

LES TRAITEMENTS DE LA SCLÉROSE EN PLAQUES : ACTUALITÉS ET PERSPECTIVES

S. El Sankari et V. van Pesch⁽¹⁾

L'arsenal thérapeutique contre la SEP s'est remarquablement enrichi ces dernières années. Nous disposons aujourd'hui de traitements de 2^{de} ligne, plus efficaces que les traitements immunomodulateurs injectables, mais nécessitant des précautions d'emploi spécifiques. D'ici fin 2015, deux traitements de 1^{ère} ligne par voie orale seront commercialisés en Belgique, permettant, à efficacité identique aux injectables, d'améliorer la compliance en évitant les effets secondaires (syndromes pseudo-grippaux/réactions cutanées). De nombreuses nouvelles molécules, aux mécanismes d'action encore plus spécifiques, sont en développement. La définition de stratégies thérapeutiques adaptées, basées sur des biomarqueurs spécifiques, devront permettre de relever le défi de ces choix complexes.

INTRODUCTION

Peu de pathologies ont fait l'objet, comme la Sclérose en Plaques (SEP), d'une extension remarquable de l'arsenal thérapeutique au cours des deux dernières décennies. En effet, depuis les premiers travaux de Charcot, l'intérêt est resté, pendant près d'un siècle, concentré sur les descriptions anatomo-cliniques riches et variées, dans le cadre de cette maladie plurifocale et hétérogène du système nerveux central (SNC). Les progrès réalisés au cours des trente dernières années dans le domaine de l'immunologie ont permis de mieux appréhender les mécanismes immunitaires impliqués dans la SEP, et de développer des molécules tendant à réguler certaines étapes de la cascade inflammatoire, responsable des poussées de la maladie. Ainsi, à côté des traitements anti-inflammatoires systémiques, comme les corticoïdes, utilisés pour raccourcir et atténuer les poussées une fois déclarées, et des traitements symptomatiques, visant à atténuer les symptômes séquellaires spécifiques, nous disposons aujourd'hui d'une dizaine de traitements de fond validés par des études cliniques de phase III, visant à prévenir les poussées, à contrôler les marqueurs IRM de l'inflammation, et, pour certains, à modifier le risque d'évolution du handicap.

TRAITEMENTS DE PREMIÈRE LIGNE

Le 1^{er} Interféron bêta (IFN β -1b ou Bétaféron®) a reçu l'approbation de la *Food and Drug Administration* (FDA) en 1993, de l'Agence Européenne du Médicament (EMA) en 1995, pour le traitement des formes rémittentes-récurrentes (RR) de SEP. Cette approbation fut ensuite accordée à deux autres préparations d'IFN β -1a, l'Avonex® et le Rebif®. Leurs mécanismes d'action, bien qu'imparfaitement élucidés, consistent en une diminution de la production de cytokines pro-inflammatoires, une inhibition de la présentation d'antigènes, conduisant à une diminution de l'activation des lymphocytes T, de l'expression des cellules d'adhésion, et de la pénétration des lymphocytes T activés à travers la BHE (1). Les études pivot comparant chacun de ces produits contre placebo ont démontré une réduction du taux annuel de poussées (de 30 à 40%), ainsi qu'une réduction du nombre de nouvelles lésions à l'IRM (2).

L'acétate de Glatiramère (Copaxone®), un copolymère synthétique de quatre acides aminés, présentant des séquences similaires à la Protéine Basique de Myéline, a des effets périphériques et centraux sur l'immunité adaptative et innée, ainsi que de potentiels effets neuroprotecteurs (3). Elle a démontré une efficacité comparable aux interférons, basée sur les mêmes critères d'évaluation, et a reçu l'approbation dans les mêmes indications (4).

Plus récemment chacun de ces produits a démontré, en comparaison avec un placebo, la capacité de retarder la survenue d'une 2^{ème} poussée chez des patients ayant présenté un Syndrome Cliniquement Isolé (CIS), correspondant à une 1^{ère} poussée de SEP (5, 6, 7).

Ces traitements, utilisés maintenant depuis une vingtaine d'années, n'ont pas montré d'effets indésirables graves ou inattendus. Néanmoins, leur modalité d'administration par injection (intramusculaires ou sous cutanées, de 1 fois par semaine jusqu'à tous les jours) et leurs effets secondaires (syndromes pseudo-grippaux pour les interférons, réactions inflammatoires locales et lipodystrophie pour les injections

sous-cutanées) sont responsables d'arrêts fréquents de traitement (jusqu'à 3% d'arrêt/an) (8). Par ailleurs, ces traitements n'ont qu'une efficacité partielle sur la réduction du taux de poussées. De plus, ils n'ont pas démontré d'effet significatif sur la progression du handicap, notamment à long terme.

TRAITEMENTS DE SECONDE LIGNE

Natalizumab (Tysabri®)

Le Natalizumab (NTZ) est le 1^{er} anticorps monoclonal approuvé dans la SEP ; il est dirigé contre la sous-unité α du récepteur VLA-4 exprimé en particulier à la surface des cellules T, empêchant ces dernières d'interagir avec les molécules d'adhésion vasculaire endothéliale, et bloquant ainsi la diapédèse des cellules inflammatoires vers le SNC. Deux études pivot (AFFIRM et SENTINEL (9, 10)) ont démontré, versus placebo, l'efficacité spectaculaire de 300 mg de NTZ en perfusions intraveineuses mensuelles : réduction de 68% du taux annualisé de poussées, de 42% de la progression du handicap, de 83% des nouvelles lésions T2, et de 92% des lésions prenant le Gadolinium. Cette grande efficacité permet d'introduire la notion de « patients indemnes de tout signe d'activité (clinique et radiologique) de la maladie », proportion estimée à 37% avec le NTZ (11). Bien que globalement bien toléré, l'utilisation du NTZ est associée à un risque de complication infectieuse sévère, potentiellement létale, du SNC, la leuco-encéphalopathie multifocale progressive (ou LEMP), par réactivation du virus JC, un Polyomavirus ubiquitaire dans la population. Comme les virus de la famille Herpès, ce virus persiste à vie chez l'individu. Il ne se réactive qu'en cas d'immunodépression pour provoquer une infection lytique des oligodendrocytes au niveau du système nerveux central. La séroprévalence du virus JC atteint 50% dans la population générale (12). Les trois facteurs de risque identifiés pour la survenue d'une LEMP sous NTZ consistent en un statut séropositif pour le JC Virus, une exposition antérieure à un traitement immunosuppresseur, et une durée d'exposition au NTZ de plus de deux ans ; la combinaison de ces trois facteurs de risque amenant le risque de LEMP à 11.1/1000 patients. Un algorithme de stratification du risque a dès lors été établi, ainsi que des recommandations pour une surveillance clinique et radiologique spécifiques, permettant de réévaluer régulièrement ce risque et d'en discuter avec chaque patient (13). Néanmoins, la décision d'interruption du traitement doit être contrebalancée par l'existence d'une reprise de l'activité inflammatoire (14), voire d'un « effet rebond » à l'arrêt (15). Le Tysabri est donc autorisé comme traitement de 2^{nde} ligne en cas d'échec d'un traitement injectable par immunomodulateurs ou en cas de maladie agressive d'emblée. Son utilisation est réservée aux neuro-

logues « experts », selon les critères établis par l'INAMI en 2012.

Fingolimod (Gilenya®)

Le Fingolimod est le 1^{er} traitement oral approuvé dans les formes rémittentes de la SEP, par la FDA en 2010, et en 2^{nde} ligne par l'EMA en 2011. C'est un modulateur du récepteur à la Sphingosine 1-phosphate (S1P), dont le mécanisme d'action est la rétention des lymphocytes dans les ganglions lymphatiques. Deux études pivot, FREEDOMS (16) et TRANSFORMS (17) ont prouvé la supériorité d'une gélule quotidienne de 0.5 mg de Gilenya, respectivement par rapport au placebo et à l'Avonex, sur les critères habituels précédemment cités, avec une proportion de patients « indemnes de tout signe d'activité de la maladie », estimée à 33% sous Gilenya. La principale précaution d'emploi est liée à l'existence d'un risque de bradycardie (par interaction du Fingolimod avec des récepteurs S1P de sous type 3 au niveau des cardiomyocytes), nécessitant un monitoring cardiaque lors de la 1^{ère} prise. Il faut vérifier si le patient est immunisé contre le virus VZV, sinon une vaccination est requise avant l'initiation du traitement. Un contrôle ophtalmologique sera effectué trois mois après l'initiation du traitement afin de vérifier l'absence d'œdème maculaire. De nouveaux analogues, plus sélectifs du sous-type 1 des récepteurs S1P, et à plus courte demi-vie, sont actuellement en développement pour améliorer ces contraintes (ponésimod ou siponimod).

En Belgique, Le Fingolimod a des conditions de remboursement comparables à celles du Natalizumab.

TRAITEMENTS ORAUX DE PREMIÈRE LIGNE

Le paysage thérapeutique actuel comprend d'une part, des traitements hautement efficaces mais nécessitant une prudence d'utilisation, et d'autre part des immunomodulateurs de 1^{ère} ligne, certes dénués de complications sévères, mais moyennement efficaces, et parfois mal tolérés. Ce paysage va probablement être modifié par l'arrivée imminente en Belgique de nouveaux traitements oraux, autorisés en 2014 par la FDA et l'EMA.

Tériflunomide (Aubagio®)

Le mécanisme d'action innovant de cette molécule consiste en un blocage d'une enzyme mitochondriale (la dihydroorotate déshydrogénase) nécessaire à la synthèse de novo de la pyrimidine dans les cellules qui se multiplient comme les lymphocytes. D'autres actions inhibitrices sont décrites sur la production de cytokines, l'expression de molécules cellulaires de surface, et la migration cellulaire (18). Les études de phase III (TOWER, TENERE) ont démontré

l'efficacité supérieure du Tériflunomide 14 mg par jour par rapport au placebo (19) et sa non-infériorité par rapport au Rebif® (20). Les données de tolérance sont globalement positives, avec principalement des effets secondaires digestifs transitoires, une légère augmentation du risque d'infections banales (< 30%), ainsi que de la perte de cheveu (13%). La principale contrainte imposée par l'EMA est une surveillance bi-mensuelle du bilan hépatique pendant les 6 premiers mois du traitement.

Diméthyl-Fumarate (DMF ou Tecfidera®)

Il s'agit d'un méthyl ester de l'acide fumarique, dont le mécanisme d'action consiste en une activation du facteur nucléaire Nrf2, qui, en plus de ses propriétés anti-inflammatoires, aurait des propriétés neuroprotectrices, en augmentant l'expression de différents agents anti-oxydants (21, 22). Une étude de phase III (DEFINE) a démontré une réduction du nombre de poussées de 53% par rapport au placebo avec 2 prises par jour de 240 mg de Tecfidera®(23). Son efficacité a été confirmée dans une étude (24) comparant le DMF à l'acétate de Glatiramère (CONFIRM). L'efficacité du Tecfidera® a aussi été démontrée sur les paramètres IRM. Bien que la progression du handicap ait été réduite significativement de 34-38% dans l'étude DEFINE, ces résultats n'ont pas pu être reproduits dans l'étude CONFIRM. La prise de DMF n'a jusqu'à présent pas entraîné d'effets secondaires majeurs, hormis la survenue de « flushing » et de troubles gastro-intestinaux. Ces effets, légers à modérés, et réversibles, surviennent surtout durant le premier mois de traitement chez 20% des patients. Ils sont gérables au moyen de traitements symptomatiques.

ANTICORPS MONOCLONAUX

L'alemtuzumab (Lemtrada®), est un anticorps monoclonal cytotoxique, dirigé contre la molécule de surface CD52 (au niveau des lymphocytes T, B et des monocytes). Il est administré en une cure annuelle (de 3 à 5 perfusions intraveineuses) et a démontré une réduction du nombre de poussées (de 50%) et de la progression du handicap, en comparaison avec le Rebif®. Son efficacité est nettement plus marquée lors de l'utilisation plus précoce du traitement (25). Néanmoins, un suivi multidisciplinaire strict durant quatre ans après la dernière perfusion est requis, en raison du risque de survenue de complications auto-immunitaires secondaires (dysthyroïdies, glomérulonéphrites ou purpura thrombopénique). Ces effets sont probablement liés à une « reprogrammation » du système immunitaire suite à l'immunosuppression profonde induite par le traitement. Cette molécule a reçu l'approbation récente de l'EMA dans les SEP rémittentes "actives", sous condition d'une surveillance

étroite des complications. La FDA a, quant à elle, émis un avis défavorable.

Une étude de phase III évaluant l'Ocrelizumab, un anticorps monoclonal anti-CD20 humanisé par voie intra-veineuse est en cours. Les résultats de l'étude de phase II ont montré d'excellents résultats sur les paramètres clinico-radiologiques classiques, et une tolérance améliorée par rapport au rituximab (26). Des études de phase II explorent d'autres voies, notamment la voie de l'immunité cellulaire, par exemple avec le Daclizumab, un anticorps monoclonal anti-CD25. Ce traitement induit des cellules régulatrices natural killers exprimant le récepteur de surface CD56 (26).

REMYÉLINISATION

Au-delà de ces pistes intéressantes et de plus en plus spécifiques ciblant les différents acteurs des réactions immunitaires impliquées dans la SEP, d'autres recherches visent à promouvoir la réparation, en stimulant la remyélinisation, afin de tenter de restaurer la conduction saltatoire le long de la gaine de myéline, mais aussi d'augmenter la trophicité des axones. Ces résultats ont pu être obtenus dans un modèle animal (27) avec des antagonistes de la protéine LINGO-1 (protéine inhibitrice de la différenciation des oligodendrocytes et de la myélinisation) et sont en cours d'étude de phase 2 chez des patients dans le décours d'une neuropathie optique ou d'une poussée de SEP.

FORMES PROGRESSIVES

À l'opposé des formes rémittentes de SEP, où l'arsenal thérapeutique s'est considérablement enrichi et diversifié au cours des dernières décennies, peu de progrès ont été réalisés dans la prise en charge des formes progressives, en particulier les formes primaires progressives.

Pour les formes secondairement progressives (SP), seul l'IFNβ-1b sous cutané (Bétaféron®) a démontré une légère efficacité sur la progression de handicap à trois mois (28), et son utilisation est autorisée en Europe chez les patients qui continuent à présenter des signes cliniques d'activité inflammatoire avec forme progressive. La mitoxantrone, immunosuppresseur dérivé de l'anthracenedione a démontré son efficacité à la dose de 12mg/m² trimestriels (pendant 24 mois) sur une population constituée pour moitié de patients SP avec poussées résiduelles (29). Son utilisation reste néanmoins limitée par les effets secondaires cardiaques (diminution de la fraction d'éjection) et hématologiques (leucémies myéloïdes aigües).

Pour les formes primaires progressives, des études ont été menées avec les IFN β , l'acétate de Glatiramère, et le Rituximab, et se sont révélées négatives, à la fois pour l'évaluation clinique de la progression du handicap et pour des marqueurs IRM d'atrophie cérébrale (30).

Enfin des études de phase 3 évaluant l'efficacité des nouvelles molécules (Fingolimod, Natalizumab, Ocrelizumab) dans les formes progressives sont en cours.

CONCLUSIONS

Avec l'arrivée, et la promesse de nouvelles molécules, visant des cibles variées dans les mécanismes immunitaires de la SEP, de nouveaux défis sont lancés. Des comparaisons directes entre produits n'existent pas. La diversité de l'arsenal thérapeutique crée la nécessité d'une personnalisation des traitements : la recherche de biomarqueurs permettant de sélectionner la molécule adaptée à chaque patient doit être entreprise. Les stratégies thérapeutiques (escalade versus induction thérapeutiques) restent controversées, et devront se préciser avec une meilleure connaissance de la dualité inflammation/neuro-dégénérescence dans la SEP, et de leur chronologie.

Il est probable que les risques liés à ces nouveaux traitements nécessiteront une gestion multidisciplinaire.

Enfin, il est nécessaire que les paramètres d'évaluation des molécules en développement s'enrichissent, pour tenir compte des marqueurs cliniques et radiologiques à la fois de l'inflammation et de la dégénérescence axonale, mais aussi des attentes des patients (en terme de qualité de vie, de paramètres socio-professionnels et des problématique de la grossesse) et enfin des impératifs pharmaco-économiques.

RECOMMANDATIONS PRATIQUES

Les nouveaux traitements de la SEP sont plus efficaces et/ou mieux tolérés. Néanmoins, certains des effets secondaires nécessiteront une gestion spécifique, parfois multidisciplinaire. Une prise en charge précoce, spécialisée et individualisée devrait permettre d'améliorer le devenir et la qualité de vie des patients atteints de SEP.

RÉFÉRENCES

- 1- Wee Yong V, Chabot S, Stuve O, Williams G. Interferon beta in the treatment of multiple sclerosis: mechanisms of action. *Neurology* 1998; 51: 682-689.
- 2- Bermel RA, Rudick RA. Interferon-beta treatment for multiple sclerosis. *Neurotherapeutics* 2007; 4: 633-46.
- 3- Lalive PH, Neuhaus O, Benkhoucha M, Burger D, Hohlfeld R, Zamvil SS *et al.* Glatiramer acetate in the treatment of multiple sclerosis: emerging concepts regarding its mechanism of action. *CNS Drugs* 2011; 25 (5): 401-414.
- 4- Johnson KP, Brooks BR, Cohen JA, Ford CC, Goldstein J, Lisak RP *et al.* Copolymer 1 reduces relapse rate and improves disability in relapsing-remitting multiple sclerosis: results of a phase III multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. *Neurology* 1995; 45: 1268-1276.
- 5- Kappos L, Polman CH, Freedman MS, Edan G, Hartung HP, Miller DH *et al.* Treatment with interferon beta-1b delays conversion to clinically definite and McDonald MS in patients with clinically isolated syndromes. *Neurology* 2006; 67 (7): 1242-1249.
- 6- Jacobs LD, Beck RW, Simon JH, Kinkel RP, Brownschidle CM, Murray TJ *et al.* CHAMPS Study Group. Intramuscular interferon beta-1a therapy initiated during a first demyelinating event in multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2000; 343 (13): 898-904.
- 7- Comi G, Martinelli V, Rodegher M, Moiola L, Bajenaru O, Carra A *et al.* Effect of glatiramer acetate on conversion to clinically definite multiple sclerosis in patients with clinically isolated syndrome (PreCISe study): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2009; 374 (9700): 1503-1511.
- 8- Kalincik T, Spelman T, Trojano M, Duquette P, Izquierdo G, Grammond P *et al.* on behalf of the MSBase Study Group. Persistence on Therapy and Propensity Matched Outcome Comparison of 2 subcutaneous Interferon Beta 1a Dosages for multiple Sclerosis. *PLoS One* 2013; 8 (5): e63480.
- 9- Polman CH, O'Connor PW, Havrdova E, Hutchinson M, Kappos L, Miller DH *et al.* A randomized, placebo-controlled trial of Natalizumab for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2006; 354: 899-910.
- 10- Rudick RA, Stuart WH, Calabresi PA, Confavreux C, Galetta SL, Radue EW *et al.* Natalizumab plus interferon beta-1a for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2006; 354: 911-923.
- 11- Havrdova E, Galetta S, Hutchinson M, Stefoski D, Bates D, Polman CH *et al.* Effect of natalizumab on clinical and radiological disease activity in multiple sclerosis: a retrospective analysis of the Natalizumab Safety and Efficacy in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis (AFFIRM) study. *Lancet Neurol* 2009; 8 (3): 254-60.

- 12- Gorelik L, Lerner M, Bixler S, Crossman M, Schlain B, Simon K *et al.* Anti-JC virus antibodies: implications for PML risk stratification. *Ann Neurol* 2010; 68 : 295–303.
- 13- Sørensen PS, Bertolotto A, Edan G, Giovannoni G, Gold R, Havrdova E *et al.* Risk stratification for progressive multifocal leukoencephalopathy in patients treated with natalizumab. *Mult Scler* 2012; 18 (2): 143–152.
- 14- O'Connor PW, Goodman A, Kappos L, Lublin FD, Miller DH, Polman C *et al.* Disease activity return during natalizumab treatment interruption in patients with multiple sclerosis. *Neurology* 2011; 76: 1858–65.
- 15- West TW, Cree BA. Natalizumab dosage suspension: are we helping or hurting? *Ann Neurol* 2010; 68: 395–9.
- 16- Kappos L, Radue EW, O'Connor P, Polman C, Hohlfeld R, Calabresi P *et al.* A placebo-controlled trial of oral fingolimod in relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2010; 362: 387–401.
- 17- Cohen JA, Barkhof F, Comi G, Hartung HP, Khatri BO, Montalban X *et al.* Oral fingolimod or intramuscular interferon for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2010; 362: 402–15.
- 18- Claussen MC, Korn T. Immune mechanisms of new therapeutic strategies in MS: teriflunomide. *Clin Immunol* 2012; 142 (1): 49–56.
- 19- Confavreux C, O'Connor P, Comi G, Freedman MS, Miller AE, Olsson TP *et al.* Oral Teriflunomide for patients with Relapsing Multiple Sclerosis (TOWER): a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Neurol* 2014; 13 (3): 247–56.
- 20- Vermersch P, Czlorkowska A, Grimaldi LM, Confavreux C, Comi G, Kappos L *et al.* Teriflunomide versus subcutaneous interferon beta-1a in patients with relapsing multiple sclerosis: a randomised, controlled phase 3 trial. *Mult Scler* 2014; 20 (6): 705–16.
- 21- Linker RA, Lee DH, Ryan S, van Dam AM, Conrad R, Bista P *et al.* Fumaric acid esters exert neuroprotective effects in neuroinflammation via activation of the Nrf2 antioxidant pathway. *Brain* 2011; 134: 678–92.
- 22- Ellrichmann G, Petrasch-Parwez E, Lee DH, Reick C, Arning L, Saft C *et al.* Efficacy of fumaric acid esters in the R6/2 and YAC128 models of Huntington's disease. *PLoS One* 2011; 6 (1): e16172.
- 23- Gold R, Kappos L, Arnold DL, Bar-Or A, Giovannoni G, Selmaj K *et al.* Placebo-controlled phase 3 study of oral BG-12 for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2012; 367 (12): 1098–107.
- 24- Fox RJ, Miller DH, Phillips JT, Hutchinson M, Havrdova E, Kita M *et al.* Placebo-controlled phase 3 study of oral BG-12 or glatiramer in multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2012; 367 (12): 1087–97.
- 25- Coles AJ, Twyman CL, Arnold DL, Cohen JA, Confavreux C, Fox EJ *et al.* Alemtuzumab for patients with relapsing multiple sclerosis after disease-modifying therapy: a randomised controlled phase 3 trial. *Lancet* 2012; 380 (9856): 1829–1839.
- 26- Cross AH, Naismith RT. Established and novel disease-modifying treatments in multiple sclerosis. *J Intern Med* 2014; 275 (4): 350–63.
- 27- Mi S, Hu B, Hahn K, Luo Y, Kam Hui ES, Yuan Q *et al.* LINGO-1 antagonist promotes spinal cord remyelination and axonal integrity in MOG-induced experimental autoimmune encephalomyelitis. *Nat Med* 2007; 13 (10): 1228–1233.
- 28- Kappos L, Weinshenker B, Pozzilli C, Thompson AJ, Dahlke F, Beckmann K *et al.* Interferon beta-1b in secondary progressive MS: A combined analysis of the two trials. *Neurology* 2004; 63 (10): 1779–1787.
- 29- Hartung HP, Gonsette R, König N, Kwiecinski H, Guseo A, Morrissey SP *et al.* Mitoxantrone in Multiple Sclerosis Study Group (MIMS). Mitoxantrone in progressive multiple sclerosis: A placebo-controlled, double-blind, randomised multicentre trial. *Lancet* 2002; 360 (9350): 2018–2025.
- 30- Comi G. Disease-modifying treatments for progressive multiple sclerosis. *Mult Scler* 2013; 19 (11): 1428–36.

SUMMARY

The therapeutic armamentarium for treating multiple sclerosis has considerably evolved over the last decades. In addition to the first-line and safe immunomodulatory injectable drugs, we now use second-line treatments, which are twice as effective, though associated with rare but serious adverse events that require specific management procedures. By the end of 2014, two oral drugs will be reimbursed in Belgium, their efficiency being similar to that of the injectables, yet without interferon's general and local side-effects. These two drugs have raised hopes that they would improve patients' treatment adherence. As several new drugs are in the pipeline, consensus guidelines for adequate therapeutic algorithms are required, along with the development of biomarkers for individual therapeutic responses.

KEY WORDS

Multiple sclerosis, immunomodulatory injectable drugs, second-line, oral drugs

AFFILIATIONS

⁽¹⁾ Service de Neurologie, Cliniques universitaires Saint-Luc, et Institute of Neuroscience, UCL.

Correspondance :
Pr. SOURAYA EL SANKARI

Cliniques Universitaires Saint-Luc
Service de Neurologie
Avenue Hippocrate 10
B-1200 Bruxelles, Belgique
Phone: 32 2 764 1082
Fax: 32 2 764 3679
E-mail: Souraya.elsankari@uclouvain.be