

N° 1332

SEP et recherche médicale

Avant d'entrer dans le vif du sujet, il n'est probablement pas inutile de rappeler ce qu'on entend par **recherche fondamentale**. Il s'agit d'une recherche qui concerne les mécanismes intimes d'une maladie au niveau d'un ensemble de cellules (lymphocytes, macrophages, neurones, cellules gliales, etc.). Cette recherche utilise des approches scientifiques variées et sophistiquées: chimie, biochimie, biologie moléculaire, électrophysiologie et bien d'autres. Il est réconfortant de constater que les résultats de cette recherche sont rapidement mis à profit par l'industrie pharmaceutique pour concevoir et mettre au point des médicaments nouveaux qui sont déjà testés à l'heure actuelle chez des patients atteints de SEP.

« Je n'y comprends rien à cette recherche, c'est trop compliqué. A quand des émissions claires et compréhensibles? »

Dans les pages qui suivent, certains chercheurs belges connus pour l'intérêt qu'ils portent à la SEP ont accepté de nous livrer quelques-unes de leurs réflexions.

L'article du Dr Gonsette s'attache à résumer en trois tableaux ce que fut la **recherche en matière de SEP** dans le passé, ce qu'elle est aujourd'hui et ce qu'elle vise à être au cours du XXI^e siècle.

Le Dr Rogister attire l'attention des lecteurs sur trois aspects particuliers de la **recherche fondamentale** :

- L'explosion de cette recherche objectivement mesurable par le nombre de publications scientifiques dans des revues médicales internationales (mesure bibliométrique),
- L'aspect international de toute recherche de haut niveau,
- L'aspect financier de toute recherche de qualité.

Le Dr Dive décrit plus particulièrement les différents domaines concernés par les **recherches cliniques actuelles**: les médicaments nouveaux, l'épidémiologie, la génétique, etc. Il souligne particulièrement l'importance qu'il convient d'accorder aux grandes études cliniques dont le but est d'évaluer l'efficacité et l'innocuité des molécules nouvelles.

« Les patients sont mal informés des programmes de recherche existants ou à venir et des procédures pour être intégrés dans une étude. »

Le Dr Seeldrayers donne des détails intéressants à propos des différentes **études cliniques** qui impliquent une participation de personnes atteintes de SEP. Pour tester l'efficacité et la tolérance des nouveaux médicaments utilisés seuls ou d'associations de médicaments, les médecins investigateurs doivent recruter des patients volontaires pour ces études. De nombreuses études sont actuellement en cours chez des patients dont les symptômes peuvent être très variés.

Enfin, le Dr Bartholomé attire l'attention sur l'intérêt qu'il peut y avoir pour des patients de **participer à des études** portant sur l'efficacité de nouveaux traitements. Il insiste sur la relation de confiance qui doit exister entre le patient et son médecin pour une bonne participation à une étude clinique, quelle qu'elle soit.

« J'ai fait partie d'une étude ... Cela m'a rassurée d'être prise en charge médicalement. J'avais l'impression d'être mieux suivie, mieux comprise. J'avais le temps de discuter avec le neurologue. Au niveau de la maladie, je n'ai pas vu de changement. »

Si ces quelques réflexions de scientifiques belges ne sont pas toujours très faciles à lire et à comprendre, elles ont en tout cas l'intérêt de former un ensemble fort intéressant qui fait le tour d'une question qui nous intéresse au plus haut point.

On trouvera aussi dans ce dossier quelques **témoignages** d'affiliés qui ont eu l'occasion de participer en tant que volontaires à des études cliniques. On réalise, à cette lecture, qu'il existe une différence certaine entre l'opinion des chercheurs et celle des malades. Ces témoignages nous rappellent que « vivre avec la SEP » est souvent vécu comme une aventure qui exige courage et philosophie.

Dr J.-P. Rihoux

La recherche en SEP à l'aube du XXI^e siècle

Quoique existant bien auparavant, la sclérose en plaques (SEP) n'a été décrite que dans la **première moitié du XIX^e siècle** (vers 1835). D'emblée, les chercheurs s'y intéressèrent, mais que cherchaient-ils? Comme pour toutes les maladies, leur but était d'en **trouver la cause**, d'étudier les **mécanismes pathologiques** responsables des lésions du système nerveux central (SNC), d'essayer de les **corriger** pour enrayer l'évolution et, si possible, de **guérir** les patients.



Lorsque la SEP a été décrite, le seul outil de recherche scientifique disponible était le microscope. Ni l'immunologie, ni la biologie moléculaire, ni la neuroradiologie n'existaient encore. Seule l'anatomopathologie permettait d'étudier au microscope les lésions provoquées par la maladie au niveau du SNC et de les confronter avec les observations cliniques. Ces études avaient déjà permis de **préciser la nature particulière de ces lésions**, notamment la destruction sélective de la gaine des nerfs (myéline), alors que ceux-ci étaient le plus souvent épargnés, du moins au début de la maladie. Les descriptions étaient très complètes pour l'époque et, cent ans plus tard, la microscopie électronique n'a fait que préciser certains détails. Mais ces observations ne permettaient pas d'approcher la nature des mécanismes provoquant ces lésions et, de ce fait, **pendant près d'un siècle, la SEP est restée un problème apparemment insoluble pour les chercheurs**.

Au **début du XX^e siècle**, suite à l'introduction de la vaccination contre la rage, certaines personnes vaccinées développèrent une affection neurologique grave dont les lésions, comme dans la SEP, étaient caractérisées par une destruction de la myéline. Les vaccins de l'époque étaient préparés à partir de cerveaux de lapins et contenaient de ce fait une faible quantité

de tissu cérébral animal. On soupçonna alors que cette «encéphalite démyélinisante postvaccinale» était le résultat d'une réaction «allergique» entre le tissu cérébral des patients et celui des animaux. Des expériences inoculant du tissu cérébral d'un animal à un autre provoquèrent en effet une maladie caractérisée par l'association de réactions inflammatoires et d'une destruction de la myéline, connue sous le nom d'«encéphalomyélite allergique expérimentale» (EAE). C'est à partir de ces observations que fut émise l'**hypothèse de l'origine auto-immunitaire** de la SEP. Tout en n'étant pas strictement comparables, les lésions de l'EAE présentent de grandes similitudes avec celles de la SEP. Depuis lors, ce **modèle animal**, que nous ne cessons d'améliorer pour le rendre aussi proche que possible de la maladie, reste le meilleur moyen d'étudier les mécanismes impliqués dans la SEP et de tester l'efficacité potentielle de certains médicaments.

Les **dernières décennies du XX^e siècle** resteront une époque charnière dans l'histoire de la SEP. Le développement des nouvelles techniques d'explorations immunologiques, neurophysiologiques et neuroradiologiques (en particulier l'imagerie par résonance magnétique — IRM) ont permis d'enfin **comprendre les mécanismes responsables de la maladie et leur complexité**. Pour la première fois, l'IRM a pu mettre en évidence de façon objective **l'effet des médicaments** sur l'évolution des lésions cérébrales. D'autre part, l'amélioration de la méthodologie des études cliniques a rendu ces dernières plus fiables sur le plan scientifique, permettant de détecter des effets bénéfiques, même modestes. Il faut enfin souligner les progrès réalisés dans le domaine des **traitements symptomatiques**: spasticité, troubles urinaires, phénomènes douloureux, etc.

Tout ceci fait que l'espérance et la qualité de vie des personnes qui commencent une SEP en ce début du XXI^e siècle sont certainement meilleures que ne l'étaient celles des malades dont la maladie a débuté il y a 50 ans. Malgré ces progrès incontestables, la médecine reste à ce jour incapable de «guérir» la SEP et, même en étant très optimiste, rien n'indique actuellement que cet objectif final soit réalisable avant plusieurs dizaines d'années.

Sur le plan du traitement, au cours des années qui ont marqué le passage d'un siècle à l'autre, la recherche a permis de mettre au point **deux catégories de médicaments** dont l'efficacité est reconnue tant par la communauté scientifique que par les administrations de santé publique. Les immunomodulateurs (interférons bêta et Copaxone) agissent de façon spécifique sur un des maillons de la « cascade immunitaire ». Les immunosuppresseurs (Mitoxantrone) bloquent de façon globale le fonctionnement du système immunitaire.

La « cascade immunitaire » peut être schématisée comme suit: les lymphocytes responsables de la destruction de la myéline quittent la circulation sanguine, franchissent les capillaires cérébraux et pénètrent dans le cerveau. Ils entrent en contact avec une molécule qui leur est spécifique (antigène), c'est-à-dire qui les rend actifs. Ils produisent alors des substances toxiques qui détruisent la myéline et recrutent d'autres cellules immunitaires qui attaquent également la myéline.

Les **immunomodulateurs** ne paralysent que certains de ces mécanismes multiples et complexes et laissent les autres actifs. Ceci explique leur efficacité modeste sur la fréquence des poussées et surtout sur le handicap. Le bénéfice qu'ils apportent est cependant très appréciable puisque, avant eux, nous n'avions aucun médicament influençant les poussées et surtout la progression du handicap. Les effets secondaires des immunomodulateurs sont acceptables, de même que la tolérance à long terme.

Les **immunosuppresseurs** paralysent le système immunitaire d'une manière plus globale en détruisant les lymphocytes ou, plus récemment, en les empêchant de pénétrer dans le SNC. Le seul immunosuppresseur actuellement approuvé est le Mitoxantrone. Efficace sur les poussées et la progression du handicap, il provoque des lésions cardiaques au-delà d'une certaine dose. Il ne peut donc être administré que pendant deux ou trois ans et est réservé aux patients ne répondant pas aux immunomodulateurs et/ou dont l'évolution est très rapidement défavorable.

« J'attends beaucoup de la recherche. Je suis jeune et si, au moins, les médecins arrivaient à stopper la maladie, cela deviendrait plus supportable. L'incertitude me mine. »

Les buts de la recherche **en ce début du XXI^e siècle** sont d'une part d'améliorer l'efficacité des **immunomodulateurs**, de réduire la toxicité des **immunosuppresseurs** et d'explorer la voie des « combinaisons thérapeutiques », utilisée déjà dans d'autres affections immunitaires. Il est probable en effet que **l'association de certains médicaments** déjà disponibles pour le traitement de la SEP puisse donner de meilleurs résultats que chacun d'entre eux isolément. D'autre part, la recherche essaie de **mieux comprendre les mécanismes physiopathologiques** impliqués dans la SEP, seule façon de mettre au point de nouveaux traitements. Pour donner une idée de l'activité de la recherche dans le domaine du traitement, signalons que plus de cent études cliniques sont actuellement en cours et que plus de vingt nouvelles molécules sont au stade de recherche en laboratoire, tout ceci grâce à une connaissance toujours plus précise des mécanismes de la maladie.

Depuis la fondation du Groupe Belge d'Etude de la Sclérose en Plaques en 1957, **les chercheurs belges** ont apporté une contribution importante dans le domaine de la recherche fondamentale et clinique, notamment dans la mise au point des traitements par immunosuppresseurs (cyclophosphamide, Mitoxantrone). Depuis 1990, la Fondation Charcot, Fondation d'Utilité Publique, soutient des recherches fondamentales visant à mettre au point de meilleurs traitements. A l'heure actuelle, elle finance aussi un essai clinique phase III qui évalue l'effet d'un neuroprotecteur dans le but de retarder l'apparition du handicap. **La Belgique a toujours joué et joue encore un rôle important** sur le plan scientifique dans la lutte contre la SEP.

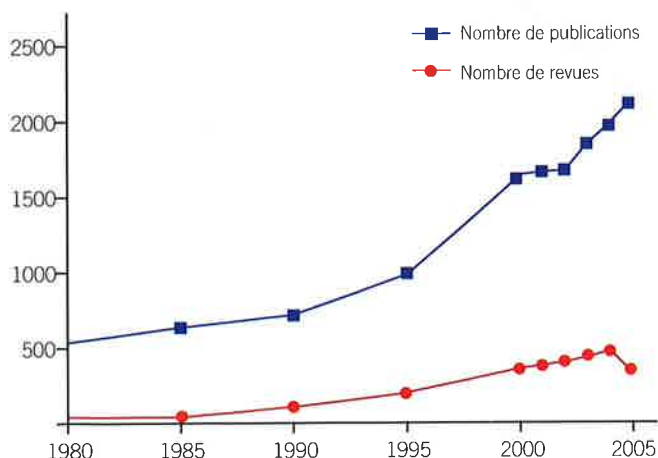
*Dr Richard E. Gonsette,
Président de la Fondation Charcot, FUP*

Etat de la recherche fondamentale

Il est toujours difficile (certains diront même imprudent) de réaliser une photographie de l'état de la recherche dans un domaine particulier, a fortiori si on considère la recherche fondamentale. En effet, les historiens des sciences savent pertinemment que souvent, une découverte dans un domaine particulier trouve une **application parfois inattendue et décisive dans un autre domaine** tout à fait étranger, voire inconnu du chercheur ou de l'équipe qui a initialement réalisé la découverte. Je me limiterai ici à citer un exemple qui illustre parfaitement cette situation : la technique de Biologie Moléculaire appelée PCR a été imaginée par Kary Mullis en 1983 (lauréat du prix Nobel pour cette découverte en 1993) pour rechercher des sites de mutation dans de l'ADN humain. Ensuite, cette technique a rapidement trouvé des applications dans bien des domaines différents, tels que celui de la médecine légale et de l'identification des criminels par « empreinte génique » par exemple.

« Mon médecin m'a dit que si la recherche progresse au niveau du sida et du cancer, c'est autant de retombées positives pour la sclérose en plaques ... Ne perdons pas espoir! »

Il est cependant possible d'utiliser certaines méthodes de bibliométrie pour évaluer l'évolution de la recherche dans un domaine particulier. Ainsi, si on effectue une recherche sur les termes « Multiple Sclerosis » dans la base de données de la littérature scientifique du National Center for Biotechnology Information (NCBI)^(*), on constate, comme le montre le graphe ci-dessous, une constante progression des publications scientifiques ayant trait de près ou de loin à la SEP (figure 1).



Comme on le constate donc, il existe une **évolution constante de la production scientifique qui touche de près ou de loin la SEP**. Il est remarquable de noter l'accélération qui s'est produite entre 1995 et 2000 : elle correspond très vraisemblablement à l'utilisation de plus en plus fréquente des techniques qui permettent une analyse au niveau moléculaire. En cela, on constate que cette évolution de la production scientifique ne fait que suivre celle observée dans d'autres domaines de la médecine en général ou de la neurologie en particulier.

Par ailleurs, il est difficile d'appliquer cette mesure bibliométrique simple pour analyser la production scientifique européenne ou nationale. En effet, on constate au fil du temps une augmentation du nombre de publications dans lesquelles des chercheurs venant de laboratoires différents signent un article scientifique en partenariat. Ceci est particulièrement vrai depuis l'usage massif d'Internet et de la communication en temps réel (l'usage de l'Internet s'est largement répandu dans les laboratoires entre 1995 et 1998). Il est dès lors difficile d'envisager les choses sur une base européenne ou nationale. De plus, il est de tradition que les chercheurs, une fois leur doctorat en poche, s'expatrient pour plusieurs années et effectuent ce qu'il est convenu d'appeler un « stage post-doctoral » de 1 à 5 ans dans un ou deux laboratoires étrangers. Il n'est pas concevable, dans ces conditions, d'attribuer à la Belgique une publication scientifique réalisée par un chercheur belge mais travaillant dans un laboratoire aux Etats-Unis ou dans un pays de la communauté européenne.

* NDR : Centre américain situé à Washington et s'occupant de toute l'information scientifique concernant la recherche biotechnologique.

Figure 1 : Depuis 1980, nombre de publications dans la bibliothèque du NCBI (qui est plus particulièrement dévolue à des publications fondamentales) renseignent « Multiple Sclerosis » comme mot-clé. Le chiffre pour 2005 est une projection calculée sur base des chiffres des dix premiers mois de l'année.

« Je porte beaucoup d'espoir sur la remyélinisation et l'éventuelle vaccination. Je suis en début de maladie. »

La situation actuelle de la **recherche fondamentale en Belgique** en ce qui concerne la SEP se décline en deux parties: certains laboratoires (plus particulièrement au nord du pays) ont acquis une réputation certaine dans le **versant immunologique de la maladie** tandis que d'autres laboratoires (plutôt situés en communauté française) effectuent des travaux dévoués à la **réparation de la myéline**, la structure du système nerveux détruite par la maladie. Notons que, dans les deux cas, les groupes de recherche sont impliqués dans des **réseaux européens, voire transcontinentaux**, pour certains aspects de leurs travaux: il n'est en effet plus concevable à l'heure actuelle d'avoir une approche locale de la recherche scientifique dans le domaine biomédical.



« Je ne comprends pas pourquoi la recherche n'avance pas plus vite et pourquoi les budgets sont si ridicules. »

La principale **source de financement** de la recherche biomédicale dans notre pays reste le Fonds National de la Recherche Scientifique (FNRS). En effet, la plupart des chercheurs statutaires, à la fin de leur stage post-doctoral, peuvent éventuellement « décrocher » un poste de chercheur permanent. Dans ces conditions, le chercheur est payé par le FNRS pour travailler dans une des universités de la Communauté et, bien évidemment, ce travail concerne la recherche et non pas l'autre mission de nos universités, à savoir l'enseignement. A côté des salaires, le FNRS met à la disposition des chercheurs des crédits d'investissement ou de

fonctionnement. C'est un euphémisme de dire que la recherche coûte cher; pour parler plus concrètement, un directeur de laboratoire sait qu'il doit trouver l'équivalent de 12 à 14 000 € par an et par chercheur pour couvrir ses frais de fonctionnement.

Les chercheurs se tournent aussi vers **d'autres organismes pour financer** leur travail: le gouvernement fédéral via son programme de Pôle d'Attraction Interuniversitaire (PAI), la Communauté Française via son programme d'Actions de Recherche Concertée (ARC) et la Région Wallonne subventionnent des projets précis. D'autre part, dans la mesure du possible, les universités tentent aussi de dégager des crédits qu'elles allouent à leurs chercheurs. Enfin, tous les chercheurs se tournent régulièrement vers le mécénat au sens large du terme et peuvent, selon les cas, obtenir des crédits de recherche via des organismes divers. A ce sujet, la Ligue Belge de la SEP a déjà subventionné certains projets de recherche se déroulant dans nos universités (bien évidemment, ces projets concernaient la SEP). Enfin, pour terminer dans le domaine du mécénat, notons que l'opération Télévie - bien que son thème principal demeure la leucémie et le cancer - permet, dans une certaine mesure, de financer certains projets de recherche pouvant s'avérer utiles dans d'autres domaines. Ainsi, le Télévie, via le FNRS et ses commissions scientifiques, subventionne depuis 5 ans maintenant un projet de recherche interuniversitaire qui regroupe des laboratoires de l'ULB, de l'UCL et de l'ULg et qui concerne l'étude des cellules souches en général. Certaines découvertes dans ce domaine pourraient, à terme, être applicables tout aussi bien au cancer qu'à des maladies neurologiques en général et à la SEP en particulier.

*Dr B. Rogister, MD, PhD, Chargé de Cours
en Biochimie et en Physiologie,
Centre of Cellular and Molecular Neuroscience,
Université de Liège*

La recherche clinique

La recherche clinique menée dans le domaine de la SEP est en pleine expansion depuis une vingtaine d'années. Chaque pas en avant éveille de nombreuses questions qui en appellent d'autres encore. Les progrès techniques ont permis de mieux comprendre certains mécanismes qui sont à la base du déclenchement de la maladie et de son évolution. Ils ont parfois mené à la redécouverte de notions décrites plusieurs décennies auparavant.

Plusieurs domaines de recherche sont constamment l'objet de travaux qui sont pratiqués dans le monde entier. Il faut tout d'abord distinguer certains axes principaux :

1. **La recherche pharmacologique.** Elle s'attelle à la découverte et à la mise au point de nouvelles drogues susceptibles d'obtenir un effet favorable sur l'évolution de la maladie. C'est également dans cette catégorie qu'il faut ranger les travaux de développement de médicaments destinés à améliorer certains symptômes spécifiques.
2. **La recherche épidémiologique.** Elle consiste essentiellement à étudier l'histoire naturelle de la maladie pour mieux distinguer les facteurs qui exercent une influence sur son déclenchement ou son évolution. Parmi ces recherches, il faut particulièrement souligner les travaux récents qui se sont attelés à étudier l'importance respective des facteurs génétiques et environnementaux.
3. **L'application clinique de la recherche fondamentale.** Les immenses progrès récents de la recherche génétique ont permis d'entamer la réalisation de travaux de cet ordre chez l'homme. Les développements de la pharmaco-génomique sont un exemple de ces recherches. Ils permettront probablement, dans un avenir proche, de mieux déceler, précocement, certains facteurs susceptibles de guider la décision thérapeutique.
4. **La recherche menée dans certains domaines spécifiques.** Il s'agit généralement de travaux plus restreints qui sont menés dans un seul centre ou un petit nombre d'unités très spécifiques. Ils permettent de comparer des données entre elles et d'évoquer des stratégies d'exploration qui sont suscep-

tibles d'avoir une influence sur les développements des autres catégories de recherche mentionnées ci-dessus.

Le **développement de nouveaux médicaments** est essentiellement le fruit de la recherche pharmaceutique initiée par des compagnies multinationales. Elles détiennent d'immenses ressources qui permettent de réaliser de grandes études internationales multicentriques. Après une phase initiale de développement à court terme et sur petite échelle chez des sujets sains (phase I), un nouveau médicament entre en phase d'évaluation chez des patients (phase II). Il s'agit d'études internationales qui concernent généralement une dizaine de centres répartis en Europe ou aux Etats-Unis. Ces études sont menées sur une période de l'ordre de 6 à 12 mois et sont essentiellement destinées à démontrer l'absence d'effets toxiques du médicament en développement. Bien entendu, l'effet favorable sur la maladie est également mesuré mais reste au second plan. Les **études de phase III** ne peuvent être entamées que lorsque les deux premières étapes de développement sont couronnées de succès. Il s'agit d'études très larges, qui comportent l'inclusion de plusieurs milliers de patients. Le but de ces études est d'obtenir une évaluation exacte de l'effet d'un nouveau médicament.



Il est donc nécessaire de comparer le bénéfice obtenu à l'effet induit par un faux médicament (placebo). Ces études sont menées sans tenir compte des frontières, de pays ou de continents. Elles requièrent la collaboration de chacun, patients, médecins, statisticiens, pharmacologues, ... Ce sont ces travaux qui permettent d'**établir, avec un degré de sécurité suffisant, l'intérêt d'un médicament et son innocuité.**

La réalisation de travaux de ce type est un passage obligé qui nécessite beaucoup de temps, d'argent et d'énergie mais qui est la seule garantie contre l'émergence de médicaments «sauvages», potentiellement dangereux, non soumis à un contrôle scientifique. Les études de phase IV sont initiées de façon souvent plus restreinte par l'industrie pharmaceutique pour tenter de dégager l'un ou l'autre élément positif ou négatif d'une molécule.

L'inventaire exhaustif des **études cliniques actuellement en cours** dans le monde et plus spécifiquement dans notre pays ne peut pas entrer dans le cadre de ces quelques lignes. Plusieurs travaux sont en cours ou en prochain développement. Parmi eux, il faut essentiellement distinguer les études qui visent à établir l'efficacité de **nouvelles molécules immunomodulatrices ou immunosuppressives** (anticorps monoclonaux, méthotrexate, cladribine orale, inhibiteurs de molécules d'adhésion lymphocytaire, inhibiteurs de prolifération lymphocytaire, ...) ou de **médicaments susceptibles de protéger les cellules neuronales à long terme** (drogues qui interagissent avec le métabolisme de l'acide urique, ...). Certaines études récentes, menées en partie dans notre pays, ont permis de mesurer précisément l'intérêt d'un traitement immunomodulateur très précoce de la maladie, après première poussée (étude BENEFIT). Elles ont fait suite à d'autres études, déjà plus anciennes, qui avaient démontré l'importance d'une thérapeutique initiée dès le stade initial de la maladie (étude CHAMPS).

Le **Centre Sylvia Lawry** (<http://www.slcmr.net>), fondé initialement aux Etats-Unis et en extension à Munich depuis 2001, est un centre de recherche destiné à grouper, dans une immense base de données, les informations obtenues dans le suivi clinique de 20 000 patients. De nombreux projets sont en cours.

Son objectif est de développer des méthodes qui permettent de réduire le temps et l'investissement financier nécessaires aux études destinées à l'évaluation de nouveaux traitements médicamenteux. Parmi les projets qui rencontrent le plus d'enthousiasme, il faut souligner la constitution d'une sorte de «patient placebo virtuel». Les données recueillies proviennent des études cliniques déjà pratiquées au préalable. Cette démarche permettra la constitution de données suffisantes qui seraient susceptibles d'éviter le recours à l'administration d'un placebo lorsque l'efficacité d'un nouveau médicament doit être testée.

« J'en veux aux médias qui jouent sur nos nerfs en annonçant des progrès fracassants. Mais quand on creuse, il n'y a rien, ou si peu ! Les nouvelles devraient être triées car la déception, c'est terrible dans notre cas. »

Plusieurs centaines de molécules sont constamment testées dans le monde entier. Elles sont destinées à ralentir la progression de la maladie, à éviter la survenue d'un handicap fonctionnel significatif, à protéger les cellules nerveuses au long cours, à diminuer certains symptômes invalidants, ... Il faut **rester vigilant et circonspect à l'égard d'informations non contrôlées** qui, sur bases restreintes et non scientifiquement validées, prétendent établir un effet miraculeux dans cette maladie. Ce type d'informations répond toujours à des intérêts financiers malveillants et nuisibles. **Les progrès de la recherche médicale ont été majeurs au cours des dernières décennies et ne feront que croître dans le futur.** Ils doivent porter notre espoir d'une prise en charge optimale de cette maladie chronique. Cette prise en charge sera cependant toujours et avant tout une affaire d'hommes qui établissent une relation privilégiée entre eux ...

Dr Dominique Dive, Service de Neurologie, Unité de Neuro-immunologie clinique et de Neurophysiologie, CHU Sart-Tilman, Liège

On m'a retiré le pain de la bouche

Je vais chez mon neurologue depuis 1999 et j'en suis très satisfaite. Je peux lui parler sans détours de mes heurs et malheurs liés à la maladie.

En 2002, il me propose d'entrer dans une étude qui teste un nouveau médicament et pour laquelle je remplis les conditions requises.

Pourquoi pas, me dis-je, je n'ai rien à perdre, mais tout à gagner ! Bravement, je me lance donc dans l'aventure, sachant que celle-ci se fait en double aveugle et que personne (même pas mon médecin) ne sait si je reçois la préparation voulue ou pas.

Ce nouveau produit porte le nom d'Antegren. Une fois par mois, je reçois le remède (ou le placebo) sous forme de baxter, tout en gardant mon autre médication, à savoir ma piqûre hebdomadaire d'Avonex (Interféron bêta 1a).

Doucement, mais sûrement, je me sens mieux, plus apte à avancer, à affronter les aléas de la vie et aussi - ô bonheur - je suis moins exténuée !

En même temps que la fatigue me quitte, le courage remonte en moi tel une jeune pousse recevant les premiers rayons d'un soleil printanier ... Tant et si bien que l'idée de retravailler commence à faire son petit bonhomme de chemin. En accord avec mon neuro, me voilà sur la route de mon job en avril 2004. Bien sûr, ma réintégration prend un peu de temps, mais mes collègues sont sympas et accueillants.

J'ai la « pêche » et mon neurologue lui-même est émerveillé ; pas de doute, j'ai bien le produit !

Et puis ... et puis ... nous voilà début 2005, branle-bas de combat en Amérique, au siège central d'où part l'étude de l'Antegren, car un malheureux est mort des suites d'un virus qui a attaqué son cerveau, alors qu'un autre est en piteux état. Arrêt immédiat de cette étude partout dans le monde !

Je suis déçue et, surtout, j'ai peur. Peur de retrouver la fatigue, de ressentir de nouveaux picotements ... j'en passe et pas des meilleures !

Il me reste toutefois un espoir avec l'arrivée d'une nouvelle étude fin de cette année ou début 2006, avec la même molécule mais cette fois sans l'Avonex.

C'est la faute à pas de chance

J'ai eu la chance d'entrer dans une étude comparative relative à des injections d'Interférons à 30 ou 60 microgrammes... Quand je dis « chance », tout est relatif ... car j'ai mal supporté ce médicament. Je fais rarement la grippe, mais à tous les coups, j'avais un état grippal, sans parler de la fièvre qui montait alors que j'en fais très rarement. Et tous ces désagréments se répétaient chaque semaine.

A l'époque, j'avais lu dans un magazine qu'en France, les patients trop incommodés par ce traitement passaient au Copaxone (copolymer). J'en avais tellement assez d'être hors circuit 2 à 3 jours chaque semaine que j'en ai parlé à ma neurologue assez vite. Elle n'a pas du tout apprécié, allant même jusqu'à s'irriter contre ces journalistes qui font paraître tout et n'importe quoi ! Evidemment, je faisais partie d'une étude et changer de médicament aurait été malvenu, même pour atténuer, voire supprimer mes maux.

Le temps a passé, l'étude s'est terminée et j'ai demandé à passer sous Copaxone. Mais à l'époque, ce médicament n'était pas encore remboursé dans notre plat pays. Mes rapports avec la neurologue n'étaient pas des meilleurs. Le temps a continué à s'écouler et mon état, à s'appesantir.

Enfin, ce fameux Copaxone est passé dans la catégorie des médicaments remboursés... Mais quand j'ai fait part de ma demande à mon nouveau neurologue, je ne pouvais plus y prétendre car je n'étais plus capable de marcher 50 mètres sans appui !

Sympa, n'est-ce pas ? Personne n'y peut rien bien sûr, mais c'est quand même la faute à pas de chance, vous ne trouvez pas ?

Mon état a continué à se dégrader et je suis passée en SEP progressive. Je n'ai rien demandé, vous pensez bien, mais le temps fait son œuvre et si le vin bonifie avec les années, il n'en est malheureusement pas de même pour la maladie et pour l'être humain en général d'ailleurs.

J'ai un autre traitement qui ne passe pas trop mal celui-là, c'est déjà ça !

Les études cliniques en pratique

La Belgique, en dépit de sa taille restreinte, participe activement depuis plusieurs décennies à la recherche dans le domaine de la sclérose en plaques.

Si la recherche épidémiologique est généralement le fait d'un ou de quelques centres, souvent universitaires, les **études pharmacologiques** (particulièrement de phase III, destinées à confirmer l'efficacité d'un traitement) sont habituellement conduites simultanément dans **plusieurs services de neurologie**, généralement dans **plusieurs pays**, afin d'inclure suffisamment de patients pour obtenir des résultats statistiquement valables.

Les **centres** sont habituellement sélectionnés en fonction de leur **expertise** dans le domaine de la recherche clinique et du **nombre de patients** susceptibles d'y être intéressés par l'étude en question.

Les centres concernés participent donc souvent à plusieurs études impliquant des **patients**, qui sont tous **atteints de SEP**, mais qui présentent des **caractéristiques différentes** ("critères d'inclusion"). Par exemple, certaines études concernent des patients qui viennent de présenter une première poussée de SEP (exemple: étude BENEFIT), d'autres concernent des patients qui évoluent de manière rémittente (par poussées) ou progressive et ne reçoivent encore aucun traitement de fond.

Les **études de combinaison de traitements** (comme ASIIMS) visent à améliorer la réponse au traitement chez des patients déjà traités par des traitements plus classiques comme les interférons. Les **études de traitements symptomatiques**, souvent plus restreintes, concernent évidemment les patients présentant, à titre de séquelles, certains symptômes spécifiques comme la spasticité, les douleurs neurogènes, la fatigue, une vessie hyperactive, ...

Les **contraintes** (fréquence et durée des visites, des prises de sang, des examens par résonance magnétique nucléaire, ...) varient d'une étude à l'autre mais sont généralement plus importantes dans une étude de phase II (visant à étudier essentiellement la dose efficace, le métabolisme du médicament ainsi que sa bonne tolérance) que dans une étude de phase III.

Les **études de phase III**, qui comportent souvent un groupe placebo ou comparent plusieurs traitements, durent généralement deux à trois ans (contre 6 à 12 mois pour une étude de phase II). Elles sont habituellement suivies d'une période au cours de laquelle tous les patients ayant participé à l'étude reçoivent la molécule active et continuent à être suivis régulièrement. Ceci peut être important à savoir, par exemple en cas de projet de grossesse.

La **participation à une étude clinique** vous sera généralement **proposée par votre neurologue traitant**, particulièrement dans les centres plus impliqués dans le traitement de la SEP. Les études en cours en Belgique sont, par ailleurs, revues trois à quatre fois par an par le **Conseil Médical de la Ligue Nationale Belge de la Sclérose en Plaques** et décrites sur leur site Internet (*).

Plusieurs études sont actuellement en cours mais seules deux sont encore en **phase de recrutement**, jusqu'à la fin de l'année 2005.

- L'étude BEYOND compare l'efficacité et la tolérance de deux doses différentes de Bétaféron à l'efficacité et la tolérance de la Copaxone chez des patients atteints de forme rémittente de SEP. Quatre centres participent à cette étude (Melsbroek, Erasme, UZ Leuven, AZ VUB Jette).
- L'étude ASIIMS, qui a lieu dans de très nombreux centres en Belgique, étudie l'efficacité de l'adjonction d'inosine, un antioxydant naturel, au traitement par Interféron bêta, chez des patients déjà traités par Interféron depuis au moins 6 mois, mais dont la maladie reste active.

Plusieurs études de nouvelles molécules prometteuses, dont certaines administrées par voie orale, devraient débuter dans les **prochains mois**. Les critères d'inclusion et les centres ne sont toutefois pas encore connus.

Dr Pierette Seeldrayers, CHU Charleroi

(* NDR : www.ms-sep.be - Pour que ces informations soient accessibles à tous, elles sont dorénavant aussi diffusées sur papier par le groupe Documentation. Voir page 19 de ce numéro et rubrique « Du nouveau au groupe documentation » des prochaines éditions.

Les études cliniques : pourquoi ? pour qui ? comment ?

La sclérose en plaques est une maladie versatile. Son agressivité peut se modifier avec le temps de façon imprévisible et est très différente d'un patient à l'autre. **S'assurer de l'efficacité et de l'innocuité d'un nouveau traitement n'est donc possible qu'en étudiant l'effet de ce traitement sur un grand nombre de patients pendant une durée suffisante** (au moins deux ans). Voici donc les questions principales auxquelles les études cliniques les plus intéressantes tentent de répondre: ce traitement est-il efficace? ce traitement est-il sûr?

Se poser la question, c'est avouer que l'on ne connaît pas la réponse: une évidence qu'il est bon de rappeler aux patients dès qu'une étude clinique est envisagée. En effet, les résultats encourageants obtenus au préalable chez l'animal et un petit nombre de patients (condition sine qua non au lancement d'une étude de grande envergure) ne garantiront jamais l'efficacité et l'innocuité du traitement testé. L'attrait du «nouveau», du «révolutionnaire», du «facile» à administrer, ... est grand. Dans mon expérience, je suis plus souvent sollicité par les patients pour participer à des études que je n'ai l'occasion d'en proposer. Inversement, je suis parfois confronté à des refus car le médicament proposé ne semble pas neuf. Je suis persuadé que le neurologue doit **proposer les études adaptées à la situation personnelle de son patient**. Cela nécessite l'établissement d'une relation de confiance et une connaissance approfondie du dossier du patient.

Le patient doit garder à l'esprit qu'il **reste entièrement libre**. Il peut à tout moment quitter l'étude sans préavis ni justification à fournir. Le neurologue préfère toutefois connaître les raisons de l'arrêt et le devenir du patient car ces données sont justement instructives. Par ailleurs, le patient est protégé par une assurance qui tentera de l'indemniser des torts qu'il aura pu subir, suite à des effets secondaires par exemple.

En résumé, si participer à une étude clinique comporte un **risque d'effets secondaires** inconnus, c'est aussi une **chance de bénéficier à l'avance d'un traitement novateur** et de contribuer à l'**amélioration de la connaissance de la maladie**.

Dr E. Bartholomé, neurologue, Hôpital Erasme

Témoignage

Je suis atteinte de SEP depuis 1998. C'est suite à la demande de mon neurologue que j'ai décidé d'accepter d'entrer dans l'étude du Natalizumab. Après avoir lu le contrat, j'ai signé. Nous étions en 2002.

A partir de ce moment, j'ai reçu chaque mois un baxter durant une heure. Tous les trois mois, une évaluation était réalisée (test pour la vision, la sensibilité, la mobilité). Ma SEP ne semblait pas évoluer: plus de poussées. Je continuais mes piqûres d'Avonex, puisque mon traitement n'était pas interdit. Après deux années, j'ai marqué mon accord pour une deuxième étude.

C'est là que tout a basculé. Les problèmes sont arrivés: de la fièvre, des douleurs dans tout le corps, des analyses de sang catastrophiques, les plaquettes en baisse constante et, finalement, la découverte d'un lupus.

Je suis très déçue, je me sens abandonnée par le neurologue. Bien sûr, j'ai lu le contrat avant de signer, mais je ne pensais pas avoir tous ces effets secondaires. J'ai dû abandonner l'Avonex, je passe sans cesse des examens, la cortisone que je dois prendre me fait grossir et atténue à peine mes douleurs. De plus, depuis que j'ai arrêté cette étude, lorsque je rencontre mon neurologue et le personnel infirmier, j'ai l'impression qu'ils me fuient.

Je suis au bord de la dépression car je ne sais pas si ma santé va s'améliorer. Je dois faire face à de gros frais médicaux pour payer les analyses de sang, consulter les spécialistes ... Ma vie de famille est perturbée. Je ne suis plus la même.

Mon désarroi, mon inquiétude et, quelque part, ma colère, je les exprime ainsi: «On m'a abandonnée comme une vieille chaussette!». J'essaie de me battre pour faire reconnaître que ces symptômes sont dus au médicament et non à l'évolution de ma maladie.

Avant d'entreprendre l'étude, j'aurais dû prendre l'avis de mon mari et de mes enfants, car eux aussi sont concernés et partagent mon mal-être. A présent, plus jamais je ne ferai partie d'une étude et ça, je le proclame autour de moi, bien haut et fort!

Propos recueillis par Françoise Lecharlier
auprès de Marie-Jeanne

Témoignage

On a découvert chez moi une sclérose en plaques en mars 1998. Je venais de faire une première poussée. Deux autres poussées ont suivi rapidement, une en juin, l'autre en septembre de la même année. J'étais très affaibli physiquement et, bien sûr, ébranlée à la fois par le diagnostic et par les perspectives d'avenir avec des crises si rapprochées.

Mon neurologue m'a alors proposé de faire partie d'une étude sur la molécule « copolymère ». Je me suis évidemment renseignée sur l'avancement de l'étude, les avantages et inconvénients de ce traitement assez contraignant (une piqûre par jour), mais qui avait déjà fait ses preuves dans plusieurs pays et semblait réellement ralentir la progression de la maladie.

J'ai accepté. Il m'a alors fallu attendre 3 mois pour que le traitement soit réellement disponible pour moi. Dans l'état où j'étais, ces trois mois m'ont semblé une éternité.

Par la suite, j'ai appris à faire mon injection quotidienne à la clinique, avec l'aide d'une charmante infirmière hollandaise qui nous a tout de suite mis en confiance, mon mari et moi. Pour l'anecdote, elle a même invité mon mari à lui faire une injection dans la cuisse pour qu'il apprenne aussi le geste ... sur quelqu'un d'autre que moi !

Depuis, les résultats de l'étude étant satisfaisants, le remboursement du traitement en Belgique a été autorisé et le médicament est devenu « Copaxone ».

Je n'ai jamais regretté mon choix car je vais bien, très bien même. Evidemment, je ne saurai jamais comment ma SEP aurait évolué sans ce traitement ... Mais il y a 7 ans, c'était important pour moi d'essayer quelque chose pour enrayer la progression de la maladie.

Pascale

« Que dire de la recherche en matière de médecines parallèles? Je suis prudent, mais je tiens compte des deux médecines. La recherche, ou plutôt la « redécouverte », progresse aussi en médecine non allopathique, sans tomber dans le charlatanisme. »

Pour en savoir plus...

Les documents présentés ici peuvent être obtenus sur simple demande adressée par téléphone, par fax, par courrier postal ou électronique au groupe Documentation (voir permanence en fin de revue) avec la mention du N° de référence indiqué. Ils vous seront envoyés, accompagnés d'un bulletin de versement (minimum 1 €) afin de couvrir les frais d'envoi et le prix de l'article (0,05 €/page) ou de la brochure.

Médical recherche

13 études en cours en Belgique

Par Conseil médical Ligue Nationale Belge SEP
- www.ms-sep.be - 2005

13 études en cours en Belgique dont certaines pour les personnes déjà traitées par interférons. Il est possible d'être encore inclus dans certaines de ces études (en référer à votre neurologue).

Article (13 pages)

Réf. 1321

Médical recherche

Nouvelles avancées dans la recherche

Dans Fortissimo - Soc. Suisse SEP - 2005

Compte-rendu du congrès de la European Neurological Society à Vienne en juin 2005.

Natalizumab (Tysabri), nouvelles substances orales, acide fumarique et autres études suisses en cours.

Article (2 pages)

Réf. 1319

Médical recherche

Facteurs de protection ou d'aggravation de la SEP

Dans Fortissimo - Soc. Suisse SEP - 2005

Des études montrent des tendances ... à confirmer.

Le contact avec les frères et sœurs en bas âge réduirait le risque de SEP. Les maladies infantiles ne sont pas une cause de SEP. Mois de naissance et diagnostic de la SEP : quel rapport ? Le tabac en partie responsable de la progression de la SEP ?

Article (1 page)

Réf. 1320

Acquisition d'une aide à la mobilité : nouvelle procédure d'octroi et de remboursement

Depuis le 1^{er} octobre 2005, l'INAMI a mis en application une nouvelle procédure d'octroi et de remboursement des aides à la mobilité (art. 28, § 8). Cette procédure vise non seulement les voiturettes mais également les scooters, tricycles, cadres de marche, verticalisateurs et autres accessoires.

Les avantages

1. Critères

Le nouveau système présente un certain nombre d'assouplissements de critères qui occasionnaient des refus trop stricts.

En effet, dans l'ancien système, bon nombre de nos affiliés se sont vu refuser une voiturette électrique ou un scooter car ils ne présentaient pas une perte complète des membres inférieurs !

Dorénavant, on parlera plus d'indicateurs fonctionnels. Par conséquent, une personne présentant un déficit fonctionnel important des membres inférieurs sera autorisée à obtenir un remboursement pour une voiturette électrique ou une voiturette manuelle active dans certaines situations.

De plus, cette réforme permet au médecin conseil de prendre sa décision en tenant compte de l'usage prévu de l'aide à la mobilité, mais aussi des conditions d'environnement propres à chaque assuré.

2. Produits

Le nouveau système permet le remboursement de nouveaux produits et séries d'accessoires: coussins anti-escarres, voiturettes de verticalisation, etc. qui, auparavant, étaient de la compétence des Fonds régionaux (AWIPH, SBFPH).

3. Dossier unique: simplification administrative

Les formulaires utilisés dans le cadre de la nouvelle nomenclature INAMI serviront aussi à introduire la demande auprès des Fonds régionaux pour les éventuels compléments financiers.



4. Délais

L'accord du médecin conseil devra être signifié dans des délais plus courts (15 jours ouvrables). Obligation de fourniture de la voiturette également dans des délais définis (75 jours ouvrables).

Les contraintes

1. Procédures

Le nouveau système prévoit 3 types de procédures.

Procédure de base

- > Pour les voiturettes manuelles standard,
- > pour le tricycle orthopédique,
- > pour le renouvellement d'une voiturette par une voiturette de même catégorie.

Prescription médicale complétée par le médecin généraliste ou spécialiste, par le bandagiste et par le demandeur.

Procédure étendue

- > Pour les voiturettes modulaires,
- > pour les voiturettes de maintien et de soins,
- > pour les systèmes d'assise,
- > pour le tricycle orthopédique cumulé avec une voiturette,
- > pour l'adaptation d'une voiturette utilisée par le demandeur.