

*Bulletin n° 10 de la Fondation Charcot -
novembre 2001*

Le Mot du Président

En cette fin d'année, les résultats de plusieurs études cliniques ont été présentés dans diverses réunions scientifiques. Un des inconvénients des traitements actuellement disponibles est qu'ils doivent être administrés par voie sous-cutanée ou intra-musculaire. A raison d'une injection par jour ou, dans le meilleur des cas d'une injection par semaine, les réactions locales peuvent devenir un problème après plusieurs années.

Deux études préliminaires ont donc évalué l'efficacité du Copaxone (chez 1600 patients) et d'un interféron bêta 1a (chez 30 patients) après administration sous forme de comprimés. Malheureusement aux doses utilisées aucun effet thérapeutique n'a été observé ni cliniquement, ni sur les lésions cérébrales en imagerie par résonance magnétique (IRM). Ceci souligne une fois de plus la difficulté de prévoir l'effet d'un traitement chez les patients à partir de l'expérimentation animale, car ces deux médicaments avaient montré une certaine efficacité par voie orale dans le modèle expérimental de la SEP (encéphalomyélite allergique expérimentale).

On espérait beaucoup des immunoglobulines par voie intraveineuse (IVIG) chez les malades en phase chronique. Les résultats d'une excellente étude réalisée chez 260 patients viennent d'être présentés. Il s'avère malheureusement que ce traitement n'a aucun effet favorable sur la progression du handicap, la fréquence des poussées et l'activité des lésions cérébrales mise en évidence par l'IRM.

Par ailleurs ce traitement n'est pas dénué de tout inconvénient, certains patients ayant présenté des thromboses veineuses profondes ou des embolies pulmonaires. Il semble donc que l'IVIG pourrait être utile surtout dans les

formes jeunes, où elle s'était montrée efficace sur la fréquence des poussées dans plusieurs études. Deux voies sont actuellement explorées : l'une pour prévenir les poussées parfois observées dans les semaines qui suivent un accouchement ; l'autre pour diminuer le risque de développer une SEP chez des personnes qui en présentent les premiers symptômes.

Les résultats obtenus après greffes de cellules souches dans un groupe de 106 malades ont été présentés. Rappelons qu'il s'agit dans un premier temps de détruire totalement le système immunitaire, et ensuite de greffer chez le patient des cellules immunitaires « souches », capables de reconstituer une immunité que l'on espère normale. L'absence de système immunitaire pendant un certain temps et la toxicité des médicaments utilisés pour y arriver, ne sont pas sans danger. Cette technique entraîne une mortalité de 7%, ce qui pose problème dans une maladie qui par elle-même n'est que très rarement mortelle. Le recul ne dépasse pas un an et demi et les résultats montrent que 80% des patients sont stabilisés pendant cette période. Le problème reste de savoir si cette stabilisation sera définitive ! Ce traitement reste donc réservé à des cas très particuliers.

Une approche thérapeutique nouvelle a donné des résultats intéressants. Elle a recours à un médicament (Antegren) qui vise à empêcher le passage dans le cerveau des lymphocytes dirigés contre la myéline qui, on le sait, sont nombreux dans le sang circulant des patients atteints de SEP. Deux études portant sur près de 300 malades ont montré une efficacité remarquable pour réduire la fréquence des poussées et le nombre de lésions cérébrales actives observées à l'IRM. Le traitement semble assez bien supporté, mais il doit être administré chaque mois par voie veineuse. Des études complémentaires devront déterminer la tolérance et la persistance de l'efficacité à long terme.

Sur le plan des mécanismes de la maladie, il s'avère de plus en plus que la SEP ne se limite pas aux lésions visibles à l'IRM dans la substance blanche, mais qu'elle concerne également la substance grise, c.-à-d. le cortex cérébral. D'autre part, la substance blanche apparemment normale qui jusqu'à présent semblait épargnée par la maladie, est moins normale qu'on ne le pensait. On y met en évidence des lésions microscopiques très diffuses.

D'autre part, l'utilisation de l'IRM pour étudier l'activité physiologique du cerveau, montre qu'elle est davantage perturbée par la SEP et de façon plus diffuse qu'on ne le croyait jusqu'à présent. Il en résulte donc que la SEP est dans certains cas une maladie « globale » du système nerveux central, ce qui explique les troubles cognitifs ou du comportement parfois observés.

Enfin, des études histologiques des lésions cérébrales semblent indiquer que la SEP pourrait se classer en quatre types différents selon les cellules principalement impliquées dans l'évolution de la maladie. Dans une première catégorie, ce sont les macrophages, dans la deuxième les anticorps et les lymphocytes B qui les fabriquent, dans une troisième la partie distale (myéline) des oligodendrocytes et dans la quatrième l'oligodendrocyte lui-même (oligodendropathie).

Un malade pourrait appartenir à une de ces catégories, mais jamais à plusieurs. Les trois quarts des patients se classent dans les deux premières catégories. Les deux autres concernent des formes plus rares : la maladie de Devic et les formes primaires progressives. Si cette subdivision de la SEP se confirme, elle pourrait nous aider dans le choix du traitement.

En résumé, on note malheureusement plus de résultats négatifs que positifs dans les études cliniques qui viennent de se terminer. Par contre la nouvelle approche thérapeutique pourrait déboucher sur des applications pratiques. Nos conceptions des mécanismes pathologiques associés à la

maladie se modifient ces derniers temps et nous nous orientons vers une atteinte non seulement localisée mais diffuse du système nerveux central. Enfin la recherche fondamentale semble montrer que, à côté des formes cliniques connues depuis longtemps, il existe des formes « anatomopathologiques » particulières déterminées par l'examen microscopique des lésions. Les corrélations entre les formes « cliniques » et « anatomopathologiques » devront être précisées ainsi que leur incidence sur nos traitements.

Antioxydants et sclérose en plaques

Les antioxydants sont à la mode. Ils sont proposés pour lutter contre le vieillissement (en particulier la maladie d'Alzheimer) et sont à la base de nombreux régimes alimentaires pour diminuer l'athérosclérose. En fait presque tous les processus pathologiques (infections, tumeurs, maladies vasculaires, traumatismes, affections dégénératives et immunitaires) sont accompagnés de destructions tissulaires et de libération de molécules d'oxygène réduites c.-à-d. ayant acquis un ou plusieurs électrons supplémentaires. Ces radicaux libres (par exemple superoxide ou hydroxyl) réagissent avec différentes protéines et acides aminés, pour les « oxyder ». Cette oxydation est très toxique et conduit le plus souvent à la mort des cellules dans lesquelles ce phénomène se produit.

On sait depuis quelques années que dans la SEP la réaction immunitaire entraîne un processus inflammatoire lequel à son tour libère des radicaux libres. Jusqu'à présent on s'était intéressé surtout à réduire l'inflammation, notamment par l'administration de cortisone. Des études récentes ont montré que, si l'atteinte de la gaine des nerfs (myéline) est la conséquence des réactions inflammatoires, la destruction de fibres nerveuses (axones) et des cellules nerveuses (neurones) résulte surtout de la toxicité

oxydative, laquelle n'est guère influencée par les traitements anti-inflammatoires.

Des études chez l'animal ont montré que la molécule oxydative la plus toxique est le peroxy-nitrite. En fait ce n'est pas un radical libre, mais une molécule oxydative résultant de l'interaction de deux radicaux libres : l'oxyde nitrique et le superoxyde.

Il existe de nombreux antioxydants, notamment dans certains fruits (acide ascorbique). Par ailleurs notre organisme dispose d'antioxydants naturels, dont le plus efficace, notamment vis à vis du peroxy-nitrite, est l'acide urique. Or il s'est avéré récemment que les malades SEP ont un taux d'acide urique moins élevé qu'une personne saine, particulièrement les femmes qui, on le sait, sont davantage prédisposées à la SEP. D'autre part, les personnes qui souffrent de « goutte » ont un taux d'acide urique très élevé et font des dépôts de cristaux d'acide urique dans les articulations. Or, une étude épidémiologique a montré que la SEP est exceptionnelle chez eux. L'acide urique semblerait donc protéger contre la SEP. Cette protection serait liée à son activité antioxydante et pourrait être exploitée à des fins thérapeutiques.

L'administration d'acide urique par voie orale ne provoque pas d'augmentation de sa concentration dans le sang (uricémie) parce qu'il est détruit dans l'intestin. Par contre, une substance naturelle, l'inosine se dégrade normalement en acide urique. Cette molécule est bien connue des athlètes, car elle intervient dans la physiologie musculaire. Certains en prennent pour développer leurs muscles et ce produit naturel (qui entre parenthèses n'apporte aucun bénéfice sur le plan de la force physique) est parfaitement toléré.

Nous savons donc que la destruction du tissu nerveux dans la SEP résulte de deux réactions associées et successives, l'une inflammatoire, l'autre oxydative. Nous disposons déjà de médicaments ayant une action anti-inflammatoire, notamment les interférons beta. Il serait donc logique de leur

associer un médicament antioxydant, en l'occurrence l'inosine en tant que source d'acide urique.

Des études cliniques préliminaires ont déjà montré qu'il était possible d'augmenter le taux d'acide urique après administration d'inosine chez des malades atteints de SEP et que malgré cette élévation contrôlée de l'uricémie, il n'existe pas de troubles cliniques semblables à ceux observés chez les patients atteints de goutte.

Une notion importante est que la toxicité oxydative est surtout marquée au début de la maladie, lorsque les troubles inflammatoires sont les plus marqués. Au stade chronique, ils ne s'observent pratiquement pas. Ce sont donc « les jeunes patients » au stade de poussées et rémissions, qui sont susceptibles de bénéficier de cette association thérapeutique qui vise, non pas à contrôler différentes étapes d'une même mécanisme pathologique, mais deux mécanismes différents. Des études cliniques dans ce sens sont en cours aux Etats-Unis et d'autres commenceront prochainement en Europe.

Etant donné que la toxicité oxydative est surtout responsable de la destruction des axones, elle-même cause de la progression du handicap dès le début de la maladie, on peut espérer retarder le passage de la phase des poussées et rémissions à la phase progressive.

Associations thérapeutiques en SEP

Les associations thérapeutiques sont fréquemment utilisées : par exemple la trithérapie dans le SIDA ou la polychimiothérapie dans le cancer.

Une association thérapeutique peut se faire en administrant deux ou plusieurs médicaments simultanément ou successivement. Lors d'une administration simultanée, on recherche une synergie des effets (une médication potentialisant l'autre) ainsi qu'une meilleure tolérance due au fait que l'on administre une dose moindre de chaque médicament. Une administration

successive vise à prolonger le résultat thérapeutique d'un premier traitement qui ne peut être continué parce que devenu trop toxique.

La rationalité d'une association thérapeutique dans la SEP se justifie par la complexité des mécanismes pathologiques qui interviennent au cours de la maladie. Au stade aigu, au moins deux mécanismes distincts jouent : d'une part, les réactions inflammatoires d'origine immunitaire et d'autre part la toxicité oxydative, à laquelle on s'intéresse récemment et qui semble plus spécifiquement responsable de la destruction des neurones et des axones.

Au stade chronique, on observe une diffusion des processus immunitaires, ceux-ci devenant moins spécifiques. On note également l'apparition de certaines molécules de surface sur des cellules qui en sont normalement dépourvues, permettant ainsi des interactions cellulaires pathologiques. Cette diffusion des mécanismes immunitaires fait que ceux-ci s'auto-entretiennent et ce «cercle vicieux » est responsable de la phase chronique de la maladie.

Les associations thérapeutiques actuelles combinent des médicaments intervenant à différentes étapes des mécanismes immunitaires responsables des poussées et appelés «cascade immunitaire ».

Rappelons brièvement ces différentes étapes : tout d'abord l'existence de lymphocytes T spécifiques d'une protéine constituante de la myéline qui circulent dans le sang périphérique ; ensuite leur passage dans le cerveau au travers des capillaires et la reconnaissance des antigènes contre lesquels ces lymphocytes sont dirigées, enfin le recrutement d'autres cellules inflammatoires, en majeure partie en provenance du sang circulant.

Depuis une dizaine d'années, on a pu développer des molécules capables d'interférer avec ces mécanismes constituant la cascade immunitaire.

Plusieurs associations thérapeutiques sont actuellement à l'étude, en particulier pour améliorer l'efficacité des immunomodulateurs actuellement disponibles. Une première association concerne les immunomodulateurs de type interférons (IFN β) et l'acétate de glatiramer (copaxone), qui ont des mécanismes d'action différents. On ne connaît pas le point d'action précis de l'IFN β , mais son activité anti-inflammatoire est évidente à l'IRM. Les

lésions « actives », c'est-à-dire laissant passer le produit de contraste, disparaissent dans 75 à 90 % des cas. De plus, l'IFN β diminue l'activité de plusieurs mécanismes participant à la cascade immunitaire : molécules d'adhésion, métalloprotéinases et molécules de recrutement. Le glatiramer a par contre une faible action anti-inflammatoire, 30 % seulement des lésions actives à l'IRM disparaissant. Ses mécanismes d'action sont mieux connus. Tout d'abord, il entre en compétition avec l'antigène, bloquant ainsi sa reconnaissance par les lymphocytes T spécifiques. Ensuite il provoque l'apparition de cellules spécifiques dirigées contre le glatiramer. Ce sont des cellules « suppressives » qui diminuent les réactions immunitaires. Il est donc logique d'associer les deux immunomodulateurs actuellement disponibles. Cette association a été expérimentée dans le modèle animal de la SEP (l'encéphalite allergique expérimentale), sans résultats positifs. Dans une étude clinique préliminaire, elle s'est avérée bien tolérée mais il est trop tôt pour apprécier le bénéfice éventuel.

D'autres études étudient l'association de l'IFN β et de certains inhibiteurs du TNF α , important médiateur pro-inflammatoire. Il est intéressant de constater que certains d'entre eux sont des antidépresseurs et que l'on a récemment observé un lien entre un état dépressif et le système immunitaire, en particulier dans la SEP. Les patients dépressifs présentent une sécrétion accrue d'IFN γ , autre molécule pro-inflammatoire. Certains antidépresseurs (et même la psychothérapie !) entraînent une diminution du nombre des lésions cérébrales à l'IRM.

L'IFN β est également associé à un inhibiteur des molécules d'adhésion : acide rétinoïque et anticorps anti-VLA4.

On tente également de potentialiser l'action des IFNs β en les combinant avec des doses modérées d'immunosuppresseurs administrées par voie orale comme l'azathioprine, le méthotrexate et le cyclophosphamide. On a même proposé une trithérapie associant l'IFN β , l'azathioprine et la prednisone.

Chez les patients qui ne répondent plus à l'interféron, on l'associe à des doses importantes d'immunosuppresseurs administrés par voie intraveineuse : cyclophosphamide, mitoxantrone ou méthotrexate. Trois études sont en cours. Les premiers résultats montrent que l'adjonction de mitoxantrone ou de cyclophosphamide permettent en effet de maîtriser la progression de la maladie.

On sait que chez les patients présentant une forme rapidement évolutive, soit au stade des poussées, soit au stade progressif, on fait appel d'emblée aux immunosuppresseurs, surtout le mitoxantrone. On ne peut malheureusement pas continuer le traitement au-delà de deux ou trois ans pour des raisons de cardiotoxicité et on espère maintenir le bénéfice en administrant par la suite de l'IFN β ou du glatiramer. Des études similaires sont en cours après traitement par cyclophosphamide.

En conclusion, si les associations thérapeutiques n'ont guère été utilisées dans le cadre de la SEP jusqu'à présent, on constate heureusement un vif intérêt dans ce domaine depuis deux ou trois ans. On peut espérer qu'elles augmenteront l'efficacité des traitements employés dans les formes à poussées et rémissions et qu'elles permettront de prolonger le bénéfice des immunosuppresseurs utilisés dans les formes rapidement progressives.

La chute des feuilles en automne (Apoptose)

La chute des feuilles en automne (apoptosis en grec) a donné son nom à un terme scientifique « apoptose » désignant le phénomène de la mort cellulaire programmée. Ce mécanisme permet à l'organisme de se débarrasser des cellules qui ne lui sont plus nécessaires. En fait il s'agit d'une arme à double tranchant, car ce phénomène peut ainsi se débarrasser de cellules immunitaires qui attaquent le myéline, mais il peut aussi détruire les cellules qui fabriquent la myéline, les oligodendrocytes.

On commence seulement à comprendre les divers mécanismes aboutissant à l'apoptose. Un signal dans la cellule est envoyé à un gène pour lui donner l'ordre de la détruire. C'est une forme de suicide cellulaire.

Dans la SEP, on trouve un grand nombre d'oligodendrocytes victimes de l'apoptose. Le signal semble être transmis à partir d'un récepteur cellulaire appelé « Fas » reconnaissant une cytokine le TNF (facteur de nécrose tumorale). Les messagers vers le gène sont des enzymes appelés « caspases ».

L'intérêt de connaître ces mécanismes est de pouvoir les bloquer et éviter l'apoptose des oligodendrocytes.

Les oligodendrocytes « immatures », qui tentent de remplacer les cellules détruites, résistent à l'apoptose. Une voie de recherche est de trouver des substances stimulant leur multiplication et leur transformation en cellules matures.

On sait également que certaines protéines peuvent protéger les oligodendrocytes de l'apoptose. Certaines d'entre elles ont été identifiées et fabriquées par bioengineering, notamment les « neurorégulines ». Dans l'encéphalite allergique expérimentale, les neurorégulines réduisent la gravité de la maladie et favorisent la réparation de la myéline détruite.

L'aspect utile de l'apoptose est qu'elle élimine les lymphocytes T qui détruisent la myéline. Il semble que cette façon de mettre fin à la réaction immunitaire ne fonctionne pas correctement chez les malades SEP. On a en effet observé que les lymphocytes T chez des patients SEP sont plus résistants à l'apoptose que ceux des personnes normales.

Enfin, des études montrent que, à l'inverse des patients en phase aiguë, les patients en phase chronique ont des cellules T qui résistent à l'apoptose. Ceci pourrait expliquer pourquoi la cortisone, qui agit en partie par apoptose, est plus efficace sur les poussées que sur la progression.