

ATTEINTES INFLAMMATOIRES NEUROLOGIQUES

par

M. TARDIEU, K. DEIVA

Les maladies inflammatoires du système nerveux forment un groupe vaste de maladies acquises nécessitant des traitements lourds. Ceux-ci apportent, dans la majorité des cas, une guérison malgré l'aspect dramatique initial. Les plus fréquentes sont la sclérose en plaques, les encéphalomyélites aiguës disséminées et les différentes formes d'encéphalites, le syndrome de Guillain-Barré, la myasthénie et la dermatomyosite. D'autres maladies beaucoup plus rares s'y ajoutent dont plusieurs atteintes neurologiques para-néoplasiques (en particulier le syndrome opsoclonus-myoclonus) ou au cours de déficits immunitaires (syndromes d'activation du macrophage). Le traitement de ces affections a longtemps reposé sur la seule utilisation des corticoïdes et des immunoglobulines. Les premiers progrès sont venus dans les années 1980-1990 de l'utilisation plus large des plasmaphèreses et des traitements pharmacologiques immunosuppresseurs (cyclophosphamide (Endoxan®), azathioprine (Imurel®), cyclosporine (Neoral®) pour ne citer que les principales molécules de ces années-là). Plus récemment, d'autres molécules pharmacologiques (Mycophenolate mofetil (Cellcept®), Tacrolimus (Prograf®)) se sont ajoutées mais c'est l'arrivée des biothérapies qui a apporté le changement le plus profond. Leur utilisation commence à se codifier bien que ce processus n'en soit qu'à son début. De plus, les principaux essais thérapeutiques n'ont été faits que dans des populations de patients adultes avec extrapolation à l'âge pédiatrique, une démarche classique mais dont on sait les insuffisances.

LE TRAITEMENT DE LA SCLÉROSE EN PLAQUES DE L'ENFANT

L'évolution générale de la sclérose en plaques de l'enfant et le traitement des poussées

La sclérose en plaques est une atteinte inflammatoire récidivante du système nerveux central. Elle peut débuter dès les premières années de vie et augmente en fréquence après 10 ans et surtout durant l'adolescence : dans la très large cohorte française, 14 % des scléroses en plaques débutent avant 6 ans et 30 % avant 10 ans. Le premier épisode, en particulier chez l'enfant jeune, peut prendre l'aspect d'une encéphalite de la substance blanche (encéphalomyélite aiguë disséminée, souvent désignée de son acronyme anglais « ADEM » pour « Acute disseminated encephalomyelitis »). A l'inverse, toutes les encéphalomyélites aiguës disséminées de l'enfant ne sont pas des débuts de sclérose en plaques : notre étude a montré

que leur taux de récurrence et donc d'entrée dans la SEP était de l'ordre de 20 %. Plusieurs critères cliniques et radiologiques permettent de le prévoir [1].

La plupart des SEP de l'enfant évolue par poussées résolutes (« SEP rémittente », correspondant à la phase très inflammatoire de la maladie) et très peu (9 % dans notre cohorte dont le suivi moyen est supérieur à 5 ans) deviennent secondairement progressives (correspondant à la phase des lésions axonales, beaucoup plus grave). La gravité de l'évolution est assez variable d'un sujet à l'autre et plusieurs facteurs (sexe féminin, absence d'une altération de la conscience lors de la première poussée, présence de certains critères IRM, intervalle de moins de un an entre la première et la deuxième poussée, survenue d'une évolution progressive) permettent de prévoir que l'évolution sera plus grave [2].

Le traitement des poussées de sclérose en plaques (et des premières poussées démyélinisantes, y compris les encéphalomyélites aiguës disséminées) utilise désormais des injections intraveineuses de méthylprednisolone (30 mg/kg sans dépasser 1g, données 3 jours de suite avec éventuellement un relais per os à 1mg/kg de prednisone pendant 12 jours). Ce traitement raccourcit probablement la durée de la poussée et son évolution immédiate mais ne réduit pas le nombre de poussées ultérieures ou leur intervalle et donc le risque évolutif au long cours [2].

Les traitements immunomodulateurs dans la sclérose en plaques de l'enfant

Depuis plus de 25 ans maintenant il est établi que des traitements immunosuppresseurs peuvent modifier l'évolution au long cours de la SEP. Les premiers essais, chez des patients adultes, avaient utilisé la cyclophosphamide puis les plasmaphèreses avec des bénéfices modestes sur l'évolutivité de la maladie. Les premières biothérapies (interféron β et glatamér acetate (copaxone®)) de la SEP de l'adulte ont été utilisées à partir du début des années 1990 [3] et le nombre de molécules disponibles a beaucoup augmenté durant ces 5 dernières années.

L'interféron β dans le traitement de la SEP

L'interféron bêta est le traitement immunomodulateur initial de la SEP le plus fréquemment utilisé. De très nombreux essais cliniques de grande envergure, faits chez des patients adultes, ont établi que ce traitement réduit le nombre des poussées cliniques d'environ 30 % ainsi que le nombre de lésions radiologiques (ces deux critères évalués après 2 ans ou 5 ans d'évolution sous traitement) et probablement, mais de façon moins nette, l'évolution du score de handicap. Il agit par réduction de la composante inflammatoire de la pathologie en inhibant la prolifération des leucocytes, en modifiant la sécrétion des cytokines anti-inflammatoires et en limitant la pénétration des lymphocytes T dans le parenchyme cérébral (entre autre par son rôle anti-métalloprotéinase). De ce fait, il n'est actif qu'en début de maladie lorsque la composante inflammatoire est importante. Il n'a aucune action sur les lésions axonales qui se développent dans la deuxième partie de l'évolution.

Trois interférons β sont sur le marché : Avonex (IFN β 1a, utilisé par voie intra musculaire une fois par semaine), Rebif (IFN β 1a, utilisé par voie sous-cutanée, 3 fois par semaine) et Betaferon (IFN β 1b, utilisé par voie sous-cutanée tous les 2 jours). Formellement les trois formes disponibles d'interféron β n'ont pas d'autorisation de mise sur le marché avant 12 à 16 ans selon les formes. Cependant, l'interféron β est de plus en plus utilisé en pédiatrie, d'autant plus qu'à ce stade initial, la composante inflammatoire est importante. Seules cinq études ont été publiées [2]. Toutes s'accordent sur la bonne tolérance du traitement. Les principaux inconvénients sont la survenue d'une fièvre dans les 12 h de l'injection et parfois d'une fatigue ainsi que des rougeurs aux points d'injection. Le bénéfice du traitement pour réduire les poussées ultérieures est plus difficile à établir. Les trois premières études décrivent

respectivement 51, 39 et 24 enfants (de moins de 16 ou de moins de 18 ans suivant les études) traités à 24, 25 et 40 mois de maladie pour 20, 33 et 44 mois en moyenne. Les pourcentages d'arrêt des injections d'IFN durant la période d'étude sont entre 10 et 58 %. Les trois articles comparent la fréquence des attaques dans les périodes avant et après traitement montrant une tendance à la réduction de l'ordre de 50 %. Cependant ces études observationnelles ne sont pas suffisantes puisque l'histoire naturelle de la maladie comporte une réduction relative du nombre de poussées avec le temps après les deux premières années : la simple comparaison « avant-après » est source de biais d'interprétation. Dans une étude plus récente contrôlant le temps entre le début de la maladie et l'initiation du traitement interféron, nous avons démontré qu'un traitement précoce (dans les 3 mois de la 2^{ème} poussée permettant le diagnostic de SEP) permettrait de réduire significativement le nombre de poussées survenant dans les deux ans ultérieurs [3].

En pratique, la tendance, dans de nombreux pays, est d'utiliser l'interféron β chez l'enfant dès la deuxième poussée en particulier si des critères de gravité évolutive sont rassemblés. Le choix d'interféron est fonction du désir de la famille et de l'âge de l'enfant (choix d'une intra-musculaire hebdomadaire ou de sous-cutanées plus fréquentes). La dose initiale est réduite chez l'enfant jeune (un tiers puis la moitié de la dose adulte). La persistance de poussées sous traitement induit une montée des doses parfois un changement d'interféron β (une production d'anticorps neutralisants est possible) ou encore l'utilisation d'autres biothérapies.

Le glacitamer acétate (Copaxone®)

Le glacitamer acétate ne rentre pas directement dans le sujet de cette table ronde bien qu'il soit une biothérapie. Il s'agit d'une sorte de leurre de la réponse immune qui prend la place de la myéline normalement attaquée. Il est utilisé par voie sous-cutanée. Son utilisation chez l'enfant est relativement faible au moins en France. Son efficacité est, d'après les essais thérapeutiques chez l'adulte, proche de celle des interférons β .

Le natalizumab (Tysabri®)

Cet anticorps monoclonal est dirigé contre une protéine d'adhésion des lymphocytes circulants (la molécule VLA-4) et empêche ainsi leur pénétration dans le système nerveux central. Son efficacité a été démontrée dans plusieurs essais thérapeutiques chez l'adulte : il est désormais indiqué lorsque les poussées surviennent fréquemment sous interféron. Il est efficace sur la progression du handicap, sur le nombre de poussées cliniques ultérieures et sur le nombre de lésions radiologiques. Cependant, plusieurs effets indésirables graves ont fait initialement craindre le retrait de la molécule en particulier la survenue de cas de leucoencéphalite multifocale progressive, une forme d'encéphalite très grave ne survenant que chez les sujets immunodéprimés. L'importance du bénéfice et la relative rareté de ces complications ont fait reprendre son utilisation après un moratoire.

L'utilisation du natalizumab chez l'enfant est encore rare mais plusieurs observations ont été publiées avec une bonne tolérance dans ces cas et une apparente efficacité.

L'alemtuzumab (CAMPATH®), le rituximab (Mabthera®) et le daclizumab (Zenapx®)

L'alemtuzumab est un anticorps monoclonal anti T qui paraît avoir une bonne efficacité sur le nombre de poussées mais ses effets secondaires (thyroïdites et purpura thrombopénique en particulier) sont importants.

Le rituximab est un anticorps monoclonal anti-lymphocytes B (anti-CD20). Il est actuellement très largement utilisé dans les maladies auto-immunes de l'enfant. Sa principale utilisation dans le cadre nosologique décrit ici est en traitement de la neuromyéélite optique (ou

maladie de Devic), une forme particulière, mais rare, de SEP associant des lésions de myélite étendues à des signes de névrites optiques. Le mécanisme physiopathologique immunologique de la neuromyéélite optique est probablement un peu différent de celui de la SEP en particulier par une plus forte implication des lymphocytes B (et une production d'anticorps anti-aquaporine [4]). De ce fait, l'utilisation du rituximab s'est imposée comme le traitement initial de cette affection. Au-delà de cette indication bien établie, deux articles récents semblent démontrer l'efficacité du rituximab en traitement de la SEP de l'adulte [5, 6].

Le daclizumab est un des derniers en cours d'essai en pathologie adulte. Il se fixe sur une molécule d'activation et de prolifération (le CD25) exprimée sur certains lymphocytes. Chez les patients traités, deux études ont montré une réduction significative des poussées et des lésions IRM [7]. Il peut avoir un effet synergique avec l'interféron β , en cas de résistance à celui-ci. Ce traitement est bien toléré en dehors de cas de dermatites.

LES AUTRES MALADIES INFLAMMATOIRES TRAITÉES PAR BIOTHÉRAPIES

En dehors de la sclérose en plaques, les myasthénies auto-immunes, la dermatomyosite, les polyradiculonévrites chroniques mais également certaines formes très rares de syndromes para-néoplasiques ou de déficits immunitaires peuvent bénéficier de traitements par anticorps monoclonaux. Les principes de traitement de toutes ces maladies ont suivi la même évolution : jusqu'il y a peu, seuls les corticoïdes étaient utilisés, souvent associés, après un échec initial à des immunoglobulines données malgré l'absence de preuve d'efficacité (en dehors du cas des polyradiculonévrites chroniques où son efficacité a été démontrée). La fréquence de la résistance de ces maladies au traitement initial pousse actuellement à une utilisation d'emblée de traitement plus agressif associant des corticoïdes à un immunosuppresseur, que ce soit une molécule pharmaceutique ou un anticorps monoclonal.

Chacune des maladies considérées est rare et il n'est pas dans le but de ce chapitre de les passer en revue. Le rituximab est particulièrement utilisé dans ce cadre et seuls trois exemples seront donnés :

- Traitement de la dermatomyosite de l'enfant. Un vaste essai européen (essai Printo) est en cours et compare l'utilisation de corticoïdes seuls ou associés à de la ciclosporine ou à du méthotrexate. Les résultats ne sont pas encore disponibles. Le rituximab est considéré comme le traitement utile après l'échec des médicaments précédents et plusieurs cas cliniques d'efficacité ont été rapportés.

- Traitement de la myasthénie auto-immune : il s'agit d'une maladie médiée par des anticorps anti-récepteurs de l'acétylcholine. Le traitement habituel utilise des anticholinestérasiques mais en cas de résistance, le rituximab apporte une excellente alternative aux corticoïdes.

- Le syndrome opso-clonus-myoclonus. Ce syndrome survient chez des enfants de moins de deux ans et est le plus souvent lié à un neuroblastome. Un large protocole européen débute. Il utilise initialement des corticoïdes mais associe rapidement, en cas de résistance, de la cyclophosphamide. En cas de résistance ultérieure, le rituximab est une alternative importante dont l'efficacité semble cependant n'être observée que chez un sous-groupe de patients ayant un nombre important de lymphocytes B dans le LCR [8].

CONCLUSION

Les nouvelles biothérapies apportent des options thérapeutiques nouvelles dans des affections d'une très grande gravité où les corticoïdes sont insuffisants. Nous ne sommes qu'à l'orée de cette révolution. Beaucoup est à faire pour que des essais thérapeutiques pédiatriques soient réalisés selon les directives européennes.

M. Tardieu, K. Deiva

Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Hôpital Bicêtre, centre de référence des maladies inflammatoires du cerveau et service de neurologie pédiatrique. Adresse postale: Service de neurologie pédiatrique, hôpital Bicêtre, 94275 Le Kremlin Bicêtre Cedex, France.

E-mail : marc.tardieu@bct.aphp.fr

RÉFÉRENCES

1. Mikaeloff Y, Maurey H, Tardieu M. Nouveauté sur la sclérose en plaques de l'enfant. Arch Pediatr 2007 ;14 :1468-71.
2. Banwell B, Ghezzi A, Bar-Or A, Mikaeloff Y, Tardieu M. Multiple sclerosis in children : clinical diagnosis, therapeutic strategies and future directions. Lancet Neurol 2007;6:887-902.
3. Jacobs LD et al. Intramuscular interferon beta-1 therapy initiated during a first demyelinating event in multiple sclerosis. CHAMPS study group. N Engl J Med 2000;343:898-904.
4. Mikaeloff Y, Caridade G, Tardieu M, suissa S. Effectiveness of early beta interferon on the first attack after confirmed multiple sclerosis : a comparative cohort study. Eur J Paediatr Neurol 2008;12:205-209.
5. Hauser SL, Waubant E, Arnold DL et al. B-cell depletion with rituximab in relapsing-remitting multiple sclerosis. N Engl J Med 2008; 358:676-88.
6. Bar-Or A, Calabresi PA, Arnold D et al. Rituximab in relapsing-remitting multiple sclerosis : a 72-week, open-label phase I trial. Ann Neurol 2008; 63:395-400.
7. Bielekova B, Richert N, Howard T, et al. Humanized anti-CD25 (daclizumab) inhibits disease activity in multiple sclerosis patients failing to respond to interferon beta. Proc Natl Acad Sci USA 2004;101:8705-8
8. Pranzatelli MR, Tate ED, Travelstead AL et al. Immunologic and clinical responses to rituximab in a child with opsoclonus-myoclonus syndrome. Pediatrics 2005; 115:e115-9.