

BULLETIN

n°
1301

NUMERO 16 - NOVEMBRE 2004



LE MOT DU PRESIDENT

Le vingtième congrès de l'European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis (ECTRIMS) s'est tenu à Vienne début octobre 2004. Des informations importantes ont été présentées dans plusieurs domaines, en particulier en ce qui concerne la nature des mécanismes pathologiques impliqués dans la sclérose en plaques (SEP), ainsi que l'importance de leur rôle respectif, en fonction des diverses formes cliniques de la maladie. Ces données nous confirment dans l'idée que, chez la plupart des malades, la SEP est une maladie inflammatoire dans un premier temps et dégénérative par la suite. Ces notions nouvelles vont certainement donner lieu à des recherches thérapeutiques, visant plus spécifiquement à freiner la progression du handicap.

Plusieurs présentations se sont intéressées à la forme primaire progressive (PP) de la SEP dont les mécanismes pathologiques restent mal connus et le traitement décevant. Cette forme PP évolue de manière différente. Elle débute plus tardivement que les formes à poussées et rémissions, elle est répartie de façon égale entre les hommes et les femmes, elle se caractérise le plus souvent par des troubles de la marche et elle ne présente en principe pas de poussées. A noter que dans un faible pourcentage des formes PP, on admet l'apparition d'une poussée isolée, à un moment ou à un autre.

Sur le plan des mécanismes pathologiques, il s'avère que la forme PP n'est pas associée à des troubles de la perméabilité des vaisseaux cérébraux et que les phénomènes inflammatoires sont présents, tout en étant localisés différemment et caractérisés davantage par une activation des macrophages plutôt que par une infiltration lymphocytaire. Enfin, les mécanismes immunologiques impliqués, concernent surtout l'immunité humorale (anticorps) et, dans une moindre mesure, l'immunité cellulaire.

Sur le plan des lésions cérébrales, elles intéressent la substance blanche de façon essentiellement diffuse ainsi que la surface du cortex cérébral.

Les lésions des axones sont moins fréquentes que dans les formes secondaires progressives mais nettement plus marquées que dans les formes à poussées et rémissions.

On admet actuellement que la forme PP n'est pas une maladie distincte de la SEP, mais qu'elle en est une expression clinique particulière.

Sur le plan du traitement on connaît les échecs obtenus avec les interférons, le Copaxone et le Mitoxantrone. Toutefois, certains malades semblent avoir répondu, ce qui est plutôt encourageant. Une étude des caractéristiques cliniques des patients ayant répondu (sexe, progression plus ou moins rapide, présence de poussées éventuelles) ainsi que de certains critères paracliniques (lésions actives à l'IRM, typage tissulaires anomalies biologiques) permettront sans doute de mieux sélectionner les patients pour de prochaines études. D'autre part, ces essais thérapeutiques devraient investiguer des médicaments neuroprotecteurs plutôt que des anti-inflammatoires.

Cette réunion a apporté peu de nouvelles données au sujet de diverses études cliniques importantes, dont le hasard fait qu'elles ne seront terminées qu'en 2005 ou même 2006.

Même si il n'y a pas eu d'informations spectaculaires dans le domaine du traitement, la recherche a fait un pas en avant important dans notre connaissance des mécanismes responsables de la progression du handicap. Ces connaissances donneront certainement lieu à de nouvelles études cliniques avec des substances neuroprotectrices, apportant ainsi l'espoir de freiner plus efficacement la progression du handicap dans un proche avenir.

Dr. Richard E. Gonsette
Président

Nouvelles perspectives thérapeutiques

Certains travaux présentés lors de la réunion de l'ECTRIMS vont certainement orienter nos recherches vers de nouvelles perspectives thérapeutiques avec l'espoir de pouvoir enfin freiner la progression, jusqu'à présent inévitable, du handicap. La notion d'une évolution de la SEP en deux phases successives s'est imposée non seulement sur le plan clinique (poussées et rémissions suivies de progression insidieuse) mais surtout sur le plan des mécanismes pathologiques.

La première phase est caractérisée par des phénomènes inflammatoires déclenchés par les réactions immunitaires responsables de la maladie. Ces processus inflammatoires sont actuellement bien connus. Ils s'enchaînent pour constituer la "cascade inflammatoire" au cours de laquelle les lymphocytes "sensibilisés" en dehors du système nerveux central (SNC), franchissent les capillaires cérébraux et, dans le tissu central, reconnaissent un antigène (imprécisé jusqu'à présent). Ils forment ainsi une "plaque" périvasculaire, détruisant les fibres nerveuses (axones) et leur gaine (myéline), soit directement, soit en recrutant d'autres cellules qui secrètent des substances toxiques (macrophages). Etant donné que nos connaissances des mécanismes pathologiques impliqués dans la SEP concernent avant tout cette cascade inflammatoire, tous les traitements actuellement disponibles ont essentiellement une activité "anti-inflammatoire".

Depuis peu de temps, les chercheurs réalisent que le cerveau réagit de la même façon à une agression, quelle que soit son origine : inflammatoire, dégénérative, vasculaire, traumatique, etc. Cette réaction

implique trois mécanismes pathologiques différents : l'inflammation (dont nous venons de parler), la toxicité oxydative et l'excitotoxicité, qui sont toujours associés et étroitement interactifs. Dans certaines pathologies (thrombose cérébrale) l'excitotoxicité précède l'inflammation, dans la SEP c'est le contraire.

L'oxygène est indispensable à la vie, mais certains de ses dérivés sont extrêmement toxiques, notamment ceux libérés au cours d'une réaction inflammatoire. La toxicité oxydative intervient dans beaucoup d'affections neurologiques, notamment dégénératives (Parkinson, Alzheimer etc.). Elle est également impliquée dans les mécanismes responsables de l'athérosclérose et l'usage d'antioxydants à titre préventif est régulièrement proposé pour prévenir les affections cardiovasculaires. Des travaux récents montrent que la toxicité oxydative joue un rôle majeur dans la SEP.

L'excitotoxicité est plus mal connue du public. Le cerveau pourrait être comparé à une pile électrique qui produit du courant à partir de réactions chimiques. Une agression du cerveau, en perturbant ces réactions chimiques, peut provoquer un "survolage", en termes scientifiques une excitotoxicité. Associée à la toxicité oxydative, l'excitotoxicité est la base de la "neurodégénération", c.-à-d. de la mort progressive des neurones et des axones.

Nous sommes actuellement certains que l'inflammation, la toxicité oxydative et l'excitotoxicité jouent un grand rôle dans la SEP. Il est de plus en plus évident d'autre part que cette "triade pathologique" intervient dès le début de la maladie. Enfin, une notion récente et capitale est que, au cours de l'évolution de la SEP, le rôle de l'inflammation est prépondérant durant la

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.
 - 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.
- Si vous avez du temps libre, vous pouvez **organiser la vente de jeux de cartes** "Fondation Charcot" lors d'un évènement, fête d'école, brocante ... ou tout simplement autour de vous.
- Vous êtes une association, une société et vous désirez soutenir la recherche en SEP, vous pouvez **organiser un évènement au profit de la Fondation Charcot.**

N'hésitez pas à nous contacter

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

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

phase de poussées et rémissions et diminue ensuite pour laisser place à un rôle plus important de la toxicité oxydative et de l'excitotoxicité.

Les médicaments dont nous disposons actuellement sont essentiellement des anti-inflammatoires n'ayant pratiquement pas d'impact sur la toxicité oxydative et l'excitotoxicité. Ceci explique qu'ils sont très utiles chez des patients au stade de poussées et rémissions mais ne sont guère efficaces lors de la phase progressive. Les recherches actuelles visent donc non seulement à bloquer les réactions inflammatoires, mais aussi à prévenir une neurodégénération en intervenant sur la toxicité oxydative et l'excitotoxicité.

Ces notions récentes vont dans le sens de l'**étude clinique ASIIMS** organisée et soutenue financièrement par la Fondation Charcot, associant un anti-inflammatoire (interféron) et un antioxydant (inosine) et se basant sur l'observation de 228 patients. Il s'avère en effet que la toxicité oxydative est un intermédiaire essentiel entre l'inflammation et l'excitotoxicité. Une étude dans la même optique a été présentée à la réunion de l'ECTRIMS, associant l'inosine à l'Avonex pendant deux ans, chez 18 patients comparés à 18 patients recevant un placebo. Cette étude est toujours en cours, mais le petit nombre de patients inclus permettra difficilement de conclure de façon statistiquement significative. Elle permet cependant de constater que cette association thérapeutique est parfaitement tolérée. L'étude ASIIMS est donc très importante pour évaluer l'effet "neuroprotecteur" potentiel de l'association d'un anti-inflammatoire et d'un antioxydant, car elle répond parfaitement aux critères régissant l'organisation d'une étude clinique scientifiquement valable.

Interférons bêta et Copaxone

Peu de résultats définitifs concernant l'utilisation de doses élevées de Betaferon ont été présentés lors de la réunion de l'ECTRIMS. L'idée est d'améliorer le bénéfice sur la progression malheureusement très modeste. Plusieurs études expérimentent donc des doses plus importantes que celles actuellement prescrites, l'augmentation allant de 125 µg à 250 µg, 375 µg et même 500 µg. Dans deux études différentes, une analyse intérimaire montre que des doses élevées (375 µg et 500 µg) sont relativement bien tolérées et entraînent une réduction importante des lésions cérébrales actives en IRM. L'effet sur la progression ne pourra être valablement apprécié qu'à la fin de l'étude. Il faut rappeler que, en ce qui concerne les autres interférons, une dose deux fois plus élevée d'Avonex (60 µg au lieu de 30 µg) n'a apporté aucun bénéfice supplémentaire. Par contre, une dose de 44 µg de Rebif est plus efficace qu'une dose de 22 µg. A notre connaissance, la firme commercialisant le Rebif n'a pas l'intention d'augmenter les doses actuellement utilisées. Pour tous les médicaments il existe un seuil, au-delà duquel une augmentation de la dose n'est plus associée à une meilleure efficacité.

Ceci dit, lorsqu'un patient répond à l'interféron, l'interruption du traitement présente un risque important de rechute. Il semble même qu'un patient sevré d'interféron réponde moins bien lors d'une reprise de la médication. Il est important de savoir que les six premiers mois du traitement sont une période parfois difficile à gérer. Il s'est avéré en effet que, pendant la première année, les effets secondaires liés aux injections et au médicament lui-même peuvent être responsables d'une dégradation de la "qualité de vie". Cette période difficile mais transitoire peut décourager le patient. En effet, 20% d'entre eux abandonnent leur traitement au cours de cette période. Il ne serait donc pas raisonnable d'interrompre l'interféron au cours de la première année, sauf en cas d'effets secondaires majeurs. Si un patient continue à présenter des poussées et que son handicap progresse malgré un traitement par interféron pendant deux ou trois ans, nous n'avons pas actuellement de données scientifiques objectives permettant d'affirmer que la continuation du traitement aurait un effet bénéfique à long terme (5-10 ans) et donc de dissuader le patient d'abandonner l'interféron si il le demande.

En ce qui concerne le Copaxone, il se confirme de façon définitive que son mécanisme d'action est totalement différent de celui des interférons. Contrairement à ces derniers, son activité anti-inflammatoire est modeste. Par contre il agit un peu à la manière d'un vaccin au cours de la réaction immunitaire initiale, en prenant la place de l'antigène dont il bloque ainsi la "reconnaissance", première étape de la cascade inflammatoire. De plus, il provoque la formation de lymphocytes T dits "régulateurs", spécifiques au Copaxone et dont le rôle est de mettre fin à l'hyperactivité du système immunitaire. Enfin, il provoque la synthèse de facteurs trophiques, c'est-à-dire favorisant la fabrication de nouvelle myéline, un retour à la normale des neurones ou une restauration des axones. Le Copaxone s'apparente donc davantage à un "neuroprotecteur". Les interférons et le Copaxone ayant des mécanismes d'action différents et complémentaires, des études combinant les deux médicaments sont actuellement en cours, dans l'espoir d'obtenir une meilleure efficacité, notamment sur la progression. Aucun résultat concernant cette combinaison thérapeutique n'a été publié jusqu'à présent.

Etudes cliniques préliminaires avec de nouveaux médicaments

Le **Fumarate** est un anti-inflammatoire prescrit depuis 10 ans dans le psoriasis, affection également auto-immunitaire. Administré par voie orale pendant plus d'un an chez 10 patients, il montre un effet remarquable sur les lésions cérébrales actives en imagerie par résonance magnétique (IRM). L'effet sur les poussées n'est pas mentionné, mais les patients sont restés stables pendant le traitement.

La **Minocycline** (un antibiotique) possède des propriétés anti-inflammatoires notamment en réduisant le passage des lymphocytes du sang vers le cerveau. Administrée chez 10 patients, elle entraîne une diminution rapide des lésions actives en IRM.

Partant du principe qu'une carence en vitamine D pourrait être associée à la SEP, l'**Alphacalcidol** a été administré à 20 patients pendant 3 mois. Aucune conclusion n'est possible sur le plan clinique en dehors d'une bonne tolérance. A noter une diminution des cytokines pro-inflammatoires.

Le **Mycophenolate Mofetil** (dérivé de l'azathioprine) a été administré chez 45 patients pendant 3 ans, soit en mono-thérapie, soit pour maintenir le bénéfice d'un traitement préalable par Mitoxantrone. Ce médicament diminue la fréquence des poussées et semble stabiliser le handicap. A noter l'apparition d'infections (10%) et de troubles gastro-intestinaux (15%) comme effets secondaires.

Le **Teriflunomide** est une formulation améliorée du leflunomide, immunosuppresseur utilisé dans l'arthrite rhumatoïdale, mais présentant des effets secondaires fréquents. Le Teriflunomide a été administré par voie orale chez 179 patients divisés en trois groupes : placebo, Teriflunomide 7 mg/jour et 14 mg/jour. Les résultats de cette étude portant sur moins d'un an,

montrent un effet évident sur les lésions actives en IRM, mais un bénéfice modeste sur les poussées cliniques. Par contre la durée de l'étude est trop courte pour apprécier l'effet sur la progression. Parmi les effets secondaires, il faut signaler des infections respiratoires (pharyngites, pneumonies), complications déjà observées avec le leflunomide.

Deux substances dirigées contre des mécanismes inflammatoires très spécifiques ont fait l'objet d'études cliniques préliminaires. Le premier est un anticorps monoclonal neutralisant l'interleukine 12 (IL-12p40). Il a été administré à différentes doses chez 20 patients. Au cours des quatre semaines qui ont suivi l'injection, il n'y a pas eu de réactions secondaires majeures. Aucun changement concernant les plaques actives à l'IRM, le nombre de poussées ni la progression, n'a été observé. Le second bloque les effets d'une chemokine (CCR-1).

Le ZK 811752 (aussi appelé BX-471) a été expérimenté pour le traitement de maladies auto-immunitaires en 2000. Un essai clinique phase I chez des patients souffrant de SEP a eu lieu en mars 2002 et semble avoir donné des résultats positifs. Des essais cliniques complémentaires sont actuellement en cours, administrant trois doses de 300 mg par jour et par voie orale pendant quatre mois. Aucun résultat n'est actuellement disponible.

Vaccin contre l'hépatite B et SEP

La publication toute récente d'une étude épidémiologique en Angleterre concernant une association possible entre la vaccination contre l'hépatite B et le développement d'une sclérose en plaque (SEP) n'est sans doute pas étrangère au recours en justice de six familles françaises contre trois ministres de la santé publique, tous médecins.

Cette étude conclut qu'une personne vaccinée contre l'hépatite B présente trois fois plus de risques de faire une SEP dans les trois ans qui suivent la vaccination, alors que ce risque n'est pas augmenté pour les vaccinations contre le tétanos et l'influenza. Les auteurs admettent cependant que ces observations ne permettent pas d'exclure l'apparition anticipée des premiers symptômes chez quelqu'un qui aurait de toute façon développé la maladie plus tardivement, ni le déclenchement de la SEP chez une personne prédisposée.

A partir de la banque de données constituée par des médecins généralistes, les auteurs ont identifié 713 cas diagnostiqués SEP, dont 438 seulement ont été confirmés. A noter que 93% d'entre eux n'avaient pas été vaccinés ! De ces 438 patients, 163 ont été retenus parce que suivis pendant au moins trois ans dont 11 seulement ont présenté une SEP au cours de ces trois années. Ces sélections successives, basant les résultats sur 11 cas seulement à partir de 713 patients, soulèvent la question d'un facteur d'erreur possible, mettant en cause la validité des conclusions.

Il faut également savoir que cette étude, présentée lors d'une réunion scientifique en décembre 2003, avait attiré l'attention de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS). Les experts consultés à ce moment avaient estimé qu'il n'existait pas de données scientifiques suffisantes pour considérer que la vaccination contre l'hépatite B pouvait provoquer une SEP, déclencher une première poussée ou provoquer des poussées chez des personnes déjà atteintes de la maladie.

Dans ce problème il faut tenir compte des conséquences particulièrement graves de l'hépatite B. Environ 350 millions de personnes dans le monde sont infectées et 65 millions d'entre elles décéderont des suites d'une cirrhose ou d'un cancer du foie.

En conclusion, les résultats de cette enquête n'apportent pas d'arguments scientifiques nouveaux, suffisants pour remettre en cause la politique de vaccination contre l'hépatite B appliquée dans nos pays. En prenant la décision de pratiquer une vaccination contre l'hépatite B chez un adulte, il faut tenir compte du risque d'être exposé à ce virus et à ses conséquences graves. D'autre part, chez des personnes ayant un cas de SEP dans leur famille, il est sage de peser davantage cette décision sachant qu'ils présentent un risque très légèrement supérieur à celui de tout un chacun de faire une SEP, même si statistiquement ce risque est extrêmement faible.