

# BULLETIN

NUMERO 14 - OCTOBRE 2003

N° 1271



## LE MOT DU PRESIDENT

La réunion annuelle de l'European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis (ECTRIMS)

s'est tenue à Milan du 17 au 20 septembre et a rassemblé plus de 3 000 participants. C'est dire l'intérêt toujours croissant que suscite la Sclérose en Plaques (SEP).

En dehors des traitements, les communications ont concerné la mise au point de banques de données centralisant les informations médicales des patients d'une part, et les progrès espérés dans le domaine diagnostique et thérapeutique suite au décryptage actuellement complet du génome humain d'autre part.

Plusieurs **banques de données** ont déjà été constituées à l'échelle nationale ou internationale. La "French MS Database" comporte déjà 17 000 dossiers en provenance de 34 centres neurologiques. La Fédération Internationale de Sclérose en Plaques a créé le centre Sylvia Lawry, du nom de l'ancienne secrétaire générale de cette fédération. Une des activités principales est une banque de données internationale qui a enregistré plus de 14 000 dossiers jusqu'à présent. Ils proviennent en majeure partie des études cliniques réalisées par les firmes pharmaceutiques avec les interférons et le copaxone. Enfin une troisième banque (la MS base) est financée par la "Seron Symposia International Foundation". Pour ces trois banques de données, les informations sont évidemment transmises en respectant une stricte confidentialité. Que peut-on attendre ? Avant tout, une meilleure connaissance de la maladie sur le plan de sa fréquence, de ses formes cliniques, de son évolution, de son pronostic, grâce aux données génétiques, cliniques, radiologiques et immunologiques accumulées. Un aspect particulièrement intéressant est d'avoir une idée plus précise de l'évolution naturelle (sans traitement) de la maladie à partir de groupes placebo inclus dans les études cliniques. En effet, à part les études cliniques concernant les formes primaires progressives pour lesquelles nous n'avons toujours aucun traitement reconnu, les comités d'éthique sont extrêmement réticents pour autoriser l'inclusion de groupes placebo, étant donné que les interférons sont actuellement le traitement reconnu, aussi bien pour les formes

secondaires progressives qu'à poussées et remissions dans la plupart des pays.

Dans le **domaine génétique**, des techniques de plus en plus sophistiquées ont permis de localiser sur le génome humain 30 à 40 sites responsables du fonctionnement du système immunitaire. Il devient donc possible de focaliser les recherches avec plus de précision.

D'autre part, on peut actuellement mettre en évidence rapidement des parties de gènes responsables de la fabrication de protéines, de métabolites et d'autres substances biologiques. Le problème est que cette technique identifie ainsi un nombre impressionnant de "sites" et que le traitement des données devient une tâche presque insurmontable !

Aujourd'hui, la philosophie de la recherche fondamentale a considérablement changé. Habituellement un chercheur pose une hypothèse et la vérifie. Il suppose que telle protéine intervient dans tel mécanisme et il cherche à déterminer la partie d'un gène responsable de sa fabrication.. Il sait ce qu'il cherche. Dans les analyses génomiques au contraire, le chercheur met en évidence des "structures" du gène, mais ne sait pas à quoi elles correspondent. On a déjà pu ainsi observer des différences de structures génomiques entre les patients SEP et les sujets normaux, mais il reste à trouver de quel mécanisme biologique elles sont responsables. La philosophie de ce genre de recherche est donc très différente puisque le chercheur "va à la pêche" et essaie ensuite d'identifier le poisson ! En anglais ce type de recherche a reçu le nom de "fishing expedition".

Que ce soit les banques de données ou les analyses génomiques, on peut espérer que ces nouvelles méthodes permettront d'améliorer nos possibilités diagnostiques, pronostiques et thérapeutiques.

Dr. Richard E. Gonsette  
Président

## Copaxone

Des études intéressantes en imagerie par résonance magnétique (IRM) montrent que le Copaxone non seulement protège les fibres nerveuses (axones), mais restaure celles qui sont lésées. Il aurait donc à la fois un effet neuroprotecteur et neurotrophique, ce qui n'a pas été mis en évidence de façon aussi claire pour les IFN $\beta$ . Malgré cela, dans la pratique courante et selon plusieurs présentations, il ne semble pas y avoir de différences majeures dans l'efficacité du Copaxone par rapport aux IFN $\beta$ , tant sur les poussées que sur la progression. A noter qu'une étude incluant 3 000 patients traités soit par Copaxone, soit par Betaferon est en cours. Il faut remarquer à cette occasion que les firmes incluent un nombre de patients de plus en plus élevé. Rappelons que l'essai avec le Copaxone par voie orale incluait 1 300 patients et celui dans les formes primaires progressives 900. Ceci ne paraît pas toujours raisonnable surtout lorsque les informations scientifiques disponibles font craindre un résultat négatif, ce qui était le cas pour ces deux dernières études.

## Autres perspectives thérapeutiques

### Trafic des lymphocytes

Les molécules facilitant le passage des lymphocytes (cellules agressant la gaine des nerfs) à travers les capillaires cérébraux semblent un terrain de recherche intéressant. L'une d'entre elles, commercialisée sous le nom d'Antegren, a déjà montré une efficacité remarquable pour réduire le nombre de poussées et les lésions cérébrales actives à l'IRM. Une importante étude incluant 941 patients avec une forme à poussées et rémissions est en cours. Le traitement consiste en une injection intraveineuse chaque mois pendant deux ans et demi. Certains malades sont sous traitement depuis plus d'un an et la tolérance paraît acceptable.

D'autres molécules exerçant les mêmes fonctions (comme le MMP-9, une matrix metalloprotéinase ou l'ostéopontin) pourraient également faire l'objet de recherches cliniques.

### Cannabis

Le cannabis semble faire un retour en force. Alors que les résultats des études précédentes ne permettaient pas de se faire une idée claire de son intérêt réel dans la SEP, plusieurs résultats obtenus avec des dérivés synthétiques du cannabis ont été présentés. La plupart d'entre eux montrent un effet favorable sur les spasmes, les douleurs, la fatigue, l'humeur et les fonctions cognitives. Il est probable que d'ici peu les dérivés ne provoquant pas d'effets secondaires indésirables seront disponibles.

### Thérapeutique hormonale

On sait que les poussées sont moins fréquentes pendant les deux derniers trimestres de la grossesse, mais qu'il existe parfois une recrudescence après l'ac-

couchement. Ces phénomènes sont associés à des changements hormonaux et immunitaires. Il devient de plus en plus évident qu'il existe des interactions entre les deux. D'autre part, les hormones féminines ont montré un effet protecteur dans l'encéphalite allergique expérimentale, le modèle animal de la SEP. Il a été démontré que l'administration par voie orale d'Oestriol à raison de 8 mg/jour produit les mêmes effets hormonaux que ceux existant pendant le sixième mois de la grossesse. Une étude clinique utilisant ce schéma thérapeutique est prévue prochainement. Dans le même domaine, une étude confirme que la grossesse n'exerce pas d'influence défavorable à long terme sur les poussées et la progression en précisant que ceci concernait aussi bien les femmes ayant commencé leur SEP très jeunes que celles qui l'ont développée plus tardivement.

Enfin l'administration pendant quelques mois de méthylprednisolone par voie veineuse après l'accouchement permettrait de prévenir une recrudescence des poussées.

## CAMPATH-1H

Une des contributions les plus importantes de cette réunion est sans doute la publication des résultats de l'étude clinique avec le Campath-1H dans les formes à poussées et rémissions.

Le Campath-1H est un immunosuppresseur spécifique. Il détruit de façon sélective la quasi totalité des lymphocytes. Des études dans les formes progressives, ont montré qu'il faisait disparaître les poussées et les lésions actives à l'IRM, mais qu'il n'avait guère d'effet sur la progression. Nous retrouvons le problème fondamental du traitement de la SEP, à savoir qu'il est plus facile de freiner les poussées qui inaugurent la maladie que le handicap qui caractérise la phase progressive.

Depuis longtemps, les chercheurs pensent que si on pouvait intervenir de façon énergique sur la maladie à son tout début, on pourrait sans doute retarder sensiblement le handicap. Seuls les immunosuppresseurs sont capables de "bloquer" la maladie, mais malheureusement ils présentent tous des effets secondaires importants. C'est pourquoi on hésite à les utiliser chez des malades jeunes. Le Campath-1H, quoique assez bien toléré, provoque une affection thyroïdienne auto-immune chez près de 30% des malades traités.

Des chercheurs anglais ont pris l'initiative de traiter des patients avec le Campath-1H dès l'apparition des premières poussées et les ont suivis pendant trois ans. Les résultats sont spectaculaires. Non seulement les malades n'ont plus présenté de poussées, mais après trois ans ils ne s'étaient pas aggravés, la plupart étant même améliorés. Ces résultats confirment donc l'importance d'agir rapidement et énergiquement sur la maladie et de développer des immunosuppresseurs peu toxiques, pouvant être utilisés chez des patients peu handicapés.

## Interférons Bêta

Dix ans après la première publication démontrant l'efficacité de l'interféron pour réduire la fréquence des poussées, plusieurs travaux font le bilan des résultats cliniques à long terme. D'autre part de nouvelles recherches sont en cours pour améliorer leur efficacité et mieux comprendre leurs activités biologiques respectives.

Il existe **deux voies de recherches pour améliorer leur efficacité clinique** : augmenter les doses ou leur disponibilité sur le plan biologique. La question de savoir si, en augmentant les doses, on augmente l'efficacité clinique n'est toujours pas résolue de façon définitive. Une étude a montré qu'en doublant la dose d'Avonex (60 µg au lieu de 30 µg par semaine) on n'obtenait pas de meilleurs résultats. En ce qui concerne le Betaferon (Betaseron aux Etats-Unis), plusieurs études sont en cours, utilisant une double dose (500 µg au lieu de 250 µg). Certaines observations ont montré en effet que des patients traités avec une dose de 250 µg de Betaferon, et qui malgré cela continuaient à présenter des poussées, n'en faisaient plus si on l'on passait à 500 µg. Une étude préliminaire augmentant progressivement la dose sur deux mois chez 30 patients, suivis ensuite pendant trois mois, a montré une bonne tolérance. Un essai clinique phase III chez 200 patients présentant une forme à poussées et remissions est en cours, pour comparer les effets cliniques de ces deux doses (OPTIMS Study).

L'association d'un interféron avec la molécule qui lui permet de réagir avec les cellules immunitaires, appelée " récepteur " permet d'augmenter sa concentration dans le sang en retardant son élimination. En laboratoire, il en résulte une augmentation de l'activité biologique de près de 80 %. Des essais cliniques préliminaires semblent indiquer une bonne tolérance et il est vraisemblable que d'autres seront mis en route pour confirmer l'efficacité de cette nouvelle technique.

Plusieurs questions continuent à faire couler beaucoup d'encre.

En premier lieu, celle de savoir si un interféron bêta est plus efficace que les autres. Dans la pratique courante, plusieurs présentations l'ont d'ailleurs confirmé, nous n'observons pas de différence perceptible sur le plan clinique en ce qui concerne l'impact des trois interférons actuellement disponibles sur les poussées ou la progression de la maladie.

Par contre, deux études récentes soulèvent de vives controverses. La première affirme que 250 µg de Betaferon tous les deux jours sont plus efficaces que 30 µg d'Avonex une fois par semaine, notamment sur la progression. Ce résultat est d'autant plus inattendu, que la première étude clinique avec le Betaferon n'avait montré qu'un effet marginal sur la progression. La deuxième étude considère que trois injections de Rebif 44 µg par semaine sont plus efficaces qu'une injection hebdomadaire de 30 µg d'Avonex.

Il est difficile de se faire une opinion impartiale sur ces résultats qui font l'objet de vives critiques entre les compagnies pharmaceutiques.

Il est également difficile pour quelqu'un qui n'est pas biologiste (et encore), de se faire une opinion sur leurs activités biologiques respectives. Une étude comparant les activités biologiques des différents interférons avec un même test montre qu'elles ne correspondent pas aux indications mentionnées dans les notices des firmes. L'activité biologique réelle de l'Avonex est plus élevée de 7,7 % et celle du Betaferon de 65 %. Par contre celle du Rebif est plus faible de 37,5 %. Ces divergences ne semblent cependant pas pouvoir expliquer d'éventuelles différences d'activité clinique. A noter qu'une importante étude incluant 2 000 patients pendant deux ans, dont un groupe reçoit de l'Avonex et l'autre du Betaferon, permettra peut-être de mieux apprécier leurs efficacités respectives.

### **Etude clinique "ASIIMS" :**

#### **"association of inosine and interferon beta in multiple sclerosis"**

##### **Pourquoi soutenir une recherche clinique ?**

L'organisation d'une étude clinique dans la SEP est une entreprise à risque, complexe, minutieuse et onéreuse. Le coût d'une étude clinique en phase III est toujours élevé. Le suivi sur le plan médical et biologique (IRM exclue), la fourniture du médicament et du placebo, la mise en place d'une équipe administrative pour contrôler la bonne marche de l'étude, l'évaluation statistique des résultats, etc...représentent un budget de 3 000 € par malade et par an. La durée d'un essai clinique est au minimum de trois ans.

Rappelons que les délais entre la première étude positive en phase I et le moment où le médicament est reconnu comme traitement peuvent être très longs. Dans le cas de l'interféron bêta (IFNβ), douze années ont été nécessaires (de 1981 à 1993) pour sa mise au point.

L'IFNβ, le copaxone et le mitoxantrone sont à ce jour les seuls traitements reconnus pour leur efficacité mais elle n'est que partielle et ces médicaments ne concernent qu'une partie des malades. Nous devons donc en trouver d'autres, plus efficaces et moins contraignants.

La rapidité avec laquelle nous trouverons de meilleurs médicaments dépend des crédits disponibles pour organiser des essais cliniques avec la rigueur scientifique indispensable.

