

BULLETIN

NUMERO 13 - JUIN 2003

N° 1266



LE MOT DU PRESIDENT

En ce mois de juin 2003, une étude clinique financée par la Fondation Charcot débute dans treize services de neurologie en Belgique et au Luxembourg.

Le principe de l'étude est d'intervenir simultanément sur deux des principaux mécanismes responsables des lésions caractéristiques de la sclérose en plaques (SEP). C'est donc une "association thérapeutique".

Rappelons que la SEP à son début se traduit par des poussées. Celles-ci sont les manifestations cliniques des lésions inflammatoires soudaines et transitoires, causées par une réaction immunitaire. Comme toutes les réactions inflammatoires, elles sont constituées par une accumulation de cellules (lymphocytes) autour des petits vaisseaux sanguins. Ceux-ci deviennent plus perméables, ce qui permet de localiser la lésion (plaque) sur des clichés en Imagerie par Résonance Magnétique (IRM) après injection d'un produit de contraste. Les lymphocytes recrutent ensuite d'autres cellules (macrophages) qui détruisent la gaine des nerfs (myéline).

La réaction inflammatoire entraîne également la production de molécules toxiques particulières appelées "radicaux libres". Dans une molécule normale, les électrons périphériques sont organisés par couples. Les réactions inflammatoires peuvent arracher un des électrons du couple donnant ainsi naissance à une molécule dont un des électrons devient célibataire (radical libre). Pour reformer un couple, l'électron célibataire vole un électron à une autre molécule laquelle fait la même chose, d'où une réaction en chaîne. Les radicaux libres sont très réactifs et agressifs notamment vis à vis des protéines, des graisses et des acides aminés. La plupart contiennent de l'oxygène, de là le nom de *toxicité oxydante*. Celle-ci est impliquée dans de nombreuses pathologies neurologiques (Parkinson, sclérose latérale amyotrophique, Alzheimer, throm-

booses, traumatismes, etc). Dans la SEP, elle s'attaque plus particulièrement aux fibres nerveuses (axones) et aux cellules nerveuses (neurones). Or, nous savons depuis quelques années que le handicap résulte davantage de la disparition des axones que de la destruction de la myéline. De plus, cette destruction des axones par la toxicité oxydante commence dès les premières poussées et continue même lorsque celles-ci ont disparu.

L'essai clinique qui vient de commencer est une étude multicentrique, randomisée, en double aveugle chez 230 patients. Elle est basée sur l'association d'un médicament et d'une substance naturelle, l'un étant un anti-inflammatoire (interférons-bêta) et l'autre un anti-oxydant (inosine).

Les observations récentes montrent en effet que les interférons-bêta à eux seuls, n'ont que peu d'influence sur le handicap. L'IRM confirme par ailleurs qu'ils ne préviennent que très partiellement la disparition des axones.

Notre organisme dispose de plusieurs anti-oxydants naturels (notamment des vitamines : A, C, E, PP, etc) pour nous défendre contre les agressions de la toxicité oxydante. Le plus efficace chez l'homme est l'acide urique.

Le rôle de l'acide urique dans la SEP a été mis en évidence par plusieurs observations : la SEP est exceptionnelle chez les personnes présentant de façon chronique un taux élevé d'acide urique dans le sang (goutte); ce taux est plus bas chez des patients SEP que dans une population normale particulièrement au cours des poussées; un traitement par cortisone lorsqu'il est efficace est associé à une augmentation du taux d'acide urique.

Pris par la bouche, l'acide urique est détruit dans l'intestin et son taux n'augmente pas. Il faut donc recourir à un subterfuge et administrer une substance qui se transforme naturellement en acide urique : *l'inosine*.

L'inosine est une substance naturelle impliquée notamment dans la production de l'énergie musculaire et à ce titre est parfois utilisée

BULLETIN

par des athlètes. En dehors d'une augmentation du taux d'acide urique, l'inosine ne modifie pas les autres paramètres biologiques et on ne lui connaît aucune toxicité ni interaction médicamenteuse.

Etant une substance naturelle et ne pouvant faire l'objet d'un brevet, l'inosine n'intéresse aucune firme pharmaceutique alors que des données cliniques et expérimentales donnent de bonnes raisons de penser que ce traitement peut retarder l'apparition du handicap. Seule une institution privée pouvait donc financer cette étude qui réunit les deux directions thérapeutiques d'avenir en SEP : *les associations médicamenteuses et la neuroprotection*.

Si la Fondation Charcot peut assumer un effort financier aussi important (environ 350 000 € par an pendant 3 ans), c'est grâce au principe même d'une Fondation. Le patrimoine constitué permet non seulement d'assurer annuelle-

ment 125 000 € de subsides destinés à la recherche fondamentale, mais aussi de financer des études cliniques laissées pour compte par les firmes pharmaceutiques parce que concernant des produits ne présentant aucun intérêt commercial malgré leur intérêt thérapeutique potentiel.

Si la Fondation Charcot peut réaliser ses objectifs, c'est grâce à la générosité de tous ses donateurs et à leur intérêt permanent pour la recherche. Nous tenons à les en remercier très sincèrement.



Dr. Richard E. Gonsette
Président

Comment soutenir activement la recherche en Sclérose en Plaques en Belgique ?

- Vous pouvez **faire un don** à la Fondation Charcot en le versant sur le compte :
000-1600016-01
- Vous pouvez également **faire un legs** en faveur de la Fondation Charcot. Parlez-en à votre notaire, il vous conseillera.
- Vous pouvez **acheter le jeu de cartes** Fondation Charcot. Ce jeu est disponible sur commande au secrétariat et depuis peu, en vente dans certaines pharmacies.
- Si vous organisez une fête, une cérémonie... vous pouvez demander à vos invités de **manifester leur sympathie** en faisant un don à la Fondation Charcot. La liste des donateurs vous sera adressée.

Immunisation fiscale (Art.104-CIR 1992) – NN 409729483

Tout versement de 30 € et plus vous donne droit à une immunisation fiscale.

Fondation Charcot asbl

Secrétariat - Siège social

48 avenue Huart Hamoir • 1030 Bruxelles

Tel 02/426.49.30 • Fax 02/426.00.70 • info@fondation-charcot.org • <http://www.fondation-charcot.org>

Formes progressives d'emblée

Les patients qui présentent une forme progressive d'emblée, c'est-à-dire qui n'ont jamais eu de poussées et de rémissions auparavant, ont l'impression que la recherche les néglige un peu. Il est vrai que les traitements actuellement disponibles ne sont remboursés que pour les formes présentant des poussées ou secondaires progressives.

Plusieurs essais cliniques sont cependant en cours avec divers médicaments. Le plus prometteur semble le *mitoxantrone* qui permet de stopper la progression du handicap même dans ces formes rebelles à toute thérapeutique. Environ 50 % des patients répondent et le problème est de savoir quels sont ceux qui sont susceptibles de bénéficier de ce traitement. Une première indication semble être que les patients moins handicapés réagissent plus favorablement. Il n'en demeure pas moins que le traitement doit être interrompu après 3 ans pour cause de cardiotoxicité. On peut cependant espérer que d'autres médicaments pourront prendre le relai pour maintenir ce résultat. Des études sont également en cours avec le *betaferon* et le *cyclophosphamide*, mais les résultats paraissent moins prometteurs. Par contre ils pourraient éventuellement être utilisés pour prolonger l'efficacité du mitoxantrone.

Thérapeutiques hormonales

On sait que la SEP est plus fréquente chez la femme. On sait également que la grossesse a un effet protecteur pendant la gestation, mais qu'après un accouchement, les poussées peuvent être plus fréquentes. Les hormones sexuelles semblent donc exercer une influence sur l'évolution de la maladie. De nombreuses études sont en cours tant chez l'animal que sur le plan clinique pour mieux comprendre cet aspect jusqu'à présent peu étudié de la SEP. Dans le modèle animal de la SEP (encéphalite allergique expérimentale - EAE) l'administration d'une hormone femelle (oestradiol) diminue l'activité clinique de la maladie ainsi que les mécanismes biochimiques inflammatoires. Une étude clinique du taux des hormones sexuelles chez des patients SEP montrent que, tant chez l'homme que chez la femme, les taux d'oestradiol et de progestérone sont anormalement bas, tout particulièrement chez les patients présentant des poussées fréquentes et une forme évolutive. Un essai clinique avec administration d'oestradiol chez des patientes SEP entraîne une diminution des anomalies biologiques de type inflammatoire et une diminution de l'activité cli-

nique dans les formes à poussées et rémissions. Etant donné l'existence de ces mêmes anomalies hormonales chez l'homme, un traitement par oestradiol pourrait également être envisagé chez des patients SEP.

Médicaments utilisés dans les maladies cardiovasculaires

Depuis un an, la découverte de l'effet protecteur des *statines* dans l'EAE, a fait couler beaucoup d'encre. Ces médicaments sont utilisés depuis longtemps chez l'homme pour réduire des taux élevés de cholestérol et prévenir les maladies cardiovasculaires. Ils n'ont que très peu d'effets secondaires. Leur mécanisme d'action dans la SEP serait de réduire le passage des lymphocytes dans le cerveau. Une étude clinique préliminaire avec le Zocor (Simvastatin) a montré une nette diminution du volume et du nombre des lésions cérébrales actives, c'est-à-dire prenant le produit de contraste en IRM. Vingt-huit patients ont reçu 80 mg de Zocor par jour pendant 6 mois. Outre son excellente tolérance, un avantage important est son faible prix : le coût annuel d'un traitement par statines serait d'environ 1 000 € contre 10 000 € pour les interférons-bêta. Les défenseurs de ce nouveau traitement espèrent obtenir un bénéfice clinique au moins équivalent à celui obtenu avec les interférons-bêta pour un coût nettement moindre et un meilleur confort pour les malades puisque les statines se prennent par la bouche.

D'autres médicaments également utilisés dans les affections cardiovasculaires, particulièrement pour le traitement de l'hypertension artérielle, sont également à l'étude. Il s'agit de substances qui bloquent les *canaux calcium* impliqués dans la dilatation ou la contraction des vaisseaux sanguins. Dans l'EAE, ils diminuent la gravité des signes cliniques et préviennent les rechutes. On pense que les canaux calcium sont impliqués dans le développement des lésions de la substance blanche, mais ceci n'est actuellement qu'une hypothèse. A noter que ce traitement semble protéger les fibres nerveuses contre les substances toxiques libérées à l'occasion des réactions inflammatoires, sans réellement agir sur ces dernières. En effet, la phénitoïne, qui bloque les canaux calcium, prévient les lésions et surtout la section de ces fibres (axones). Il s'agirait donc d'un traitement "neuroprotecteur".

Interférons et Glatiramer acetate (Copaxone)

Peu de nouvelles informations dans ce domaine. L'étude clinique utilisant des doses élevées de Betaferon (375 µgr au lieu de 250 µgr) est en cours et montre que cette dose est bien tolérée. Reste à voir si l'efficacité s'en trouvera augmentée.

Jusqu'à présent, aucune étude n'avait été faite prescrivant le Betaferon dès les premiers symptômes de la maladie. Seuls l'Avonex et le Rebif ont fait l'objet d'essais cliniques contrôlés et se sont avérés efficaces pour retarder la deuxième poussée. Un essai avec le Betaferon dans cette indication vient donc de débuter.

L'apparition de lésions cérébrales actives à l'IRM dès que l'on arrête ou que l'on espace le traitement par interférons montre bien la nécessité de poursuivre ce traitement même si le patient ne semble plus présenter de signes cliniques d'évolution.

En ce qui concerne le Copaxone, une étude rétrospective portant sur 3 400 patients (dont 70% de femmes) montre que ce médicament n'augmente pas le risque de problèmes chez les femmes enceintes (avortements, malformations). Malgré la demande systématique d'une contraception pendant le traitement, 40 grossesses ont été signalées sans complications particulières. Les mêmes constatations ont été faites sur 345 grossesses suivies dans le cadre d'une phase de pharmaco-vigilance par la firme pharmaceutique après la mise sur le marché du Copaxone.

Dans une autre étude rétrospective portant sur 540 patients, la latence entre le début du traitement et l'apparition d'un handicap progressif et irréversible serait doublée. Après 521 jours,

aucun patient traité n'avait aggravé son handicap, tandis que 25% du groupe placebo était entré dans la phase progressive. Il faut remarquer cependant que cette évaluation a été faite sur une période relativement courte (18 mois).

Informations diverses

- Plusieurs essais thérapeutiques préliminaires avec de *nouveaux médicaments* ont permis de constater une tolérance suffisante pour envisager des études plus importantes. Il en est ainsi de la Minocycline (un antibiotique de la famille des Tétracyclines), du Mycophenolate Mofétil (une formulation moderne de l'Azathioprine), ainsi que de divers anticorps monoclonaux (anti CD40-L, Campath-I dans les formes jeunes, anti-IL2r, etc).

- La question si souvent posée par les patients concernant l'utilité réelle de certaines médecines parallèles a fait l'objet d'une étude clinique contrôlée concernant les effets de l'*acupuncture* sur les troubles vésicaux.

Quarante et un patients présentant une rétention vésicale ont été divisés en deux groupes, l'un recevant deux séances d'acupuncture deux fois par semaine pendant 4 mois, l'autre étant traité par des médicaments de la médecine chinoise traditionnelle.

Cette étude a montré un important effet placebo et une certaine efficacité de l'acupuncture concernant les mictions impérieuses et l'incontinence. Ces résultats ne sont cependant pas supérieurs à ceux obtenus par la médecine occidentale et le rapport coût/efficacité est faible étant donné que chaque traitement par acupuncture représente un total de 1 600 € environ.

Les pharmaciens aussi soutiennent la recherche en SEP

Dans le cadre de notre opération

"Jouez contre la Sclérose en Plaques",

de nombreux pharmaciens ont déjà accepté de mettre en vente nos jeux de cartes sur leur comptoir.

Nous remercions chaleureusement toutes celles et ceux qui nous apportent leur aide à cette occasion.

Chaque euro récolté est utile

et sera consacré à la recherche en SEP.

