

# BULLETIN

NUMERO 11 - JUIN 2002

FONDATION  
CHARCOT  
STICHTING



**IMPORTANT**

Le secrétariat de la Fondation Charcot  
a changé d'adresse :  
48 avenue Huart Hamoir • 1030 Bruxelles  
Tel 02/426.49.30 • Fax 02/426.00.70  
e-mail : charcot-foundation@cyberwork.be



## LE MOT DU PRESIDENT

La réunion annuelle de l'Académie Américaine de Neurologie a eu lieu cette année à Denver (USA). Dans le domaine de la SEP, les recherches cliniques pour améliorer nos traitements marquent quelque peu le pas. Rappelons que cinq médicaments seulement sont officiellement reconnus comme modifiant l'évolution de la maladie. Quatre concernent les patients au stade des poussées et remissions (3 interférons bêta et le copaxone) un seul est efficace dans la phase progressive chez plus de la moitié des malades (mitoxantrone).

De nombreuses études cliniques et de laboratoire sont en cours pour augmenter notre arsenal thérapeutique, mais les résultats sont plutôt décevants. Une étude clinique avec un nouvel immunosuppresseur (Paclitaxel) vient d'être interrompue pour manque d'efficacité. Une autre étude commence avec un immunosuppresseur pouvant être pris par la bouche (Teriflunomide), mais des essais cliniques avec des substances de la même famille se sont révélés inefficaces précédemment. Enfin, à signaler une étude préliminaire avec un anticorps éliminant les lymphocytes B, ce qui est une voie de recherche jusqu'à présent inexplorée et qui pourrait donner des résultats intéressants.

En dehors de cela, la plupart des communications concernent les cinq traitements déjà disponibles. Dans le domaine des interférons, les firmes pharmaceutiques se font la guerre à coup d'essais cliniques tendant à prouver que tel IFN bêta est plus efficace que les autres.

Ces études sont souvent de courte durée (un an maximum) et sont parfois critiquables sur le plan de la méthodologie. Il n'est pas certain que ces observations seront confirmées à long terme. En tout cas, l'expérience clinique que nous avons depuis des années avec ces traitements ne montre pas de différences marquantes quant à leur efficacité. Les différences concernent surtout des problèmes de tolérance.

L'étude combinant un IFN bêta et le copaxone se poursuit et confirme que cette association est bien

tolérée et semble donner de meilleurs résultats que chacun des deux produits séparément.

De nombreux travaux concernent les mécanismes immunitaires impliqués dans l'évolution de la SEP. Mieux nous les connaissons, plus les chances augmentent de trouver un traitement efficace. Plusieurs recherches insistent sur l'atteinte, non seulement de la substance blanche (myéline et fibres nerveuses) mais également de la substance grise (neurones). En effet, des observations récentes, rendues possibles grâce à de nouvelles techniques d'imagerie par résonance magnétique (IRM), nous donnent à penser que la SEP est une maladie diffuse, qui n'est pas localisée seulement au niveau des plaques.

Dans le domaine de l'IRM, de nombreux travaux tentent d'établir des corrélations entre les images radiologiques et l'évolution clinique, dans l'espoir de pouvoir mieux prédire l'évolution de la maladie. Ce point est particulièrement important en ce qui concerne les personnes qui présentent pour la première fois un problème neurologique (névrite optique par exemple) pouvant faire craindre une évolution ultérieure vers une SEP. Ceci permettrait d'identifier ceux pouvant bénéficier d'un traitement précoce, et d'éviter ainsi de traiter des personnes qui ne feront jamais de SEP ou qui présenteront une forme bénigne.

Si les travaux présentés à ce congrès n'apportent que peu d'informations nouvelles sur le plan du traitement, un peu partout dans le monde des recherches fondamentales se poursuivent pour trouver de nouvelles molécules pouvant modifier l'évolution de la SEP. Ce sont essentiellement des recherches biochimiques et des études utilisant le modèle animal de la SEP, l'encéphalite allergique expérimentale (EAE). Plusieurs travaux concernent les cellules lymphocytaires chargées de mettre fin aux réactions immunitaires exagérées observées dans la SEP. Appelées en anglais "regulatory cells", elles sont capables entre autre de prévenir ou de stopper les attaques immunitaires responsables des poussées. Le problème est de savoir quand elles entrent en jeu et comment elles exercent leur action

de contrôle. Elles semblent sécréter des substances chimiques capables de neutraliser les lymphocytes activés, spécifiquement agressifs vis-à-vis de la myéline.

De nouveaux mécanismes responsables de cette "activation" viennent d'être découverts. Il s'agit de "canaux" faisant communiquer l'intérieur des lymphocytes avec leur environnement. L'activation se traduit par une augmentation importante du courant électrique qui circule dans ces canaux. Une protéine (ShK), isolée d'une anémone de mer, bloque la conduction électrique de ces canaux et s'est révélée efficace dans l'EAE. Cette voie de recherche pourrait donc avoir des implications thérapeutiques.

Enfin, on vient de constater que les "statines", outre leur capacité de réduire le taux des graisses dans le sang, ont également un effet immunosuppresseur. Ce dernier est particulier car il s'exerce sur la molécule HLA, celle qui permet de déterminer les groupes tissulaires dans les transplantations, et qui est également impliquée dans la pathogénie de la SEP.

## Fatigue et sclérose en plaques

La fatigue est un phénomène fréquent dans la SEP, particulièrement dans les formes présentant un faible handicap. Elle se caractérise par une brusque impression d'épuisement, le plus souvent sans raison évidente. Elle récupère en général après une brève période de repos (15 à 30 minutes) et s'aggrave au contraire si le patient lutte contre elle. Aucun traitement n'a donné des résultats spectaculaires jusqu'à présent. Deux nouvelles voies de recherche sont actuellement explorées.

La première se base sur l'hypothèse de l'existence de phénomènes de "cataplexie" dans la SEP. La cataplexie est une des deux manifestations de la narcolepsie, c.-à-d. d'une part un besoin soudain et irrésistible de dormir (narcolepsie) et d'autre part une perte du tonus musculaire, souvent déclenchée par une émotion (cataplexie).

La narcolepsie est une maladie très rare mais qui est parfois associée à la SEP (2 à 6/10.000). On a donc émis l'hypothèse que certains symptômes neurologiques de brève durée survenant chez des patients SEP, comme une perte de force dans les jambes, l'impression de passer au travers des genoux, des chutes sans cause apparente, une extrême fatigue, des troubles sensitifs intermittents, des troubles de la vue ou de l'élocution etc., seraient une forme particulière de cataplexie. De là, l'idée d'essayer des médicaments employés dans la cataplexie rétablissant un équilibre entre le sommeil et l'éveil.

Le dernier en date est le modafinil, commercialisé en Belgique sous le nom de PROVIGIL. Septante deux patients SEP présentant une forme à poussées et rémissions, ont reçu de façon alternée, à deux semaines d'intervalle, du modafinil ou du placebo. Pendant le traitement par modafinil, une amélioration significative de l'impression de fatigue a été rapportée par les malades et confirmée par divers tests. Les effets secondaires consistent en céphalées et nausées. Il semble donc que ce médicament soit susceptible de rendre service aux patients SEP souffrant de fatigue, mais cela demande encore confirmation.

Dans le même ordre d'idée, une étude rapporte les résultats obtenus après administration d'un médicament mis au point par une infirmière atteinte de SEP et contenant notamment de la caféine. Après trois mois, le groupe traité déclarait présenter moins de fatigue que le groupe placebo. Le fait que la composition précise de ce médicament (Prokarin) soit restée secrète, ainsi que certaines conditions de l'étude rendent son interprétation difficile.

Une deuxième piste est le rapprochement entre la SEP et le syndrome de fatigue chronique (SFC). Le SFC est une affection complexe, caractérisée par une fatigue non améliorée par le repos et exacerbée par une activité physique ou le stress. A cela s'ajoutent des symptômes multiples et non spécifiques, comme une perte de force, des douleurs musculaires, des troubles de mémoire ou de concentration, de l'insomnie. On comprend que l'on fasse le rapprochement entre le SFC et certains symptômes éprouvés par les malades atteints de SEP.

Le SFC semble assez fréquent et sa prévalence serait supérieure à celle de la SEP (200 vs 100/100.000). La plupart des patients souffrant de SFC sont des femmes (85%), présentant les premiers symptômes vers 30 ans, dont la plupart (80%) ont eu une instruction poussée. Tout ceci rapproche beaucoup cette affection de la SEP.

Les causes du SFC ne sont toujours pas connues. On a suspecté des agents infectieux (notamment les virus), des troubles immunitaires (sécrétion inappropriée de cytokines), des troubles hormonaux (axe hypothalamus - hypophyse - surrénales), une hypotension survenant en station debout (orthostatisme) liée à un dysfonctionnement du système nerveux sympathique, et enfin une déficience nutritionnelle. Depuis deux ou trois ans, un laboratoire belge (RED) étudie une protéine de petite taille moléculaire, la ribonuclease L (Rnase L), dont la fragmentation produit une molécule anormale, très souvent associée au SFC. Cette molécule peut entraîner la mort de certaines cellules (apoptose) et perturber le transport des substances entre les cellules.

Un dosage sanguin, basé sur un anticorps de la Rnase L, a été proposé comme moyen de diagnostiquer le SFC. Plus récemment le dosage d'une protéine cellulaire associée à l'apoptose provoquée par la Rnase L et qui peut être détectée dans le sérum a fait grand bruit après un article paru dans certains journaux. Ceux-ci semblent en avoir déduit que non seulement la cause du SFC, mais également celle de la SEP avait été découverte. La mise en évidence de ces anomalies biochimiques associées au SFC est intéressante car leur correction pourrait peut-être aboutir à un "traitement" de cette affection particulièrement invalidante. En ce qui concerne la SEP, il serait très intéressant de voir si cette Rnase L se retrouve chez les patients souffrant fréquemment de grande fatigue, ce qui permettrait de répondre à la question de savoir s'il existe une pathologie commune à la SEP et au SFC. De toute façon, si un traitement était un jour mis au point, il ne ferait que traiter la fatigue et non la progression de la SEP.

A noter enfin que certains patients SEP s'étaient déclarés moins fatigués, après avoir pris des doses importantes d'aspirine (ASA). Une étude clinique a été réalisée chez trente malades. La moitié a reçu 2 x 500 mg ASA par jour, l'autre moitié recevait un placebo. Quarante deux pour cent des patients sous ASA se sont déclarés nettement moins fatigués, contre 11 % dans le groupe placebo. Un test clinique de la fatigue a confirmé que cette différence était significative. On pense que l'aspirine agirait sur le système immunitaire par l'intermédiaire de son effet sur divers mécanismes hormonaux et biochimiques vraisemblablement à l'origine de la fatigue.


## Le problème du coût/efficacité des interférons bêta

Le coût annuel d'un traitement par IFN bêta est approximativement de 8.750 € (350.000 BEF). Environ 2.000 patients sont traités en Belgique, ce qui porte le montant annuel à charge de la sécurité sociale à 17.500.000 € (700 millions BEF). Par rapport aux patients anglais, les malades belges peuvent s'estimer satisfaits de la situation actuelle dans notre pays.

Depuis le début, le Ministère de la Santé anglais (National Health Services - NHS) s'est montré très réticent sur le rapport coût/efficacité des IFN bêta. Il en résulte que 2 % seulement des patients SEP anglais sont traités, alors que dans les autres pays européens, ce pourcentage est de 20 %. Un comité spécial, le National Institute for Clinical Excellence (NICE), avait même décidé fin 2000 que l'efficacité modeste des IFN bêta ne justifiait aucun remboursement. Ceci a suscité un tollé de la part des patients et des associations s'occupant de SEP.

Après de multiples discussions, le NHS a décidé d'investir 82,5 millions d'euros par an pour permettre de traiter davantage de patients. Des critères d'éligibilité ont été définis. Pour la forme à poussées et rémissions le patient doit être âgé de 18 ans ou plus, avoir eu au moins deux poussées dans les deux années précédentes, et pouvoir encore marcher au moins 100 mètres sans assistance. Les formes secondaires progressives sont également éligibles à condition d'avoir eu au moins deux poussées sévères dans l'année précédente et de pouvoir marcher 10 mètres sans aide. L'aggravation du handicap pendant les deux années précédentes doit être minime. Des critères ont également été établis pour déterminer quand le traitement devait être considéré comme inefficace et donc interrompu. Ceci concerne les patients qui, malgré le traitement, présentent deux poussées sévères en un an, les formes secondaires progressives dont le handicap progresse rapidement en 6 mois, une impossibilité de marcher se prolongeant plus de 6 mois, une grosseur ou une intolérance aux IFN bêta. Non seulement les malades seront examinés par un neurologue pour décider de leur éligibilité, mais ils seront régulièrement suivis et le remboursement de la sécurité sociale sera diminuée si, tout en montrant une certaine efficacité, le traitement ne donne pas les résultats attendus.

Ces décisions mettent fin à une situation difficile pour les patients SEP en Angleterre et ont été accueillies avec soulagement. Le problème coût/efficacité d'un traitement de la SEP est quasi unique dans l'histoire des médicaments, car pour toute autre maladie, une efficacité chez un tiers des patients seulement, ne justifierait pas le remboursement. Il faut évidemment tenir compte de ce que jusqu'à présent, il n'existait aucun traitement agissant favorablement sur les poussées à long terme, et dans une certaine mesure sur la progression. Les firmes pharmaceutiques ont participé aux discussions et semblent avoir dû baisser leurs prix. Ceci pose un problème propre à l'Angleterre, car la diminution de la marge bénéficiaire qui en résulte, risque de créer un précédent et cette situation inconfortable pour les sociétés pharmaceutiques pourrait les inciter à une délocalisation.



Dr. Richard E. Gonsette  
Président

# BULLETIN



La Fondation Charcot a édité :

## "FONDATION CHARCOT"

Groupe Belge d'Etude de la Sclérose en Plaques

10 Questions – 10 Réponses

1. Qu'est-ce que la Sclérose en Plaques ?
2. Qu'en est-il en Belgique ?
3. Qu'est-ce que la Fondation Charcot ?
4. Quel est le rôle de la Fondation Charcot ?
5. Quel est le fonctionnement de la Fondation Charcot ?
6. D'où proviennent les fonds ?
7. Où vont les fonds attribués ?
8. Quel est l'état d'avancement de la recherche ?
9. Quelles perspectives pour l'avenir ?
10. Quel espoir pour l'avenir ?

Vous pouvez obtenir cette brochure, gratuitement, sur demande au secrétariat de la Fondation Charcot :  
48 avenue Huart Hamoir • 1030 Bruxelles  
Tel : 02/426 49 30 • Fax : 02/426 00 70  
e-mail : [charcot-foundation@cyberwork.be](mailto:charcot-foundation@cyberwork.be)

## ***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.

Immunisation fiscale (Art.104-CIR 1992) – NN 409729483  
Tout versement de 30 € et plus vous donne droit à une immunisation fiscale.

