

J Debruyne<sup>1</sup>, J Philippé<sup>2</sup>

# La sclérose en plaques: approche immunologique

**Mots-clés:** interféron  $\beta$  – immunologie – sclérose en plaques – lymphocyte T

## Introduction

Les caractéristiques cliniques et anatomopathologiques les plus typiques de la sclérose en plaques (SEP) avaient déjà été décrites en détail par Charcot en 1868. Bien que cela n'ait pas encore été démontré, on considère généralement que la SEP est une maladie auto-immune caractérisée par une atteinte inflammatoire chronique de la myéline. Ce caractère auto-immun est suggéré par les infiltrats de lymphocytes T et de macrophages dans la substance blanche. Il en résulte une démyélinisation et une perte de la fonction neurologique normale. Dans la plupart des cas, la forme évoluant initialement par rechutes-rémissions se transforme, après 5 à 10 ans, en une forme progressive d'évolution lente dans laquelle la composante dégénérative gagne en importance. La cause précise de cette évolution n'est pas connue.

A côté de la composante immunologique, divers facteurs héréditaires et environnementaux sont impliqués dans la SEP. L'importance de ces deux derniers types de facteurs est manifeste lorsqu'on sait que, bien que 30% de la population possèdent des lymphocytes T autoréactifs contre les composants de la myéline, la prévalence de la SEP est limitée à 0,1%. Néanmoins, la SEP reste la maladie démyélinisante du système nerveux central (SNC) la plus fréquente.

L'importance des gènes ayant trait aux fonctions immunitaires – haplotypes MHC, récepteurs des lymphocytes T, immunoglobulines, cytokines et composants de la myéline – a déjà été démontrée. Dans une première partie, nous évoquerons les aspects immunologiques de la maladie. Ensuite, nous nous intéresserons plus spécialement au rôle de l'IFN- $\beta$  dans ce processus immunologique. La discussion étant impossible sans avoir recours à quelques termes spécifiques, nous avons ajouté un bref glossaire.

1. Service de Neurologie, MS-polikliniek, UZ Gent  
2. Laboratoire de Biologie Clinique, UZ Gent

## Glossaire

- APC ou cellules présentant les antigènes: il s'agit de cellules qui peuvent absorber les antigènes protéiques, les transformer en intracellulaire et les présenter en petits fragments (peptides de 8 à 20 acides aminés) aux lymphocytes. Elles le font avec l'aide d'une molécule qui se trouve sur leur membrane, la molécule du MHC. Les cellules dendritiques, les monocytes et les macrophages sont des APC professionnelles mais il existe également, dans le SNC, des cellules qui peuvent fonctionner comme APC: les cellules microgliales et les astrocytes.
- MHC ou complexe majeur d'histocompatibilité: c'est une région génique, présente chez tous les mammifères, dont les produits géniques jouent essentiellement un rôle dans les réactions de rejet lors des transplantations et servent de molécule signal entre les lymphocytes et les cellules qui présentent les antigènes (APC, voir ci-dessus).
- Molecular mimicry ou imitation moléculaire: les épitopes des antigènes de certains micro-organismes peuvent être identiques ou fort semblables aux épitopes présents sur les cellules tissulaires humaines, par exemple. Cela peut provoquer l'apparition de lymphocytes T et B autoréactifs.
- Superantigène: les superantigènes ne sont pas transformés par les APC et présentés de manière classique, via les molécules du MHC. Les superantigènes interagissent directement avec les récepteurs des lymphocytes T et peuvent dès lors stimuler un nombre important de lymphocytes T (25 à 30%). Toutefois, une molécule de classe II du MHC est nécessaire. Les superantigènes peuvent être des produits bactériens comme l'entérotoxine staphylococcique.
- Épitope: déterminant antigénique simple. D'un point de vue fonctionnel, c'est la partie d'un antigène qui interagit avec l'anticorps ou qui, après liaison à une molécule de classe I ou II du MHC, est reconnue par un récepteur des lymphocytes T.
- Heat shock protein: les HSP sont des protéines qui sont synthétisées en quantité plus abondante dans les cellules en présence d'un stress, par exemple en cas d'augmentation de la température. Leur principal rôle est la prévention de la dégradation des protéines intracellulaires en cas de choc.
- Épitopes immunodominants: ce sont des fragments oligopeptidiques bien déterminés provenant de protéines impliquées par excellence dans les réactions immunitaires.

## Etiopathogénèse

### ■ Rôle des lymphocytes T et des molécules de classe II du MHC

- Deux hypothèses tentent d'expliquer l'apparition de la SEP.
- La première hypothèse postule que la maladie commence par l'infection du SNC par un virus ou un autre micro-organisme. Cette infection débouche sur l'infiltration du SNC par des lymphocytes T activés dirigés contre l'intrus. Une série de virus ont déjà été étudiés en détail dans ce contexte, dont l'herpèsvirus 6 isolé des plaques de SEP. Le rôle de ces virus est toutefois peu clair car la plupart sont également présents sous forme latente chez les sujets sains.
  - La seconde hypothèse avance qu'il y a infiltration du SNC par des lymphocytes T activés générés à l'extérieur du SNC. Ces lymphocytes T peuvent réagir de manière auto-immune en périphérie mais aussi spécifiquement à l'intérieur du SNC et reconnaître des protéines organe-spécifiques présentées par les cellules présentant les antigènes (APC) (Figure 1). Les APC présentent les protéines organe-spécifiques via des molécules codées par des gènes du complexe majeur d'histocompatibilité (MHC) appelées "molécules de classe II du MHC" (HLA DP, DQ et DR chez l'homme).

Les deux hypothèses sont plausibles. Il est probable qu'après une reconnaissance auto-immune initiale d'un ou de quelques épitopes, la crise auto-immune soit dirigée vers un plus large éventail de protéines du SNC et que de plus en plus de lymphocytes T autoréactifs soient impliqués dans le processus. Ce phénomène est appelé *extension épitopique*. Les APC qui jouent le rôle le plus important dans ce processus sont peut-être les cellules microgliales, les macrophages spécialisés du SNC. D'autres cellules gliales telles que les astrocytes peuvent après immuno-activation, être amenés à exprimer des molécules de classe II du MHC sur leur membrane cellulaire et présenter ainsi des antigènes de protéines du SNC aux lymphocytes T (1, 2).

Les lymphocytes T autoréactifs doivent d'abord être activés in vivo avant de devenir pathogènes. Cette activation, en l'absence d'auto-antigènes, pourrait être provoquée par des infections donnant lieu à un phénomène de *molecular mimicry*, ou par des superantigènes. L'imitation moléculaire implique que les épitopes des protéines bactériennes ou virales soient fort semblables aux épitopes des protéines endogènes. L'infection par un de ces micro-organismes peut donner lieu à l'activation des lymphocytes T autoréactifs et à une réaction auto-immune. Ce phénomène d'imitation moléculaire explique aussi pourquoi des infections virales qui n'ont en soi rien à voir avec le SNC peuvent être très rapidement suivies par une crise de SEP.

Ici, il faut citer les réponses immunitaires aux *heat shock proteins* (HSP). Les HSP peuvent fonctionner comme auto-antigènes parce qu'elles sont restées remarquablement conservées à travers l'évolution. La composition en acides aminés des HSP humaines et bactériennes est identique à plus de 50%. On rencontre des concentrations accrues de HSP dans les zones démyélinisées du cerveau. Les superantigènes se lient aux antigènes de classe II et aux TCR spécifiques et entraînent ainsi l'activation des lymphocytes T concernés. Ce processus peut s'observer dans les infections bactériennes comme dans les infections virales.



# Lysanxia®

prazepam

## L'ANXIOLYSE ADAPTEE

**Dénomination :** LYSANXIA® (Prazepam). **Composition :** LYSANXIA® 10 : Prazepamum 10 mg - Lactosum - Cellulosum microcristallinum - Amylum maydis - Silicicollidale anhydrica - Alumini indigotinesulfonates. LYSANXIA® 20 : Prazepamum 20 mg - Lactosum - Cellulosum microcristallinum - Amylum maydis - Magnesium stearis - Silicicollidale anhydrica. LYSANXIA® gouttes : Prazepamum 15 mg - Propylenglycolum - Ethyl diethylglycolum - Saccharidum natrium - Polysorbatum 80 - Mentholium - Anetholum - Patent Blue V - Nitrogenum q.s. ad 1 ml (= XV guttae). **Forme pharmaceutique :** LYSANXIA® 10. Emballages de 20 et 50 comprimés sécables pour administration orale. LYSANXIA® 20. Emballages de 50 comprimés sécables pour administration orale. LYSANXIA® gouttes. Flacon de 20 ml de solution pour administration orale. **Indications :** États d'anxiété et de tension psychique qui exigent une thérapie anxiolytique : anxiété, labilité émotionnelle et neurovégétative dans les états névrotiques et psychotiques en psychiatrie, troubles de l'endormissement dus à l'anxiété. **Contre-indications :** - Cas de glaucome et de myasthénie grave. - Patients qui ont présenté antérieurement une hypersensibilité à cette substance ou à d'autres benzodiazépines. - Enfants en dessous de 6 ans. L'utilisation chez les enfants en dessous de 6 ans est réservée à des indications rares, spécifiques, après évaluation et sous contrôle d'un spécialiste (neurologue, psychiatre). - Patients ayant une insuffisance respiratoire sévère. **Effets indésirables :** Les effets indésirables suivants ont été observés pour les benzodiazépines en général : un sentiment de fatigue, vertige, asthénie, étourdissement et ataxie. Moins fréquemment : maux de tête, confusion, troubles de la mémoire (surtout chez les personnes âgées), possibilité de réactions paradoxales (surtout chez les personnes âgées et chez les enfants, p. ex. insomnie accrue, augmentation de l'agressivité, agitation, anxiété accrue et, crises épileptiques), tremor, rêves anormaux, élocution difficile, palpitations, instabilité, sécheresse de la bouche, diarrhée et divers plaintes gastro-intestinales. Chez des patients souffrant d'une affection respiratoire chronique non-spécifique, une dépression respiratoire peut être observée avec des benzodiazépines. Une diminution de la posologie pourra y remédier. Furent également constatés : prurit allergique et rash cutané transitoire (très rarement anaphylaxie), pieds enflés, arthralgie, troubles uréogénitairaux divers (rarement troubles menstruels et ovulaires, rarement troubles sexuels et très rarement gynécomastie), vue trouble et syncopie. Les benzodiazépines peuvent exceptionnellement provoquer une agranulocytose, une cholestase ou un ictère. Des troubles psychiatriques rares, tels que dépendance, dépression, paranoïa ou des réactions paradoxales peuvent se manifester suite à des fluctuations rapides de concentrations sanguines de benzodiazépines. L'utilisation prolongée peut incontestablement donner lieu à une dépendance physique et psychique. Comme la demi-vie du métabolite actif du prazepam dans le sang semble être très longue, la possibilité d'apparition d'un syndrome d'abstinence est relativement faible. Les symptômes pouvant se manifester suite à l'interruption brusque d'une thérapie prolongée aux benzodiazépines, comprennent : convulsions, tremor, crampes musculaires et abdominales, vomissements et transpiration. **Posologie et mode d'administration :** La posologie normale sera comprise entre 10 et 60 mg de prazepam par jour en fonction de la réponse thérapeutique obtenue chez le patient. Cette posologie peut être administrée en une ou plusieurs prises par 24 heures. P. ex. : a) une dose le soir ou - b) 1/4 de dose le matin, 1/4 de dose le midi et 1/2 dose le soir ou - c) 1/2 dose le matin et 1/2 dose le soir. Chez les personnes âgées ou très affaiblies, il est conseillé de débiter le traitement par une dose de 10 ou 15 mg de prazepam répartie sur la journée et d'augmenter ensuite si nécessaire. En dessous de 18 ans, il est conseillé d'adopter la posologie en fonction de l'âge et du poids du patient, sur base de maximum 1 mg par kg de poids et par jour. L'utilisation de benzodiazépines chez les enfants de moins de 6 ans ne pourra s'effectuer qu'après évaluation et sous contrôle d'un médecin spécialiste (neurologue, psychiatre) qui en déterminera la posologie. Dans de nombreux cas l'administration de benzodiazépines répond à un besoin occasionnel ou passager et sera donc de courte durée. Dans certains cas, l'état de santé du malade peut commander une administration de plus longue durée. L'usage prolongé de benzodiazépines implique dans chaque cas individuel une réévaluation périodique de son utilité par le médecin. La prudence est recommandée à l'arrêt du traitement. Une diminution de la posologie sera prise en considération chez les patients ayant une fonction rénale ou hépatique déficiente. **Titulaire d'enregistrement :** PARKE-DAVIS, Div. de WARNER-LAMBERT (Belgium), Excelsiorlaan 75-77, 1930 Zaventem. **Fabricant :** Lysanxia® gouttes : PARKE-DAVIS, Avenue de Conroy 5, F-45071 Orleans Cedex 2. Lysanxia® comprimés : Goedeleke A.G., Mioszwałdka 1, D-79090 Freiburg. **Mode de délivrance :** Lysanxia® est soumis à prescription médicale. **Date de dernière mise à jour de la notice :** Aout 1998. **Numéro d'enregistrement :** Lysanxia® 10 : 19572F3 - Lysanxia® 20 : 19572F5 - Lysanxia® gouttes : 19590F11.

En conclusion, on peut affirmer que l'énorme diversité de l'évolution clinique et des images anatomopathologiques de démyélinisation, remyélinisation et perte axonale reflète les différents mécanismes immunopathogéniques à l'origine de la SEP. Il est dès lors probable que seuls des traitements individualisés permettront d'obtenir des résultats optimaux (13).

### **L'activité immunologique de l'interféron $\beta$ dans la SEP**

Pour comprendre l'action de l'IFN- $\beta$  dans la SEP, il faut comprendre le processus immunopathologique de cette maladie (Figure 2). Pour des explications plus détaillées, nous renvoyons à l'article de R Hohlfeld (14). La SEP est caractérisée par des inflammations du cerveau et de la moelle épinière, essentiellement localisées dans la substance blanche. Ces inflammations consistent en lymphocytes T et B activés en provenance de la circulation sanguine. Ils y interagissent avec les macrophages tissulaires locaux et les cellules microgliales, ce qui provoque une inflammation, une démyélinisation et une perte de cellules oligodendrogiales. Ce phénomène est associé à une diminution des lymphocytes T suppresseurs dans la circulation périphérique (15). L'activation initiale des lymphocytes T par un antigène est probablement un phénomène périphérique. Bien que l'hypothèse de l'imitation moléculaire soit le mécanisme le plus étudié, plusieurs facteurs tels que le climat, l'environnement et la prédisposition génétique semblent jouer un rôle dans la vulnérabilité finale à la maladie.

Par *molecular mimicry*, on entend le fait que les lymphocytes T périphériques soient activés par une substance virale identique à une séquence peptidique située sur la gaine de myéline. Il y a alors, via plusieurs étapes, une réaction croisée avec la myéline. La protéine de base de la myéline (MBP) est un exemple de ce type de peptide. Les propriétés antigéniques de cette molécule ont été démontrées dans le modèle animal expérimental de SEP, l'encéphalomyélite allergique expérimentale (EAE) (16).

Les lymphocytes T activés atteignent le cerveau en franchissant la barrière hémato-encéphalique (BBB) grâce à l'intervention des molécules d'adhésion qui font passer les lymphocytes T à travers la paroi endothéliale en direction du foyer inflammatoire (17).

Les macrophages et les cellules microgliales fonctionnent comme des cellules présentant les antigènes (APC); il s'agit de cellules immunitaires transformées qui absorbent les fragments de myéline et les présentent au lymphocyte T à l'aide d'une molécule du complexe majeur d'histocompatibilité de type II (MHCII), une protéine de transport antigène-spécifique présente dans le cytoplasme de l'APC.

Cette interaction débouche sur l'activation et la prolifération des lymphocytes T et la production de cytokines inflammatoires comme le *tumor necrosis factor*  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), la lymphotoxine (LT) et l'IFN- $\gamma$ . Cette cascade inflammatoire provoque, en plus de la démyélinisation et de la lyse des cellules oligodendrogiales, une expression accrue des molécules d'adhésion sur la paroi endothéliale et, par voie de conséquence, un influx permanent de lymphocytes T à travers la barrière hémato-encéphalique, ce qui entretient le processus inflammatoire.

De nombreuses études immunologiques ont montré que le TNF- $\alpha$  et l'IFN- $\gamma$  étaient impliqués dans les réactions inflam-

matoires (18). L'IFN- $\gamma$  est libéré en quantité accrue par les lymphocytes T activés chez les patients SEP présentant une inflammation active (19). La concentration d'IFN- $\gamma$  dans le sang augmente pendant les crises de SEP (20). L'IFN- $\gamma$  est retrouvé en concentrations accrues lors de cultures in-vitro de lymphocytes T isolés du sang et du liquide céphalorachidien de patients atteints de SEP (21). La coloration immunohisto-chimique montre la présence d'IFN- $\gamma$  dans les astrocytes et les cellules inflammatoires dans les lésions de SEP et d'EAE (22).

Le TNF- $\alpha$  est produit par la microglie et les macrophages activés. In vitro, cette cytokine provoque une atteinte des cellules oligodendrogiales, qui sont responsables de la production de myéline (23). Au moment des crises cliniques, on a mis en évidence une augmentation des concentrations de TNF- $\alpha$  dans le sérum et dans le LCR (24, 25).

L'activité de l'IFN- $\beta$  dans le traitement de la SEP ne semble pas être principalement due à ses propriétés antivirales mais plutôt à ses effets immunomodulateurs sur les processus immunologiques. On ne sait pas encore très bien comment la SEP est influencée par l'IFN- $\beta$ .

Plusieurs mécanismes immunomodulateurs ont été proposés. De nombreuses études immunologiques in vitro montrent que l'IFN- $\beta$  a une action inhibitrice sur l'IFN- $\gamma$  et le TNF- $\alpha$  (26). L'IFN- $\beta$  freine dès lors la libération de TNF- $\alpha$ , ce qui a des conséquences positives sur la préservation des cellules oligodendrogiales (27). La prolifération des lymphocytes T et la production d'IFN- $\gamma$ , dues à une stimulation antigénique spécifique, sont inhibées in vitro (28).

Enfin, l'IFN- $\beta$  rétablit l'activité des lymphocytes T suppresseurs qui est réduite dans la SEP active et chronique progressive (29).

L'action de l'IFN- $\beta$  a lieu par liaison de la molécule aux récepteurs des cytokines à la surface de la cellule, ce qui déclenche un certain nombre de réactions enzymatiques intracytoplasmiques et intranucléaires spécifiques. Ces réactions entraînent la production d'autres cytokines qui ont une action régulatrice sur le système immunitaire.

D'autres protéines sont libérées à partir de la cellule par la liaison aux récepteurs des cytokines:  $\beta$ 2-microglobuline dans les monocytes du sang périphérique et néoptérine dans les macrophages activés. La concentration de ces protéines peut être analysée mais il n'a pas encore été établi dans quelle mesure elles pouvaient être considérées comme des marqueurs biologiques de l'activité de l'IFN- $\beta$ . D'une manière générale, les taux sériques de ces protéines induites par l'IFN- $\beta$  restent significativement augmentés pendant 2-3 jours.

**Les deux formes d'IFN- $\beta$  recombinant** utilisées dans le traitement de la SEP ont une origine différente. L'IFN- $\beta$ 1b est développé dans une bactérie - *Escherichia coli* - sous forme de molécule non-glycosylée. L'IFN- $\beta$ 1a, par contre, provient des cellules choroidiennes du hamster chinois, sous forme d'une molécule glycosylée et est donc d'origine humaine.

Les propriétés anti-inflammatoires de ces interférons  $\beta$  ont été démontrées à suffisance depuis 1993 par diverses études cliniques. Pour l'indication et l'application clinique des 3 moyens actuellement disponibles sur le marché et remboursés, nous renvoyons au *Tijdschrift voor Geneeskunde* de décembre 1999 (30). □

Références sur demande

des mécanismes immunologiques qui jouent un rôle dans l'apparition et la progression de la maladie débouche sur le développement de nouveaux traitements plus performants.

Il a été montré que certains traitements influençaient favorablement la fréquence et la gravité des crises. C'est le cas de l'IFN- $\beta$ , du copolymère-1 et des immunoglobulines intraveineuses (IgIV). De nombreuses études ont déjà démontré l'effet bénéfique de l'IFN- $\beta$  sur l'évolution et le pronostic de la maladie.

Le **copolymère-1** est un produit dont l'effet bénéfique est encore controversé. Ce médicament réduit le nombre de crises d'environ 1/3 mais il n'a qu'une influence très limitée sur les lésions inflammatoires actives observées à l'IRM (8, 9).

Une étude récente, portant sur l'administration mensuelle d'IgIV, montre un effet positif chez les patients présentant la forme rechutes-rémissions de la SEP; la fréquence des crises est réduite de 59%. Aucune différence significative entre le placebo et les IgIV n'a cependant pu être mise en évidence au plan de la progression de l'invalidité (10).

D'autres traitements sont encore plus discutés. L'administration d'Imuran® et l'irradiation corporelle totale n'ont que très peu d'effets positifs.

Un certain nombre de possibilités thérapeutiques semblaient logiques sur base des mécanismes immunologiques connus. L'une des possibilités consistait à stimuler les lymphocytes T antigène-spécifiques de la MBP ou de la PLP de façon à obtenir une down-regulation de la réponse immunitaire. La tolérisation orale en est un bon exemple: l'auto-antigène, in casu la myéline, est administrée per os et il y a génération de lymphocytes T de type TH2 produisant surtout des cytokines anti-inflammatoires comme l'IL-4 et l'IL-10 ou encore le *transforming growth factor* (TGF)- $\beta$ . L'effet obtenu est pertinemment appelé "tolérance orale". Ce traitement a été testé avec un certain succès dans des études cliniques limitées (11) mais des études plus récentes et de plus grande envergure contredisent les premiers résultats. Les résultats obtenus avec le cyclophosphamide étaient tout aussi décevants.

Enfin, il y a les **traitements** qui doivent encore être considérés comme **expérimentaux**. Plusieurs études portent sur l'amélioration de la récupération par la stimulation de la remyélinisation (12). D'autres études ont testé la transplantation de cellules souches hématopoïétiques. On a également envisagé la thérapie génique à l'aide de vecteurs du virus de l'herpès non-répliquables afin de produire un profil cytokinique favorable.

#### AVONEX® INFORMATION SCIENTIFIQUE

**Composition qualitative et quantitative:** AVONEX® contient une dose de 30 µg (6 millions d'UI) d'interféron bêta-1a par flacon, **Indications thérapeutiques:** AVONEX® est indiqué dans le traitement des patients capables de se déplacer seuls, atteints des formes évoluant par poussées de sclérose en plaques, définies par au moins 2 poussées récurrentes de troubles neurologiques (rechutes) au cours des trois dernières années sans évidence de progression régulière entre les rechutes. AVONEX® ralentit la progression du handicap et diminue la fréquence des rechutes sur une période de deux ans. Le traitement par AVONEX® doit être interrompu chez les patients développant une forme progressive de sclérose en plaques. Les patients ne répondent pas tous au traitement par AVONEX®. Aucun critère clinique permettant de prédire la réponse au traitement n'a été identifié. **Posologie et mode d'administration:** 30 µg (1 ml de solution) administrés par voie intramusculaire une fois par semaine. Le traitement devra être mis en place par un praticien expérimenté dans le traitement de cette maladie. Afin de réduire les symptômes pseudo-grippaux associés au traitement par AVONEX®, l'administration d'un antalgique antipyrétique avant l'injection et pendant les 24 heures suivant chaque injection est conseillée, AVONEX® ne doit pas être utilisé chez l'enfant. Aucune donnée clinique n'est disponible actuellement au-delà de deux ans de traitement. Les patients devront être examinés au plan clinique après deux ans de traitement et la prolongation du traitement devra être décidée au cas par cas par le médecin traitant. **Contre-indications:** AVONEX® est contre-indiqué chez les patients ayant des antécédents d'hyper-sensibilité aux interférons bêta naturel ou recombinant, à l'albumine humaine ou aux autres constituants. AVONEX® est contre-indiqué pendant la grossesse, chez les patients présentant des troubles dépressifs graves et/ou idées suicidaires, chez les patients épileptiques avec des antécédents de crises convulsives contrôlées de façon non satisfaisante par le traitement. **Mises en garde:** Les symptômes les plus fréquents associés avec Interféron bêta sont des symptômes pseudo-grippaux. Les symptômes pseudo-grippaux ont tendance à être plus marqués en début de traitement et leur fréquence et sévérité diminuent lors de la poursuite du traitement. **Système nerveux central:** AVONEX® doit être utilisé avec prudence chez des patients déprimés et/ou suicidaires. Les patients présentant des symptômes de dépression doivent faire l'objet d'une surveillance particulière durant leur traitement par AVONEX® et être traités de façon appropriée. L'arrêt du traitement par AVONEX® doit être envisagé. L'administration d'AVONEX® chez les patients ayant des antécédents de crises convulsives sera faite avec prudence. Chez les patients sans antécédents et qui présentent des crises convulsives au cours du traitement par AVONEX®, une étiologie doit être déterminée et un traitement approprié par anti-convulsivants doit être institué avant de reprendre le traitement par AVONEX®. **Général:** Le traitement des patients atteints d'une maladie cardiaque, d'insuffisance hépatique ou rénale sévères et des patients présentant une immunodépression sévère devra être envisagée avec prudence et ces patients doivent faire l'objet d'une surveillance étroite. Il est recommandé d'effectuer durant le traitement par AVONEX® des examens périodiques standards des constantes sanguines des examens hématologiques. Bien qu'elles ne nécessitent pas habituellement un traitement, certaines anomalies biologiques peuvent survenir. Les données émanant de patients traités jusqu'à deux ans avec AVONEX® suggèrent qu'environ 8% d'entre eux développent des anticorps neutralisants. **Interactions avec d'autres médicaments:** Aucune étude spécifique d'interactions médicamenteuses n'a été réalisée avec AVONEX® chez l'homme. L'expérience clinique a montré que les patients atteints de sclérose en plaques peuvent recevoir AVONEX® et des corticostéroïdes ou de l'ACTH au cours des rechutes. Il conviendra d'être prudent en cas d'administration simultanée d'AVONEX® avec d'autres médicaments à marge thérapeutique étroite et dont l'élimination dépend largement du cytochrome P-450. **Grossesse et allaitement:** voir contre-indications. Les femmes en âge de procréer et traitées par AVONEX® doivent utiliser les moyens contraceptifs appropriés. **Effets indésirables:** Les effets indésirables, le plus fréquemment associés au traitement par interféron, sont ceux liés au syndrome pseudo-grippal. D'autres effets indésirables moins fréquents ont été rapportés: **Général:** anorexie, réactions d'hypersensibilité. Une syncope peut survenir après injection d'AVONEX®, il s'agit normalement d'un épisode unique qui se produit habituellement au début du traitement et ne se reproduit pas avec les injections suivantes. **Peau et annexes:** alopecie, éruptions cutanées, prurit, réaction au site d'injection, urticaire. **Appareil digestif:** anomalies des tests hépatiques, diarrhées, hépatite, vomissements. **Système cardio-vasculaire:** palpitations, douleur thoracique, arythmies, tachycardie, vasodilatation. **Appareil génital:** métrorragie et/ou ménorragie. **Système nerveux:** anxiété, vertiges, paresthésies, insomnie, crises convulsives, dépression et suicide. **Appareil musculo-squelettique:** arthralgies, douleur, hypertonie et/ou faiblesse musculaire. **Appareil respiratoire:** dyspnée. De rares cas d'insuffisance cardiaque congestive, d'arthrite, d'hypo et d'hyperthyroïdie, de confusion, de labilité émotionnelle et de manifestation psychiatrique ont été rapportés sous AVONEX®. **Données de sécurité précliniques:** Des études de fertilité et de développement ont été conduites chez le singe rhésus avec une forme apparentée d'interféron bêta-1a. A très haute dose, des effets anovulatoires et abortifs ont été observés chez les animaux traités. Aucun effet tératogène ou sur le développement fœtal n'a été observé. **Emballage:** une boîte contient quatre doses individuelles, chacune constituée d'un flacon d'AVONEX® en verre blanc de 3 ml contenant 30 µg d'interféron bêta-1a, une seringue en verre pré-remplie contenant 1 ml de solvant et deux aiguilles. **Titulaire de l'AMM:** BIOGEN FRANCE S.A. - "Le Capitole" - 55, Avenue des Champs Pierreux - 92012 Nanterre - France. **Numéro au registre communautaire des médicaments:** EU/1/97/033/001. **Date de révision du texte:** 18 juin 1999. **Livraison:** uniquement par prescription médicale. Consultez la notice scientifique pour toute information complémentaire. **Références:** 1. Rudick RA, Goodkin DE, Jacobs LD, et al. Neurology 1997; 49: 358-363. 2. Jacobs LD, Cookfair DL, Rudick RA, et al. Ann. Neurol. 1996; 39: 285-294. 3. Rudick RA, Fischer E, Lee J-C, et al. Neurology 1999; 53: 1698-1704.

BIOGEN Belgium N.V./S.A.  
Avenue de Tyraslaan 111  
1120 Neder-over-Heembeek  
Tél.: 02-219 12 18



BIOGEN®

La vie continue...

d'adhésion vasculaire (VCAM)-1 et la molécule d'adhésion intercellulaire (ICAM)-1 sur lesquelles les lymphocytes T activés peuvent alors de fixer grâce à des ligands spéciaux afin, lors d'une phase ultérieure, de migrer entre les cellules endothéliales dans le parenchyme cérébral, en partie sous l'influence de chimiokines.

Ces chimiokines se rencontrent à des concentrations élevées dans le SNC des patients souffrant de SEP et dans le cerveau des animaux de laboratoire présentant une encéphalopathie allergique expérimentale (EAE). Il s'agit de substances qui attirent les leucocytes vers le foyer inflammatoire. Ces observations immunopathologiques au niveau du SNC sont reflétées dans la circulation périphérique par une augmentation des concentrations de cytokines et de molécules d'adhésion circulantes, surtout pendant et avant les crises chez les patients présentant une SEP active (7).

Les crises pourraient être déclenchées par les concentrations accrues de cytokines circulantes comme le TNF- $\alpha$  et l'IFN- $\gamma$ . Cela a été illustré par une étude clinique réalisée en 1987 avec l'IFN- $\gamma$ . Cette étude-pilote a dû être prématurément interrompue en raison de l'augmentation spectaculaire du nombre de crises suite à l'administration d'IFN- $\gamma$ . Cette étude a cependant eu le mérite de montrer que les inhibiteurs de l'IFN- $\gamma$  pourraient avoir un effet bénéfique sur l'évolution de la maladie. Cela s'est révélé être le cas et, à l'heure actuelle, le traitement par IFN- $\beta$ , qui a un effet supprimeur sur

ml'IFN- $\gamma$ , est la seule forme de traitement qui, à côté du copolymère-1, influence favorablement l'évolution naturelle de la maladie.

#### ▪ Les immunoglobulines

La présence de taux élevés d'immunoglobulines dans le liquide céphalorachidien (LCR) est caractéristique de la SEP. Dans le LCR des patients atteints de SEP, on trouve des anticorps oligoclonaux que l'on ne retrouve pas dans le sérum. Ce phénomène se rencontre également dans d'autres maladies inflammatoires chroniques du SNC. La spécificité antigénique de ces anticorps oligoclonaux n'est pas connue mais on a décrit une augmentation des taux d'anticorps dirigés contre certains virus et contre les protéines de la myéline dans la fraction non-oligoclonale.

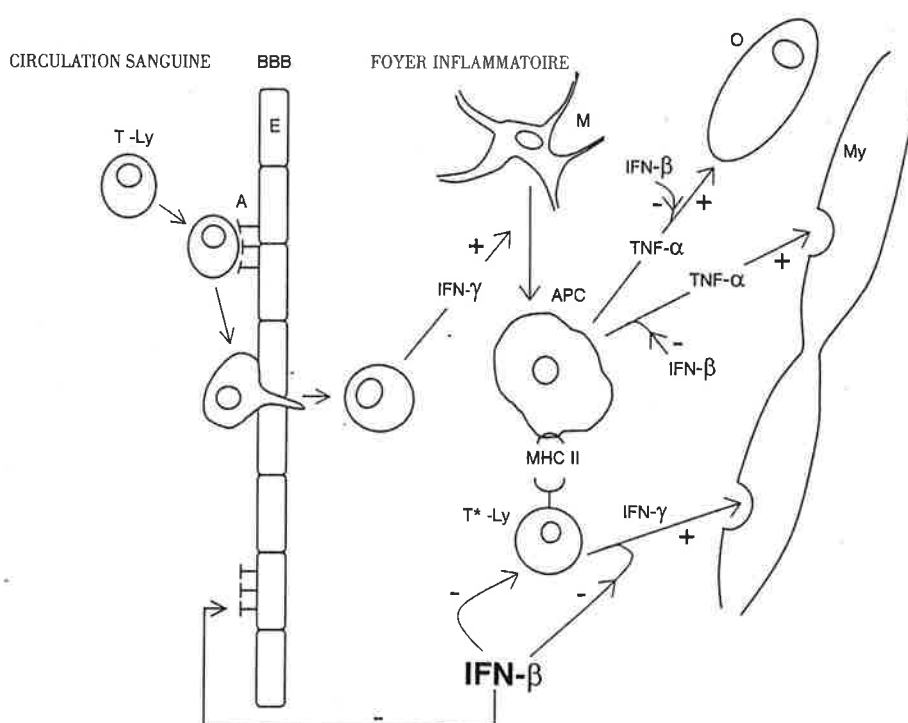
En outre, on observe une activation du complément dans le LCR et le cerveau des patients atteints de SEP. L'importance pathogénique des anticorps a été suggérée par des expériences de plasmaphérèse qui ont débouché sur une diminution de la durée des crises.

#### Possibilités thérapeutiques

Un traitement efficace, qui permettrait de guérir tous les patients atteints de SEP, n'est pas pour demain. On peut cependant s'attendre à ce que la compréhension croissante

**Figure 2: Cellule endothéliale**

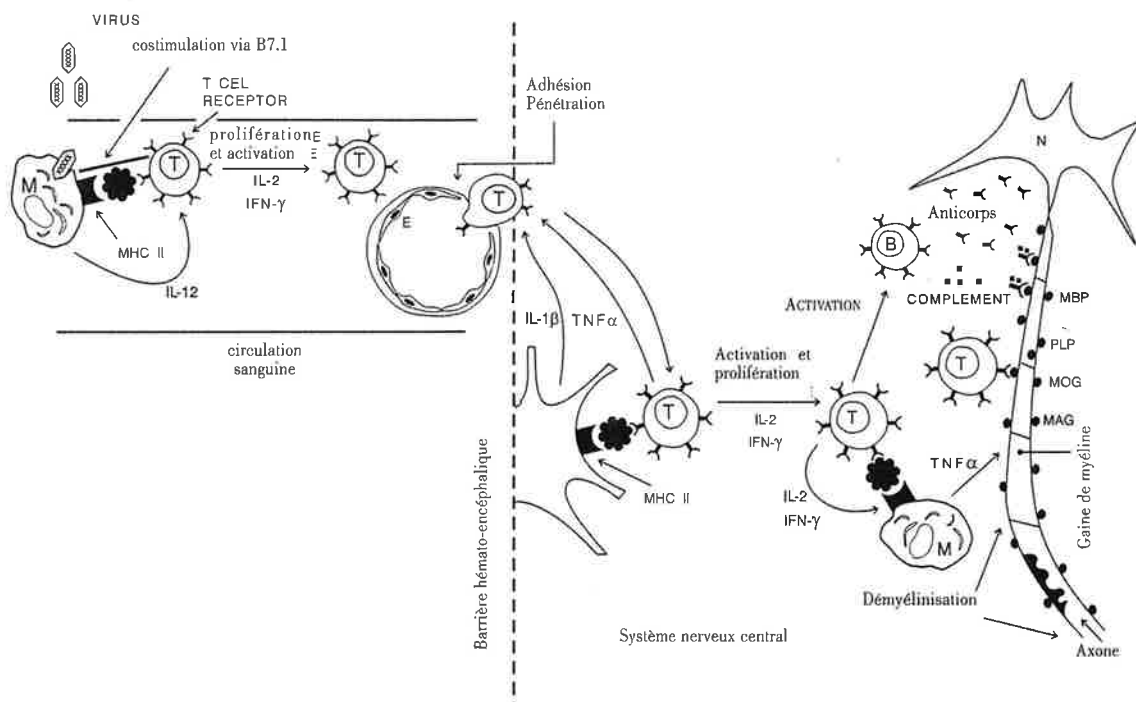
Abréviations utilisées: My: myéline; MHCII: complexe majeur d'histocompatibilité de type II; A: molécule d'adhésion; T-Ly: Lymphocyte T; T\*-Ly: lymphocyte T activé; BBB: barrière hémato-encéphalique; TNF- $\alpha$ : *tumor necrosis factor  $\alpha$* ; M: cellule microgliale au repos; IFN- $\beta$ : interféron  $\beta$ ; APC: cellule présentant les antigènes, IFN- $\gamma$ : interféron  $\gamma$ ; O: cellule oligodendrogliale; -: inhibition; +: activation.



**Figure 1: Immunopathogénèse de la SEP**

Les processus représentés graphiquement sont décrits en détail dans le texte.

Abréviations utilisées: B: lymphocyte B; E: cellule endothéliale; GLIA: cellules gliales; M: macrophage; N: neurone; T: lymphocyte T; MHC: complexe majeur d'histocompatibilité; IL: interleukine; IFN: interféron; TNF: *tumor necrosis factor*; MBP: protéine de base de la myéline, PLP: protéine protéolipidique; MOG: protéine associée aux oligodendrocytes de la myéline (le seul composant extracellulaire de la myéline); MAG: protéine associée à la myéline.



Le rapport entre l'infection et la SEP est confirmé par la présence d'un nombre accru de lymphocytes activés dans la circulation périphérique des patients atteints de SEP. On a également observé des déplacements à l'intérieur des sous-populations de cellules à mémoire et de lymphocytes T supresseurs.

Les épitopes immunodominants de la MBP ont été recensés de manière détaillée et il est clair que certaines protéines de classe II du MHC peuvent se lier de manière optimale aux éléments immunodominants. Des études récentes de l'ensemble du génome confirment que les molécules de classe II du MHC jouent un rôle prépondérant dans la prédisposition à développer une SEP mais plusieurs études élégantes ont montré que d'autres loci pouvaient codéterminer la prédisposition génétique (3-6).

#### ■ Cytokines et molécules d'adhésion

Les lymphocytes T autoréactifs ne sont pas nécessairement pathologiques et peuvent même affaiblir une réaction immunitaire associée à une réaction inflammatoire. Ici, un certain nombre d'autres facteurs interviennent, comme les cytokines et la présence de molécules costimulantes sur les APC.

La costimulation interleukine 12 (IL-12) et B7.1 peut amener les lymphocytes T à se différencier en cellules TH<sub>1</sub> produisant à leur tour essentiellement des cytokines pro-inflammatoires comme l'IL-2 et l'interféron  $\gamma$ . Ces TH<sub>1</sub> se rencontrent surtout dans les plaques de SEP et peuvent, dans ce contexte, être considérés comme dangereux.

La costimulation IL-4 et B7.2 par contre orientera plutôt les lymphocytes T dans le sens d'une réponse TH<sub>2</sub>. Les lymphocytes produisent alors de l'IL-4 et de l'IL-10, deux cytokines possédant des propriétés anti-inflammatoires.

Le fragile équilibre entre l'activation et l'inhibition de ces cytokines inflammatoires et immunomodulatrices au niveau des veinules périvasculaires détermine l'apparition et l'extension ultérieure de l'inflammation et des lésions associées. Les cytokines pro-inflammatoires, qui proviennent essentiellement des lymphocytes TH<sub>1</sub> et des monocytes ou des macrophages peuvent donner lieu à un passage accru de leucocytes à travers la barrière hémato-encéphalique.

De ce point de vue, les cytokines importantes sont le tumor necrosis factor (TNF)- $\alpha$ , et l'IL-1 $\beta$ . Elles induisent la production de métalloprotéinases matricielles qui favorisent le processus. Sous l'influence de ces cytokines, les cellules endothéliales exprimeront plus fortement la molécule