

# NOUS NE SOMMES PLUS À UN STADE CONTEMPLATIF DANS CETTE MALADIE...

C'est le message délivré par le Pr C. Sindic (Neurologie, UCL) à l'issue du symposium

"Research, Management and Treatment in multiple sclerosis" organisé à Lisbonne

à l'initiative des Laboratoires Schering. En point de mire, les sécrétions de cytokines

et l'effet de l'interféron  $\beta$ -1b (Betaferon®) sur les images RMN, la clinique,

les capacités cognitives et la qualité de vie du patient.



La sclérose en plaque (SEP) ne se présente plus: elle est la maladie neurologique invalidante la plus crainte et la plus fréquente du sujet jeune (1/1000), affectant un peu plus souvent la femme que l'homme entre 20 et 40 ans dans la plupart des cas. Mais est-ce une maladie ou un syndrome? C'est la question posée par le Pr Sindic qui a mis l'accent sur l'extrême hétérogénéité de la SEP en termes d'évolution, d'implication de la génétique, de réponse au traitement ou d'extension de l'atteinte axonale. Une maladie à multiples visages, suivant les éléments impliqués, lymphocytes T et macrophages, avec ou sans anticorps anti-myéline, avec ou sans perte d'oligodendrocytes etc... mais avec un dénominateur commun: dans près de 9 cas sur 10, l'évolution se fait sur un mode rémittent avec des poussées entrecoupées de rémissions. Avec le temps (10 à 15 ans), une forme chronique progressive s'installe, avec poussées surajoutées ou non, mais en tout cas doublée d'un handicap important.

Est-ce l'impasse? "Absolument pas", répond le Pr Sindic "...en 10 ans, le diagnostic et le traitement de la SEP ont fait d'incontestables progrès; le pronostic est mieux cerné, le diagnostic s'est affiné avec l'imagerie par résonance magnétique nucléaire (IRM) et le traitement par interféron (IFN) a fait la preuve de son efficacité à la fois sur la

fréquence des poussées et l'évolution du handicap". Seule ombre au tableau, la recherche qui "continue de chercher" la ou les cause(s) de la maladie...

## L'hypothèse auto-immune

C'est à ce jour l'hypothèse la plus fondée et la base des traitements. Sur le plan physiopathologique, le Dr B. Dubois a rappelé les convictions qui dominent actuellement: la SEP est une maladie du SNC démyélinisante, avec atteinte axonale, inflammatoire à connotation immunologique. Schématiquement, des lymphocytes T se mobilisent dès l'enfance pour ensuite attaquer à l'âge adulte la myéline et l'oligodendrocyte. Ces lymphocytes T activés auto-réactifs passent alors la barrière hémato-encéphalique et déclenchent une réponse immunitaire au sein du SNC avec sécrétion de cytokines pro-inflammatoires (TNF- $\alpha$  et IFN  $\gamma$ ), de chémokines et de molécules d'adhésion (ICAM). Le point important est que l'interféron  $\beta$ -1b exerce un effet protecteur dans le sens d'une réduction de la sécrétion de cytokines, d'une diminution de la réponse immunitaire globale tout en majorant l'activité suppressive, et d'un effet sur les cellules endothéliales et la production de chémokines visant à diminuer l'accès des cellules inflammatoires au SNC. A ce titre, il constitue le fer de lance de l'intervention thérapeutique en attendant

un traitement idéal qui combinerait la réduction de l'inflammation focale et une prévention de l'atteinte axonale.

### Moins de problèmes cognitifs avec l'INF $\beta$ -1b

Le traitement de fond de la SEP est dominé par l'IFN; au crédit de l'INF  $\beta$ -1b, une réduction d'environ 30% de la fréquence des poussées dans la RRMS (*Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis*) mais aussi un indéniable effet dans la SEP secondairement progressive sous la forme d'un ralentissement de la progression du handicap. Mais le fait nouveau est que cet IFN permet aussi de réduire les problèmes cognitifs, une observation importante pour le Dr P. Scherer (Berlin) quand on sait que près de 65% des patients inclus dans les essais cliniques en souffrent. Même si ces problèmes ne sont pas nécessairement corrélés au stade de la maladie, ils sont une préoccupation majeure par le fait qu'ils touchent la mémoire, l'attention, la vitesse d'exécution des informations etc..., en bref le fonctionnement social et professionnel de l'individu. Une étude européenne randomisée vs placebo, incluant à l'entrée 360 patients souffrant de SEP, a montré par le biais de la batterie conventionnelle des tests cognitifs (SRT, SDMT, PASAT, WLG)\*, une différence significative ( $p < 0,05$ ) en terme de réduction des problèmes cognitifs dans le groupe ( $n=96$ ) traité par interféron  $\beta$ -1b au mois 36 et à la dernière visite par rapport au groupe placebo ( $n=97$ ). Le délai d'apparition des problèmes cognitifs serait aussi significativement allongé (Fischer et al, *Neurology* 2000).

- SRT: selective reminding test
- SDMT: symbol digit modalities test
- PASAT: paced auditory serial addition task
- WLG: word list generation task
- EDSS: expanded disability status scale

Selon des données recueillies  
lors du symposium organisé par  
les Laboratoires Schering,  
Lisbonne

### Le long terme avec l'interféron $\beta$ -1b

Dans la SEP secondairement progressive, une étude européenne en double aveugle confirme l'effet bénéfique du traitement (8 millions d'unités ou 250  $\mu$ g 1 jour/2 sc) sur une période allant jusqu'à 54 mois; le ralentissement de la progression de la maladie est objectivé à l'échelle EDSS\* ainsi qu'à la résonance magnétique, comme l'explique le Dr Tintore (Barcelone) puisqu'on observe une diminution significative (45%) du développement des lésions hypo-intenses en T1 à la RMN. Une efficacité qui semble liée à la dose et à sa fréquence comme l'explique le Pr Sindic: "...il paraît plus indiqué de stimuler souvent le système immunitaire par de petites doses plutôt qu'une seule fois par une dose importante. L'activité biologique s'en trouve majorée et constante dans le temps". Qu'en est-il alors des anticorps neutralisants? Le problème est mal connu mais il semblerait qu'ils disparaissent spontanément et leur présence n'est en tout cas pas reliée à un échec thérapeutique. Quant aux effets secondaires, le Pr Sindic rappelle que, le syndrome pseudo-grippal ne doit pas être surestimé, il finit par passer avec l'aide le cas échéant de paracétamol ou d'un AINS.

### De l'enthousiasme

Dans le traitement de la SEP, nous ne sommes plus à un stade contemplatif, a conclu le Pr Sindic. Nous disposons de moyens satisfaisants qui ne s'adaptent pas à tous les patients de la même façon mais qui permettent une prise en charge correcte. Une évolution freinée dans la SEP secondairement progressive, une réduction des poussées dans la RRMS, une réduction des lésions à l'IRM, une atteinte cognitive réduite et une qualité de vie améliorée résument le bénéfice du traitement par IFN.

Dr Claude Biéva