

BULLETIN

NUMERO 15 - JUIN 2004



LE MOT DU PRESIDENT

Ces dernières années ont été caractérisées par une meilleure connaissance des mécanismes immunitaires impliqués dans l'évolution de la SEP pouvant avoir une incidence importante sur la recherche de nouveaux traitements.

Jusqu'à présent, on considérait que les lymphocytes appelés "helper" ou "CD4" étaient les principaux responsables des dégâts occasionnés par la maladie. Il faut rappeler que les lymphocytes sont divisés en lymphocytes T et lymphocytes B à l'aide de "marqueurs" appelés en anglais "clone déterminant" (CD). Les lymphocytes T sont eux-mêmes subdivisés en lymphocytes T CD4 (qui stimulent les réactions immunitaires) et lymphocytes T CD8. Ceux-ci se subdivisent à leur tour en regulatory T cells" (qui freinent l'immunité) et en lymphocytes T "cytotoxiques" (CTL) capables de détruire d'autres cellules.

Les lymphocytes T sont responsables des mécanismes immunitaires impliquant des cellules (immunité cellulaire) et les lymphocytes B sont responsables des mécanismes immunitaires dans lesquels interviennent surtout des substances chimiques (anticorps, cytokines, etc...) appelés immunité humorale.

On a toujours considéré que l'immunité cellulaire était pratiquement la seule impliquée dans la SEP. Des recherches récentes montrent que l'immunité humorale, notamment les lymphocytes B, jouent un rôle important, en particulier dans la phase progressive. Ils interviendraient dans le "cercle vicieux" au cours duquel les réactions immunitaires s'auto-entretiennent, sans l'intervention d'un stimulus extérieur. Ce cercle vicieux serait responsable du passage de la phase à poussées et rémissions à la phase progressive. A l'appui de cette hypothèse signalons qu'une destruction des lymphocytes B par des anticorps monoclonaux (Rituximab) ou un immunosuppresseur (Mitoxantrone) freine la progression du handicap.

Des études récentes ont montré que les lymphocytes CD8 jouent également un rôle important, aussi bien ceux qui freinent l'immunité (regulatory cells) que les lymphocytes cytotoxiques (CTL). On a pu démontrer que les CTL sont capables de détruire les cellules nerveuses (neurones) constituant la substance grise (cortex) et source de l'influx nerveux transmis par les nerfs (axones). Les IRM montrent que les lésions du cortex sont plus fréquentes qu'on ne le pensait. Il est vraisemblable qu'elles sont responsables des troubles cognitifs chez certains patients.

Jusqu'il y a peu de temps, les symptômes provoqués par la SEP étaient attribués à la destruction des gaines entourant les nerfs (myéline). Depuis quelques années on sait que les nerfs eux-mêmes (axones) sont "sectionnés", dès le début de la maladie. Ces lésions résultent non seulement de phénomènes inflammatoires associés aux réactions immunitaires, mais aussi de la libération de "radicaux libres", substances responsables de la toxicité oxydative. Ces notions récentes ouvrent la voie à de nouvelles perspectives thérapeutiques.

En effet, on pense actuellement que la SEP dans sa phase à poussées et rémissions est surtout une maladie "inflammatoire", qui devient "dégénérative" pendant la phase progressive. Ce nouveau concept est à l'origine de recherches cliniques, telles que la prévention par des antioxydants des lésions des axones provoquées par la toxicité oxydative ou la préservation des neurones par des médicaments utilisés dans les affections dégénératives telles que la maladie d'Alzheimer et la sclérose latérale amyotrophique, les anticholinergiques (Riluzole).

Une étude clinique avec un antioxydant (inosine) est actuellement en cours en Belgique (ASIIMS trial). A ce jour, la moitié des patients requis pour une évaluation statistiquement significative ont été inclus. La publication toute récente des résultats d'une autre étude avec l'inosine chez 30 patients pendant deux ans est intéressante. Dans cette étude en ouvert (sans placebo), aucun problème d'intolérance n'a été signalé. L'évolution semble plus favorable chez les patients sous inosine par rapport à un groupe de patients non traités. Il faut rappeler cependant que l'absence de groupe placebo ne permet aucune conclusion scientifiquement valable. Retenons toutefois que la tolérance est acceptable et que les résultats de cette étude en ouvert vont dans le bon sens, confirmant ainsi l'utilité de l' "ASIIMS trial", étude répondant aux critères scientifiques actuellement en vigueur pour pouvoir juger d'une éventuelle efficacité.

Dr. Richard E. Gonsette
Président

Troubles des fonctions cognitives

Deux substances ont été investiguées pour améliorer les troubles de mémoire et d'attention fréquemment observés chez les patients SEP. Le Modafinil agit sur certains médiateurs chimiques (monoamines) responsables de l'éveil. Une étude chez 30 patients dont les fonctions cognitives s'altéraient malgré un traitement par Avonex a montré une certaine amélioration après 2 mois de traitement déjà. Il faut rappeler que le Modafinil est également utilisé pour lutter contre la fatigue. On vient de montrer que celle-ci survient surtout chez des patients présentant des troubles du cycle veille-sommeil, se traduisant en particulier par des difficultés à s'endormir et de la somnolence dans la journée. L'effet bénéfique du Modafinil chez certains patients tant sur les fonctions cognitives que sur la fatigue pourrait donc être dû au fait que ce produit maintient les patients plus "éveillés" pendant la journée.

Essais thérapeutiques avec de nouvelles substances

Un traitement par deux **antibiotiques** (Rifampicine et Azithromycine) contre le *Chlamydia pneumoniae* (suspecté de provoquer la SEP) chez 4 patients présentant des anticorps dans le liquide céphalo-rachidien a permis de les faire disparaître chez 3 d'entre eux. Dans l'état actuel des choses, cette étude ne donne aucune information sur un éventuel bénéfice sur le plan clinique.

L'**acide alpha-lipoïque** (ALA) est un antioxydant efficace dans l'encéphalite allergique expérimentale. Il semble qu'il agisse par inhibition d'une métalloprotéinase (MMP-9) impliquée dans le passage des lymphocytes au travers des capillaires cérébraux. Une étude chez 30 patients incluant un groupe placebo a confirmé que l'ALA diminue l'activité du MMP-9 et que sa tolérance est acceptable mis à part quelques troubles gastro-intestinaux. Aucun paramètre clinique ou MRI n'a été étudié permettant d'apprécier une éventuelle efficacité.

Le **Laquinimod** est un nouvel immunomodulateur pouvant être pris par voie orale. Une étude contre placebo chez 209 patients a montré qu'une dose de 0.1 mg provoquait une réduction de 28 % et une dose de 0.3 mg de 44 % des lésions actives en MRI. Par contre aucun bénéfice en ce qui concerne les poussées ou la progression du handicap n'a été observé.

Se basant sur le résultat de la première année de l'étude clinique avec le **Natalizumab** (Antegren), la firme Biogen soumettra un dossier d'enregistrement aux autorités compétentes aux Etats-Unis et en Europe pour faire reconnaître ce médicament comme traitement officiel de la SEP. L'Antegren est un anticorps monoclonal dirigé contre une des molécules facilitant le passage des lymphocytes du sang vers le tissu cérébral au niveau des plaques. Des études prélimi-

naires plaident en faveur de son efficacité pour réduire les lésions cérébrales actives (prenant un produit de contraste en résonance magnétique) et la fréquence des poussées. La firme pharmaceutique fait cependant remarquer que cette reconnaissance pourrait être mise en question pour des raisons de tolérance, ou d'efficacité insuffisamment démontrée, nécessitant des études complémentaires.

Effets à long terme des immunomodulateurs

Plusieurs études concernent le bénéfice à long terme de l'IFN β dans les formes à poussées et rémissions. En ce qui concerne le Rebif, 68 % des patients inclus dans l'étude clinique originale réalisée dans des formes à poussées et rémissions (PRIMS), ont été suivis pendant 8 ans. Les malades qui continuent à bénéficier de ce traitement sont ceux qui ont été traités précocement et avec une dose élevée (44 μ g) d'emblée.

Au sujet du Copaxone, une évaluation après 10 ans montre que chez les patients ayant suivi régulièrement leur traitement et qui le continuent (48 %), l'évolution du handicap a été stabilisée pendant 4 ans, puis a progressé lentement. Par contre, ceux qui ont arrêté le traitement, ont vu leur progression évoluer plus rapidement. Le Copaxone semble donc avoir une influence favorable sur la progression de la SEP.

Les IFN β sont également prescrits pour retarder l'intervalle entre les premiers symptômes (formes monosymptomatiques) et la confirmation du diagnostic à l'occasion d'une seconde poussée. Les résultats à long terme de l'étude avec l'Avonex montrent que dans le groupe traité d'emblée 36 % des patients ont confirmé leur diagnostic après 5 ans contre 48 % dans le groupe placebo traité lui en moyenne deux ans et demi après les premiers symptômes. L'intérêt de traiter rapidement les malades se confirme donc.

Plusieurs études essaient de déterminer la dose optimale d'IFN à administrer. Après 4 ans, l'étude comparative de deux doses d'Avonex (30 μ g vs 60 μ g) ne montre toujours pas de différence dans leur efficacité clinique. Un essai clinique concernant l'influence de deux doses différentes de Rebif (22 μ g – 44 μ g) sur la taille des lésions cérébrales en résonance magnétique, montre que seule la dose forte freine l'extension des lésions de façon significative.

Rappelons l'étude actuellement en cours avec le Betaferon chez un nombre considérable de patients (2100) comparant le bénéfice clinique de la dose actuellement utilisée (250 μ g) par rapport à une dose double (500 μ g). A noter que dans une étude similaire, les chercheurs insistent sur l'importance d'augmenter progressivement la dose pour éviter des intolérances. Deux évaluations de l'efficacité des IFN dans les formes secondaires progressives ont été publiées

récemment. Dans la première, 22 µg de Rebif par semaine pendant 3 ans n'a apporté aucun bénéfice. La seconde est une évaluation après 8 ans du bénéfice clinique observé dans l'étude européenne avec le Betaferon. 58 % des patients initialement inclus ont pu être revus. Il en ressort que le bénéfice sur la progression semble se maintenir. Rappelons que cette étude est la seule ayant montré un léger bénéfice dans les formes secondaires progressives.

L'étude avec le Copaxone chez 943 patients présentant une forme progressive d'emblée a été interrompue pour manque d'efficacité. Cependant une analyse rétrospective des résultats semble indiquer un léger bénéfice chez les patients de sexe masculin et chez ceux qui progressaient rapidement.

Pour contourner l'inconvénient de l'administration des IFNβ par injection, une formulation par voie nasale est actuellement à l'étude. Cette nouvelle voie semble bien tolérée, mais par rapport à la voie intramusculaire 20 % seulement de la dose est disponible sur le plan de l'activité.

Nouvelles techniques d'analyses génétiques

Les nouvelles techniques permettant de mettre en évidence simultanément la totalité des gènes contenus dans l'ADN, donnent de premiers résultats dans la SEP. Elles ont permis d'identifier des anomalies au niveau des gènes concernant la différenciation des lymphocytes B, la toxicité oxydative et la remyélinisation. Cependant, la fonction précise de la majorité des gènes ainsi mis en évidence est encore inconnue. Ces études ont également identifié des différences marquées entre les patients souffrant de SEP et des personnes normales. On espère pouvoir un jour utiliser ces différences pour permettre un diagnostic plus précoce ou pour évaluer le degré d'activité de la maladie. A noter que ces nouvelles techniques ont montré que l'administration d'IFNβ (Avonex) modifiait l'activité de plusieurs gènes, dont certains sont responsables de l'activation des processus inflammatoires. Enfin, lorsque nous pourrons déterminer la fonction des gènes qui différencient les patients SEP des personnes normales, cela permettra sans doute d'explorer de nouvelles voies thérapeutiques.

Le Caprivax

Le Caprivax (Aimspro) est un vaccin développé dans les années 90 au Kenya pour lutter contre la pleuro-pneumonie contagieuse de la chèvre. Après injection de divers antigènes, les chèvres développent des anticorps polyclonaux qui neutralisent plusieurs agents pathogènes. Ce produit a d'abord attiré l'attention de la communauté médicale comme éventuel traitement du sida. En effet, les chèvres ne développent pas le sida, et leur sérum contient des anticorps qui en laboratoire, se sont montrés efficaces pour empêcher le virus HIV d'infecter les cellules. En 1996, une première étude

clinique a été rejetée par la FDA pour manque d'information concernant la tolérance de ce produit. Plus récemment un chercheur anglais a constaté que l'efficacité du Caprivax dans le sida n'était pas suffisante pour justifier d'autres études. Par contre, il a observé que le vaccin avait des propriétés anti-inflammatoires très puissantes. Il a donc traité des patients présentant deux affections auto-immunitaires où les réactions inflammatoires jouent un rôle important : l'arthrite rhumatoïdale et la SEP.

En ce qui concerne la SEP, des résultats spectaculaires auraient été observés dans un groupe de 130 patients traités en ouvert. Ces résultats furent très médiatisés du fait qu'un des patients traités faisait partie d'un groupe de chanteurs américains très connu. Les laboratoires Daval International Ltd ont mis au point un nouveau procédé de fabrication permettant une production plus rapide et moins chère. Trois études cliniques randomisées, en aveugle et comprenant un groupe placebo sont en cours. Elles permettront sans doute d'apprécier le juste intérêt de ce nouveau traitement. D'ici là il est difficile de se faire une opinion, d'autant plus que, à notre connaissance, aucune expérimentation animale avec le Caprivax n'a été faite dans le modèle expérimental de la SEP. Ce vaccin ne semble pas poser de problèmes de tolérance. Les patients enrôlés dans ces études doivent avoir une forme secondaire progressive, être capables de marcher et avoir présenté une aggravation de leur handicap au cours de l'année écoulée. Le produit est administré par voie intramusculaire chaque semaine pendant au moins 6 mois. Les résultats devraient être connus fin 2004.

Quelques associations thérapeutiques en cours

Certains patients ne répondent pas aux traitements par IFNβ ou Copaxone. Dans ce cas, on leur associe d'autres médicaments, le plus souvent des immunosuppresseurs, pour améliorer leur efficacité.

Parmi ces études cliniques, citons:

- le daclizumab (Zenapax), un anticorps monoclonal dirigé contre le récepteur membranaire de l'interleukine 2, une cytokine impliquée dans l'activation des lymphocytes.
- le mitoxantrone, le seul immunosuppresseur approuvé comme traitement de la SEP.
- l'azathioprine, un immunosuppresseur moins agressif, mais relativement bien toléré.
- le mycophenolate mofetil, une nouvelle formulation, mieux tolérée et plus active, de l'azathioprine.
- le méthotrexate, un immunosuppresseur surtout utilisé dans l'arthrite rhumatoïdale. A noter qu'une revue récente de la littérature conclut à son absence d'efficacité dans la SEP.
- la fludarabine, un immunosuppresseur utilisé dans le traitement des leucémies lymphoïdes chroniques. Il n'avait jamais été utilisé en SEP jusqu'à présent, ni investigué dans l'EAE.

Toutes ces études portent sur un nombre limité de patients (15 à 30) et leur durée d'observation maximale est de un an. La plupart montre une certaine réponse positive se traduisant par une diminution de la fréquence des poussées et de la progression du handicap. A noter également un effet marqué sur les plaques actives en IRM. L'ennui est que ces substances ont une toxicité importante à long terme, empêchant une utilisation prolongée.

Nouveaux essais thérapeutiques dans l'encéphalite allergique expérimentale

Diverses substances ont été étudiées récemment dans l'EAE et pourraient un jour aboutir à un traitement de la SEP :

- La "citicoline" est constituée de deux nutriments essentiels : la choline et la cytidine. Elle stimule la synthèse des phospholipides impliqués dans la réparation des membranes cellulaires. Egalement antioxydant, elle aurait un effet neuroprotecteur. La citicoline est également expérimentée dans l'Alzheimer.
- L'"OCH" est un antagoniste synthétique dirigé contre les lymphocytes T "tueurs" (NKT cells) qui détruisent les neurones.
- Le "BBIC" est un extrait de fève de soya qui inhibe les protéases, substances détruisant les protéines.
- Le "CD200" est une molécule réduisant l'activité d'un récepteur membranaire des macrophages (CD200R) et donc leur agressivité vis-à-vis de la gaine des nerfs.
- L'"érythropoïétine" est utilisée pour stimuler la production de globules rouges. Les mécanismes responsables de son efficacité dans l'EAE restent obscurs.
- Le "BHT-4103" est un polypeptide synthétique fabriqué selon le principe du Copaxone, à base d'acides aminés présents dans la protéine basique myélinique. Il semble avoir les mêmes mécanismes d'action que le Copaxone. Plus simple à fabriquer, sa composition chimique est connue (au contraire de celle du Copaxone !).
- L'Hydroxychloroquine est un dérivé de la quinine, utilisée depuis longtemps dans la malaria. On a récemment mis en évidence ses propriétés anti-inflammatoires et observé son efficacité dans certaines maladies immunitaires.

Toutes ces substances ont permis de prévenir l'EAE et de réduire considérablement les réactions inflammatoires qui lui sont associées. Malheureusement, Il faut rappeler que trop souvent un médicament donnant des résultats spectaculaires dans l'EAE s'avère dépourvu d'efficacité dans la SEP!

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

- Vous pouvez **faire un don** à la Fondation Charcot en le versant sur le compte :
000-1600016-01
- Vous pouvez également **faire un legs** en faveur de la Fondation Charcot. Parlez-en à votre notaire, il vous conseillera.
- Vous pouvez **acheter le jeu de cartes** Fondation Charcot au moyen du bon de commande ci-joint. Ce jeu sera également en vente dans certaines pharmacies en juin et juillet.
- 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.

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

