

# SCIENCE & SANTÉ

## Une révolution thérapeutique

**Le progrès est en marche pour les patients atteints de sclérose en plaques. Plusieurs traitements devraient bientôt être disponibles. Tour d'horizon des nouveaux espoirs à l'occasion des rencontres patients-chercheurs, organisées le 22 novembre par la Fondation Arsep, dont l'Inserm est partenaire.**

### Myéline

Manchon protéique qui entoure l'axone de chaque neurone et favorise la conduction de l'influx nerveux.

La sclérose en plaques (SEP) reste une maladie auto-immune étrange : une guerre de tranchée déclarée contre son propre camp. Le système immunitaire du malade attaque les fibres de son système nerveux central en détruisant progressivement leur gaine extérieure constituée de myéline (👉). Conséquences : des handicaps moteurs multiples, à cause de nerfs inopérants, de muscles ne se contractant plus... Le tout en dents de scie : des périodes de rémission alternent

bénéfice aux patients atteints de la forme progressive », regrette Catherine Lubetzki (👩), neurologue, responsable du département des Maladies du système nerveux de l'hôpital de la Pitié-Salpêtrière.

avec des « poussées » inflammatoires. Un processus qui touche 80 % des malades. Les autres sont atteints de la forme progressive, plus sournoise car sans cette alternance. Les traitements actuels, dits immunomodulateurs de première ligne, diminuent la fréquence des poussées. En tête de file, les interférons qui, comme leur nom l'indique, interfèrent dans la production des lymphocytes auto-agressifs. D'autres, ayant le même effet mais au mode d'action différent, ont été mis sur le marché par la suite. « Le succès de cette stratégie est indéniable, toutefois elle n'est profitable qu'à 40 % des patients atteints de la forme avec poussées. Et elle n'apporte aucun

### De nouvelles molécules

Toutefois, pour les patients résistants aux traitements classiques, plusieurs stratégies de 2<sup>e</sup> ligne ont été mises au point ces dernières années. « Puissantes, à manier avec beaucoup de précaution parce que parfois mal tolérées, il s'agit, d'une part, de traitements immunosuppresseurs généraux qui jugulent l'immunité délétère, explique Jérôme de Sèze (👨), neurologue, responsable du pôle Maladies inflammatoires et neurologiques de l'hôpital de Hautepierre à Strasbourg. D'autre part, on utilise des anticorps monoclonaux (👉) qui, en fixant sur les lymphocytes toxiques, les empêchent de pénétrer dans le système nerveux central. » Enfin, un traitement élaboré à partir d'une molécule immunomodulatrice, le premier sous forme orale – un bénéfice pour les patients –, est utilisé depuis 2012 pour les formes à poussées inflammatoires. Il bloque la sortie des lymphocytes des organes lymphoïdes où ils sont produits. « Et un essai est actuellement en cours pour en mesurer l'intérêt chez les patients atteints de forme progressive », poursuit Catherine Lubetzki. Résultats attendus dans deux ans. D'autres médicaments sont également dans les tuyaux. « Aujourd'hui, nous



**Test d'aptitude à la marche chez un patient atteint de la forme progressive de la SEP**

### Les principaux symptômes de la SEP

- Système nerveux**  
Fatigue, Dépression  
Troubles cognitifs  
Troubles de l'humeur
- Vue**  
Nystagmus, Diplopie,  
Névrite optique
- Parole**  
Troubles de l'articulation
- Sensibilité**  
Douleurs  
Fourmillements  
Picotements  
Engourdissements
- Gorge**  
Troubles de la déglutition
- Appareil moteur**  
Asthénie  
Spasmes  
Ataxie
- Appareil digestif**  
Incontinence  
Diarrhée  
ou constipation
- Appareil urinaire**  
Incontinence  
Mictions impérieuses  
ou rétention

© INFOGRAPHIE : SANDRINE MARCHAND



menons une quinzaine d'essais thérapeutiques multicentriques et internationaux sur la SEP avec une demi-douzaine de molécules testées, indique Jérôme de Sèze. Parmi elles, trois anticorps monoclonaux et deux molécules immuno-modulatrices déjà utilisées dans d'autres maladies comme le psoriasis ou la polyarthrite rhumatoïde, dont on connaît bien le profil de sécurité et qui ont aussi l'avantage d'être administrées par voie orale. Leur mise sur le marché français devrait être autorisée en 2014. »

### La piste de la neuroprotection

Stratégie plus innovante, l'utilisation d'un anticorps anti-lingo qui pourrait protéger les neurones et leur gaine de myéline. Le lingo est en quelque sorte un interrupteur fixé sur le neurone, qui empêche sa remyélinisation après une poussée destructrice, d'où

l'idée de le bloquer par un anticorps. « Un essai thérapeutique international auquel nous participons est actuellement en cours, les résultats pourraient être publiés en 2017 », avance Jérôme de Sèze. Autre arme potentielle :

## Fondation Arsep, un lien entre chercheurs et malades

Reconnue d'utilité publique à but non lucratif, la Fondation pour l'aide à la recherche sur la sclérose en plaques (Arsep) a pour mission de contribuer à la prévention et au traitement de la maladie par la recherche, l'enseignement et l'information auprès du public. Sa stratégie scientifique cible la compréhension de la maladie et le développement de nouvelles voies thérapeutiques avec une ouverture renforcée vers l'extérieur, tant sur le plan national qu'international. Elle finance également des programmes pilotés par de jeunes chercheurs au travers de ses nombreux partenaires comme l'Inserm et le CNRS.



[www.arsep.org](http://www.arsep.org)

le laquinimod, une molécule évaluée actuellement dans plusieurs centres cliniques, dont celui de Strasbourg, qui pourrait agir sur l'atrophie des neurones.

### Les biomarqueurs à la rescousse

Si donc plusieurs médicaments sont actuellement en développement, comment les utiliser au mieux ? Pour ceux qui ont été récemment commercialisés, ou en passe de l'être, on sait d'ores et déjà que les effets secondaires peuvent être importants (troubles du rythme cardiaque, complications infectieuses cérébrales...). D'où l'ambition d'adapter les traitements au profil des patients. « Pratiquer la médecine personnalisée », propose David Brassat (☛), neurologue au CHU de Toulouse, qui en a fait le sujet de ses recherches. « En fonction de nos gènes, nous réagissons différemment aux médicaments. » Dans la SEP, certains malades répondent aux traitements, d'autres non, d'autres encore manifestent des effets secondaires plus ou moins sévères... « Il s'agit de trouver les biomarqueurs des personnes atteintes – des variants génétiques indiquant quel type de maladie elles présentent – afin d'adapter finement et rationnellement les traitements. Une simple prise de sang suffit. Notre cohorte multicentrique Bionat de 1 200 patients, sur 19 centres, a déjà permis par criblage du génome de trouver des variants soit protecteurs, soit facilitateurs de la maladie. Et un

### Anticorps monoclonaux

Anticorps fabriqués en laboratoire qui reconnaissent une seule et même partie d'un antigène (épitope).

La gaine de myéline (en marron) qui entoure les fibres nerveuses (en violet) est partiellement détruite (sclérose) lors d'un épisode inflammatoire.

autre, prédictif de survenue d'un effet secondaire. » Ces résultats préfigurent-ils les futures thérapeutiques ultra-ciblées ? En tout état de cause, selon David Brassat, « la maladie a bel et bien fait sa révolution thérapeutique », dont les effets sont déjà perceptibles et qui iront en s'amplifiant dans les années à venir. ■ Nathalie Christophe

- Catherine Lubetzki : unité 975 Inserm/CNRS – Université Pierre-et-Marie-Curie, Centre de recherche de l'Institut du cerveau et de la moelle épinière, équipe Mécanismes de myélinisation et remyélinisation dans le système nerveux central
- Jérôme de Sèze : unité 1119 Inserm – Université de Strasbourg, Biopathologie de la myéline, neuroprotection et stratégies thérapeutiques, CIC plurithématique 1002
- David Brassat : unité 1043 Inserm/CNRS – Université Toulouse III-Paul-Sabatier, Centre de physiopathologie de Toulouse Purpan, groupe Biomarqueurs de la réponse au traitement de la SEP



[www.inserm.fr](http://www.inserm.fr)