

## LA SCLEROSE EN PLAQUES AU SEUIL DU XXI<sup>e</sup> SIECLE

Il est peu de domaines en SEP dans lesquels la recherche fondamentale et clinique n'ait fait des progrès spectaculaires au cours des deux dernières décennies du XX<sup>e</sup> siècle.

Nous savons aujourd'hui que la SEP est une maladie à hérédité complexe, s'exprimant en présence d'un ou plusieurs facteurs environnementaux, dont le résultat est une agression immunitaire du SNC.

Les bases génétiques de la prédisposition à la SEP font l'objet de recherches intensives en Europe (Genethon) et aux Etats-Unis, et nous disposerons certainement de données plus précises d'ici quelques années lorsque le génome humain aura été décrypté dans sa totalité. Une mauvaise programmation du système immunitaire constitue certainement un des facteurs de prédisposition, et jusqu'à présent, les seuls loci ayant montré une association certaine avec la SEP concernent le CMH. Divers arguments suggèrent cependant que d'autres facteurs interviennent également mais ils restent à découvrir.

Plusieurs domaines restent encore à explorer notamment celui concernant certaines populations vivant dans des zones à haut risque et chez qui, malgré cela, la SEP est exceptionnelle. Il en est ainsi, par exemple, des Amérindiens en Amérique du Nord, des Lapons en Scandinavie, des Gitans en Hongrie, des Maoris en Nouvelle-Zélande et des Yakutes dans le nord de la Russie. Ces populations paraissent "protégées" génétiquement contre la SEP et il serait très intéressant de connaître le ou les gènes qui leur confèrent cette protection. Par contre, la population noire vivant aux Etats-Unis et originaire d'Afrique, c'est-à-dire d'une région à risque quasi nul, semble acquérir une certaine susceptibilité à la SEP. La prévalence dans ce groupe atteint en effet la moitié de celle de la population blanche. Au cours du temps, les unions interraciales ont introduit chez eux près de 25 % du patrimoine génétique de la population blanche et il serait intéressant d'identifier le facteur génétique responsable de cette prédisposition acquise. Des travaux préliminaires semblent indiquer que le groupe HLA-0201 est plus fréquent de façon significative, chez les noirs américains atteints de SEP par rapport à ceux qui n'en souffrent pas.

La nature du ou des facteurs extérieurs indispensables pour que la prédisposition génétique s'exprime reste un des mystères de la SEP. Le modèle expérimental récent d'une souris transgénique qui développe spontanément une EAE si l'animal se trouve dans un milieu "non stérile", nous conforte dans l'hypothèse

selon laquelle il s'agit d'un, ou plus vraisemblablement, plusieurs facteurs infectieux. La plupart des hypothèses suggèrent que les virus favorisent l'apparition de la SEP, comme dans celle d'autres affections auto-immunitaires. Mais certaines observations épidémiologiques plaident dans un sens opposé : en Europe, le taux de prévalence de la SEP est moins élevé dans le sud, or, dans ces régions, la fréquence des infections virales est plus élevée. Certains suggèrent donc que les virus pourraient avoir un rôle protecteur vis-à-vis de la SEP. On voit que la nature et le rôle du ou des facteurs extérieurs sont encore loin d'être élucidés.

Maladie à hérédité complexe, la SEP est donc aussi une maladie multifactorielle. Cette multiplicité de ses causes pourrait paraître décourageante, car le public entend souvent dire que l'on ne trouve pas le traitement d'une maladie tant que l'on n'en connaît pas la cause. Dans l'histoire de la médecine, les faits ont souvent contredit cet adage. Au XIX<sup>e</sup> siècle par exemple, de graves épidémies ont été circonscrites grâce à des mesures d'hygiène dès que leurs modes de propagation ont été identifiés. Pourtant, à cette époque, les germes responsables n'avaient pas encore été isolés et il n'existait aucun médicament pour les détruire.

Dans la SEP, les progrès extraordinaires que nous avons faits cette dernière décennie dans la connaissance des anomalies immunitaires impliquées dans son évolution ont été à l'origine d'essais cliniques pour tenter de les corriger. Sans connaître la cause de la SEP, on peut en effet espérer influencer favorablement son cours en normalisant le fonctionnement du système immunitaire. En quelques années, les résultats de ces études ont abouti à ce que, pour la première fois dans l'histoire de la SEP, un médicament a été reconnu par le monde scientifique et les autorités administratives comme traitement des formes rémittentes.

Les acquis de la recherche fondamentale et les données des examens en IRM nous ont également permis de mieux comprendre ce qui se passe dans le SNC au cours des différents stades de l'évolution clinique des malades. Nous savons qu'il existe dans le sang des patients souffrant de SEP des lymphocytes T capables de reconnaître la PBM qui, contrairement à ceux que l'on trouve également chez des personnes normales peuvent être "activés" et devenir agressifs. On ne connaît pas avec précision ce qui déclenche cette agressivité. L'hypothèse la plus séduisante est la théorie de la ressemblance moléculaire entre certaines séquences des protéines constitutives de la myéline et l'enveloppe d'un virus, semant le doute chez les lymphocytes à mémoire. D'autre part, dans le cadre des maladies auto-immunitaires on sait que certains agents microbiens et notamment les virus, lorsqu'ils sont incorporés dans l'ADN d'une cellule, peuvent induire l'expression d'un épitope "non-soi" au niveau d'une protéine et attirer l'attention du système immunitaire sur cette

molécule jusqu'alors parfaitement tolérée. Certains médicaments ou un traumatisme peuvent produire les mêmes effets.

Quoiqu'il en soit, le résultat de cette agression immunitaire est la formation d'une "plaque" caractérisée en tout premier lieu par un trouble de la perméabilité vasculaire à un endroit précis du SNC, généralement dans la substance blanche, permettant le passage de cellules activées (inflammatoires) dans le tissu cérébral. Très rapidement, vraisemblablement en quelques jours, les cellules et les médiateurs chimiques qu'elles libèrent, provoquent autour d'eux une destruction de la myéline. A ce stade, la conduction nerveuse est interrompue et le malade présente un déficit neurologique correspondant à la localisation de la plaque.

Les troubles de la perméabilité vasculaire diminuent progressivement pour disparaître en moyenne après un mois. En même temps les lymphocytes suppresseurs maîtrisent la situation et les phénomènes hyperimmunitaires et inflammatoires régressent. A ce stade, la myéline reste détruite, mais la conduction nerveuse se rétablit partiellement, grâce au développement de structures bioélectriques particulières (canaux à sodium) indispensables pour la propagation de l'influx nerveux. Le malade récupère et son amélioration est fonction de l'efficacité de ces nouvelles structures. Plus tard, cette récupération peut encore progresser chez les patients qui ont la chance de fabriquer de la nouvelle myéline (remyélinisation).

Nous ignorons toujours pourquoi le malade, après une dizaine d'années environ, entre dans la phase progressive, caractérisée soit par une récupération de moins en moins satisfaisante, soit par une progression lente du déficit neurologique. Il semble cependant que cette augmentation du handicap soit associée à une disparition progressive des fibres nerveuses elles-mêmes (axones). Cette dégénérescence pourrait résulter de ce que les axones tolèrent de moins en moins les agressions immunitaires. Par contre, l'aggravation lentement progressive du déficit, en dehors de toute poussée et donc d'agression immunitaire aiguë n'a pas encore trouvé d'explication évidente. Nous savons qu'elle correspond également à une disparition de plus en plus importante des axones, objectivée sur des IRM séquentielles et associée à une augmentation du volume des espaces intercellulaires.

Tant dans la forme progressive primaire que secondaire, les phénomènes inflammatoires sont discrets, mais ils existent. Peut-être les médiateurs chimiques jouent-ils un rôle plus important à ce stade que dans les formes rémittentes à composante inflammatoire plus marquée. Quoiqu'il en soit, les mécanismes immunitaires semblent différents dans ces deux formes et, sur le plan pratique, cela se traduit par le fait que nos immunothérapies actuelles sont moins efficaces chez les

malades en phase progressive que chez ceux en phase rémittente.

Tous ces événements survenant à l'intérieur du cerveau peuvent être observés grâce à l'IRM. Le premier stade d'une poussée notamment, caractérisé par des troubles de la perméabilité vasculaire, donne lieu au passage d'un produit de contraste et permet de repérer les plaques actives, siège d'un processus inflammatoire aigu. La disparition précoce de la myéline se traduit par une image particulière, permettant ainsi d'établir le diagnostic peu après les premiers symptômes, beaucoup plus tôt qu'autrefois. Enfin, l'IRM permet de suivre l'évolution des lésions cérébrales dans le temps et d'apprécier de façon objective la progression de la maladie. Cette technique est très utile pour évaluer l'effet d'un traitement.

Jusqu'à présent, il n'avait jamais été possible de mettre en évidence dans le sang ou le LCR des patients atteints de SEP de marqueurs biologiques dont les taux varieraient parallèlement aux fluctuations de la maladie. On sait que, dans le diabète par exemple, les dosages répétés du sucre sanguin permettent de savoir si le patient est bien équilibré par son régime ou par l'administration d'insuline. Dans la SEP, l'intérêt serait double : prévoir les poussées (puisque nous savons que les processus inflammatoires et immunitaires précèdent les troubles cliniques) et adapter nos immunothérapies en fonction des modifications de ces marqueurs biologiques. Ce rêve des chercheurs semble près de se réaliser. Des techniques de biologie moléculaire ont montré tout récemment que les taux d'une cytokine stimulant l'immunité (TNF-a) augmente notablement au cours des quatre semaines qui précèdent une poussée, alors que les taux de deux cytokines ayant une action immunosuppressive (TGF-b et IL-10) diminuent de façon nette. Entre les poussées, par contre, les taux sont stables. Ces données ont été confirmées avec des techniques différentes et semblent prometteuses. Incidemment, ces travaux ont également montré des taux élevées de TNF-a dans les formes progressives, témoignant ainsi d'une hyperactivité permanente du système immunitaire, du moins en ce qui concerne les médiateurs chimiques. Il est probable que, d'ici peu ces techniques seront d'application courante en clinique.

Mais le progrès le plus important au seuil du troisième millénaire concerne incontestablement l'attitude des neurologistes et des laboratoires pharmaceutiques à l'égard du traitement de la SEP. La publication des résultats de la première étude avec l'IFN-b a eu le mérite de convaincre les uns comme les autres de ce qu'un traitement causal de la SEP n'était plus une utopie. Sur le plan du bénéfice clinique ce n'est encore qu'un petit pas et une étude récente montre que les malades s'attendaient à des résultats plus spectaculaires, mais c'est néanmoins un grand pas dans l'histoire de la SEP.

L'intérêt scientifique n'est pas seul en jeu. Les analystes ont prévu que le marché de l'IFN-b représenterait près d'un milliard et demi de dollars en 1998, même en ne s'adressant qu'aux formes rémittentes. Il est vrai qu'un traitement par IFN-b dans le but de diminuer la fréquence des poussées et de retarder le début de la phase progressive est, en principe, justifiable pour toute personne chez qui le diagnostic de SEP vient d'être posé.

Après une période d'enthousiasme compréhensible, le milieu scientifique réalise que l'IFN-b n'est pas le traitement définitif de la SEP et que nos connaissances fondamentales actuelles suggèrent d'investiguer d'autres médiateurs chimiques sans doute plus efficaces et moins contraignants pour les malades. Depuis 1992, trois réunions ont eu lieu aux Etats-Unis, consacrées aux techniques de pointe dans le traitement causal de la SEP. En 1993, 11 communications étaient présentées par des universités et 8 par des laboratoires de recherche appartenant à des firmes pharmaceutiques. En 1995, la contribution de l'industrie est équivalente à celle des laboratoires universitaires. Il est donc évident qu'il existe depuis peu un intérêt considérable des milieux pharmaceutiques pour le traitement de la SEP et ce peut être une excellente chose pour les patients. Le problème majeur de ces recherches est l'investissement financier qu'elles demandent, plus élevé que celui concernant les molécules classiques, dû au coût de production par génie génétique de ces nouveaux médicaments.

Le renouveau d'intérêt tant dans le public que dans les milieux neurologiques pour le traitement de la SEP a incité l'organisation d'études cliniques avec des immunosuppresseurs récents et moins toxiques. Ces recherches sont importantes car elles pourraient apporter une réponse plus rapide, même si elle n'est que provisoire, au problème du traitement des formes progressives qui, en fin de compte, sont les plus fréquentes et les plus invalidantes.

On sait que les mécanismes immunitaires impliqués dans la SEP sont complexes dès le départ et qu'ils le deviennent davantage avec la progression de la maladie. Les immunothérapies qui agissent de façon globale sur l'immunité (immunosuppresseurs) ont donc plus de chance d'être efficaces que ceux agissant de façon sélective sur l'un ou l'autre mécanisme (immunomodulateurs). Leur inconvénient, on le sait, est le fait qu'ils agissent également sur d'autres cellules en voie de multiplication et qu'il comportent parfois un risque de stérilité définitive ou de voir se développer des cancers à long terme. Il est paradoxal de constater que la plupart des agents anticancéreux (auxquels appartiennent les immunosuppresseurs) sont eux-mêmes capables de provoquer des cancers. C'est un problème auquel les

cancérologues sont très sensibles et ils ont développé ces dernières années des substances présentant moins de risques tout en gardant un important effet immunosuppresseur, souvent même plus marqué. Pour plusieurs d'entre-elles, des essais cliniques en phase II ont mis en évidence un effet favorable sur le nombre des poussées et la progression de l'invalidité, avec une tolérance satisfaisante. Des études en phase III devraient donc être réalisées. Ceci d'autant plus que des résultats tout récents ont confirmé que certains immunosuppresseurs ont une efficacité plus marquée que les immunomodulateurs dans la phase progressive et dans les cas d'évolution rapide.

En pratique, il serait justifié à l'heure actuelle d'évaluer plus d'une dizaine de traitements potentiels tant dans le domaine des immunomodulateurs que des immunosuppresseurs. Jamais, dans l'histoire de la SEP, nous ne nous sommes trouvés face à autant de possibilités thérapeutiques basées sur des arguments expérimentaux scientifiquement fondés.

La rapidité avec laquelle nous trouverons le meilleur traitement dépend de plusieurs facteurs et l'histoire de l'IFN-b est instructive quant au délai entre la première étude positive en phase I et le moment où le médicament est reconnu comme traitement. Les premières études en phase I montrant des résultats positifs ont été publiées en 1981. Les mêmes auteurs ont confirmé leurs observations en 1985. Cinq ans après, une étude préliminaire en phase II a déterminé la dose la plus efficace et la mieux tolérée. Les conclusions de l'étude en phase III ont été connues en avril 93. Trois mois plus tard la "US Food and Drug Administration" a admis l'efficacité de l'IFN-b comme traitement causal des formes rémittentes ambulatoires de SEP.

Douze années se sont donc écoulées entre la première étude clinique positive et la reconnaissance officielle du traitement. Ce délai important résulte de plusieurs facteurs et notamment de la réticence de l'industrie pharmaceutique à investir dans un domaine où, traditionnellement, les chances de réussite étaient considérées comme bien faibles. L'organisation d'une étude clinique dans la SEP est, en effet, une entreprise à risque, complexe, minutieuse et onéreuse. Plusieurs paramètres cliniques et paracliniques doivent être régulièrement suivis pour déterminer l'effet d'un nouveau traitement. Sur le plan clinique, l'évolution s'apprécie par la fréquence annuelle des poussées et par la progression de l'invalidité évaluée sur diverses échelles. Sur le plan radiologique, l'activité de la maladie se traduit par le passage d'un produit de contraste au niveau des plaques dites actives, observé sur des IRM répétées tous les mois. La progression des lésions cérébrales s'évalue par l'augmentation du nombre et/ou du volume des plaques sur des IRM pratiquées à une année d'intervalle. Sur le plan biologique, les dosages sériés de certaines cytokines permettront d'apprécier

l'évolutivité des réactions immunitaires et seront inclus dans les protocoles à venir.

Le nombre de malades à inclure dans les différents groupes pour permettre d'objectiver l'effet du traitement de façon statistiquement significative est déterminé par des statisticiens. Par exemple, si cet effet est évalué uniquement sur base de critères cliniques et si on suppose que le bénéfice du traitement sera supérieur de 50 % à celui du placebo, il faut inclure 75 patients dans chaque groupe et les suivre pendant deux ans pour atteindre une puissance statistique de 90 %. Un bénéfice plus faible (40 %) demande deux groupes de 125 patients. Plus le traitement est actif, moins il faut de patients pour évaluer son efficacité. Si l'effet du traitement est objectivé par l'évolution des plaques actives sur des IRM mensuelles, le nombre de malades (une vingtaine dans chaque groupe) et la durée de l'étude (six à neuf mois) sont considérablement réduits. Ceci est dû au fait que l'activité radiologique est en moyenne cinq fois plus importante que l'activité clinique. Mais cette méthode, si elle est plus rapide, a pour inconvénient d'être très onéreuse (prix des IRM) et de n'étudier que l'évolution de la maladie liée aux phénomènes inflammatoires.

La disponibilité du médicament est aussi un facteur important. Si la substance a été mise au point dans un laboratoire universitaire, souvent ce dernier n'a ni les moyens techniques ni les ressources financières pour produire le médicament en quantités suffisantes. Il faut trouver un laboratoire pharmaceutique qui accepte d'investir dans la fabrication d'une molécule dont l'efficacité et la rentabilité risquent de ne pas être prouvées. De plus, pour des raisons techniques et de sécurité, il faut environ 5 ans avant que l'industrie par génie génétique puisse mettre un nouveau médicament à la disposition des chercheurs pour les premières études en phase I.

Souvent, le médicament susceptible d'être efficace fait partie de nouvelles molécules mises au point par l'industrie pharmaceutique pour le traitement du cancer ou d'autres maladies auto-immunitaires. Il en est ainsi de la plupart des immunosuppresseurs récents. Dans ce cas, l'organisation d'une étude clinique dans la SEP dépend essentiellement de l'intérêt que la firme pharmaceutique accordera au projet. Cet intérêt sera basé sur les données des recherches fondamentales suggérant un effet intéressant du produit, les données cliniques préliminaires appuyant cette hypothèse, l'importance de l'investissement, la rentabilité en cas d'efficacité prouvée, etc... Le coût d'une étude clinique en phase III est toujours élevé. Le suivi d'un seul malade pendant un an sur le plan médical et biologique (IRM exclue) représente environ 3.000 dollars. Il faut y ajouter la fourniture du médicament et du placebo, la mise en place d'une équipe administrative pour assurer et contrôler la bonne marche de l'étude, l'évaluation statistique des résultats, etc... On comprend que les firmes pharmaceutiques pèsent longuement le pour et le contre avant d'assumer l'étude en

phase III d'un nouveau produit.

Enfin, la collaboration des patients aux études est un facteur non négligeable. La SEP n'existant pas chez l'animal, seuls les essais cliniques peuvent nous dire si une nouvelle molécule est capable de modifier favorablement l'évolution naturelle de la SEP. La durée d'une étude dépend en grande partie du temps nécessaire pour inclure la totalité des patients requis. On connaît des études où le recrutement s'est effectué en trois mois et d'autres où il a fallu près de deux ans. Ce délai dépend essentiellement de la motivation des patients et de leur intérêt pour la recherche d'un meilleur traitement.

Pour résumer la situation actuelle, on peut dire que, pour la première fois depuis que la maladie a été décrite, la médecine peut offrir un traitement (IFN-b) dont les bases scientifiques et l'efficacité sont universellement acceptées. Ce traitement ne résout pas tous les problèmes. Il agit surtout sur les poussées dont il diminue la fréquence, mais celles-ci ne sont pas totalement maîtrisées. Il semble bien, mais cela reste à confirmer, que la vitesse avec laquelle le handicap s'aggrave soit réduite de 75 %. En clair, le temps mis pour s'aggraver de une unité sur l'EDSS est de 3 ans pour les patients non-traités et de 5.5 ans pour ceux qui sont sous IFN-b. Mais il reste encore bien des questions à résoudre concernant le choix entre un produit quasi semblable ou une molécule strictement identique à l'IFN-b humain naturel ; la dose qui semble la plus efficace ; le rythme des injections : quotidienne ou hebdomadaire ; la voie d'administration : sous-cutanée, intramusculaire ou peut-être orale ; le coût de production du médicament ; le remboursement par la sécurité sociale ; le genre de malades qui en bénéficient le plus, etc... Dans l'état actuel de notre expérience, ce traitement concerne essentiellement les formes rémittentes et/ou les formes rémittentes progressives en début d'évolution, se déplaçant sans grande difficulté. L'ensemble de ces formes ne représente que 35 % environ des patients atteints de SEP dans une population donnée. Il reste donc 65 % des malades pour lesquels la progression du handicap est la hantise majeure et pour qui nous devons encore trouver un traitement pour la freiner.

Les résultats obtenus avec l'IFN-b dans les formes rémittentes nous encouragent à cibler nos essais thérapeutiques sur la progression de l'invalidité, et plusieurs voies peuvent être explorées.

Les immunomodulateurs, en général des médiateurs chimiques impliqués normalement dans les mécanismes immunitaires et auxquels appartient l'IFN-b sont étudiés depuis quelques années seulement. Sur le plan expérimental ils semblent prometteurs et quelques essais cliniques chez un très petit nombre de malades sont en



cours. Pour la plupart d'entr'eux, il ne faut pas espérer voir se réaliser des études à grande échelle avant les premières années de l'an 2000. Ce délai ne tient pas essentiellement à des problèmes financiers. Leur toxicité à court et surtout à long terme est peu connue et il faudra un minimum de temps pour la préciser avant d'autoriser le passage du laboratoire à la clinique. De plus, ces substances sont des protéines susceptibles de provoquer une réponse immunitaire indésirable à leur égard, contrairement aux immunosuppresseurs qui sont des substances organiques.

Les immunosuppresseurs récents sont, pour la plupart, disponibles dans l'immédiat et ont souvent été utilisés dans d'autres maladies immunitaires. On connaît donc leur effets secondaires. Certains semblent particulièrement actifs, capables même de bloquer l'évolution de la SEP. Leur toxicité limite parfois leur utilisation à quelques années, mais il n'est pas déraisonnable de penser que leur tolérance pourrait être améliorée par l'emploi simultané ou séquentiel de molécules différentes. Cette technique est fréquemment utilisée dans le traitement du cancer. Si les chercheurs en avaient la volonté, et si la société leur en donnait les moyens, une dizaine d'études cliniques pourraient être organisées dès aujourd'hui, avec de bonnes raisons de croire qu'elles permettraient de trouver avant la fin du siècle un traitement agissant sur la progression du handicap.

Le XXI<sup>e</sup> siècle s'ouvrira certainement sur des perspectives thérapeutiques très intéressantes, mais nous ne pouvons pas répondre aujourd'hui à la question essentielle que posent les malades, à savoir : quand pourront-ils disposer d'un traitement efficace ? Pour un tiers d'entre eux (les formes ambulatoires) et pour les personnes chez qui le diagnostic de SEP sera posé dans les années à venir, l'IFN-b est à ce jour le seul traitement reconnu et il sera suivi d'autres, plus efficaces et moins contraignants dans les années qui viennent. Pour les patients en phase progressive, dont l'invalidité augmente insidieusement, nous disposons de substances susceptibles d'être efficaces, mais la rapidité avec laquelle nous trouverons les meilleurs d'entre elles, dépend des crédits disponibles pour organiser des essais cliniques avec la rigueur scientifique indispensable.

Aux Etats-Unis, les "National Institutes of Health (NIH)" disposent de fonds importants et financent parfois des études cliniques conjointement avec l'industrie pharmaceutique. Les NIH sont des organisations où travaillent des scientifiques de haut niveau, des statisticiens, des économistes, etc... Pour un laboratoire pharmaceutique, une subvention partielle d'une étude clinique par les NIH est une garantie quant à ses bases scientifiques et à la valeur de l'interprétation des résultats, sans préjuger évidemment du fait qu'ils peuvent être positifs ou négatifs.

Sur notre continent, le nouveau programme de l'Union Européenne "Biomedical and Health Research" (Biomed 2) a décidé de consacrer 5 % de son budget (336 millions d'ECU) à des "activités de démonstration". On entend par là de nouvelles technologies et/ou de nouvelles méthodes d'évaluation, permettant d'obtenir un maximum d'informations valables concernant les effets d'un nouveau traitement, en allégeant la complexité et la durée des études. D'autre part, la "Recherche Pharmaceutique" est devenue un poste à part entière et concerne notamment l'évaluation de nouveaux médicaments par des études cliniques. On peut espérer que les chercheurs et les laboratoires pharmaceutiques mettront à profit ces nouvelles activités de l'Union Européenne pour trouver plus rapidement le meilleur traitement de la SEP.

Si les moyens nécessaires sont mis en oeuvre avec diligence et persévérance, on peut espérer que la médecine pourra, dès l'aube du XXI<sup>e</sup> siècle, maîtriser, ne fut-ce que partiellement, les deux problèmes cliniques qui donnent à la SEP son caractère si pénible : la fréquence imprévisible des poussées et la progression inéluctable du handicap.