister en fait dès le début de la maladie d'abord de manière infra-clinique puis en s'exprimant par un handicap permanent. L'hypothèse d'un processus neurodégénératif primaire associé à une réponse inflammatoire secondaire ou associée est depuis peu proposée [3].

Les plaques sont des lésions focales de démyélinisation du SNC, associées, quand elles sont jeunes, à une réaction gliale intense. Il coexiste ainsi des lésions d'âges et d'évolutions différentes. Elles siègent au sein de toutes les zones myélinisées du SNC (particulièrement dans les aires périventriculaires, les nerfs optiques, la substance blanche hémisphérique, la fosse cérébrale postérieure et la moelle cervicale) expliquant la diversité des signes cliniques. Elles peuvent évoluer vers la sclérose ou régresser avec une remyélinisation [4]. L'examen macroscopique (Figure 1) met en évidence des plaques de forme, de couleur et de taille différentes, bien limitées et non systématisées. Ces plaques correspondent à des zones grisâtres ou translucides de quelques millimètres à plusieurs centimètres dans leur grand axe.

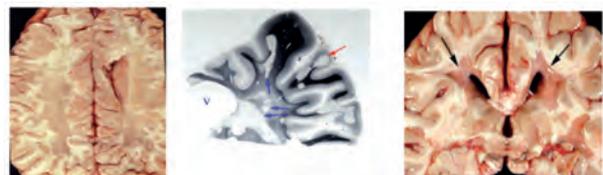


Figure 1 : Plaques de SEP : aspect et répartition évocateurs de la maladie [4, 5]

L'examen microscopique retrouve une atteinte sélective de la myéline associée à des degrés divers d'atteinte axonale [5]. On distingue des plaques récentes/actives, caractérisées principalement par la

présence d'infiltrats périveinulaires de lymphocytes TCD8 activés et d'autres plaques chroniques, non actives, où le processus de démyélinisation est achevé.

Ce constat est à la base du traitement anti-inflammatoire indiqué pour les poussées de la maladie. Administrés tôt, les corticoïdes (en bolus) participent à limiter la réaction gliale et la perte myéline axonale qui s'ensuit.

La "classique" préservation de la substance grise du processus pathologique est dorénavant écartée. Elle reste faiblement détectée en IRM classique [6] et nécessite le recours aux séquences de double inversion récupération "DIR" (Figure 2). Les lésions corticales apparaissent dès les phases précoces de la maladie, pouvant même précéder celles de la SB et sont corrélées au handicap irréversible.

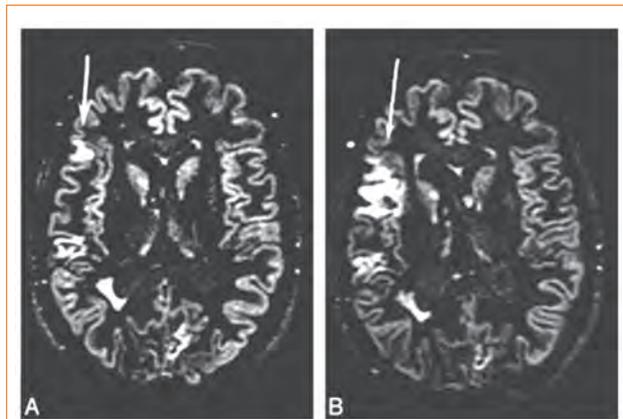


Figure 2 : Plaques corticales sur séquences DIR

Mécanismes physiopathologiques de la SEP

Depuis les années 1970, le principal biomarqueur diagnostique de la SEP était la preuve de modifications qualitatives et quantitatives de la production intrathécale d'immunoglobulines, présente dans plus de 90 % des cas. Les connaissances récentes dans les domaines de la génomique immunogénétique et de la neuroimmunologie, ainsi que de l'évolution

de la neuroimagerie, ont fourni une nouvelle liste de biomarqueurs.

Chez le sujet sain

L'immunité du SNC est assurée par plusieurs mécanismes :

- Les cellules gliales maintiennent de façon constante un environnement anti-inflammatoire en synthétisant notamment la molécule TGF- β et en favorisant les réponses T de type Th 2 plutôt que Th1.
- Les cellules parenchymateuses expriment le "Fas ligand", induisant la mort des lymphocytes infiltrants qui expriment "Fas" à leur surface.
- Il y a une présentation antigénique faible au sein du parenchyme cérébral, réprimant l'expression microgliale et astrocytaire des CMH de classe II.

Dans le cas de la SEP

Plusieurs arguments impliquent le rôle de l'auto-immunité dans la physiopathologie de la SEP, à l'image des arguments neuropathologiques et la présence de bandes oligoclonales.

Le processus inflammatoire met en jeu des lymphocytes ciblant des antigènes de la myéline. L'apparition et l'amplification de ces lymphocytes seraient liées à un déséquilibre de la balance Th1/Th2 en faveur de la réponse de type Th1. Une partie des lymphocytes activés reconnaît des antigènes de la myéline comme la *Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein* (MOG), ou la *Myelin Basic Protein* (MBP) [7].

Des clones lymphocytaires auto-réactifs, activés dans le sang circulant acquièrent ainsi la possibilité de traverser la barrière hémato-encéphalique (BHE) et s'infiltrer dans le SNC, puis induire le processus inflammatoire. C'est ce qui est décrit dans les plaques récentes montrant une altération de la BHE et un recrutement d'autres cellules de l'inflammation. Des cascades de cytokines (famille des TNF, chémokines), de médiateurs de l'inflammation, de protéases sont ainsi libérés par les cellules infiltrantes et les

cellules du système nerveux [8]. De ce fait il y a une amplification du recrutement inflammatoire, à l'origine des lésions, du blocage de la conduction nerveuse (poussée clinique), ainsi que du processus de réparation (phase de récupération clinique ou rémission). Les lésions peuvent donc se résorber, mais demeurent souvent définitives.

Destruction de la myéline

Plusieurs mécanismes sont décrits :

- Le premier met en jeu des lymphocytes cytotoxiques majoritairement CD8 qui attaquent les oligodendrocytes (cellules assurant la myélinisation) [3].
- Le second met en jeu la libération de facteurs cytotoxiques, et notamment les cytokines, au cours du processus inflammatoire. Un rôle controversé revient au TNF : *in vitro*, il est cytotoxique pour les oligodendrocytes, mais le fait que le TNF exerce également des effets neuroprotecteurs rend difficile une approche thérapeutique par blocage de la molécule.
- La présence de plasmocytes, d'immunoglobulines et de fractions du complément évoque la destruction de la myéline et des oligodendrocytes par l'intermédiaire d'auto-anticorps et une activation de la cascade du complément. La réponse Anticorps est d'ailleurs indirectement illustrée par la présence d'une synthèse intrathécale d'anticorps qui est le témoin de l'infiltration lympho-plasmocytaire [7].

Evolution et progrès dans les traitements de SEP

Les avancées thérapeutiques sont nombreuses et ont transformé la prise en charge des patients SEP. Elles ont pour cible d'atténuer la composante inflammatoire, réduire la fréquence des poussées, ralentir la progression de la maladie et améliorer le handicap lié à l'effet cumulatif des poussées [3]. La discussion d'un traitement de fond se fait au cas par cas selon la forme évolutive, la sévérité, la fréquence

des poussées et le terrain [9].

Avec la meilleure compréhension des mécanismes physiopathologiques, le traitement se veut de plus en plus pointu en ciblant les 3 processus qui se succèdent dans la maladie, à savoir : la composante inflammatoire, la remyélinisation et la neuroprotection [10].

L'ère thérapeutique de la SEP a débuté dans les années 1960 par les traitements immunosuppresseurs classiques : Azathioprine, Cyclophosphamide, Méthotrexate et Bolus de corticoïdes.

Dans les années 1990, de nouveaux médicaments de 1^{ère} ligne ont vu le jour dans la SEP rémittente et notamment l'arrivée des immunomodulateurs tels les Interférons [11].

Mécanismes d'action

L'Interféron β en 1993, a eu l'AMM comme traitement de première ligne dans les formes rémittentes et secondairement progressives de SEP et a largement démontré son efficacité. L'interféron β , comme la protéine naturelle sécrétée par l'organisme, agit en réponse à la présence d'un agent étranger, en se liant à des récepteurs présents à la surface des lymphocytes et des macrophages

L'Acétate de glatiramer (favoriserait une réponse Th2 anti-inflammatoire par un mécanisme qui reste imparfaitement connu.

Leur efficacité (Copaxone et interférons β) est identique, en diminuant d'environ 30 % la fréquence des poussées et réduisant d'environ 60 % le nombre de nouvelles lésions à l'IRM [12].

Les autres traitements de 1^{ère} ligne, utilisés et ayant eu l'AMM, sont le Diméthylfumarate (2014) et le Tériflunomide (2014) [13]. Ceux utilisés en 1^{ère} ligne mais hors AMM sont l'azathioprine, le mycophénolate mofétil et le méthotrexate.

Les années 2000, ont été marquées par l'arrivée des traitements de 2^{ème} ligne, les anticorps monoclonaux ayant démontré une efficacité supérieure. Particulièrement, le Natalizumab (TYSABRI®, 2007), qui est un anticorps monoclonal anti-intégrine $\alpha 4$, bloque l'entrée du lymphocyte dans le système

nerveux central en inhibant la traversée de la barrière hémato-encéphalique [14]. Le Natalizumab est indiqué en première ligne, dans les formes sévères et d'évolution rapide, définies par deux poussées invalidantes ou plus au cours d'une année, associées à une ou plusieurs lésion(s) rehaussée(s) après injection de gadolinium sur l'IRM cérébrale ou à une augmentation significative de la charge lésionnelle en T2 par rapport à une IRM antérieure récente. Il est indiqué en deuxième ligne, dans les formes très actives de la maladie, malgré un traitement de première ligne. Le Natalizumab fait craindre la survenue d'une leucoencéphalomyélite progressive (LEMP) sur virus JC vu l'immunosuppression engendrée [14]. Cette complication, fatale parfois, implique des mesures draconiennes dans le processus de sélection et de suivi des patients candidats à ce traitement.

Le fingolimod (2012), en agissant sur les récepteurs sphingosine-1-phosphate (S1P1 à S1P5), empêche la sortie des lymphocytes des organes lymphoïdes.

L'Ocrelizumab (2017) qui est un anticorps d'isotype IgG1 se liant aux protéines CD20 spécifiquement exprimées à la surface des lymphocytes B induisant leur apoptose dans le mois. Son efficacité fut approuvée sur 2 études de phase III (OPERA I et II, SEP-RR + SEP-SP avec poussées) [15] et une autre étude randomisée contrôlée de phase III a testé l'efficacité de l'ocrelizumab dans la forme SEP primaire progressive [16].

Les autres traitements de 2^{ème} ligne ayant eu l'AMM sont l'Alemtuzumab (2014), le Dacriluzumab (2017) et ceux utilisés hors AMM : le Rituximab (2016) [17, 18]. Ces traitements sont indiqués en présence de > 2 poussées en 1 an ou si augmentation importante de la charge lésionnelle.

Les thérapeutiques proposées en 3^{ème} ligne sont représentées par le Mitoxantrone. C'est le premier traitement à avoir été approuvé en 3^{ème} intention, molécule antinéoplasique de la famille des anthracyclines qui inhibe la topo-isomérase de type II. Il s'agit d'un traitement de chimiothérapie puissant nécessitant une surveillance étroite cardiaque et de la NFS. Il est indiqué dans les formes agressives de SEP RR ou SP. Ceux, de la même classe, prescrits

hors AMM sont le cyclophosphamide ; Ce 3^{ème} pallier est indiqué lors d'une évolution vers une forme progressive ou un handicap rapide et irréversible. Les mécanismes d'action des différentes molécules du marché sont illustrés par la figure 3.

Les dernières études parlent aujourd'hui de l'effet de la biotine (vitamine B8 Coenzyme agissant dans la synthèse des acides gras, ayant un rôle pro-remyélinisant) [19]. Certains la proposent en association avec le siponimod [20] ou l'ocrelizumab pour les SEP progressives d'âge jeune et à un stade précoce de la progression.

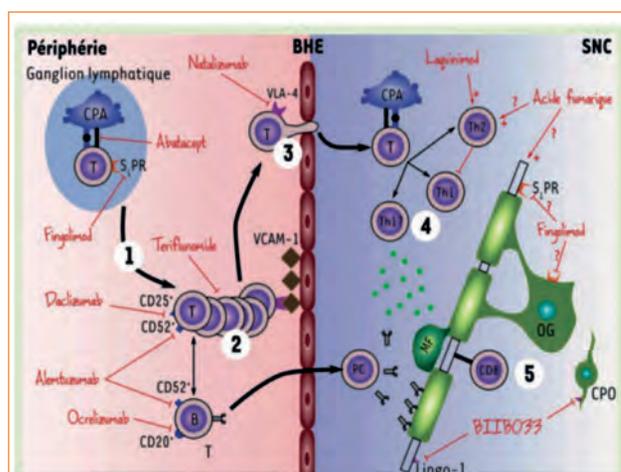


Figure 3 : Schéma illustrant les mécanismes d'action et cibles des différentes molécules thérapeutiques proposées pour le traitement de la sclérose en plaques [10, 12] DIR

Conclusion

Les progrès dans les connaissances physiopathologiques ont largement changé la vision de la communauté scientifique et de patient face à cette maladie. Nous sommes à une ère qui offre plusieurs possibilités thérapeutiques innovantes, sous-tendues par un diagnostic de plus en plus certain et précoce. Car le challenge est de pouvoir agir et traiter tôt, seul garant d'éviter la dégénérescence axonale, l'atrophie et ainsi le handicap.

Points essentiels

- Des arguments suggèrent que la SEP est liée à un processus immunologique chez des individus ayant une susceptibilité génétique avec une grande hétérogénéité inter-individuelle.
- L'hypothèse d'un processus neurodégénératif primaire associé à une réponse inflammatoire secondaire ou associée est depuis peu proposée
- Les lésions corticales apparaissent dès les phases précoces de la maladie, pourraient précéder celle de la SB, sont corrélées au handicap irréversible et sont détectables en séquences double inversion récupération en IRM.
- Le traitement cible les 3 processus qui se succèdent dans la maladie, à savoir : la composante inflammatoire, la remyélinisation et la neuroprotection.
- Le challenge est de pouvoir agir et traiter tôt, seul garant d'éviter la dégénérescence axonale, l'atrophie et ainsi le handicap.

Conflit d'intérêt

Les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt.

Références

1. Howard J et al. Epidemiology of Multiple Sclerosis. *Neurol Clin.* 2016;34(4):919-39.
2. Leray E et al. Epidemiology of multiple sclerosis. *Rev Neurol.* 2016;172(1):3-13.
3. Louapre C et al. Nouveautés thérapeutiques et stratégies émergentes dans la sclérose en plaques. *Médecine/sciences.* 2013;29(12):1105-10.
4. Huang WJ et al. Multiple sclerosis: Pathology, diagnosis and treatments. *Exp Ther Med.* 2017;13(6):3163-6.
5. Wang Y et al. Differentiation and quantification of inflammation, demyelination and axon injury or loss in multiple sclerosis. *Brain.* 2015;138(5):1223-38.
6. Cross AH et al. A new imaging modality to non-invasively assess multiple sclerosis pathology. *J Neuroimmunol.* 2017;304:81-5.
7. Disanto G et al. The evidence for a role of B cells in multiple sclerosis. *Neurology.* 2012;78(11):823-32.
8. Bartosik-Psujek H et al. The levels of chemokines CXCL8, CCL2 and CCL5 in multiple sclerosis patients are linked to the activity of the disease. *Eur J Neurol.* 2005;12(1):49-54.
9. Bottomley C et al. A discrete choice experiment to determine UK patient preference for attributes of disease modifying treatments in Multiple Sclerosis. *J Med Econ.* 2017;20(8):863-70.
10. Totaro R et al. Multiple sclerosis - New treatment modalities. *Indian J Med Res.* 2015;142(6):647-54.
11. Gold R et al. Evolving expectations around early management of multiple sclerosis. *Ther Adv Neurol Disord.* 2010;3(6):351-67.
12. Mendes A et al. Classical immunomodulatory therapy in multiple sclerosis: how it acts, how it works. *Arq Neuropsiquiatr.* 2011;69(3):536-43.
13. Miller AE. Oral teriflunomide in the treatment of relapsing forms of multiple sclerosis: clinical evidence and long-term experience. *Ther Adv Neurol Disord.* 2017;10(12):381-96.
14. Bresch S et al. Anomalies hématologiques du natalizumab et sa signification clinique. *Rev Neurol.* 2012;168(2):116-20.
15. Juanatey A et al. Ocrelizumab: its efficacy and safety in multiple sclerosis. *Rev Neurol.* 2018;66(12):423-33.
16. Montalban X et al. Ocrelizumab versus Placebo in Primary Progressive Multiple Sclerosis. *N Engl J Med.* 2017;376:209-20.
17. Hauser SL et al. B-Cell Depletion with Rituximab in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis. *N Engl J Med.* 2008;358(7):676-88.
18. Willis M et al. Alemtuzumab for the treatment of multiple sclerosis. *Ther Clin Risk Manag.* 2015;11:525-34.
19. Tourbah A et al. MD1003 (high-dose biotin) for the treatment of progressive multiple sclerosis: A randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Mult Scler J.* 2016;22(13):1719-31.
20. Kappos L et al. Siponimod versus placebo in secondary progressive multiple sclerosis (EXPAND): a double-blind, randomised, phase 3 study. *The Lancet.* 2018;391(10127):1263-73.