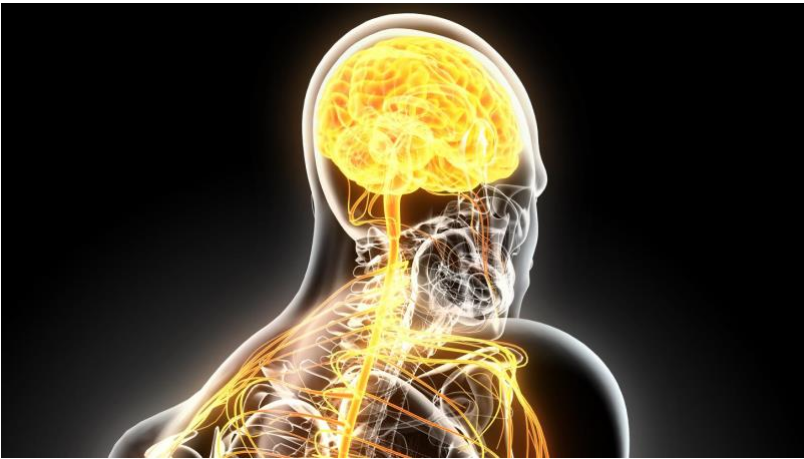


Santé / Journée mondiale de la sclérose en plaques 30 mai / Recherche clinique

Sclérose en plaques : une nouvelle génération de traitements pour freiner la progression du handicap

À l'occasion de la Journée mondiale de la sclérose en plaques, le réseau FCRIN4MS, labellisé F-CRIN et le Pr Jérôme De Sèze, chef du service de neurologie du CHU de Strasbourg et porte-parole du réseau, reviennent sur les avancées thérapeutiques qui transforment aujourd'hui la prise en charge de la maladie. Après 20 ans de progrès majeurs dans le contrôle des poussées inflammatoires, la recherche clinique entre dans une nouvelle phase, avec l'objectif de freiner l'évolution progressive du handicap, longtemps restée le principal défi thérapeutique de la sclérose en plaques. Les résultats récents des essais internationaux portant sur les inhibiteurs de BTK – une nouvelle classe de traitements capables d'agir directement dans le cerveau – ouvrent des perspectives inédites pour les patients concernés.

Une maladie aux formes et évolutions multiples



La sclérose en plaques (SEP) touche environ **150 000 personnes en France** et constitue la **première cause de handicap non traumatique** chez le jeune adulte. Cette maladie inflammatoire chronique du système nerveux central apparaît le plus souvent **entre 20 et 40 ans et concerne majoritairement les femmes**.

Dans près de 85 % des cas, la maladie débute sous une forme dite « **rémittente** », caractérisée par des **épisodes de symptômes neurologiques** : troubles de la vision, difficultés à marcher, perte de sensibilité ou fatigue importante... qui alternent avec des **périodes de diminution ou de disparition partielle** de ces symptômes. Cette phrase peut durer plusieurs

années, voire une décennie, avant d'évoluer chez une partie des patients vers une forme dite « **secondairement progressive** », marquée par une aggravation lente et continue du handicap, notamment des troubles de la marche, de l'équilibre ou de l'autonomie. Chez environ **15 % des patients**, cette progression du handicap apparaît d'emblée, sans poussées clairement identifiables : il s'agit des « **formes progressives primaires** ».

Les progrès thérapeutiques réalisés ces 20 dernières années ont profondément **transformé la prise en charge des formes inflammatoires de la maladie**. Les traitements immunomodulateurs et immunosuppresseurs actuellement disponibles permettent désormais de **réduire d'environ 90 % les poussées inflammatoires** ainsi que l'apparition de nouvelles lésions. Parmi eux figurent notamment les **anticorps monoclonaux** comme **Ocrevus ou Kesimpta**, aujourd'hui largement utilisés.

Ces avancées ont également permis de **limiter fortement l'évolution vers les formes progressives** : historiquement, entre 60 et 70 % des patients développaient une aggravation progressive du handicap, contre environ **20 à 30 % grâce aux traitements actuels**.

Malgré ces progrès majeurs, **les formes progressives** restent le **principal défi de la maladie**, les traitements disponibles ayant un impact limité sur la progression lente du handicap car ils sont moins actifs sur les mécanismes impliqués dans la neurodégénérescence.

Des avancées prometteuses pour les formes progressives

Dans ce contexte, et face au **besoin thérapeutique persistant dans les formes progressives** de sclérose en plaques, plusieurs **essais cliniques internationaux consacrés aux inhibiteurs de BTK** ont récemment livré des **résultats particulièrement encourageants**. Ces essais, auxquels ont largement participé les **centres français du réseau FCRIN4MS (labellisé F-CRIN)**, visent à évaluer une nouvelle génération de traitements capables **d'agir directement au sein du cerveau** sur les mécanismes inflammatoires chroniques impliqués dans la progression du handicap.

Parmi les molécules les plus avancées figure le **Tolebrutinib** (Sanofi), évalué dans l'**essai international de phase 3 HERCULES**, une étude multicentrique randomisée, en double aveugle contre placebo, conduite chez plus de **1 100 patients atteints de formes secondairement progressives** dites « non actives », c'est-à-dire sans poussées inflammatoires récentes.

L'objectif de cet essai était d'évaluer la capacité du Tolebrutinib à **ralentir la progression du handicap** chez des patients pour lesquels les options thérapeutiques restaient jusqu'ici très limitées. Les résultats montrent une **réduction de 31 % du risque de progression** confirmée du handicap à six mois chez les patients traités par Tolebrutinib par rapport au placebo. Les investigateurs ont également observé une **diminution des nouvelles lésions visibles à l'IRM** ainsi qu'une amélioration clinique chez certains patients.

D'autres inhibiteurs de BTK ont également montré des résultats encourageants. Dans l'**essai international de phase 3 FENTrepid**, conduit chez près de 1 000 patients atteints de **formes progressives primaires de SEP**, le **Fenebrutinib** (Roche) a montré une **efficacité au moins comparable à celle d'Ocrevus**, (l'un des traitements de référence actuellement utilisés dans la maladie, auquel il était comparé) avec une **réduction supplémentaire d'environ 12 % du risque de progression du handicap**. Certains paramètres moteurs, notamment la fonction manuelle, semblaient également particulièrement préservés.

Une implication majeure de la France dans les essais cliniques internationaux

La France occupe aujourd'hui **une place majeure dans le développement des nouvelles stratégies thérapeutiques** contre la sclérose en plaques progressive. Le **réseau FCRIN4MS, réseau national de recherche clinique d'excellence labellisé F-CRIN**, rassemble 35 centres hospitaliers spécialisés sur l'ensemble du territoire, dont la **quasi-totalité participe actuellement à au moins un essai clinique** consacré aux inhibiteurs de BTK. Le centre de Strasbourg figure notamment parmi les meilleurs recruteurs mondiaux pour l'étude évaluant le Fenebrutinib, avec environ **25 patients inclus**.

En tout, ce sont plus d'une **dizaine d'études consacrées aux inhibiteurs de BTK** qui ont déjà bénéficié du **soutien du réseau**.

Une nouvelle étape dans la prise en charge de la sclérose en plaques

Ces résultats marquent une étape importante pour des patients qui disposaient jusqu'à présent de très peu d'options efficaces contre l'évolution progressive de la maladie. Avec l'émergence d'une **nouvelle génération de traitements** capables d'aller au-delà du simple contrôle des poussées inflammatoires, ils illustrent **le rôle essentiel des réseaux de recherche clinique** tels que FCRIN4MS dans le **développement de grands essais internationaux** et dans l'accélération de **l'accès des patients aux innovations médicales**.

La recherche poursuit désormais trois grands objectifs complémentaires : **contrôler l'inflammation, protéger les neurones et réparer les lésions neurologiques**.

« Il y a encore quelques années, ralentir réellement l'évolution du handicap dans les formes progressives de sclérose en plaques relevait presque de l'impasse thérapeutique. Aujourd'hui, les résultats obtenus avec cette nouvelle génération de traitements changent profondément la perspective : pour la première fois, nous commençons à agir sur les mécanismes mêmes de la progression de la maladie. C'est un espoir très concret pour les patients et leurs familles, mais aussi une avancée scientifique majeure pour toute la neurologie », souligne le Pr Jérôme De Sèze, porte-parole du réseau FCRIN4MS, et chef du service de neurologie du CHU de Strasbourg.

À propos du réseau FCRIN4MS

Le réseau de recherche clinique FCRIN4MS a été labellisé en 2018 par F-CRIN. FCRIN4MS constitue l'organe opérationnel de la recherche clinique dans le domaine de la sclérose en plaques et les maladies inflammatoires rares du système nerveux central. Placé sous l'égide de la Société Francophone de la SEP, le réseau FCRIN4MS réunit un ensemble de professionnels et d'experts scientifiques multidisciplinaires du domaine. Il est composé de 35 centres dont les 23 CRC-SEP. En savoir plus : <https://www.fcrin4ms.org> et <https://www.linkedin.com/company/100312879>

À propos de F-CRIN

Mise en place en 2012, F-CRIN (French Clinical Research Infrastructure Network) est une plateforme nationale dédiée au développement de la recherche clinique française. Elle est portée par l'Inserm en association avec les hôpitaux, les industriels en santé et les universités, et soutenue par l'Agence nationale de la Recherche et le ministère de la Santé. Sa mission est de fédérer les acteurs de la recherche clinique pour renforcer la compétitivité et l'attractivité de la recherche française à l'international, développer l'expertise des professionnels en mutualisant savoir-faire, ressources et moyens et, ainsi, accélérer l'appropriation de nouvelles pratiques et le développement de nouvelles solutions thérapeutiques. Aujourd'hui, F-CRIN repose sur un modèle fédératif structuré autour de 28 composantes : 26 réseaux thématiques de recherche et d'investigation clinique, une plateforme multiservices de pointe à disposition des promoteurs et investigateurs pour accompagner leurs essais, et une unité de coordination nationale, siège de l'infrastructure, installée à Toulouse. Forte de plus de 2 000 professionnels unissant leurs expertises et leurs moyens, F-CRIN constitue également l'interface française du réseau européen de recherche clinique ECRIN pour favoriser la participation des équipes et centres français aux essais cliniques multinationaux. Pour plus d'informations : <https://www.fcrin.org>