

observe souvent une perte de myéline importante (et donc une atrophie) du corps calleux, c'est-à-dire des fibres nerveuses qui connectent les deux hémisphères. Les troubles de la mémoire des faits récents et les facultés d'abstraction, de raisonnement, de concept, d'expression verbale et de résolution des problèmes visuo-spatiaux sont étroitement associés au volume total des lésions.

Notre connaissance de l'évolution réelle de la maladie, ce que l'on appelle son "histoire naturelle" s'est considérablement enrichie grâce à de fréquents examens d'IRM, répétés chez le même malade à intervalles réguliers, et grâce également à l'utilisation d'un produit de contraste (Gadolinium) permettant de déceler les troubles de perméabilité des capillaires cérébraux.

Les premières séries d'IRM chez un même malade ont été réalisées sans produit de contraste. Elles nous ont appris que l'activité réelle de la maladie dans la forme rémittente était beaucoup plus importante que ce que l'observation clinique ne pouvait laisser supposer. En fait, l'apparition de nouvelles lésions à l'IRM est 5 à 10 fois plus fréquente que celle de nouveaux signes cliniques. C'est ainsi que des lésions apparaissent et disparaissent, se réunissent puis se séparent, augmentent et diminuent de volume, le plus souvent sans aucun changement de l'état du malade.

L'utilisation d'un moyen de contraste a permis de mettre en évidence des troubles de la perméabilité cérébrale bien localisés, se traduisant par un passage du produit dans le tissu cérébral visible avec la technique en T1. L'examen du cerveau d'un patient décédé immédiatement après une IRM a permis de constater que ces images correspondaient à des plaques "actives", c'est-à-dire présentant au microscope des signes nets d'inflammation caractérisée par une accumulation de lymphocytes autour des vaisseaux et associée à un oedème localisé. Les études sériées chez un même malade ont montré que ce passage anormal disparaît en général après un mois et ne persiste jamais plus de six mois. Presque toujours, à ces images typiques de plaques actives font suite de nouvelles plaques visibles en T2. Il semble donc que ces troubles de perméabilité représentent la première pathologie qui donne naissance à une plaque. Ils sont un témoin précieux de l'activité infraclinique de la maladie, autrement dit de la partie non visible de l'iceberg.

Ces études sériées nous ont également appris que le nombre de plaques actives par an était 5 à 6 fois plus élevé dans les formes progressives secondaires que dans les formes progressives primaires qui, sur le plan clinique, n'évoluent cependant pas de façon très différente.

Utilisée d'abord pour établir le diagnostic et ensuite pour mieux connaître

l'évolution réelle de la maladie, l'IRM est employée aujourd'hui pour objectiver l'effet d'un traitement sur son activité. Les premières observations furent faites à l'occasion du traitement des poussées par la cortisone et ont montré que l'administration intraveineuse de hautes doses fait disparaître en quelques jours la prise de contraste dans près de 80 % des lésions actives. Ceci coïncide souvent avec une amélioration clinique et suggère que la cortisone agit en restaurant une perméabilité normale des capillaires et en freinant la destruction de la myéline.

Jusqu'il y a quelques années, les essais cliniques pour ralentir l'évolution de la maladie se sont révélés inefficaces et les études en IRM chez ces patients n'ont montré aucune réduction ni de l'activité des lésions ni de leur progression en nombre ou en volume. Une diminution nette des plaques actives sous l'effet d'un traitement par un immunosuppresseur puissant (mitoxantrone) a été publiée en 1990. En 1993 une étude américaine avec l'interféron-bêta a montré chez les patients traités une réduction nette du nombre des lésions actives, de leur fréquence annuelle ainsi que de l'apparition de nouvelles plaques. Ces résultats impressionnants contrastent avec un effet favorable mais modeste du traitement sur la fréquence des poussées et avec le peu d'effet sur la progression de la maladie. L'impact de l'IFN-b sur les lésions observées à l'IRM fut un élément déterminant dans la décision du Ministère de la Santé Américaine de reconnaître, pour la première fois dans l'histoire de la SEP, un médicament comme traitement causal de cette maladie.

## LE TRAITEMENT

### Les premières tentatives

La première attitude de la médecine vis-à-vis du traitement de la SEP semble avoir été plutôt défaitiste, puisque les médecins appelés au chevet de Sainte Lidwina au XV<sup>e</sup> siècle y voyaient la main de Dieu et s'estimaient dépassés par le problème. Par contre, dans son journal, François d'Este au XIX<sup>e</sup> siècle fait déjà mention de nombreux traitements médicamenteux ou physiques qui lui furent appliqués dans l'espoir d'améliorer son sort.

Avant la première guerre mondiale, nous n'avions aucune idée des causes de la SEP et les traitements proposés par la médecine officielle étaient basés sur des observations de hasard ou sur des hypothèses plus ou moins raisonnables quant à l'origine de la maladie.

C'est ainsi que des médicaments destinés à rendre le sang moins coagulable ont été prescrits dans l'idée que les plaques résultent de multiples petites thromboses des vaisseaux cérébraux. L'hypothèse de micro-embolies graisseuses comme point de départ de la SEP est encore défendue par quelques neurologues de nos jours.

Divers régimes ont été proposés, les uns pauvres en graisses sur base de ce que la SEP est plus fréquente dans les pays grands consommateurs de graisses, ou riches en hydrates de carbone dont le taux sanguin semblait déficient chez les malades SEP.

Plusieurs techniques de "désensibilisation" ont été employées dans l'idée, à cette époque déjà, que la SEP était une maladie allergique donc hyperimmunitaire du SNC. Malheureusement, nos connaissances dans ce domaine étaient très limitées et ces essais sont restés infructueux. Il en fut ainsi de diverses substances, et notamment de certains enzymes administrés pour provoquer un "choc", de même que de l'"autohémothérapie" qui consistait à prélever du sang chez un patient par voie veineuse pour lui réinjecter immédiatement par voie intramusculaire.

Des transfusions sanguines répétées ont été prescrites dans l'espoir d'apporter au patient une résistance à la maladie qui lui fait défaut et que les personnes saines possèderaient. Cette hypothèse n'est pas dénuée de tout fondement et fut à la base de plusieurs études cliniques plus récentes avec le "facteur de transfert", substance non identifiée, extraite de lymphocytes et qui, dans certaines maladies, peut en effet

conférer une résistance. Dans la SEP, ces divers essais se sont révélés inopérants.

Des médications antituberculeuses ont été conseillées par un neurologue de renommée mondiale, sur base de ce qu'un de ses malades, atteint à la fois de tuberculose et de SEP, avait vu son état neurologique amélioré après avoir été traité pour sa tuberculose.

Enfin des essais thérapeutiques plus discutables ont également été réalisés, notamment l'injection intraveineuse d'un colorant (rouge trypan) dans l'optique de restaurer et de renforcer l'étanchéité des capillaires cérébraux dont on sait qu'elle est compromise en effet au niveau des plaques. Ce traitement n'eut d'autre effet, faut-il le dire, que de transformer les patients en homards cuits sans aucun bénéfice clinique.

Il n'est donc pas surprenant que l'idée même de traiter la SEP ait été considérée comme une utopie et mal considérée par les milieux neurologiques de l'époque. Peu après la dernière guerre mondiale, un grand neurologue américain disait à ses collègues : "Si vous voulez ruiner votre carrière scientifique, publiez quelque chose de positif dans le domaine du traitement de la SEP".

### **Médecine parallèle et médecine officielle**

Ce désintérêt du monde neurologique pour le traitement de la SEP et cette impuissance de la médecine officielle non seulement à la guérir mais à ralentir son évolution a fait que de nombreux malades se sont tournés par déception vers des médecines parallèles et cette attitude est encore courante aujourd'hui.

Les patients posent souvent la question de savoir quelle place peut occuper la médecine parallèle dans le traitement de la SEP et quelle est l'attitude de la médecine officielle à cet égard.

On entend dire en effet que, puisque la médecine officielle admet qu'elle est incapable de "guérir" la SEP, elle devrait avoir l'esprit ouvert à toute autre possibilité d'améliorer le sort des malades. Certains pensent même que, en collaborant, ces deux médecines seraient sans doute plus efficaces que chacune d'elles séparément.

Il faut d'abord rappeler que, si la médecine officielle ne peut encore guérir la SEP au sens propre du terme, elle est capable cependant de la maîtriser chaque jour davantage, et la preuve en est que l'espérance de vie des malades a doublé au cours de ces trente dernières années. De plus, depuis deux ans, nous disposons de

médicaments qui freinent la progression de la maladie lorsqu'ils sont administrés à son début.

Il faut également replacer les choses dans leur contexte et rappeler que les maladies se répartissent en deux catégories : d'une part celles provoquées par une lésion d'un tissu ou d'un organe - ce sont les maladies dites organiques - et d'autre part, les maladies dites "fonctionnelles" au cours desquelles certaines fonctions importantes de l'organisme sont perturbées sans qu'il soit possible de mettre une lésion en évidence.

En ce qui concerne les maladies organiques, la médecine officielle connaît, sinon toujours la cause, du moins les mécanismes pathologiques responsables des lésions. Par le fait même, elle peut presque toujours y apporter remède par des moyens médicaux ou chirurgicaux.

Ces remèdes qui sont le plus souvent des médicaments sont les héritiers de la médecine grecque, dit "galénique", parce qu'enseignée par Galien. Les effets sont obtenus à partir de substances actives provenant de plantes, d'animaux ou de minéraux. Personne ne songe à nier l'action de ces produits naturels, parfois dangereux comme les champignons toxiques ou le venin de serpent. Avant la seconde guerre mondiale, les pharmacies étaient encore de magnifiques officines emplies de tiroirs et de bocaux, chacun portant le nom latin de ces plantes.

Avec le développement de la pharmacologie et de la chimie, les pharmaciens ont progressivement remplacé les tiroirs par des vitrines sur les étagères desquelles se trouvent des boîtes contenant les principes actifs purifiés et fabriqués par l'industrie pharmaceutique.

La synthèse de ces substances et l'étude de leur action sur l'organisme ont été faites depuis la fin du XIX<sup>e</sup> siècle suivant les principes de la médecine expérimentale énoncés par Claude Bernard. Ainsi est née la médecine officielle qui partage avec les autres disciplines scientifiques le même mode de raisonnement et de logique.

Les médecins parlent le même langage et utilisent les mêmes méthodes de travail que les physiciens ou les chimistes, ce qui leur permet d'intégrer ces disciplines dans l'exercice de leur art et d'améliorer ainsi leurs possibilités thérapeutiques. La médecine officielle est l'héritière en ligne directe d'une médecine empirique au départ mais qui, avec le siècle des lumières et le développement industriel, s'est imposé un mode de travail rigoureux, rationnel, scientifique. Il est donc logique qu'elle représente officiellement l'art de guérir dans notre société.

A côté des affections dites organiques, on connaît d'autres maladies dites "fonctionnelles" dans lesquelles les grandes fonctions de l'organisme (motilité, sensibilité, système digestif, comportement d'un individu, etc...) sont perturbées, sans qu'il soit possible de mettre en évidence une lésion d'un tissu ou d'un organe. Il est normal que, devant les difficultés de la médecine officielle à comprendre et à traiter ces maladies fonctionnelles, d'autres tentatives se soient développées de manière parallèle.

Il existe une certaine confusion dans ce groupe de médecines parallèles pouvant porter préjudice à certaines d'entr'elles. Plusieurs techniques reprennent des moyens thérapeutiques qui furent à la base de la médecine officielle, notamment les plantes et les minéraux, comme l'homéopathie ou la phytothérapie. D'autres, comme l'acupuncture, sont l'héritage de traditions médicales millénaires chinoises, qui n'auraient pas traversé impunément autant de siècles si elles étaient totalement inefficaces. Le yoga constitue également un apport intéressant des civilisations orientales qui, appliqué à bon escient, peut certainement rendre service par la relaxation musculaire et la maîtrise de certaines fonctions qu'il apporte. Ces médecines parallèles sont donc en fait l'héritage soit des anciens traitements de la médecine conventionnelle, soit d'une culture millénaire fondamentalement différente de la nôtre mais nous devons essayer de comprendre. Il faut cependant que ceux qui appliquent ces médecines parallèles et qui sont parfois des médecins, aient conscience de leurs limites et se gardent de vouloir "guérir" des maladies organiques, comme la SEP.

On peut donc admettre que "certaines" médecines parallèles se révèlent utiles dans des situations cliniques complexes. Des malades souffrant d'une affection organique peuvent en effet présenter des troubles fonctionnels, le plus souvent des phénomènes sensitifs, douloureux, et l'on peut recourir à la médecine parallèle pour tenter de les soulager, pour autant que l'on n'oublie pas qu'il s'agit de soulager et non de guérir.

Malheureusement, à côté de ces médecines parallèles qui peuvent être utiles dans des circonstances bien précises, il en existe d'autres, chaque jour plus nombreuses, ne reposant sur aucune base empirique ou expérimentale crédible, et qui sont exercées par des gens dont la motivation principale est le plus souvent de s'enrichir au dépens des malades.

Les études cliniques réalisées par la médecine officielle sont soumises à une réglementation très stricte et proposées préalablement à un comité d'éthique. Un des

critères est que, les malades n'étant pas des animaux d'expérience, il faut avoir de sérieuses raisons de croire que le traitement proposé est supérieur à ceux qui existent déjà. Si, comme c'est le cas dans la SEP, nous ne disposons d'aucun traitement susceptible de "guérir" la maladie, le critère se réduit à exiger une toxicité acceptable du produit investigué, en plus d'arguments expérimentaux ou théoriques plaidant en faveur d'une action favorable possible. Les médicaments officiels sont soumis à une législation et à un contrôle très stricts avant d'être mis sur le marché. Ceci est dû à leur activité pharmacologique réelle qui doit rester dans des limites de sécurité. Ils sont donc testés sur le plan de leur pureté chimique, de leurs propriétés pharmacologiques et de leurs effets indésirables possibles.

Aucune des drogues utilisées par les médecines parallèles ne subit un tel contrôle pour la simple raison qu'elles ne sont pas plus nocives pour l'organisme qu'une tasse de thé ou de café. Le public en est bien conscient, puisqu'une des raisons invoquées pour y recourir est de dire : "si ça ne fait pas de bien, ça ne peut certainement pas faire de tort". Cette façon de raisonner admet implicitement que ces substances n'ont guère d'activité pharmacologique.

Il peut arriver cependant que la médecine parallèle provoque des accidents. Rappelons que des malades souffrant de SEP sont morts d'une encéphalite allergique après injections sous-cutanées de cerveau de porc en Autriche et en Bulgarie. D'autre part, l'arrêt, souvent exigé, d'un traitement médical ou un retard à consulter un spécialiste dû à un traitement parallèle intercurrent peuvent avoir de lourdes conséquences.

Avant d'envisager certains traitements parallèles, il est donc prudent de demander conseil à son neurologue. Le plus souvent, il ne s'opposera pas à un essai de traitement parallèle. Il demandera simplement au patient de poursuivre le traitement médical en cours et de continuer à se présenter aux consultations. Dans ces conditions, le malade fait généralement la différence lui-même et s'aperçoit qu'il a eu affaire à des charlatans.

Les résultats d'une étude prospective intéressante viennent d'être publiés et permettent de bien situer les problèmes. Deux groupes de malades ont été suivis pendant cinq ans : le premier est resté sous surveillance médicale classique, le second a eu recours à divers traitements parallèles. Après cinq ans, aucune différence n'a pu être objectivée entre les deux groupes concernant l'état neurologique et psychologique ainsi que la qualité de vie des patients. Les traitements parallèles n'ont donc été d'aucun bénéfice et la moitié des patients les ont abandonnés endéans les cinq ans.

Il ressort également de cette étude que ce sont surtout les patients s'adaptant mal à leur maladie qui cherchent une aide auprès des médecines parallèles, vraisemblablement parce que la médecine classique ne les a pas suffisamment épaulés sur le plan psychologique et social.

### **Comment trouver le traitement de la SEP ?**

Les patients s'étonnent souvent de ce que la recherche n'aboutit pas plus rapidement au traitement de la SEP, malgré les découvertes importantes de ces dernières années. Ils ne réalisent pas le long chemin à parcourir entre le moment où les chercheurs qui trouveront ce traitement auront observé en laboratoire une anomalie immunitaire spécifique de la SEP, la corrigeront par une substance précise, et le moment où cette substance sera mise sur le marché après avoir démontré sa bonne tolérance et son efficacité chez l'animal d'abord, puis dans de nombreuses études cliniques. C'est ce cheminement incontournable que nous allons décrire.

### **Les recherches "in vitro"**

Les recherches dites "in vitro" sont réalisées en laboratoire à partir de cellules provenant le plus souvent du SNC de jeunes animaux (parce qu'elles survivent mieux) et mises en culture. Elles sont maintenues dans un milieu nutritif, à température constante, et peuvent être observées au microscope. On peut y voir les prolongements (axones) des cellules nerveuses (neurones) grandir et être progressivement enveloppés par une membrane protectrice (myéline) provenant d'autres cellules (oligodendrocytes).

Ce modèle expérimental est surtout utilisé pour étudier la destruction de la myéline suite à l'addition dans le milieu de culture de substances toxiques ou, au contraire, sa régénération après injection d'une substance revitalisante. Le but est d'identifier les médiateurs chimiques responsables des lésions de la myéline d'une part et de rechercher des substances susceptibles de provoquer la synthèse de myéline nouvelle d'autre part. On espère ainsi parvenir un jour à neutraliser chez les malades les substances détruisant la myéline, ou peut-être favoriser la régénération de la myéline lésée.

Outre les médiateurs chimiques, il est également possible d'observer l'action directe de certaines cellules telles que les "lymphocytes tueurs", ou les macrophages

qui entrent en contact avec la myéline et la détruisent de différentes façons.

Enfin, on peut aussi cultiver sélectivement certaines cellules, notamment des populations bien précises de lymphocytes, les stimuler et étudier les médiateurs chimiques qu'elles secrètent. A l'inverse, on peut ajouter diverses substances dans le milieu de culture et observer les modifications qu'elles provoquent dans le comportement de lymphocytes. Ces études, techniquement très complexes, apportent de précieux renseignements sur les mécanismes cellulaires et chimiques impliqués dans les réactions immunitaires. Non seulement elles nous font mieux connaître ce qui se passe dans la SEP, mais ouvrent les premières perspectives thérapeutiques.

### **Les études "in vivo"**

Une substance corrigeant certaines anomalies immunitaires in vitro est ensuite étudiée "in vivo", c'est-à-dire chez l'animal.

On sait que la SEP n'existe pas chez les animaux et que tous nos efforts pour leur transmettre la maladie à partir de l'homme sont restés infructueux, y compris chez les espèces les plus proches de l'homme. Nous devons donc nous contenter du modèle animal appelé "encéphalite allergique expérimentale" (EAE).

L'injection sous-cutanée de certaines protéines constitutives de la myéline, associées à un produit huileux retardant leur résorption, entraîne l'apparition dans le sang de lymphocytes T dirigés contre la myéline. Ceux-ci perturbent la barrière au niveau des capillaires et pénètrent dans le tissu cérébral. Ils provoquent des réactions immunitaires, surtout inflammatoires, et détruisent la myéline. Il s'agit d'une maladie aiguë, survenant environ deux semaines après l'injection, et dont les animaux récupèrent ou meurent en fonction de la dose utilisée. Au contraire de la SEP, cette maladie n'évolue pas par poussées et rémissions. Cependant des souches nouvellement créées, notamment chez la souris, présentent ultérieurement des rechutes, et les lésions sur le plan anatomique se rapprochent davantage de celles de la SEP. Il persiste toutefois des différences fondamentales, à savoir que l'EAE est provoquée par un antigène unique et connu (la myéline basique par exemple) alors que dans la SEP il existe vraisemblablement plusieurs antigènes que nous n'avons toujours pas identifiés. Il faut signaler que récemment un chercheur japonais a pu provoquer une EAE après injection des cellules qui constituent la paroi des capillaires cérébraux. Ces résultats sont troublants car ces cellules ne contiennent aucun des constituants du cerveau et que, jusqu'à présent, l'EAE n'avait été obtenue que par des protéines isolées à partir de la myéline.

Des lésions de la myéline peuvent également être provoquées par inoculation de certains virus ayant une affinité particulière pour le SNC. Ces techniques sont utilisées moins fréquemment. Chez la souris, certains mutants du virus de Theiler détruisent électivement les cellules fabriquant la myéline (oligodendrocytes) entraînant une disparition secondaire de cette dernière. Contrairement à ce qui se passe dans la SEP, la plupart des lésions guérissent ensuite par régénération de la myéline.

D'autres virus, comme certaines souches du virus de la rougeole, de la maladie de Carré qui provoque une encéphalite chez le chien notamment, de la poliomyélite provoquent chez la souris des réactions immunitaires qui entraînent des lésions de la myéline très semblables à celles de la SEP. Toutefois, ces réactions sont dirigées spécifiquement contre l'antigène viral qui peut être mis en évidence dans le cerveau et non contre la myéline elle-même.

Quoique ces divers modèles expérimentaux diffèrent sur de nombreux points de la SEP, ils sont fréquemment utilisés pour mieux comprendre les mécanismes immunitaires impliqués dans la destruction de la myéline. D'autre part, en corrigeant ces anomalies par l'administration de médiateurs chimiques ou de certains lymphocytes aux animaux, il est possible de prévenir ou même de guérir l'EAE. C'est jusqu'à présent, le seul moyen à notre disposition pour sélectionner, préalablement aux essais cliniques, les techniques susceptibles d'avoir un effet favorable sur l'évolution de la SEP.

## **Essais cliniques**

La mise sur le marché d'un médicament est la suite d'une longue procédure, et un intervalle de 10 à 15 ans entre la découverte d'une substance en laboratoire et son utilisation clinique n'est pas exceptionnel.

Dans un premier temps, les substances corrigeant in vitro les anomalies immunitaires propres à la SEP sont testées dans l'EAE. Malheureusement, l'expérience a montré que très souvent une substance efficace pour prévenir l'EAE ne modifie pas l'évolution de la maladie. C'est la raison pour laquelle les études cliniques sont capitales car elles seules permettent de mettre en évidence l'efficacité d'un nouveau traitement.

Au cours des deux dernières décennies, ces essais cliniques ont été

progressivement codifiés, de façon à en tirer le maximum d'informations et à garantir aux malades une sécurité maximale. Actuellement, les études cliniques se déroulent en quatre phases.

La phase I se réalise sur un petit nombre de volontaires sains. Elle permet de déterminer la tolérance de la molécule chez l'homme et en particulier, la dose toxique.

La phase II concerne un petit groupe de patients (quelques dizaines). Elle apporte des informations sur la dose provoquant les effets souhaités, la tolérance clinique du produit, ainsi que ses effets possibles sur l'organisme et la façon dont il est éliminé.

La phase III implique un nombre important de malades homogènes (plusieurs centaines). Elle permet de démontrer l'efficacité thérapeutique éventuelle du produit, et d'apprécier sa tolérance à long terme. Si l'efficacité est prouvée de façon statistiquement significative, le médicament est soumis à l'approbation du Ministère de la Santé et, après accord, mis sur le marché.

La phase IV s'effectue ensuite sur un très large recrutement de patients (plusieurs milliers) et a pour but de préciser ses marges d'efficacité, de déterminer le bénéfice par rapport aux traitements antérieurs ainsi que la tolérance dans le cadre d'une vaste utilisation clinique. C'est la phase dite de pharmacovigilance.

Au cours de la phase III, les études sont dites "contrôlées" parce qu'elles comparent un groupe de patients traités par le médicament en expérimentation à un groupe de référence.

S'il existe un traitement dont l'efficacité est reconnue, ce groupe de référence est constitué par des malades traités par le médicament ayant déjà fait ses preuves.

S'il n'existe pas encore de traitement reconnu, le groupe de référence peut être composé de malades non traités, pour autant qu'il soit possible d'apprécier facilement et objectivement l'efficacité, et qu'une amélioration spontanée de la maladie soit peu probable.

En ce qui concerne la SEP, il n'existe pas de traitement universellement accepté, l'amélioration spontanée de la maladie est bien connue, l'appréciation de l'efficacité est difficile sur le plan clinique et nous ne disposons pas d'un paramètre biologique dont les variations soient étroitement liées à l'évolution clinique. En face

de ces difficultés multiples, il est indispensable de recourir à la technique du "placebo".

Le terme placebo correspond à la première personne du singulier du futur de l'indicatif du verbe latin placere (plaire). Il était déjà utilisé en français moyenâgeux dans le sens de flatter.

Il fut introduit dans la littérature médicale anglaise en 1785 mais ne fut accepté dans ce sens que beaucoup plus tard (1954 !) dans la langue française. Il désigne l'observation, connue depuis l'antiquité, que le simple fait de rassurer le patient ou d'éveiller chez lui l'espoir d'une aide suffit à provoquer une amélioration sensible de son état clinique.

Jusqu'à la fin du dix-neuvième siècle, cet "effet placebo" fut recommandé par des médecins de grande renommée et utilisé à des fins thérapeutiques. Avec l'avènement de la médecine moderne et le scepticisme pour tout ce qui ne pouvait s'expliquer scientifiquement, le terme placebo a pris une connotation péjorative. Ceci tout particulièrement depuis l'emploi en expérimentation clinique d'une substance inerte (sans aucune activité pharmacologique) à laquelle on a donné précisément le nom de placebo et qui est administré au groupe de contrôle.

Ceci dit, le fait d'avoir jeté le discrédit sur l'effet placebo ne l'a pas fait disparaître, car il repose sur une espérance profonde chez l'homme de trouver une aide et, si possible, un remède auprès de quelqu'un ou quelque chose en qui ou en quoi il a confiance. Le public et même les médecins ne réalisent pas toujours que chaque fois qu'un médicament est administré, une partie plus ou moins importante de son efficacité résulte de cet effet placebo.

L'administration d'un placebo peut avoir un bénéfice thérapeutique chez 35 % des patients en moyenne, et provoquer des effets secondaires chez 10 % (effet "nocebo", de nocere = nuire). L'effet placebo s'observe dans un grand nombre de maladies : nausées, toux, rhume des foins, verrues, maux de tête, angine, polyarthrite chronique évolutive, lymphosarcome, ulcère gastrique, hypertension, insomnie, anxiété, dépression et bien entendu... sclérose en plaques.

Le placebo provoque dans l'organisme des effets mesurables tels qu'une modification de la production d'acide gastrique, la libération de médiateurs chimiques agissant sur la douleur, la sécrétion de cortisone, des réactions du système immunitaire, etc...

Les patients qui répondent le mieux au placebo sont en général communicatifs, sociables, et ont une grande confiance dans leur médecin. Les sceptiques quant à la compétence des autres en général, doutant de tout et qui ne font jamais confiance réagissent moins au placebo.

Il est important de rappeler que, lorsque l'effet placebo était utilisé autrefois à titre de traitement, on considérait indispensable de ne pas révéler au malade qu'il recevait quelque chose qui n'était pas un médicament. Cette "tromperie" du malade, ou tout au moins cette dissimulation, était encore de règle dans les premières études cliniques incluant des groupes placebo. Tous les malades dans l'étude croyaient donc recevoir le médicament actif.

Divers faits ont modifié cette attitude après la dernière guerre, notamment l'expérimentation humaine pratiquée dans les camps nazis. En Allemagne, un neurologue de grande réputation a pratiqué des injections de LCR provenant de malades SEP dans le LCR de handicapés physiques ou mentaux dans l'idée de transmettre un virus considéré à l'époque comme responsable de la maladie. Il faut aussi rappeler l'abus de médicaments agissant sur le psychisme pour calmer les malades dans les hôpitaux psychiatriques et leur utilisation dans les pays totalitaires chez les prisonniers politiques pour les neutraliser.

Progressivement a donc été introduite la pratique du "consentement éclairé" par lequel le patient est informé de ce qu'il s'agit d'un traitement expérimental et qu'il peut appartenir au groupe recevant du placebo. Chose intéressante, malgré cela les dernières études en SEP n'ont pas montré de réduction de l'effet placebo, ce qui prouve l'espoir considérable et bien compréhensible des patients de participer à une étude qui découvrira peut-être un traitement efficace. L'espoir est à ce point ancré profondément chez la plupart des hommes que l'effet placebo s'observe même chez des patients avertis de ce qu'ils reçoivent une substance inerte. En réalité, près de la moitié restent convaincus qu'ils reçoivent un traitement actif.

Ce qu'il faut retenir de l'utilisation des placebos dans les études en SEP, c'est qu'en aucun cas ils ne peuvent aggraver la maladie, au contraire. Dans une étude américaine avec l'interféron bêta, un patient sur deux dans le groupe traité et un sur trois dans le groupe placebo a atteint l'objectif recherché, c'est-à-dire une réduction significative des poussées. Dans une étude scandinave composée de trois groupes, un traité, un recevant du placebo et un ne recevant rien et n'étant pas régulièrement suivi, on a constaté que les deux groupes suivis régulièrement (traités et placebo) présentaient le même effet favorable, supérieur à celui des malades non suivis. Le fait de suivre un malade tous les trois mois le met en confiance et provoque un effet

placebo. De plus, cette surveillance régulière permet parfois de prévenir des complications qui auraient pu avoir une influence négative sur la maladie.

Dans la phase III d'une étude clinique en SEP, on compare donc deux groupes de malades: l'un traité, l'autre recevant un placebo. Dans la mesure du possible, l'essai se fait en "double aveugle", c'est-à-dire que ni le médecin ni le patient ne savent à quel groupe ce dernier appartient. Si le médicament actif provoque des effets secondaires (nausées, modification de la biologie), le médecin responsable de l'étude reconnaît les patients réellement traités. Il faut alors un deuxième observateur, indépendant, qui examine les patients et juge de l'évolution de leur état (observateur aveugle).

Les groupes doivent être comparables et aussi homogènes que possible, ce qui implique une répartition des malades entre les groupes de façon aléatoire, par tirage au sort. Il faut également sélectionner des patients aussi semblables que possible, ce qui, dans le cas de la SEP, est particulièrement difficile. On doit donc établir des "critères de sélection" qui ne doivent être ni trop stricts par crainte de ne pas recruter suffisamment de patients, ni trop larges, ce qui rendrait la population inhomogène dans les deux groupes et compromettrait l'interprétation des résultats. Les critères de sélection concernent divers paramètres cliniques tels que l'âge de début, l'âge actuel, la forme, le sexe, le nombre de poussées ou la progression du handicap dans un temps déterminé, etc... Ils sont établis en fonction du but recherché.

Il existe également des critères d'exclusion liés à la maladie (forme ou évolution clinique), au patient (âge, traitements antérieurs, état mental), ou au traitement (intolérance médicamenteuse). Ceci explique pourquoi certains malades qui souhaiteraient vivement participer à une étude ne peuvent être inclus à cause de l'un ou l'autre de ces critères.

Avant de commencer l'étude, il est indispensable de fixer de façon précise l'objectif thérapeutique que l'on veut atteindre : réduction du nombre de poussées, ralentissement de la progression du handicap, évolution des plaques sur les IRM, etc... Il est habituel de fixer un objectif principal et un ou deux objectifs secondaires. Il faut également décider les méthodes et les techniques qui permettront d'apprécier l'effet du traitement. Enfin, il faut recourir à un statisticien afin de connaître le nombre de malades indispensable pour interpréter les résultats de façon valable.

Pendant toute la durée de l'étude, les patients sont suivis régulièrement, en général tous les trois mois. Leur état clinique est évalué, les effets secondaires sont notés, et des contrôles biologiques (examens de sang), neurophysiologiques

(potentiels évoqués) ou radiologiques (IRM) sont pratiqués selon un schéma établi préalablement.

Toutes ces données sont introduites dans un programme statistique mais, auparavant, elles doivent être converties en chiffres. La chose est facile pour les examens paracliniques, tels que les examens biologiques, les potentiels évoqués ou le volume des lésions cérébrales à l'IRM. Le problème est différent par contre lorsqu'il s'agit d'évaluer l'état physique d'un patient qui se traduit par une appréciation abstraite et subjective. Il faut donc convertir une notion de perte de force par exemple en chiffres.

Depuis de nombreuses années, plusieurs échelles d'évaluation ont été proposées. La plus connue est l'EDSS (expanded disability status scale) qui prend en compte à la fois le déficit neurologique (impairment), la perte de fonction qui en résulte c'est-à-dire l'incapacité (disability) et son impact social (handicap). Ces trois notions sont fréquemment confondues sous le terme général de "handicap".

Le premier pas est l'évaluation des principaux "systèmes" neurologiques. Sept systèmes sont ainsi testés : pyramidal (motricité), cérébelleux, sensitif, vésical et intestinal, visuel, mental et, finalement, l'ensemble des nerfs dont l'origine se trouve dans le "tronc cérébral" responsables des mouvements des yeux, de la déglutition, de la parole, etc...

Pour chaque système ces déficits neurologiques sont traduits en chiffres (de 1 à 6 habituellement). Les diverses combinaisons de ces déficits neurologiques sont ensuite chiffrées elles-mêmes et reportées sur une échelle de 1 à 10, appelée EDSS.

L'avantage de cette méthode d'évaluation est qu'elle est utilisée depuis de nombreuses années dans le monde entier. Où qu'il se trouve, un clinicien impliqué dans la recherche thérapeutique en SEP sait par exemple qu'un malade "classé" EDSS 3 est encore autonome, EDSS 6 doit s'aider d'une canne et ne peut faire plus de 100 mètres, EDSS 8 est grabataire ou en chaise roulante.

Quoiqu'utilisée actuellement dans toutes les études cliniques, l'EDSS présente plusieurs imperfections. La première est qu'elle ne permet pas de faire une distinction précise entre l'atteinte neurologique (déficit), la perte d'une fonction (incapacité) et l'incidence sociale (handicap) qui en résulte. Ainsi, par exemple, aussi bien le déficit neurologique (paralysie d'une jambe), la perte de fonction (marche difficile) que le handicap (nécessité d'utiliser une canne) entrent en ligne de compte pour déterminer certains degrés de l'EDSS. Une autre imperfection est qu'elle n'est pas "linéaire", en

d'autres termes, un patient qui passe de EDSS 5 à EDSS 7 s'aggrave beaucoup plus qu'un malade passant de EDSS 2 à EDSS 5. Enfin, l'attribution d'une certaine cote chiffrée à un déficit neurologique reste subjective. Diverses études ont montré que la différence de cotation entre plusieurs examinateurs pour un même malade au même moment pouvait atteindre 1 point et plus.

De nombreuses échelles d'évaluation neurologiques, fonctionnelles ou de handicap ont donc été proposées mais sans que, jusqu'à présent, aucune ait réussi à s'imposer et supplanter l'EDSS. Par contre, on utilise de plus en plus fréquemment les tests d'attention, de mémoire, d'affectivité, etc... qui semblent refléter plus rapidement l'évolution de la maladie et sa réponse à un essai thérapeutique que les évaluations physiques.

Les études cliniques comportent donc diverses évaluations cliniques et paracliniques qui imposent de nombreuses contraintes, tant aux médecins qu'aux malades, énumérées préalablement dans ce que l'on appelle un "protocole". Ce protocole doit obligatoirement être soumis à un Comité d'Ethique qui vérifiera s'il est valable au point de vue scientifique, s'il est correctement conçu et s'il présente les garanties de sécurité pour le malade définies par une convention internationale (Déclaration d'Helsinki).

## **Les bases de nos progrès thérapeutiques récents**

Les progrès réalisés ces toutes dernières années dans le traitement de la SEP résultent à la fois d'une meilleure connaissance des mécanismes immunitaires impliqués dans la maladie et du développement de techniques biologiques permettant la fabrication de médicaments nouveaux.

### **Les nouveaux médicaments**

#### **Génie génétique et biologie moléculaire**

La biologie moléculaire a permis d'isoler de nombreuses protéines jouant un rôle important dans le fonctionnement de l'organisme. Toutes ces protéines (hormones, enzymes, anticorps, etc...) ont une structure déterminée par un gène spécifique situé quelque part sur la molécule d'ADN. Chaque cellule du corps humain contient des molécules d'ADN et peut donc, en principe, fabriquer n'importe

quelle protéine. En fait, une cellule particulière ne fait la synthèse que des protéines nécessaires au fonctionnement de l'organe auquel elle appartient. Les gènes correspondant aux autres protéines ne sont pas "exprimés". Il existe donc dans chaque cellule des mécanismes qui contrôlent l'expression, l'activité des gènes.

Depuis près de vingt ans, les chercheurs sont capables de manipuler les gènes en laboratoire en coupant l'ADN en fragments, qui sont "recombinés" dans une plus petite molécule d'ADN portant le nom d'ADN "recombinant".

Lorsque cette molécule d'ADN recombinant est introduite dans une cellule, elle se reproduit à chaque division cellulaire mais ne fabrique pas de protéines. Pour cela il faut lui adjoindre le fragment d'ADN contenant les mécanismes responsables de l'expression du gène. Ces fragments sont actuellement connus et commercialisés.

Si l'on souhaite obtenir de grandes quantités de protéines, les fragments d'ADN sont introduits dans des micro-organismes (bactéries). S'il s'agit d'une protéine complexe et de grande taille, ils sont introduits dans des cellules animales en culture.

Actuellement, plusieurs médicaments sont fabriqués de cette façon comme l'insuline, l'hormone de croissance et le vaccin contre l'hépatite B. Dans le domaine de la SEP, cette technique a permis la production en quantités suffisantes de l'interféron-bêta, le premier médicament officiellement reconnu comme ayant un effet favorable sur la maladie. D'autres substances pouvant présenter un intérêt thérapeutique, comme les lymphokines, sont synthétisées selon les mêmes procédés et utilisées pour des recherches en laboratoire. Certaines d'entr'elles sont déjà étudiées en clinique dans sa phase expérimentale préliminaire (Phase I).

Sur le plan pratique, l'inconvénient de ces protéines est qu'elles ne peuvent être administrées par la bouche, car elle seraient détruites par les enzymes du tube digestif. Il faut donc les injecter par voie sous-cutanée, intramusculaire ou parfois intraveineuse. Cependant des recherches sont en cours pour résoudre ces problèmes. Des préparations se libérant très lentement pourraient permettre d'espacer les injections. Des capsules chimiques protégeant les protéines de l'action des enzymes et des substances facilitant leur pénétration à travers les muqueuses puis dans le courant sanguin devraient faciliter l'administration en comprimés.

### **Anticorps monoclonaux**

On sait depuis 1975 qu'après avoir injecté de façon répétée un antigène humain

à une souris, il est possible, en prélevant la rate, d'isoler des lymphocytes B, de les mettre en culture, et de récolter dans ce milieu l'anticorps spécifiquement sécrété contre cet antigène. Ces anticorps provenant d'une seule souche (clone) de cellules sont appelés anticorps monoclonaux.

Il s'avéra assez vite que les anticorps monoclonaux d'origine animale stimulaient très imparfaitement les systèmes de défense humains et que, étant des protéines étrangères, ils étaient eux-mêmes l'objet d'une réaction immunitaire visant à les éliminer. L'organisme fabrique en effet des anticorps contre cet anticorps d'origine animale, appelés auto-anticorps.

Il est, bien sûr, impossible d'envisager d'hyperimmuniser un être humain avec un antigène contre lequel on souhaite disposer de grandes quantités d'anticorps. D'autre part, les seules cellules B accessibles chez l'homme sont les lymphocytes B circulants qui produisent très peu d'anticorps et sont difficiles à mettre en culture.

Dans l'état actuel des choses, une première solution consiste à fabriquer, par génie génétique, un anticorps à partir du gène animal qui l'encode et à ne garder de cet anticorps que la partie "utile". On sait, en effet, qu'un anticorps est composé d'un fragment constant (Fc), assez volumineux qui sert de support et n'a pas de fonction immunitaire, et d'un fragment variable (Fv) plus petit, seul utile et dont la diversité permet de répondre à n'importe quel antigène.

Cette partie utile peut être greffée par manipulation génétique sur la partie constante d'un anticorps humain. Le résultat s'appelle un anticorps "chimérique" parce qu'il combine des protéines provenant de deux espèces différentes. Dans la mythologie grecque en effet, la chimère était un monstre composé de plusieurs animaux. On dit aussi que l'anticorps a été "humanisé". Ce procédé a permis de réduire de moitié la réaction immunitaire dirigée contre l'anticorps lui-même après injection chez l'homme.

Une technique plus récente consiste à faire fabriquer des anticorps par des bactériophages, c'est-à-dire des virus en forme de crayon, qui infectent les bactéries. Cette technique, dont il est évidemment impossible de donner les détails, a l'avantage de simuler le fonctionnement normal du système immunitaire chez l'homme. Le phage ayant fabriqué un anticorps peut être comparé à un lymphocyte B au repos contenant le gène de l'anticorps, celui-ci étant exprimé à la surface. Ces phages peuvent donc être sélectionnés grâce à leur faculté de reconnaître l'antigène correspondant et multipliés dans des cultures de bactéries. On peut alors isoler les nombreux gènes et leur faire produire des quantités abondantes d'anticorps (comme

le font les plasmocytes) ou les conserver au surgélateur (comme le font les lymphocytes à mémoire).

La technique des phages permet non seulement de fabriquer un anticorps, mais elle permet aussi de faire l'inventaire des innombrables anticorps contenus dans notre sang. On a ainsi constitué des "bibliothèques" d'anticorps humains où il est possible de puiser le gène permettant de fabriquer l'anticorps que l'on désire.

En SEP, les anticorps monoclonaux sont utilisés non seulement pour identifier les diverses variétés de lymphocytes mais aussi pour les neutraliser sélectivement dans un but thérapeutique.

## **Acquisitions récentes dans nos connaissances des mécanismes immunitaires**

Ces dernières années ont été particulièrement riches en informations concernant les mécanismes immunitaires impliqués dans le SEP et son évolution réelle. Toutes ces données nous permettent de mieux sélectionner les substances susceptibles de freiner sa progression et de mieux structurer nos études cliniques.

### **Ce que nous avons appris de la recherche fondamentale**

La SEP est le résultat d'un déséquilibre du système immunitaire dans lequel il n'est pas toujours évident de savoir s'il est la suite d'une hyperactivité des mécanismes effecteurs (qui l'augmentent) ou d'une insuffisance des mécanismes suppresseurs (qui la freinent). Il est vraisemblable que ces deux pathologies soient présentes de façon alternative en fonction des différents stades d'évolution de la maladie.

On commence à bien connaître les cellules et les médiateurs chimiques impliqués dans cet état d'équilibre entre "frein et accélérateur". Les anticorps monoclonaux ont permis en effet de subdiviser les lymphocytes en de nombreuses variétés dont certaines augmentent l'immunité et d'autres la dépriment. Il en est de même des diverses substances chimiques sécrétées par ces cellules (cytokines) qui ont été identifiées et isolées. De plus, en ce qui concerne les médiateurs chimiques, non seulement il existe des cytokines ayant des effets opposés, mais pour chaque cytokine il existe souvent une forme active, liée à la membrane des cellules, et une forme soluble, dans le sérum, qui a une action antagoniste. Ainsi donc, dans des conditions normales, les mécanismes immunitaires sont verrouillés par de nombreux systèmes qui se surveillent et se neutralisent pour éviter un état d'hyper- ou d'hypoimmunité.

Des études répétées dans le temps de ces divers mécanismes dans la SEP ont montré tout récemment une nette prédominance des cellules et des cytokines qui augmentent l'immunité pendant les poussées et, au contraire, une prédominance des facteurs dépresseurs pendant les périodes de rémission.

Ces travaux nous ont également appris que les mécanismes immunitaires impliqués dans l'évolution de la SEP sont plus complexes que ceux observés dans l'EAE, son modèle expérimental. De plus, au cours de la progression de la maladie, il deviennent de plus en plus complexes, impliquant des circuits plus nombreux,

dirigeant les lymphocytes vers des composants de la myéline plus nombreux et reconnaissant davantage de segments (épitopes) de la PBM.

Ces notions ont une incidence sur le choix et l'application de nouvelles thérapeutiques. Étant donné que la pathologie immunitaire est moins complexe, plus restrictive au début de la maladie, un traitement précoce a plus de chance d'être efficace. D'autre part, étant donné la complexité des mécanismes impliqués dès le départ et qui ne fait que croître avec le temps, des substances exerçant une immunosuppression assez large ont plus de chance de réussir que des traitements ultraspécifiques.

Une notion importante enfin est que la SEP est une maladie dite "systémique", c'est-à-dire impliquant non seulement des mécanismes pathologiques au niveau du SNC, mais également et surtout au niveau du système immunitaire périphérique, c'est-à-dire des lymphocytes circulants et des organes lymphoïdes. Ceci nous permet d'espérer influencer l'évolution des lésions cérébrales de façon indirecte en réduisant le nombre de cellules pathologiques capables de pénétrer dans le SNC lorsqu'elles se trouvent encore dans le sang.

### **Ce que nous avons appris des études par IRM**

Les examens en IRM ont confirmé ce que les études au microscope nous avaient appris, à savoir qu'une poussée est la conséquence d'une plaque, c'est-à-dire d'une lésion inflammatoire aiguë du SNC bien localisée, associée à une perméabilité anormale des capillaires cérébraux. L'IRM nous a également appris que l'évolutivité réelle de la SEP est de loin plus importante que ce que la clinique ne pourrait laisser croire. Il est donc indispensable, si l'on veut l'influencer, d'instaurer un traitement continu et de longue durée.

Par contre, la progression du handicap, qui est le facteur clinique le plus gênant pour le patient résulte d'une perte progressive des prolongements nerveux (axones) se traduisant sur l'IRM par une augmentation de volume des lésions dites en T2 et par une atrophie du tissu nerveux, notamment au niveau de la moelle épinière. Cette perte axonale peut également être mise en évidence sur des images obtenues par une technique particulière dite "transfert de magnétisation". Notre connaissance des mécanismes impliqués dans la disparition des axones est très limitée de même que nos possibilités d'intervention. Il est d'expérience courante que la fréquence des poussées répond mieux à nos essais thérapeutiques que la progression du handicap.

L'IRM nous a appris également que dans la forme secondaire progressive, si la phase de progression est associée à des poussées, on observe de nombreuses plaques actives. Celles-ci sont exceptionnelles par contre lorsque la progression n'est pas associée à des poussées. Dans ce dernier cas, la forme secondaire progressive se rapproche de la forme progressive primaire tant sur le plan clinique que de l'IRM et il est vraisemblable qu'elle réagira comme elle, c'est-à-dire moins bien, à nos traitements.

Ces notions sont importantes car elles définissent les critères de sélection permettant d'obtenir des groupes de malades, traités et non traités, aussi homogènes et comparables que possible lorsque nous établissons le protocole d'une étude clinique.

## **Le traitement de la SEP**

Nos interventions thérapeutiques dans la SEP peuvent concerner quatre domaines différents : le traitement des poussées, celui des symptômes gênants et/ou des complications associées à la maladie, la prévention des poussées et de la progression du handicap et enfin la restauration d'une fonction neurologique déficiente.

### **Le traitement des poussées**

Depuis la découverte de la cortisone et de ses dérivés dans les années soixante, ces médicaments sont utilisés pour réduire la durée et les séquelles des poussées. Aux Etats-Unis, on utilise de préférence l'ACTH (adrénocorticotrophique hormone, en français : cortisostimuline), sécrétée par le lobe antérieur de l'hypophyse qui induit la production de cortisone naturelle au niveau du cortex des glandes surrénales. L'inconvénient de l'ACTH est que le taux de cortisone sécrétée après injection d'une même dose varie sensiblement d'une personne à l'autre. La cortisone naturelle appartient au groupe des corticostéroïdes ayant des propriétés anti-inflammatoires et immunosuppressives. Celles-ci sont mises à profit pour réduire l'inflammation et les réactions hyperimmunitaires présentes, on le sait, au niveau des plaques actives étroitement associées aux poussées. Elle semble également restaurer l'étanchéité des vaisseaux cérébraux, compromise au niveau des foyers d'inflammation. En Europe, on emploie de préférence les corticostéroïdes de synthèse qui possèdent les mêmes propriétés que la cortisone naturelle et dont les effets sont plus constants d'un malade à l'autre.

Les schémas de traitement des poussées sont nombreux et ne commencent à être quelque peu standardisés que depuis peu. Des études cliniques comparant les résultats obtenus sur les poussées après emploi de divers corticostéroïdes (cortisone par rapport à l'ACTH) ou suivant des schémas thérapeutiques différents (voie intraveineuse par rapport à l'administration sous forme de comprimés) ont permis de dégager des conclusions pratiques.

Certains patients réagissent mieux à la cortisone naturelle sécrétée après administration d'ACTH, tandis que d'autres sont mieux aidés par la cortisone de synthèse. Il est impossible de prévoir chez un malade particulier lequel de ces deux traitements sera le plus efficace, de même que nous ignorons les raisons de ces réactions différentes. Dans des poussées graves, si le patient ne réagit pas à l'un de ces traitements, il n'est pas exceptionnel d'obtenir de bons résultats avec l'autre.

Il est rapidement apparu que la cortisone pouvait provoquer des complications à long terme et que son emploi devait être limité dans le temps. L'utilisation prolongée de cortisone peut provoquer de nombreuses complications parmi lesquelles : une rétention d'eau (oedème), une perte de potassium (responsable de troubles du rythme cardiaque), une fonte musculaire, une décalcification du squelette, une diminution de la résistance aux infections, des perforations d'ulcères gastriques, de l'hypertension artérielle, la décompensation d'un prédiabète, etc...

Il ne faut pas négliger l'effet euphorisant des corticostéroïdes pouvant entraîner un phénomène de dépendance. Outre l'amélioration de leur état physique, les patients éprouvent un état de bien-être qui disparaît à l'arrêt du traitement. Ils interprètent souvent ce phénomène comme une récurrence de leur poussée et demandent à reprendre des corticostéroïdes. Il faut savoir que le même processus se reproduira dès l'arrêt de la seconde cure et que le risque de ne plus vouloir ou parfois même de ne plus pouvoir interrompre la prise de cortisone devient de plus en plus important.

Des études ont comparé divers schémas thérapeutiques dont il résulte que le traitement le mieux toléré et le plus efficace est l'administration quotidienne par voie veineuse, pendant trois à cinq jours, de doses très élevées (jusqu'à un gramme) de corticostéroïdes de synthèse (methylprednisolone). Les avis restent partagés sur la nécessité de prolonger ce traitement par la prise à doses dégressives de cortisone en comprimés. Des dosages hormonaux ont montré que ce traitement très bref n'a pas le temps d'arrêter la production d'ACTH au niveau de l'hypophyse et que l'administration subséquente de cortisone pour compenser ce phénomène ne paraît donc pas justifiée.

L'utilité des corticostéroïdes a été longtemps contestée mais des essais cliniques en aveugle et contre placebo ont prouvé que dans l'ensemble ils réduisent la durée et les séquelles immédiates des poussées. Il s'est avéré cependant qu'à long terme, c'est-à-dire avec un recul de trois à six mois, l'état neurologique des patients traités et non-traités ne présente pas de différences statistiquement significatives.

Ces observations confirment une notion vieille de plus de vingt-cinq ans selon laquelle la prise régulière de cortisone pendant des mois et même des années n'exerce aucune influence favorable sur l'évolution à long terme de la maladie, bien au contraire.

Par contre, il faut rappeler les résultats surprenants d'une étude récente montrant que l'injection de hautes doses intraveineuses de méthylprednisolone pendant quelques jours chez des patients présentant une névrite optique comme seul signe clinique semble retarder l'apparition de signes neurologiques ultérieurs et donc de leur conversion en SEP confirmée.

## **Le traitement symptomatique**

Les traitements symptomatiques ont pour objet de corriger les inconvénients physiques provoqués par une maladie, sans ambition de modifier son évolution. Il n'entre pas dans le cadre de ce livre de revoir en détail les moyens dont dispose la médecine pour soulager les patients qui présentent des symptômes parfois bien pénibles à supporter ou des complications graves, liées à leur maladie.

L'atteinte du SNC a en effet des conséquences sur la qualité de certaines fonctions. C'est ainsi que l'atteinte du système moteur entraîne des crampes ou des spasmes non seulement gênants mais souvent douloureux. L'atteinte de la fonction vésicale provoque une rétention des urines facilitant les infections de la vessie et même des reins. Les lésions impliquant les voies de la sensibilité sont responsables de phénomènes douloureux dont les plus pénibles sont incontestablement les névralgies du trijumeau ou tics douloureux de la face. L'atteinte des muscles de la gorge favorise les fausses déglutitions responsables d'infections pulmonaires ou d'obstructions dramatiques des voies respiratoires.

La répétition des cures de cortisone au fil des ans fragilise les patients, notamment vis-à-vis des infections et peuvent réveiller une tuberculose qui devient alors foudroyante. Elle entraîne également une décalcification qui favorise les fractures lors du moindre effort ou parfois même spontanées. La décalcification de la

colonne vertébrale est responsable des douleurs lombaires si fréquentes et qui nécessitent parfois l'administration de doses très élevées de calcium par voie veineuse.

Il suffit de dire que bien d'autres symptômes ou complications peuvent également se présenter mais que, presque toujours, la médecine a les moyens de les corriger et de soulager les malades. Dans ce contexte, il faut savoir que l'adage "prévenir vaut mieux que guérir" est particulièrement d'application et qu'il justifie une surveillance régulière des patients. Trop souvent, ceux-ci pensent que la médecine étant impuissante à guérir leur maladie, il est inutile de consulter régulièrement, et qu'il suffit de voir son médecin au moment des poussées, le plus souvent lorsqu'elles tardent à régresser.

Nous devons aux traitements symptomatiques et à une meilleure surveillance des patients, l'amélioration sensible de la qualité et de l'espérance de vie des malades SEP au cours de ces dernières décennies, bien avant que le premier traitement "causal", c'est-à-dire s'attaquant à la maladie elle-même, n'ait été officiellement reconnu par la communauté scientifique internationale.

### **Le traitement causal**

Un traitement causal attaque par définition la cause d'une maladie pour en supprimer les effets. Dans la SEP, si nous ne connaissons pas la cause précise de la maladie (pour autant qu'elle soit unique, ce qui est peu probable), nous savons que des anomalies du système immunitaire sont impliquées dès le début et les recherches récentes ont permis d'en connaître les mécanismes précis. Il est donc logique de tenter de les corriger à l'aide de substances ou de techniques agissant sur l'immunité.

S'il est possible à l'origine qu'une déficience immunitaire transitoire permette à la branche effectrice de l'immunité (accélérateur) d'échapper aux mécanismes de contrôle (frein) et de s'exprimer de façon excessive, il semble bien que, par la suite, cet état d'hyperimmunité devienne la pathologie majeure. Les traitements utilisés en premier lieu ont donc tenté de corriger cette situation à l'aide d'"immunosuppresseurs". A l'origine, les immunosuppresseurs sont des substances mises au point pour détruire les cellules cancéreuses dont la caractéristique est de se multiplier de façon anarchique. Chaque multiplication implique la duplication d'une molécule d'ADN et les agents anticancéreux interfèrent précisément avec les mécanismes complexes intervenant dans cette duplication.

Ils inhibent la synthèse de certaines bases (guanine et purine notamment) servant à la fabrication des nucléotides constitutifs de l'ADN. De ce fait, ils brisent les brins, les montants de l'échelle de l'ADN, ce qui peut entraîner des mutations responsables de l'action cancérigène ou tératogène (malformations congénitales) de certains d'entr'eux.

Il s'avère que ces agents paralysent également celle des cellules de l'organisme qui se renouvellent rapidement, c'est-à-dire la moelle osseuse qui fabrique les éléments du sang, les cellules des organes de reproduction (ovocytes et spermatozoïdes) et celles tapissant le tube digestif. Ce phénomène est à la base des effets secondaires qui limitent les doses et donc l'efficacité des agents anticancéreux : anémie et réduction du nombre de globules blancs, troubles digestifs, stérilité, etc... Par contre, en freinant la multiplication des globules blancs, en particulier des lymphocytes responsables de l'immunité, ces agents anticancéreux ont également un effet immunosuppresseur. Ces propriétés furent découvertes par hasard, au début des années cinquante, pour une substance appelée 6-mercaptopurine, utilisée au départ dans la leucémie. On s'aperçut assez rapidement qu'elle empêchait également la synthèse des anticorps (sécrétés par les lymphocytes B) et diminuait ainsi le rejet des greffes de tissus. La mise au point de substances de plus en plus performantes fut à la base de progrès considérables de la transplantation d'organes.

Leur utilisation dans les maladies auto-immunitaires telles que la polyarthrite chronique évolutive ou le lupus érythémateux ainsi que dans la SEP fut plus tardive et date des années soixante. A cette époque, les études cliniques ne concernaient qu'un nombre limité de patients, le plus souvent à un stade avancé de la maladie, par peur des complications possibles. Pour évaluer les résultats, les malades servaient eux-mêmes de contrôle, c'est-à-dire que, pour chaque patient, on comparait l'évolution de la maladie pendant le traitement à celle des années précédentes. Parfois, l'évolution des malades traités était comparée à celle de patients suivis dans le même centre et dont les dossiers étaient rétrospectivement analysés (groupe de contrôle historique). Ces protocoles d'essais cliniques étaient critiquables et les résultats difficilement évaluables. Certains d'entre eux, notamment lorsqu'ils concernaient un grand nombre de malades suivis pendant de nombreuses années, eurent cependant le mérite de donner des résultats positifs assez convaincants pour stimuler la mise en oeuvre de protocoles plus rigoureux et d'étudier diverses substances susceptibles d'influencer favorablement la progression de la maladie. La qualité des études cliniques actuelles et les progrès spectaculaires dans le traitement de la SEP au cours de ces deux dernières années sont le résultat d'un long cheminement de près de trente ans.

Le terme "immunosuppression" effraie souvent les malades et, de fait il n'est pas exact. Dans les essais thérapeutiques, le but n'est pas d'obtenir une paralysie du système immunitaire, mais de le freiner, de réduire l'état d'hyperimmunité associé à l'évolution de la SEP. Les doses utilisées sont inférieures à celles appliquées en cancérologie et dans les greffes d'organes, et le terme plus correct serait donc "immunothérapie".

### **Immunothérapies non spécifiques**

Dans les années soixante, la plupart des mécanismes immunitaires, en particulier le rôle des lymphocytes et de leur sous-populations, n'étaient pas encore connus. On ignorait également que les immunosuppresseurs agissaient non seulement en réduisant le nombre des lymphocytes mais surtout en modifiant leurs fonctions sans nécessairement les détruire. Les premières immunothérapies visaient donc à réduire le nombre de lymphocytes sans aucune distinction.

On sait qu'après avoir reconnu l'antigène, un lymphocyte T prolifère, donc se multiplie puis se différencie pour donner naissance à des sous-populations T et B responsables de la réponse immunitaire. La plupart des immunosuppresseurs agissent au niveau de cette prolifération lymphocytaire en la bloquant, certains interviennent au stade de différenciation ou de la reconnaissance de l'antigène.

Depuis le début des années 60, une douzaine d'immunosuppresseurs ont été essayés dans la SEP.

### **Azathioprine et ses dérivés**

Le premier en date fut l'azathioprine (Imuran ou Imurel) largement utilisée à l'époque pour prévenir le rejet des greffes d'organes. De nombreuses études cliniques ont été réalisées dont les résultats montrent que l'azathioprine diminue en effet légèrement la fréquence des poussées, mais qu'elle a peu d'impact sur la progression du handicap. Quoiqu'elle soit utilisée fréquemment dans certains pays, on considère en général que le bénéfice clinique est trop faible pour justifier les risques de toxicité hépatique et de leucémie encourus après une administration de plusieurs années. Depuis 1960, plusieurs substances appartenant au groupe de l'azathioprine ont été développées, présentant l'avantage d'une action plus puissante sur l'immunité et d'une meilleure tolérance.

La mirozibine est largement employée au Japon dans les transplantations

rénales. Une étude dans la SEP est en cours à l'Université de Kyoto. Un groupe de malades est suivi depuis cinq ans avec des résultats apparemment favorables et une bonne tolérance. Il est cependant difficile d'apprécier la valeur de ce traitement étant donné que cette étude ne comporte pas de groupe témoin (non-traité).

L'acide mycophénolique (Cellcept) est un immunosuppresseur très efficace pour prévenir l'EAE. En clinique, il est employé depuis plusieurs années dans la polyarthrite chronique évolutive, affection auto-immunitaire on le sait, avec de bons résultats et une excellente tolérance à court et à long terme. Il serait donc logique de faire des études cliniques préliminaires dans la SEP.

Le brequinar est le dernier-né de la série et se montre prometteur sur le plan expérimental. Ses propriétés immunologiques et sa faible toxicité en font un candidat intéressant pour le traitement de la SEP.

### Cyclophosphamide

Le cyclophosphamide (Endoxan, Cytoxan) est un immunosuppresseur très puissant. Il provoque une diminution importante et prolongée du nombre de lymphocytes. Malheureusement, il agit également sur les autres cellules du sang et peut entraîner une moindre résistance aux infections ou des troubles de la coagulation. Plusieurs études portant sur un grand nombre de malades ont montré que le cyclophosphamide avait un effet favorable sur les poussées et la progression du handicap chez certains malades. Il s'est avéré d'autant plus efficace qu'il est administré précocément dans l'évolution de la maladie. Son utilisation prolongée comporte le risque de voir se développer certains cancers, notamment de la vessie. De plus, il agit sur les organes de la reproduction et peut entraîner une stérilité définitive. L'emploi du cyclophosphamide en SEP est réservé aux cas évoluant rapidement de façon défavorable, et chez qui la gravité de la situation justifie de prendre des risques calculés.

### Irradiation lymphoïde totale

L'irradiation lymphoïde totale produit sur les lymphocytes des effets comparables à ceux provoqués par le cyclophosphamide. Cette technique consiste à irradier les organes où sont fabriqués les lymphocytes, en protégeant le reste du corps. Elle entraîne une destruction partielle des lymphocytes et les résultats cliniques sont d'autant meilleurs que la réduction du nombre de lymphocytes est importante. C'est une technique lourde, dont les effets sont parfois difficiles à maîtriser et qui n'est pas à l'abri de complications graves. Elle est peu utilisée en

dehors des quelques études cliniques publiées.

### Cyclosporine A et ses dérivés

La cyclosporine A a fait la première des journaux il y a quelques années car elle s'est montrée d'une efficacité remarquable pour prévenir le rejet lors des transplantations d'organes. Elle a, depuis lors, remplacé l'azathioprine et d'autres immunosuppresseurs pour cette indication. On avait donc placé de grands espoirs dans cette substance pour maîtriser l'évolution de la SEP.

Plusieurs études cliniques, en Europe et aux Etats-Unis, ont malheureusement été rapidement décevantes. L'effet favorable de la cyclosporine A dans la SEP est mineur et ne justifie pas d'exposer les malades aux effets secondaires liés à l'administration régulière du produit. Il provoque notamment de l'hypertension artérielle liée à la toxicité rénale, qui nécessite fréquemment une réduction des doses. Il est d'ailleurs possible que le manque d'effet clinique soit lié à une dose trop faible, mais que l'on ne peut dépasser étant donné la toxicité du produit. Récemment, de nouvelles substances appartenant au même groupe ont été synthétisées dans l'espoir de réduire cette toxicité.

Le FK 506, extrait de champignons comme la cyclosporine A, est fabriqué au Japon où il est beaucoup utilisé dans les transplantations et dans certaines maladies auto-immunitaires. Dans une étude clinique préliminaire, dix-neuf malades atteints de SEP ont été traités aux Etats-Unis. La tolérance semble acceptable et ce produit corrige certaines anomalies immunitaires observées dans la SEP. Cette étude ne permet aucune conclusion quant à l'efficacité clinique du produit.

La rapamycine est cinquante fois plus puissante que la cyclosporine A et sa toxicité rénale est faible. Les résultats des études chez l'animal et en laboratoire font de ce produit un candidat intéressant pour le traitement de la SEP, mais aucun essai clinique n'est en cours dans ce domaine jusqu'à présent.

### Méthotrexate

Le methotrexate (Ledertrexate) est un ancien immunosuppresseur utilisé dans certaines affections auto-immunitaires, notamment la polyarthrite chronique évolutive, avec de bons résultats et une tolérance acceptable. Il n'avait jamais fait l'objet d'études systématiques dans la SEP, mais un essai clinique dans les formes progressives vient d'être publié aux Etats-Unis. Il en ressort que le methotrexate a un léger effet favorable sur la progression de la maladie. Ce bénéfice n'est significatif

qu'au niveau des membres supérieurs et concerne peu la marche. Les doses utilisées dans cette étude sont relativement faibles et il serait intéressant d'expérimenter des dosages plus élevés.

### Mitoxantrone

Le mitoxantrone (Novantrone) est un agent anticancéreux au départ mais dont on s'est aperçu récemment qu'il était également un puissant immunosuppresseur, notamment dans l'EAE, dix fois plus actif que le cyclophosphamide. Il présente certains avantages sur le plan de la toxicité car il n'agit pas sur les organes de la reproduction, n'entraîne pas de risque de cancer et provoque peu de réactions d'intolérance.

Les premières études préliminaires ont rapidement plaidé pour une action favorable de ce produit sur la fréquence des poussées et la progression du handicap. D'autre part, les études en IRM ont montré un effet remarquable sur les plaques actives qui disparaissent rapidement sous l'action du traitement. Dans une étude toute récente, le Mitoxantrone s'est avéré capable de "bloquer" en quelques mois l'évolution de la maladie, tant en ce qui concerne les poussées, la progression de l'invalidité et l'activité des plaques à l'IRM, dans des formes de SEP très actives, se détériorant rapidement. Ces formes ne répondent pas à l'administration intraveineuse de méthylprednisolone ni à d'autres immuno-suppresseurs. Elles étaient donc résistantes à tous nos traitements jusqu'à présent. Une autre étude en double aveugle est actuellement en cours sur un nombre important de malades en phase rémittente progressive. Malheureusement, l'administration prolongée de mitoxantrone entraîne une toxicité cardiaque importante, irréversible, et un traitement par cet agent ne peut excéder trois à quatre ans en moyenne. Ce médicament, particulièrement efficace sur l'activité de la maladie, sera réservé aux patients dont l'évolution est rapidement défavorable, pour tenter de l'enrayer. D'autres substances moins actives sur le système immunitaire mais mieux tolérées telles que les interférons ou certains immunosuppresseurs à faible toxicité pourraient ensuite prendre le relais pour consolider le résultat.

### Cladribine

La cladribine (Leustatin) est un immunosuppresseur agissant davantage sur les lymphocytes que sur les autres cellules du sang. Il est donc surtout utilisé dans les leucémies. Une étude en double aveugle dans les formes progressives de SEP vient d'être réalisée aux Etats-Unis. Elle montre une stabilisation de la progression chez les malades traités par rapport à ceux ayant reçu un placebo. Cet effet favorable est

également confirmé par des études en IRM, les malades traités présentant moins de nouvelles lésions. Des essais ultérieurs devront confirmer ces résultats.

### Déoxyspergualine

La déoxyspergualine (Gusperimus) présente des propriétés immunologiques intéressantes car elle agit non seulement sur les lymphocytes aux stades de prolifération et de différenciation, mais elle inhibe également la présentation de l'antigène. Elle pourrait donc agir à la fois au début et à la fin du cycle de la réaction immunitaire. Utilisée dans la transplantation d'organes et en cancérologie, elle fut essayée par un dentiste allemand souffrant de SEP qui se déclara guéri et fit campagne pour une étude à plus large échelle. Un essai clinique en aveugle chez de nombreux malades n'a malheureusement pas confirmé cet effet favorable, ni sur le plan clinique ni sur l'évolution des plaques en IRM.

### Roquinimex

Le roquinimex (Linomide) empêcherait la présentation de l'antigène et n'agirait pas sur la prolifération et la différenciation des lymphocytes. De ce fait, il semble particulièrement bien toléré. Une étude préliminaire en aveugle sur quelques dizaines de patients a montré des résultats encourageants tant sur le plan de ses effets cliniques que de la prévention du développement de nouvelles lésions cérébrales en IRM.

### ***Immunothérapies spécifiques***

Les immunothérapies spécifiques sont le résultat des découvertes récentes de la recherche fondamentale dans le domaine des mécanismes immunitaires impliqués dans la SEP ainsi que des nouvelles techniques de fabrication de médicaments telles que les anticorps monoclonaux et le génie génétique.

Elles interviennent à divers stades de la réaction immunitaire, depuis la présentation de l'antigène jusqu'aux mécanismes effecteurs responsables de la destruction de la myéline.

Les immunothérapies spécifiques sont dirigées contre les cellules responsables de l'immunité (immunité cellulaire) ou contre les médiateurs chimiques (cytokines) qu'elles sécrètent (immunité humorale). Elles tentent de corriger une immunodéficience ou, au contraire, ce qui est le cas dans la SEP, un état d'hyperimmunité.

## **Immunothérapies spécifiques cellulaires**

### *Lymphocytes immunocompétents*

On sait que les anticorps monoclonaux permettent d'identifier en laboratoire (in vitro) les diverses sous-populations lymphocytaires grâce à des molécules spécifiques appelées récepteurs de surface parce que situés sur la membrane cellulaire. Lorsqu'ils sont injectés à un animal (in vivo), ils se fixent sur les cellules porteuses du récepteur correspondant à l'anticorps, ce qui entraîne la paralysie de la cellule et parfois sa disparition. On peut ainsi neutraliser les lymphocytes porteurs du récepteur de surface CD3, relativement peu spécifique et concernant notamment les lymphocytes suppresseurs et effecteurs. Plus sélectivement, on peut éliminer les lymphocytes porteurs du récepteur CD4, c'est-à-dire les lymphocytes effecteurs, responsables de l'état d'hyperimmunité.

Ces deux techniques ont été appliquées chez quelques malades atteints de SEP pour tester la tolérance et les effets immunologiques. Elles produisent de fait une neutralisation quasi totale des lymphocytes concernés pendant plusieurs mois. Des examens successifs en IRM chez ces patients montrent une réduction importante des lésions actives. On a donc déjà pu objectiver l'action favorable de ces traitements sur l'évolution des plaques, mais il est trop tôt pour évaluer son utilité clinique. De plus il faut encore résoudre certains problèmes pour améliorer la tolérance, préciser le schéma de traitement et réduire la production d'anti-anticorps qui pourraient compromettre les résultats à long terme.

### *Lymphocytes migrants*

On sait qu'une barrière située au niveau des vaisseaux cérébraux empêche les lymphocytes circulant dans le sang de pénétrer dans le SNC. On connaît plusieurs médiateurs chimiques appelés molécules d'adhésion qui interviennent pour ralentir les lymphocytes, les immobiliser contre la paroi vasculaire, modifier leur forme et finalement leur permettre de s'insinuer au travers de cette paroi pour envahir le tissu cérébral. Dans l'EAE, l'administration d'anticorps monoclonaux contre ces molécules d'adhésion empêche les lymphocytes activés de pénétrer dans le SNC et prévient la maladie. Des essais préliminaires dans la SEP ont montré que la technique était bien tolérée et une étude sur un nombre plus important de patients est actuellement en cours aux Etats-Unis.

### *Lymphocytes spécifiques pour la protéine basique myélinique (PBM)*

Les lymphocytes qui pénètrent dans le cerveau sont sensibilisés contre certains fragments (épitopes) de la PBM. Ces cellules sont présentes chez chacun d'entre nous, mais elles ne sont "activées" que chez les malades atteints de SEP. Cette activation est responsable de leur passage au travers des vaisseaux cérébraux et de leur agression immunologique contre la myéline. Chez l'animal, si l'on fait disparaître ces lymphocytes spécifiques de la PBM, on empêche l'EAE de se développer. Ces observations sont à la base d'essais cliniques préliminaires dans la SEP, appelés "vaccination lymphocytaire", dont on a surestimé les promesses. Le principe consiste à prélever du sang chez un malade souffrant de SEP, à isoler les lymphocytes spécifiques de la PBM, à les cultiver pour en obtenir un grand nombre, à les irradier pour faire disparaître leur spécificité et finalement à les réinjecter à ce même patient par voie sous-cutanée. Ces lymphocytes irradiés provoquent la sécrétion de médiateurs chimiques qui s'attaquent aux cellules spécifiques circulantes et les détruisent. Ce traitement appliqué chez une demi-douzaine de malades a fait disparaître les lymphocytes spécifiques et n'a pas provoqué de réactions indésirables. Malheureusement, cette approche thérapeutique est techniquement très difficile et extrêmement onéreuse. L'organisation d'une étude portant sur un grand nombre de malades pose donc un problème, d'autant plus que certains arguments scientifiques permettent de douter de l'efficacité clinique de ce traitement.

### **Immunothérapies spécifiques agissant sur le complexe trimoléculaire**

On sait que le complexe trimoléculaire est à la base de toute réaction immunitaire spécifique et implique notamment trois structures de reconnaissance fondamentales : le complexe majeur d'histocompatibilité situé sur la cellule présentant l'antigène, l'antigène lui-même et enfin le récepteur cellulaire situé sur la membrane des lymphocytes T effecteurs (CD4). En paralysant l'une de ces trois structures, on peut espérer bloquer la reconnaissance de l'antigène par le système immunitaire et donc étouffer sa réaction dans l'oeuf.

#### **Le complexe majeur d'histocompatibilité (CMH)**

Le CMH est la première structure qui entre en jeu. Il s'agit d'une grosse protéine de forme complexe présentant un creux dans lequel l'antigène doit venir se loger avant d'être présenté au récepteur cellulaire. Chez l'animal, des anticorps monoclonaux dirigés contre cette protéine permettent de prévenir l'EAE. Dans la SEP, une étude préliminaire est en cours pour apprécier la tolérance et les effets

immunologiques.

### L'antigène

Un problème particulier à la SEP dans ce domaine est que nous ne connaissons pas d'antigène spécifique responsable de la maladie. Nous savons cependant que plusieurs fragments (épitopes) de certaines protéines constitutives de la myéline sont capables de provoquer une réaction immunitaire du SNC chez l'animal et que les lymphocytes des malades atteints de SEP sont sensibilisés vis-à-vis de ces divers épitopes. Sur base de ces données on a donc imaginé diverses techniques de "désensibilisation" à partir de protéines synthétiques reproduisant certains fragments des protéines naturelles qui composent la myéline.

### *Le copolymer-I (COP-I)*

Le COP-I (copaxone) est un ensemble de polypeptides synthétiques résultant de la mise en présence et de l'association au hasard de quatre acides aminés constitutifs de la PBM. A l'origine, cette association de divers peptides avait été mise au point pour provoquer une EAE. Il s'est avéré en réalité, qu'elle était, au contraire, très efficace pour prévenir ou même guérir l'EAE chez de nombreuses espèces animales. L'intervention du hasard dans la constitution de ces polypeptides pose des problèmes pour la reproductibilité d'une substance active qui semblent en voie d'être résolus. On pense que le COP-I agit en déplaçant la PBM (ou d'autres protéines constitutives de la myéline dont il partage la réactivité vis-à-vis du système immunitaire) au niveau du "creux" du CMH, bloquant ainsi la présentation de l'antigène. Il serait également capable d'induire la prolifération de cellules immunosuppressives.

Le premier essai clinique de ce produit date déjà de 1987. Dans cette étude en aveugle, deux groupes de patients présentant la forme à poussées et rémissions ont reçu soit le COP-I, soit du placebo pendant deux ans. La fréquence des poussées chez les patients traités a été réduite de 77 % et celle d'une progression du handicap de un point sur l'échelle EDSS a été diminuée de 58 % par rapport au groupe placebo. Ces résultats étaient donc très encourageants mais les problèmes techniques rencontrés dans la fabrication du COP-I ont retardé de plusieurs années la réalisation d'une étude clinique portant sur un nombre important de patients. Les résultats n'ont pas encore été publiés mais ils ont été présentés à des réunions scientifiques récemment. Quoique positifs, ils sont moins spectaculaires que dans la première étude. Le bénéfice sur le plan des poussées est de 30 % pour les malades traités par rapport au groupe placebo et de 28 % sur celui de la progression.

Cette différence dans les résultats pourrait trouver une explication dans une efficacité moindre du COP-I fabriqué à l'échelle industrielle et par une meilleure interprétation statistique des résultats observés à partir de groupes plus importants de malades. Quoiqu'il en soit, ce produit dont la tolérance est particulièrement bonne, constitue un traitement intéressant pour les patients en début de maladie et présentant des poussées fréquentes.

L'administration quotidienne par injection sous-cutanée est la principale contrainte. Des techniques permettant une libération prolongée du produit et des injections plus espacées sont à l'étude. D'autre part, étant donné que le COP-I administré par voie orale est efficace chez l'animal pour prévenir l'EAE, il se pourrait qu'il soit également efficace sous forme de gélules dans la SEP. Le traitement se rapprocherait alors de celui par PBM.

#### *La protéine basique myélinique par voie orale (Myloral)*

Plusieurs essais de désensibilisation de patients atteints de SEP à l'aide de PBM injectée par voie intramusculaire ont été réalisés il y a près de vingt ans déjà, sans aucun succès sinon même avec parfois des aggravations. Une théorie récente suggère que la présence régulière de PBM dans le tube digestif génère des cellules spécifiques de cette protéine qui sécrètent des médiateurs chimiques ayant une activité immunosuppressive. Cette théorie, qui n'est pas admise universellement, s'est révélée exacte en ce qui concerne l'EAE et d'autres affections auto-immunitaires expérimentales. Une étude préliminaire aux Etats-Unis dans la SEP a donné des résultats jugés suffisamment encourageants pour décider la firme produisant le Myloral à réaliser une vaste étude en aveugle chez 504 patients. Les résultats devraient être connus dans deux ans.

#### Le récepteur cellulaire des lymphocytes T (TCR)

On sait que le TCR est une molécule semblable à celle des anticorps. Il se compose de structures complexes dont les combinaisons innombrables lui permettent de reconnaître des millions d'antigènes. Dans l'EAE, il s'est avéré que le TCR utilisait de préférence certaines structures pour effectuer cette reconnaissance chez tous les animaux appartenant à une même race. Dans la SEP, cet "usage restrictif" de certaines structures du TCR est admis par les uns et contesté par d'autres. Les partisans d'un usage restrictif ont déterminé les structures qui seraient utilisées de façon préférentielle (TCR Vb 5.2/5.3) et ont mis au point soit des anticorps monoclonaux, soit des peptides dérivés de ces structures qui devraient agir comme désensibilisants. Un essai clinique depuis près de deux ans est en cours chez quelques

patients, dont les résultats montrent une diminution importante du nombre de lymphocytes spécifiques pour la PBM. Le traitement semble bien toléré mais son effet sur la maladie reste à déterminer.

### **Immunothérapies spécifiques utilisant les médiateurs chimiques**

On sait que les cellules du système immunitaire agissent en sécrétant des substances chimiques (cytokines) qui diffusent autour d'elles et provoquent des modifications du fonctionnement des cellules voisines. Ces médiateurs sont très sélectifs dans leur cible et se divisent en deux catégories : ceux qui augmentent les réactions immunitaires et ceux qui les diminuent. Si l'on veut maîtriser une réaction immunitaire, on peut donc utiliser soit des cytokines qui dépriment l'immunité, soit, au contraire, des antagonistes des cytokines qui augmentent l'immunité pour contrecarrer leurs effets. Les deux techniques sont déjà investiguées dans la SEP.

#### Antagonistes des cytokines augmentant l'immunité

##### *Les interférons*

Les cytokines les plus utilisés dans cette catégorie sont les interférons. L'interféron naturel a été décrit pour la première fois en 1957. Il s'agit d'une protéine sécrétée à partir de cellules infectées par un virus. Cette protéine "interfère" avec les cellules voisines pour les empêcher d'être infectées à leur tour par le virus. Par la suite, il s'est avéré qu'il existait deux groupes d'IFN : le type I (subdivisé en a et b) et le type II (IFN-g) qui ont des effets antagonistes. Plus récemment, deux autres types d'IFN ont encore été décrits : l'IFN-omega (IFN-w) très proche de l'IFN-a et l'IFN-tau (t) fabriqué dans une partie du placenta (trophoblaste) permettant notamment la tolérance immunitaire du fœtus. Ce n'est qu'à partir des années 80 que le génie génétique a permis la synthèse de ces diverses molécules et, plus tardivement, leur utilisation clinique. Les IFN-a et b sont semblables sur le plan de leur structure moléculaire et ont des effets comparables. Ils ont été utilisés surtout jusqu'à présent dans certains cancers et pour leurs effets antiviraux dans les hépatites B et C notamment. Doté d'une action antivirale également, l'IFN-g s'est récemment révélé une des cytokines les plus actives dans le déclenchement et l'évolution des états d'hyperimmunité. En 1987, l'IFN-g fut administré à quelques patients atteints de SEP dans l'idée qu'il s'agissait d'une maladie virale. Il s'avéra après quelques semaines déjà que l'IFN-g provoquait de nombreuses poussées et le traitement fut donc rapidement interrompu. Cette observation clinique venait confirmer des études chez l'animal ayant mis en évidence le rôle important de l'IFN-g dans l'apparition d'un état

d'hyperimmunité et encouragèrent les études déjà en cours dans la SEP avec les IFN-a et b, antagonistes de l'IFN-g.

#### Les interférons naturels

Peu après la découverte de l'IFN naturel, ce produit fut administré à des malades atteints de SEP dans l'idée que les poussées pouvaient être déclenchées par la persistance d'un virus dans le SNC, et sur base des constatations à l'époque que la production d'IFN était insuffisante dans la SEP. On pensait donc que son administration pourrait être bénéfique. Dès cette époque, il apparut que l'IFN-b naturel injecté dans le LCR (parce que ne passant pas dans le SNC après injection intraveineuse) entraînait une diminution de la fréquence des poussées. Ces études ne portaient cependant que sur un petit nombre de malades car la fabrication d'IFN à partir de cultures de tissus était très limitée.

#### Les interférons recombinants

L'utilisation clinique des IFN recombinants fabriqués par génie génétique se heurta pendant un certain temps à des problèmes de stabilité et ils ne furent disponibles pour des essais cliniques à vaste échelle que fin des années 80.

Les IFN-a n'ont pas fait l'objet de grandes études et les dosages ainsi que les modes d'administration ont été très variables. Il est donc difficile d'apprécier les résultats mais il semble que l'administration régulière de fortes doses pendant un certain temps exerce une influence favorable sur la fréquence des poussées. Malheureusement, les effets secondaires ne sont pas négligeables.

Les IFN-b recombinants appartiennent à deux groupes en fonction de leur mode de production et de leur structure. Le "Betaseron" (Schering) fut utilisé le premier en SEP. Il est produit à partir d'une bactérie et ne diffère de l'IFN-b naturel que par un seul des acides aminés. Le "Rebiff" (Serono) et l' "Avonex" (Biogen) sont produits à partir d'ovocytes de hamsters et ont une structure moléculaire strictement semblable à la forme naturelle. Ces légères différences de structure et de production pourraient être responsables d'une efficacité et d'une tolérance différentes.

Les résultats obtenus aux Etats-Unis et au Canada au cours d'une étude de trois ans avec le Betaseron chez des malades présentant la forme rémittente ont été publiés en avril 93 et ce fut un événement historique. Pour la première fois en effet, la communauté scientifique admettait qu'une substance était capable de modifier l'évolution de la maladie tant sur le plan clinique que de l'IRM, et de plus, ce fut le

premier médicament officiellement reconnu comme traitement causal de la SEP par le Ministère de la Santé Américain.

Le bénéfice dans la réduction de la fréquence des poussées pour les patients traités est de 34 % par rapport au groupe placebo. L'avantage en faveur des malades traités en ce qui concerne la progression du handicap est de 30 % après trois ans, ce qui est moins significatif. Les observations les plus frappantes ont concerné les lésions cérébrales observées en IRM, dont l'évolution fut remarquablement diminuée même avec la dose faible de Betaseron. Il ne fait donc aucun doute que dans ces formes de SEP à leur début et présentant des poussées fréquentes mais peu handicapées, le Betaseron freine l'activité de la maladie sans l'arrêter définitivement, faut-il le dire ! L'administration du produit doit se faire par injections sous-cutanées, à raison d'une injection tous les deux jours. Les effets secondaires ne sont pas négligeables et s'observent chez la moitié environ des patients. Ils nécessitent parfois l'arrêt du traitement. Le problème majeur, commun à tous les IFN, est le prix considérable du produit dont le coût annuel se situe actuellement entre 10 et 15.000 dollars.

Les résultats de l'étude réalisée au Etats-Unis sur une période de deux ans avec l' "Avonex" n'ont pas encore été publiés, mais ont été présentés lors de diverses réunions scientifiques. Le traitement consiste en l'administration intramusculaire d'une seule dose d'Avonex par semaine ou d'un placebo. Le bénéfice observé chez les patients traités par rapport à ceux recevant le placebo est de 31 % tant en ce qui concerne la fréquence des poussées que le nombre de patients indemnes de poussées pendant l'essai. L'effet sur la progression de la maladie semble intéressant et se traduit par un avantage de 36 % pour les malades traités après deux ans. D'autre part des projections statistiques montrent qu'en principe l'Avonex augmente de 75 % le délai avant que le handicap ne s'aggrave d' 1 unité sur l'EDSS. A l'IRM, les lésions actives sont réduites de 50 % mais par contre le nombre total de lésions après deux ans est le même dans les deux groupes. Cette substance paraît donc intéressante chez les patients présentant la forme à poussées et rémissions, en début d'évolution et peu handicapés.

Nous ignorons si les IFN-b sont également efficaces pour freiner la progression de la maladie à un stade plus avancé. Des études sont en cours dans les formes rémittentes-progressives afin d'évaluer leur utilité pour prévenir l'aggravation inexorable du handicap.

*Récepteur soluble du "Tumor necrosis factor a" (TNF-a)*

Le TNF- $\alpha$  receptor 1 est une cytokine impliquée dans les phénomènes inflammatoires qui joue vraisemblablement un rôle aussi important que l'IFN- $\gamma$  dans l'évolution de la SEP. Son antagoniste, le "récepteur soluble" a été produit par génie génétique et s'est montré très efficace dans l'EAE. En clinique il est utilisé à un stade expérimental comme agent anti-tumoral, et des essais cliniques dans la SEP vont commencer incessamment.

### Cytokines déprimant l'immunité

#### *Tissue growth factor b (TGFb)*

Le facteur de croissance tissulaire b (Betakine) est une cytokine qui inhibe les réactions immunitaires et réduit la libération de certains produits toxiques qui leur sont associés. Très efficaces dans l'EAE, il est actuellement à l'étude chez une dizaine de patients présentant une forme progressive de SEP pour apprécier sa tolérance ainsi que son influence sur certains mécanismes immunitaires.

#### *Interleukin 10 (IL-10)*

L'interleukin 10 est une cytokine ayant de puissants effets immunosuppresseurs. Elle présente l'avantage d'agir à de nombreux stades de la réaction immunitaire et s'est déjà montrée efficace dans l'EAE. Il est probable que des études cliniques auront lieu prochainement dans la SEP.

### Médicaments agissant sur la production de certaines cytokines

On a découvert récemment que certains médicaments utilisés dans d'autres pathologies que les affections cancéreuses ou immunitaires ont des effets immunologiques qui pourraient être intéressants dans la SEP. Il en est ainsi notamment de deux substances étudiées en clinique depuis plusieurs années, l'une dans les troubles vasculaires cérébraux (pentoxifylline) et l'autre dans la dépression nerveuse (rolipram) qui, toutes deux, freinent la production par diverses cellules immunocompétentes de certains médiateurs chimiques (TNF- $\alpha$  et IFN- $\gamma$ ) impliqués dans les états d'hyperimmunité. Les essais avec la pentoxifylline chez quelques malades atteints de SEP donnent des résultats contradictoires quant à ses effets sur les taux de TNF- $\alpha$  dans le sang. Par contre, les résultats intéressants obtenus avec le rolipram dans l'EAE justifient des études cliniques dans la SEP et permettent d'espérer un effet plus favorable. L'avantage de ces médicaments est que leur bonne tolérance a été démontrée précédemment chez de nombreux patients traités pour d'autres indications que la SEP.

## Traitements restaurateurs

On sait depuis trente ans déjà qu'il existe une "remyélinisation", c'est-à-dire une synthèse de myéline nouvelle au niveau de près de 80 % des plaques, dont la signification reste imprécise. Elle concerne en général la périphérie des lésions, semble parfois complète, débute en moyenne un mois après les premiers signes de destruction de la myéline et s'observe aussi bien aux stades tardifs que précoces de la maladie. Cette remyélinisation ne semble pas intervenir dans la récupération clinique après une poussée, mais pourrait expliquer certaines améliorations à moyen terme.

Les mécanismes à la base de ce processus de remyélinisation commencent à être connus et offrent des perspectives thérapeutiques. On sait que, dans un SNC normal, il persiste une réserve de cellules immatures capables dans certaines conditions de se transformer en oligodendrocytes c'est-à-dire en cellules fabriquant de la myéline. On pense également que les oligodendrocytes adultes dont le rôle est d'entretenir la myéline peuvent "rajeunir" et retrouver la potentialité de fabriquer de la nouvelle myéline. Enfin, au niveau de la moelle épinière, les cellules qui fabriquent la myéline des nerfs périphériques peuvent migrer le long des racines vers les plaques médullaires et fabriquer de la myéline de type central.

Divers médiateurs chimiques favorisant la croissance des cellules qui fabriquent la myéline ont été isolés récemment et il semble logique d'envisager leur administration chez les malades souffrant de SEP pour favoriser la remyélinisation des lésions. Sur le plan pratique, l'injection intraveineuse ou intramusculaire se heurte à deux problèmes : le risque de dégradation de ces protéines par des enzymes et celui de ne pas pouvoir franchir la barrière entre le sang et le SNC. On envisage donc l'implantation de micropompes dans le cerveau, libérant ces substances de façon continue, ou la greffe de cellules transfectées avec un gène codant la synthèse de ces protéines. La greffe au niveau des plaques elles-mêmes de jeunes oligodendrocytes mis en culture et stimulés par des facteurs de remyélinisation a été effectuée chez l'animal mais semble difficilement réalisable chez l'homme étant donné la multiplicité et l'évolutivité permanente des lésions. Elle ne pourrait se faire que chez un patient dont on aurait stabilisé l'affection par un traitement médical et à qui on voudrait donner le maximum de chance de récupérer son déficit.

En attendant que ces techniques soient disponibles, on tente de pallier la fatigue ou une faiblesse musculaire par des substances facilitant la propagation des influx nerveux. On sait que lors de cette propagation il existe un épuisement progressif et

anormal du facteur de réserve au niveau des nerfs démyélinisés, particulièrement influencé par la température. Pour compenser ce déficit on tente de prolonger la durée de passage du courant grâce à certaines substances chimiques. Il s'est avéré en laboratoire que la 4-aminopyridine (4-AP) augmentait le seuil de température au-dessus duquel la conduction dans les parties démyélinisées était interrompue. Dans certains cas, ce produit a même permis de restaurer une conduction déjà bloquée à température normale. Des essais cliniques dans la SEP ont été réalisés depuis quelques années avec des résultats positifs chez certains malades. La 4-AP est rapidement métabolisée et son effet clinique est transitoire. On envisage donc de commercialiser cette substance sous forme de capsules libérant lentement le produit (bampridine) pour maintenir une efficacité constante.

Dans un autre domaine, des études chez la souris ont montré que les immunoglobulines G (IgG) provoquent une remyélinisation des lésions dans l'encéphalomyélite provoquée par le virus de Theiler. En clinique, il s'est avéré que l'administration d'IgG par voie veineuse chez des patients présentant une baisse de vision, séquelle d'une ancienne névrite optique a permis une récupération partielle de la vue chez certains d'entr'eux. Sur base des données expérimentales chez la souris, on a donc émis l'hypothèse que le mécanisme à la base de cette récupération serait une remyélinisation des nerfs optiques induite par les IgG. Une étude pilote dans la SEP est en cours aux Etats-Unis pour vérifier cette hypothèse. Elle concerne des patients en phase rémittente-progressive dont le handicap est stable depuis au moins dix-huit mois, rendant ainsi peu probable une récupération spontanée.