

La Recherche :

dernières nouvelles.

Le quatorzième congrès annuel de l'ECTRIMS (European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis) a eu lieu à Stockholm du 9 au 12 septembre 1998. Il rassemblait environ 1500 scientifiques intéressés par la Sclérose en Plaques (SEP), alors que les premières réunions ne comptaient que 150 participants. Ceci montre clairement que nos connaissances dans le domaine des causes et du traitement de cette maladie ont progressé de façon spectaculaire, suscitant ainsi l'intérêt d'un nombre toujours plus grand de chercheurs. Chaque année apporte donc des informations importantes concernant notamment les essais cliniques de nouveaux traitements.

Il faut savoir que le problème du traitement de la SEP n'est pas simple car les mécanismes pathologiques responsables de la maladie deviennent de plus en plus complexes au fur et à mesure qu'elle progresse. Il serait donc plus facile de corriger quelques anomalies immunitaires dès le début que d'influencer par la suite les nombreuses perturbations apparues au cours des ans. Malheureusement, au moment où le diagnostic est posé, la SEP a déjà évolué de façon sournoise pendant plusieurs années. Il est donc illusoire, du moins dans l'état actuel de nos connaissances, d'espérer intervenir dès le début et, grâce à un seul médicament, de bloquer définitivement l'évolution de la maladie. Nos progrès dans ce domaine concernent en particulier l'identification et la compréhension des nombreux mécanismes impliqués dans la destruction de la gaine des nerfs (myéline). Parallèlement, des essais en culture de tissus ou dans des modèles animaux reproduisant de façon plus ou moins fidèle la maladie humaine, permettent d'agir sur ces mécanismes pour les corriger grâce à des substances dont la plupart sont actuellement fabriquées par génie génétique.

Nous pouvons donc actuellement intervenir sur ces anomalies immunitaires de façon très sélective, grâce à ce que l'on appelle des immunothérapies "spécifiques". Ces traitements s'opposent dans leur principe aux premières tentatives thérapeutiques par des substances dites "immunosuppresseurs" utilisées en SEP dès les années soixante.

Les immunosuppresseurs sont en fait des médicaments utilisés pour détruire les cellules cancéreuses. Ils ont la propriété de bloquer les cellules au moment où elles se divisent pour se multiplier. Ceci est le cas, non seulement pour les cellules cancéreuses, mais pour tous les tissus qui se régénèrent régulièrement dans l'organisme, notamment les organes de reproduction (ovaires, testicules), les parois du système digestif, le système cutané (cheveux), et pour ce qui nous concerne, le système immunitaire. Les immunosuppresseurs bloquent donc la fabrication des cellules responsables de l'immunité en particulier des lymphocytes (variété de globules blancs). Une dépression du système immunitaire s'obtient avec des doses moins élevées que celles utilisées en cancérothérapie, mais elle peut cependant entraîner des effets secondaires (nausées, perte des cheveux, stérilité transitoire) dus à l'action de ces médicaments sur les tissus qui se régénèrent continuellement. Au contraire des immunothérapies "spécifiques" ces traitements ont une action puissante sur le système immunitaire mais peu sélective, globale, et donc appelée "non spécifique".

Utilisés en SEP surtout depuis la fin des années septante, leur emploi, et dans une certaine mesure leur efficacité, est limité par leur toxicité à court et à long terme. Quoique l'efficacité de ces immunosuppresseurs de la première génération dans la SEP ne soit pas universellement acceptée, il a été démontré qu'une immunosuppression "non-spécifique" sévère et de longue durée pouvait freiner de façon importante l'évolution de la maladie

(plus particulièrement les poussées). Son effet est limité cependant à la période pendant laquelle le médicament agit car la SEP étant une maladie chronique, quel que soit le traitement, il doit se poursuivre indéfiniment.

A l'heure actuelle, nous nous trouvons donc devant deux possibilités d'intervention sur le système immunitaire: soit de façon globale (immunothérapie non spécifique), soit au contraire de manière hyper-sélective (immunothérapie spécifique).

Les interférons et le Copaxone (copolymère) sont des thérapies "spécifiques" mais leurs mécanismes d'action précis sont loin d'être élucidés. Globalement, les interférons neutralisent les substances toxiques (cytokines) sécrétées par les cellules (lymphocytes et autres) accumulées au niveau des plaques. Le copaxone agirait plutôt en stimulant la fabrication de cellules capables de maîtriser une réaction immunitaire inadaptée (suppressor cells).

Le fait que ces deux médicaments agissent de façon différente suggère évidemment de les associer, en espérant ainsi additionner leurs efficacités respectives. Des études préliminaires chez l'animal ont cependant montré que, contrairement à ce que l'on espérait, leur association est moins efficace que celle de chacun d'eux administré séparément. Ceci illustre combien il faut être prudent

lorsque l'on envisage des essais cliniques chez les malades. Jusqu'à présent, l'efficacité des traitements "spécifiques" s'est avérée modeste tant sur les poussées que sur la progression de la maladie.

Ces dernières années, de nouvelles molécules d'immunosuppresseurs "non spécifiques" ont été développées. Leur emploi en cancérothérapie ou dans d'autres maladies immunitaires ont permis de connaître leur toxicité à court ou à long terme et d'envisager leur utilisation en SEP. L'un d'entre eux (mitoxantrone) a fait l'objet de plusieurs études cliniques dont les résultats récents ont mis en évidence une efficacité remarquable, nettement supérieure à celle des traitements "spécifiques". Le problème est une toxicité pour les muscles du cœur qui ne permet d'appliquer ce traitement qu'une seule fois, sous peine de provoquer une diminution définitive de la fonction cardiaque. On espère cependant prochainement expérimenter chez l'animal une molécule analogue du mitoxantrone dépourvue de toute toxicité cardiaque.

A ce jour, tant dans le domaine des immunothérapies spécifiques que non spécifiques, les recherches continuent, mais le temps qui nous reste avant le deuxième millénaire rend peu probable que nous disposions d'un traitement spectaculaire et bien toléré avant le siècle prochain.

Dr. R. Gonsette

*extra. du Bulletin.
de la Fondation Charcot.
N° 4 - 11/1988.*