

Neurologies

REVUE PLURIDISCIPLINAIRE EN NEUROLOGIE

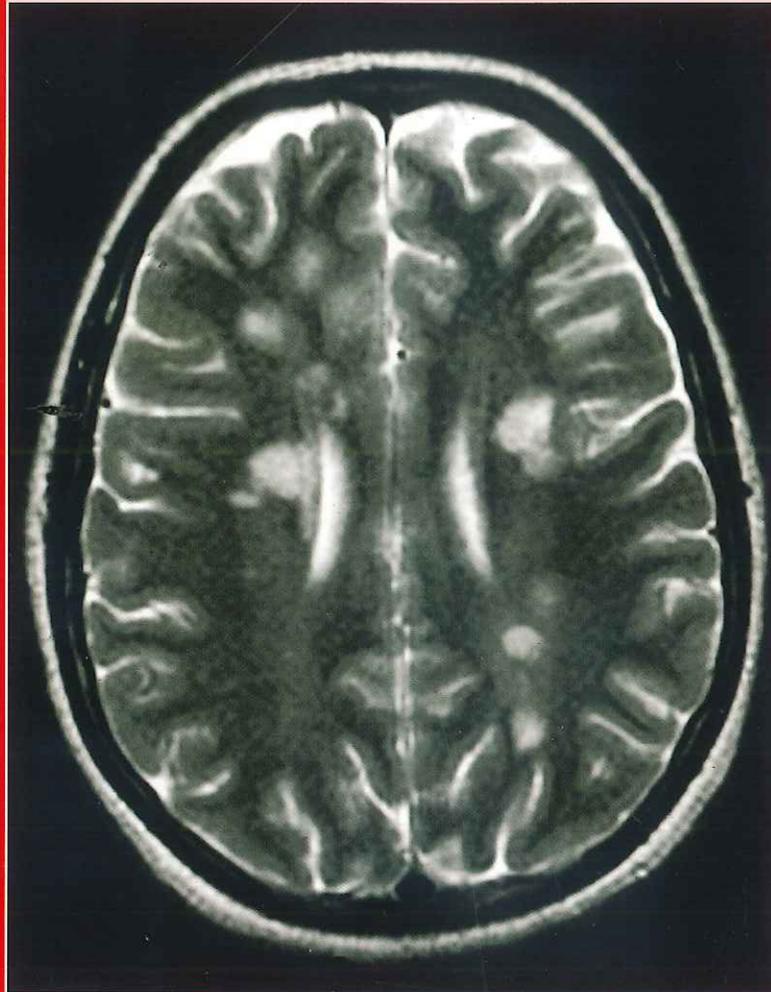
MAI 1998 - N°1-35F

PROFESSION

- Honoraires des études cliniques : la réglementation actuelle

CLINIQUE

- Dysgénésies corticales et chromosome X : une hérédité prouvée



THÉRAPEUTIQUE

- Douleurs neuropathiques : optimiser le traitement, les nouveaux médicaments

MÉTHODOLOGIE

- Comprendre la spectroscopie de résonance magnétique

DOSSIER

La sclérose en plaques Traitement des formes rémittentes

- Indication des interférons bêta • Evaluation de l'acétate de glatiramère •
- La place de l'azathioprine • Evaluation de la mitoxantrone •
- Les immunoglobulines intraveineuses •



Neurologies ?

Neurologies est une nouvelle revue d'information scientifique et professionnelle. Résolument tournée vers l'avenir, elle se veut un support de communication moderne, intégrant les évolutions et les bouleversements actuels de la neurologie. **Neurologies** s'adresse aux praticiens, libéraux ou hospitaliers, confrontés aussi bien à un domaine particulier qu'à l'ensemble de la spécialité. **Neurologies** permet également de favoriser les échanges et de renforcer les collaborations interdisciplinaires entre neuropédiatres, neurochirurgiens, neuroradiologues, médecins nucléaires, rééducateurs fonctionnels, médecins internistes, neuro-ophtalmologistes, neuropsychiatres, mais aussi avec les chercheurs en neurosciences, épidémiologistes, physiologistes, et tous ceux qui sont concernés par le système nerveux et ses pathologies. De lecture conviviale, **Neurologies** est conçue pour faciliter un accès rapide à l'information. Construite tous les mois autour d'un dossier central coordonné et rédigé par des spécialistes, **Neurologies** traitera de sujet très variés :

- des informations professionnelles,
- aux neurosciences,
- en passant par des mises au point sur des nouvelles méthodes et techniques,
- des informations sur la recherche clinique – de la conception des protocoles à leurs résultats –,
- et, bien sûr, des sujets cliniques et thérapeutiques d'actualité.

La Rédaction a également voulu aborder d'autres sujets, parfois insolites, que nous vous laisserons le soin de découvrir au fur et à mesure des prochains numéros.

Nous souhaitons que la pluridisciplinarité de **Neurologies** contribue à favoriser de nouveaux échanges entre les spécialistes du système nerveux.

Si vous prenez autant de plaisir à lire **Neurologies** que nous en avons eu à le réaliser, notre objectif principal sera atteint.

DR FRANCK SEMAH
RÉDACTEUR EN CHEF

Directeur de la publication : Dr Antoine Lohivier • Responsable de la rédaction : Odile Mathieu • Assistante de rédaction : Catherine Teytot • Responsable de la production : Gracia Bejjani • Design : Olivier Certain • Maquette : Christine Lecomte, Alivanh Chanthavong • Chef de publicité : Anne Nassif • Impression : Imprimerie de Compiègne 60205 Compiègne

COMITÉ DE RÉDACTION

Rédacteur en chef : Dr Franck Semah (Orsay)

Dr Claude Adam (Paris), Pr David Adams (Le Kremlin-Bicêtre), Dr Florent Borgel (Grenoble), Dr Catherine Chiron (Paris), Dr Christophe Cognard (Toulouse), Dr Philippe Damier (Paris), Dr Olivier Delalande (Paris), Dr Thierry Dubard (Reims), Dr Gilles Fénelon (Paris), Dr Olivier Gout (Paris), Dr Lucette Lacomblez (Paris), Pr Jean-Philippe Neau (Poitiers), Dr Jean Pelletier (Marseille), Dr Pascale Pradat (Paris), Dr Pascal Rémy (Corbeil-Essonne), Dr Isabelle Serre (Corbeil-Essonne), Dr Marc Verry (Ivry), Pr Hervé Vespignani (Nancy), Pr Mathieu Zuber (Paris).

COMITÉ SCIENTIFIQUE

Dr Annick Alperovitch (Paris), Dr Nadine Attal (Boulogne), Pr Alain Autret (Tours), Dr Denis Ayache (Paris), Pr Jean-Louis Baulieu (Tours), Dr Gérard Besson (Grenoble), Dr Arnaud Biraben (Rennes), Pr Manuel Bouvard (Bordeaux), Pr Jean-Pierre Carrière (Toulouse), Pr Jean-Pierre Castel (Bordeaux), Pr Mathieu Ceccaldi (Marseille), Pr Patrick Chauvel (Marseille), Pr François Chollet (Toulouse), Dr Hubert Déchy (Versailles), Dr Jean-François Demonet (Toulouse), Dr Philippe Derambure (Lille), Dr Didier Dormont (Paris), Pr Michel Dumas (Limoges), Pr Bernard Echenne (Montpellier), Pr Gilles Edan (Rennes), Dr Marie-Odile Habert (Paris), Pr Jean-Jacques Hauw (Paris), Dr Lucie Hertz-Panier (Paris), Dr Pierre Hinault (Rennes), Dr Laurent Laloum (Paris), Dr Gilles Lavernhe (Gap), Dr Denis le Bihan (Orsay), Pr Olivier Lyon-Caen (Paris), Pr Claude Manelfe (Toulouse), Pr Jean-Louis Mas (Paris), Pr Vincent Meininger (Paris), Dr Patrick Metais (Metz), Dr Thibault Moreau (Lyon), Pr Jacques Moret (Paris), Pr Jean-Pierre Olié (Paris), Pr Muriel Rainfray (Bordeaux), Dr Danièle Ranoux (Paris), Dr Jean Régis (Marseille), Pr Yves Samson (Paris), Dr Pierre Thomas (Nice), Dr Pierre Vera (Rouen), Pr Jean-Marie Warter (Strasbourg), Dr France Woimant (Paris)

NEUROLOGIES est une publication

© Expressions Santé SA

15, rue du Louvre, 75001 Paris

Tél. : 01 40 41 14 40 - Fax : 01 40 41 14 49

E-mail : expsante@worlnet.fr

RCS Paris B 394 829 543

N° de Commission paritaire en cours

N° ISSN : en cours

ACTUALITÉS PROFESSIONNELLES

- **Honoraires des études cliniques** P. 6
Maître O. Paoletti
- **Prescriptions élargies pour les neurologues libéraux** P. 7
Entretien avec le Dr P. Hinault

MULTIMEDIA

- **Le site du mois : Brainweb**

BIBLIOCRITIQUE

- **SPECT : une méta-analyse**
- **Thérapie génique des gliomes**

CLINIQUE

- **Dysgénésies corticales et chromosome X**
Dr V. des Portes

THÉRAPEUTIQUE

- **Nouveaux médicaments dans les douleurs neuropathiques**
Dr N. Attal et Dr D. Bouhassira

DOSSIER

La sclérose en plaques

Traitement des formes rémittentes

Dossier coordonné par le Dr O. Gout

- **Introduction** P. 18
Dr O. Gout, Pr O. Lyon-Caen



MÉTHODOLOGIE

- **Comprendre la spectroscopie de résonance magnétique**
Dr G. Bloch

ACTUALITÉS EN NEUROLOGIE

- **Etudes cliniques et SEP**
Dr D. Vernay, Pr G. Edan, Dr L. Gerbaud, Dr S. Bioly P. 41
- **Handipark**
Dr M. Ziegler, Ph. Damier, Dr T. de Brouker P. 42

NEURO AGENDA

OPINION

- **Pour en finir avec "extrapyramidal"**
Dr G. Fénelon

- **Indication des interférons bêta** P. 19
Dr J. Pelletier
- **Evaluation de l'acétate de glatiramère** P. 25
Pr G. Edan
- **La place de l'azathioprine** P. 27
Dr Th. Moreau
- **Evaluation de la mitoxantrone** P. 29
Pr G. Edan
- **Les immunoglobulines intraveineuses** P. 31
Dr R. Liblau

Prochain dossier (Neurologies n° 2, juin 1998) :

Epilepsie, le traitement médical en 1998

Honoraires des études cliniques

La réglementation actuelle

Dans quelles conditions peut-on percevoir des honoraires d'essais cliniques ? Quelles sont les formalités à remplir dans le cadre de ces études ? Voici, sous forme de questions-réponses, l'essentiel de ce qu'il faut savoir sur le sujet.

Odile Paoletti*

Sont considérées comme études cliniques : toutes études réalisées sur l'être humain, dans le cadre de la recherche biomédicale : "essais et expérimentations organisés et pratiqués sur l'être humain en vue des connaissances biologiques et médicales, qu'ils soient ou non menés dans un but thérapeutique".

1 Quelles sont les études cliniques pouvant donner lieu à rémunération ?

Elles doivent obligatoirement s'inscrire dans le droit de l'expérimentation humaine prévu par la loi n° 88-1138 du 20 décembre 1988, dite "Loi Hurriet" relative à la protection des personnes qui se prêtent à des recherches biomédicales. A ce titre, le promoteur de la recherche (qui est à l'origine de la recherche) peut rémunérer le médecin investigateur (qui dirige et surveille la recherche), que ce dernier soit praticien libéral ou travaillant en secteur public. En effet, il est convenu que le médecin-investigateur, quel que soit son statut, exerce une activité privée ; une convention de droit privé le lie au promoteur de la recherche. Le médecin peut dès lors percevoir des honoraires en rémunération du travail de recherche accompli sous certaines conditions.

* avocat au Barreau de Paris
Cabinet Ginestie Paley-Vincent & ass.

2 Quelles sont les conditions permettant cette rémunération ?

L'article L.365-1 du Code de la santé publique interdit aux membres des professions médicales de recevoir des avantages en nature ou en espèces de la part d'entreprises qui commercialisent des produits remboursés par les régimes obligatoires de sécurité sociale.

Cependant, cette interdiction ne s'applique pas aux conventions de recherche ou d'évaluation scientifique, à condition :

- qu'elles aient pour objet explicite et but réel des activités de recherche ou d'évaluation scientifique,
 - qu'elles soient soumises préalablement pour avis au Conseil départemental de l'Ordre des médecins, et notifiées, lorsque les activités de recherche ou d'évaluation sont effectuées, même partiellement, dans un établissement de santé, au responsable de l'établissement,
 - que la rémunération ne soit pas calculée de manière proportionnelle au nombre des prestations ou produits prescrits.
- Ces conditions sont également rappelées par l'article 24 du Code de déontologie médicale.

3 Quelles sont les sanctions encourues en cas de non-respect des textes ?

A défaut de communication préalable de la convention signée entre le médecin investigateur et le promoteur de la recherche, ou en cas de rémunération proportionnelle au nombre de produits prescrits, la sanction encourue par le médecin investigateur est une sanction pénale de 500 000 F. d'amende et 2 ans d'emprisonnement. Une sanction ordinaire pourrait être prononcée (notamment une mesure d'interdiction d'exercice).

4 Quels documents doit signer le médecin investigateur ?

Une convention de recherche doit obligatoirement être conclue entre le médecin investigateur et le promoteur de la recherche.

Elle prévoit les conditions financières de la rémunération du médecin investigateur.

Cette convention doit préalablement être soumise pour avis au Conseil départemental de l'Ordre des médecins dont dépend l'investigateur, conformément aux dispositions de l'article L.462 du Code de la santé publique. Il convient de rappeler que, lorsque les activités de recherche sont effectuées même partiellement au sein d'un établissement de

santé, la convention de recherche doit être notifiée au directeur de l'établissement.

5 La rémunération peut-elle être versée à une association ?

Un médecin peut décider que la rémunération de son travail d'investigateur soit directement versée à une association loi de 1901, dont le but serait par exemple de promouvoir la recherche médicale dans un domaine particulier. Ce versement pourra être opéré directement au profit de l'association par le promoteur, sans que le médecin investigateur ne perçoive celle-ci.

Cependant, il convient de rappeler qu'une association loi de 1901 poursuit normalement un but désintéressé et son objet n'est pas de réaliser des profits. Pour ces raisons, elle est généralement à l'écart des impositions qui frappent les activités professionnelles (impôts sur les bénéfices, TVA, taxe professionnelle). Pour profiter de ces exonérations, l'association doit être gérée et administrée à titre bénévole par des personnes n'ayant pas elles-mêmes, ou par personne interposée, un intérêt direct ou indirect dans les résultats de l'exploitation. Elle ne doit procéder à aucune distribution directe ou indirecte de bénéfices, sous quelque forme que ce soit. En outre, l'association ne

doit pas rechercher de profits, ce qui signifie qu'elle ne peut donc avoir pour but le partage de bénéfices entre ses membres. L'abandon des honoraires du médecin investigateur au profit d'une association ne peut donc avoir pour but que de servir au fonctionnement de cette dernière et à la réalisation de son objet.

6 Les honoraires dus au médecin investigateur peuvent-ils être versés à une société de médecins?

Les honoraires dus au médecin investigateur par le promoteur sont des honoraires rémunérant une activité personnelle, non commerciale par nature. Selon le mode d'exercice professionnel du médecin, travaillant seul ou dans le cadre d'une société, la rémunération de son activité d'investigateur pourra lui être versée personnellement ou sera versée à la société au sein de laquelle il exerce. Rappelons que les honoraires des médecins leur sont personnels et que les sociétés pouvant percevoir leurs honoraires sont exclusivement les sociétés de médecins disposant d'une personnalité morale (société civile professionnelle, société d'exercice libéral). Une société civile de moyens, ne disposant pas de la personnalité morale, ne peut donc pas percevoir les honoraires de ses membres puisque son seul objet est de faciliter l'exercice professionnel de ceux-ci. ■

A PARAÎTRE prochainement

Honoraires des études cliniques et fiscalité

VILLE-HÔPITAL

Prescriptions élargies pour les neurologues libéraux

La prescription initiale hospitalière bientôt remplacée par la prescription initiale du neurologue, quel que soit son mode d'exercice. Entretien avec le Dr Pierre Hinault, président de l'ANLLF (Association des Neurologues Libéraux de Langue Française).

La prescription initiale d'un certain nombre de médicaments neurologiques, comme les interférons indiqués dans le traitement de la sclérose en plaques, le riluzole (Rilutek®) ou la tacrine (Cognex®), était jusqu'à maintenant limitée aux neurologues exerçant en milieu hospitalier.

Sous l'impulsion de l'ANLLF, la prescription initiale hospitalière de certains produits pourra très prochainement être élargie à l'ensemble des neurologues. L'ANLLF avait engagé une action auprès du Conseil d'État pour casser l'arrêté de 1994, limitant à l'époque la prescription du premier interféron indiqué dans la SEP (Bêtaféron®), et a poursuivi son action près de l'Agence du Médicament.

L'interprétation de l'arrêté de 1994 par la Caisse Nationale d'Assurance Maladie avait déjà permis d'élargir la prescription de ce type de produits aux neurologues exerçant aussi bien en établissement public que privé. Les spécialistes exerçant uniquement en libéral n'avaient toujours pas accès à cette prescription initiale.

Un texte paru au JO en janvier 97 a permis de modifier l'arrêté de 1994, rendant la prescription accessible à l'ensemble des neurologues, quel que soit leur exercice. La Commission d'AMM, dans laquelle Pierre Hinault était rapporteur, s'est réunie en décembre 1997 pour revoir les AMM de ces produits qui ont donc obtenu la prescription initiale du neurologue quel que soit son mode d'exercice.

La notification officielle en a été faite auprès des laboratoires en janvier 1998, pour les deux interférons actuellement sur le marché (Bêtaféron®, Avonex®) ainsi que pour le riluzole.

En ce qui concerne la tacrine, distribuée auparavant en pharmacie hospitalière et maintenant disponible en pharmacie de ville, la prescription initiale hospitalière est maintenue (voir page 42).

Il reste un dernier accord en attente de commissions de la Sécurité sociale pour que cette nouvelle réglementation entre définitivement en vigueur. ■

EN BREF

Neurochirurgie : un nombre de lits suffisant

Le Journal Officiel a publié un arrêté donnant le bilan de la carte sanitaire française dans différents domaines.

En neurochirurgie, 3 307 lits sont autorisés.

Les besoins étant jugés largement satisfaisants, aucune nouvelle demande ne sera recevable.

Praticiens hospitaliers contractuels

En 1998, 893 postes seront ouverts aux Praticiens hospitaliers contractuels (médecins diplômés dans un pays de la CEE, ayant 3 ans d'exercice hospitalier et ayant réussi aux épreuves d'aptitude). Les directions régionales des affaires sanitaires et sociales (DRASS) ont publié la liste de ces postes. Les Pac occupent des postes d'assistants associés ou d'attachés associés.

Les textes officiels sur Internet

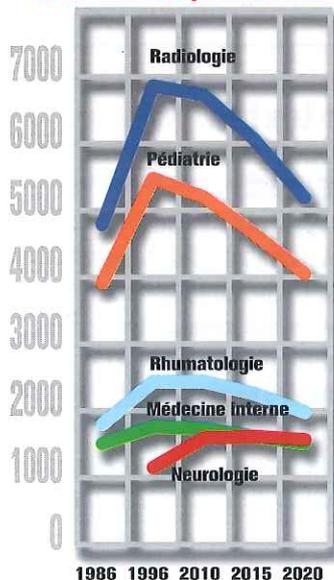
Les textes publiés au Journal officiel (lois, décrets, arrêtés, nominations, vacances de postes publics...) depuis le 1^{er} janvier 1998, ainsi que la Constitution, les codes, certaines lois et les grandes décisions de justice peuvent être consultés sur Internet : www.legifrance.gouv.fr

Neurologie : une spécialité en progression

L'Institut National d'Études Démographiques (INED) estime que, si le *numerus clausus* des études médicales est maintenu au niveau actuel, le nombre de médecins spécialistes devrait diminuer dans les années à venir – dès 2003 pour certaines spécialités – le nombre de médecins généralistes ne devant pas chuter avant 2009.

Les principales spécialités "en baisse" : psychiatrie, gynécologie, pédiatrie, anesthésie-réanimation chirurgicale, rééducation, radiologie, médecine interne, ORL, stomatologie, ophtalmologie, obstétrique. En revanche, il semble que certaines spécialités seront plutôt en progression, dans un premier temps, les effectifs devant diminuer plus tardivement. C'est le cas de la neurologie, la pneumologie, l'endocrinologie et la biologie. ■

Evolution prévisible des effectifs de certaines spécialités



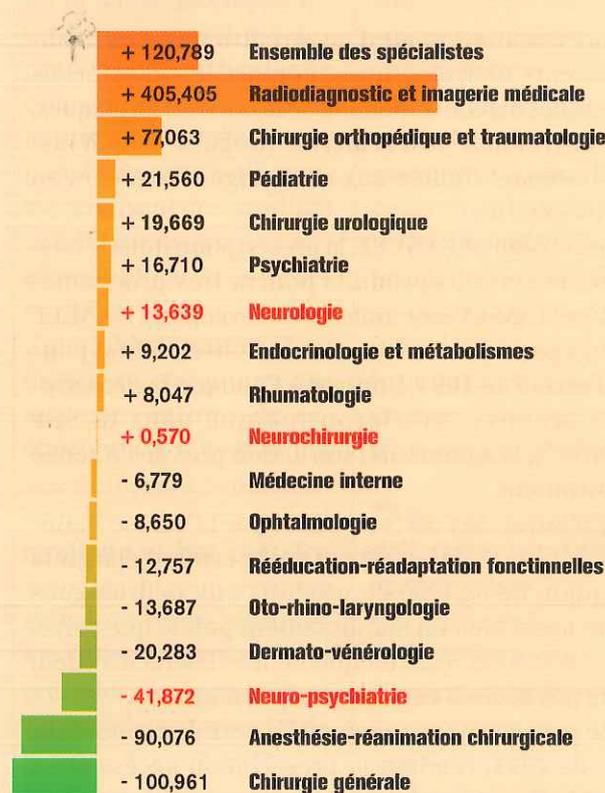
SPÉCIALISTES

Les dépenses d'honoraires crèvent le plafond

Les neurologues ont dépassé leurs objectifs d'honoraires pour 1997 mais sont loin derrière les radiologues ou les orthopédistes.

Dépenses d'honoraires en 1997

(différences en plus ou en moins par rapport aux objectifs, en millions de F)



Dix spécialités auraient dépassé en 1997 l'objectif d'évolution des honoraires fixé par la Caisse nationale d'assurance maladie, selon les calculs de l'Union collégiale des chirurgiens et spécialistes français (UCCSF). Les neurologues, les pédiatres, les chirurgiens urologues, les psychiatres n'arrivent qu'après les radiologues, nettement en tête des mauvais résultats avec + 405,4 millions de francs de dépassement, suivis par les chirurgiens orthopédistes et traumatologiques (+ 77 millions). Les meilleurs éléments sont les chirurgiens généralistes, qui, avec des dépenses inférieures de 100,9 millions aux objectifs, ont contribué à ramener le dépassement, toutes spécialités confondues, à 140 millions de francs. ■

EN BREF

Responsabilité médicale pour "faute simple"

Dans son rapport annuel, le Conseil d'État s'inquiète de la mise en cause, de plus en plus fréquente, d'établissements hospitaliers ou de praticiens pour "faute simple", l'activité de soins se rapprochant alors davantage du droit commun de la responsabilité. Cette attitude pourrait avoir un effet pervers, "si tout échec de l'acte de soin devenait prétexte à l'engagement de la responsabilité de son auteur" ; "les progrès dans la protection juridique du patient pourraient, si l'on n'y prend garde, conduire à une régression de sa protection médicale".

(Rapport public du Conseil d'État, Documentation Française)

Prudence dans l'utilisation des réseaux d'images

L'ANAES (Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé publique) estime que la mise en place de réseaux d'images de radiologie numérisées entre établissements hospitaliers doit être prudente : "la décision d'équiper des établissements publics ou privés devra être précédée d'une réflexion stratégique menée de concert avec les Agences régionales de l'hospitalisation... Des sites d'évaluation devront mettre en évidence de réels apports notamment en terme de gains de productivité, de meilleure organisation des flux d'information et de baisse de durée moyenne de séjour".

LA SITE DU MOIS

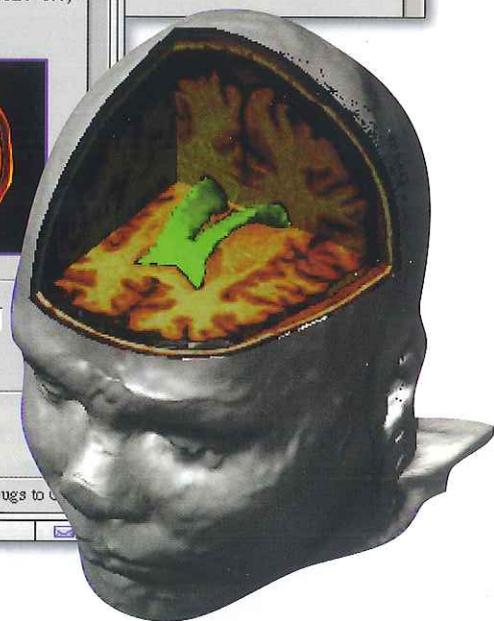
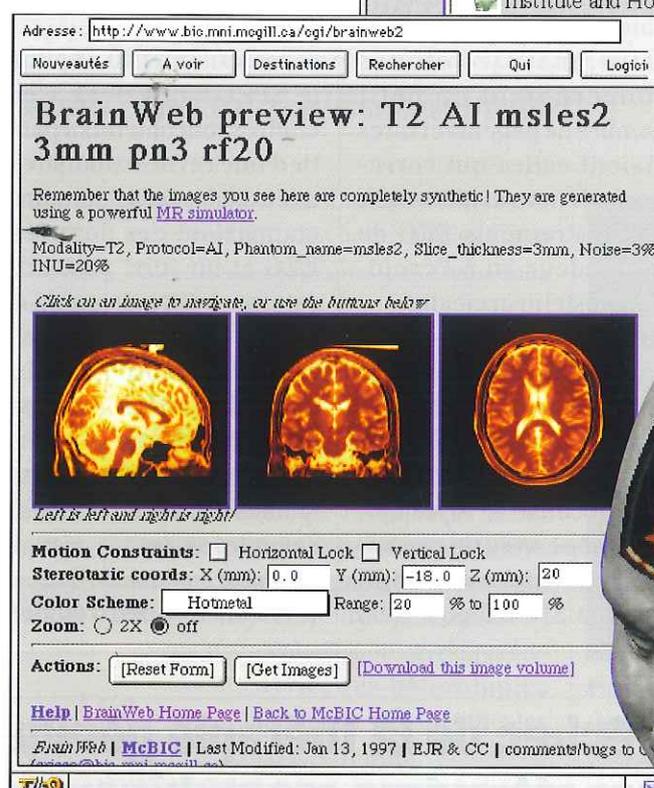
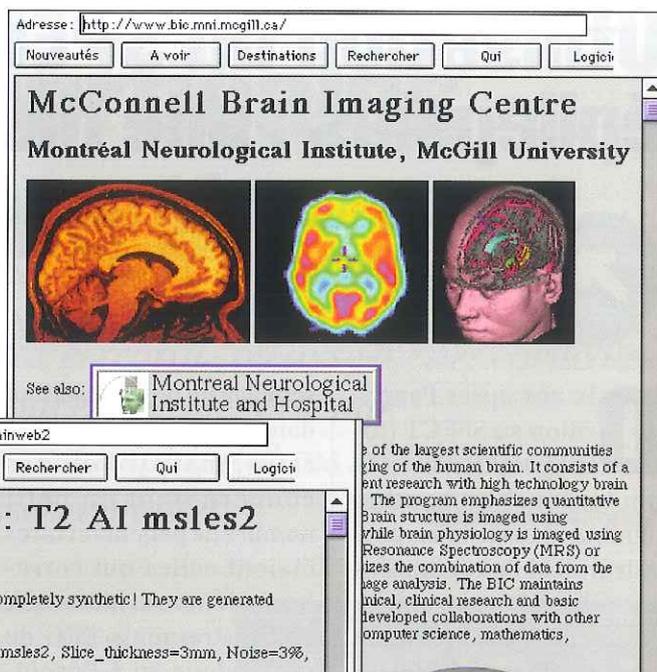
Brainweb

Le site de l'université de MacGill de Montréal permet l'accès à un atlas IRM du cerveau normal très sophistiqué.

Vous choisissez les principaux paramètres d'acquisition d'image (séquence en T1, en T2 ou en densité de proton, épaisseur des coupes de 1 à 9 mm) puis vous allez visualiser le cerveau selon l'échelle de couleur et le plan de coupe que vous voulez. Par la suite, vous pouvez, comme devant une console d'IRM, aller visualiser la région qui vous intéresse en indiquant sur le niveau désiré sur des coupes coronales, frontales ou axiales.

La même procédure est disponible pour un cerveau de patient atteint de sclérose en plaques.

<http://www.bic.mni.mcgill.ca/brainweb>



...et d'autres sites...

Certains serveurs ont déjà présélectionné pour vous les sites médicaux du Web. C'est un bon point de départ pour accéder rapidement aux sites à la fois généraux et spécialisés, lorsque vous ne connaissez pas à l'avance leurs adresses Internet. Nous avons retenu trois serveurs particulièrement complets.

Le serveur du CHU de Rouen

Sélectionnez la page "Neurologie". Elle vous donne un accès direct à une sélection de sites internationaux ou francophones.

Ce site propose également un classement dans les différentes pathologies de la spécialité.

<http://www.chu-rouen.fr>

"Mic-kibic" du Karolinska Institute de Stockholm

Sélectionnez la page "Nervous System Diseases". Vous trouverez une liste très complète de sites classés par domaine (pathologies du système nerveux central, neuromusculaires, du système nerveux périphérique...).

<http://www.mic.ki.se>

"Medweb" de l'Emory University Health Science Center Library

Entrez le terme "Neurology". Intérêt de ce serveur: une classification des sites par catégorie (ex : atlas d'imagerie, cas cliniques, annonces de congrès, groupes de discussion, sociétés savantes...).

<http://infinity.gen.emory.edu/medweb>

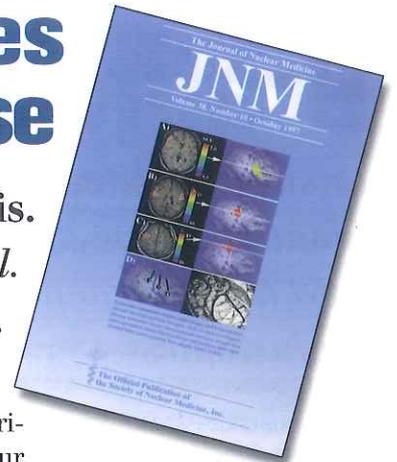
Utilisation du SPECT dans les épilepsies : une méta-analyse



SPECT imaging in epilepsy: a meta-analysis.

Devous M, Thisted RA, Morgan GF et al.

J Nucl Med 1998 ; 39 : 285-93.



Dix ans après l'apparition du SPECT (tomographie monophotonique) en routine clinique dans le bilan pré-chirurgical des épilepsies partielles pharmacorésistantes, on n'avait toujours pas les idées très claires sur la sensibilité de cette technique non invasive pour localiser le foyer épileptogène.

Le SPECT ictal, en montrant une augmentation du débit sanguin cérébral dans le foyer, par opposition au SPECT interictal qui montre une diminution du débit,

semblait un progrès, surtout dans les épilepsies temporales, mais les études concernaient un petit nombre de patients et rares étaient celles qui corrèlaient leurs résultats aux enregistrements EEG de profondeur ou à l'évolution postchirurgicale.

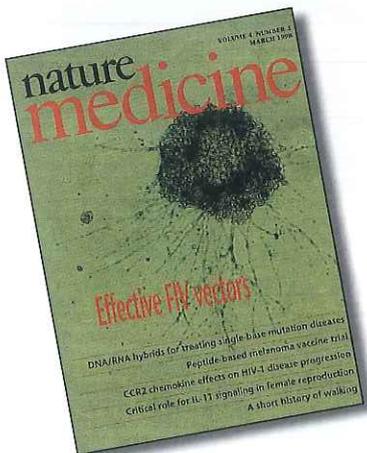
Grâce à cette méta-analyse, le doute est enfin levé, tout au moins dans les épilepsies partielles temporales de l'adulte : le SPECT ictal localise le foyer épileptogène avec une sensibilité de 0,97 contre 0,75 pour le SPECT post-ictal

(injection pratiquée au décours immédiat de la crise) et seulement 0,44 pour le SPECT interictal. Ces chiffres sont obtenus à partir d'une revue exhaustive de 30 études de la littérature comportant des données EEG et un suivi postopératoire. A titre de comparaison, la TEP (tomographie par émission de positons), considéré jusqu'alors comme la technique la plus fiable, a une sensibilité de 0,70 à 0,90 selon les séries.

Malheureusement, il existe encore trop peu d'études

pour réaliser une analyse de ce type dans les épilepsies extra-temporales ou dans la population pédiatrique. **Quoi qu'il en soit, cet article constitue la première justification réellement convaincante de l'intérêt majeur du SPECT ictal au sein des explorations préchirurgicales de l'épilepsie.**

Dr Catherine Chiron
(Hôpital Saint-Vincent-de-Paul, Paris)
Dr Franck Semah
(SHFJ, Orsay)



L'échec de la thérapie génique des gliomes par rétrovirus recombinants porteurs du gène suicide HSV-tk et ganciclovir



Therapy of malignant brain tumors by intratumoral implantation of retroviral vector-producing cells.

Ram Z, Culver KW, Oshiro EM et al. Nature Med 1997 ; 3 : 1354-61.

La thérapie génique par le rétrovirus murin porteur du gène suicide HSV-tk associé au ganciclovir a suscité un formidable espoir pour le traitement des gliomes "malins" depuis les résultats de l'équipe de K.W. Culver aux

USA, en 1992. Ils avaient rapporté une régression complète de tumeurs gliales 9L chez le rat à court terme et une prolongation nette de la survie des animaux. L'intérêt de ce système était d'avoir une toxicité antitumorale amplifiée (effet "bystander") et de pouvoir cibler les cellules cancé-

reuses. **Les résultats du premier essai clinique aux USA, publiés en décembre dernier, sont très décevants. Parmi les 15 tumeurs cérébrales traitées (12 gliomes, 3 métastases), il n'a été observé que 4 réponses dont 3 partielles, transitoires et pour des tumeurs de très petit volume (moyenne :**

1,4 ml). Les auteurs concluent à l'inefficacité du vecteur rétroviral, à sa faible capacité de transfert de gène intra-tumoral, et conseillent à l'avenir le recours à d'autres vecteurs tels que l'adénovirus.

Pr David Adams
(CHU de Bicêtre)

UNE HÉRÉDITÉ PROUVÉE

Dysgénésies corticales et chromosome X

Parmi les malformations diffuses du cortex cérébral - ou dysgénésies corticales - certaines sont d'origine génétique. Un nouveau gène porté par le chromosome X, le gène "doublecortine", est impliqué dans les hétérotopies laminaires sous-corticales et certaines lissencéphalies.

Dr Vincent des Portes*

Les dysgénésies corticales forment un groupe hétérogène responsable d'un grand nombre de retards mentaux et d'épilepsies sévères de l'enfant. Les possibilités de diagnostic radiologique de ces malformations corticales, largement accrues par les progrès de l'IRM cérébrale, ont bouleversé la nosologie de ces affections, échappant au cadre restreint de la neuropathologie. Elles ne sont pas toutes liées à un trouble de migration neuronale et peuvent résulter d'un défaut de prolifération neuronale ou gliale ou d'un trouble de maturation de l'organisation corticale. Cependant, un défaut primitif de la migration neuronale semble impliqué dans un certain nombre de dysgénésies corticales d'origine génétique telles que les lissencéphalies et les hétérotopies de la substance grise.

Le syndrome de Miller-Dieker, lié à une délétion en 17p13.3 emportant le gène *LIS-1*, est maintenant bien connu des neuropédiatres et des généticiens. Mais une délétion ou une mutation ponctuelle de ce gène n'est retrouvée que dans 40 % des lissencéphalies isolées... Un pas vient d'être franchi avec la découverte récente d'un deuxième gène, *doublecortine*, incriminé à la fois

dans certaines lissencéphalies chez le garçon et dans les hétérotopies laminaires sous-corticales survenant chez les filles.

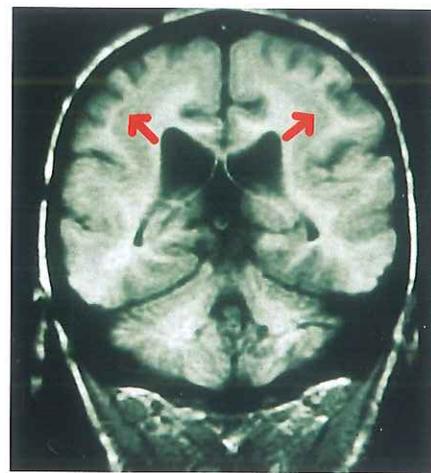
LES DYSGÉNÉSIES CORTICALES DIFFUSES D'ORIGINE GÉNÉTIQUE

Des progrès récents ont été réalisés dans la nosologie clinique et génétique de trois malformations corticales diffuses, dont l'origine génétique a été très tôt suspectée : il s'agit des lissencéphalies, ou agyrie-pachygyrie, des hétérotopies laminaires sous-corticales (HLSC), appelées aussi hétérotopies en bandes ou "double cortex", et des hétérotopies nodulaires sous-épendymaires bilatérales (HNSEB). La particularité clinique essentielle de ces deux types d'hétérotopies (HLSC et HNSEB) est de survenir de manière très préférentielle chez les filles.

● Les hétérotopies laminaires sous-corticales (HLSC)

Les HLSC constituent une entité anatomoclinique homogène observée quasi exclusivement chez les filles puisque sur les 63 cas sporadiques d'HLSC rapportés dans la littérature, 57 sont des filles (sexe ratio 1/10). Ces HLSC sont caractérisées

Les hétérotopies de la substance grise sont surtout décrites chez les filles



Dr Jean-Marc Pinard (S. Neuropédiatrie, Hôpital H. Poincaré, Garches)

FIGURE 1 : IRM DU CERVEAU. HÉTÉROTOPIES LAMINAIRES SOUS CORTICALES (HLSC) : UNE BANDE DE SUBSTANCE GRISE EST SITUÉE SOUS LE CORTEX DANS LA SUBSTANCE BLANCHE, DONNANT UNE IMAGE DE "DOUBLE CORTEX".

par une "bande" de cortex (donc de cellules neuronales) hétérotopique, située dans la substance blanche, entre les ventricules et le cortex dont la gyration est habituellement d'apparence normale. Ces bandes bilatérales d'hétérotopies sous-corticales, dont le diagnostic était auparavant uniquement neuropathologique, sont généralement bien visibles en IRM (Fig. 1). Elles peuvent être diffuses, circonférentielles, ou limitées aux régions antérieures ou postérieures. L'épaisseur des hétérotopies varie d'une couche très épaisse donnant un faux aspect de "double cortex", à un chapelet d'îlots discontinus de substance grise

*Hôpital St-Vincent-de-Paul - Ijserm U129, CHU Cochin Port-Royal, Paris



hétérotopique. Sur le plan neuropathologique, le cortex présente habituellement une lamination normale mais une pachygyrie avec désorganisation corticale majeure peut être observée. Les neurones des bandes hétérotopiques sont désorganisés avec des dendrites apicales orientées vers le cortex ou inversées (1).

Les signes cliniques associés aux HLSC sont de gravité très variable. Parfois modéré, le tableau peut se limiter à une épilepsie peu active qui débute dans l'enfance ou l'adolescence avec un retard mental limité à quelques difficultés scolaires. Cependant, des formes cliniques beaucoup plus graves sont souvent rapportées dans les séries neuropédiatriques, avec une épilepsie parfois réfractaire et un retard mental qui peut être profond. Dans une série multicentrique de 27 patients (2), 13 avaient des signes neurologiques (syndrome pyramidal, hypotonie), 14 avaient un retard d'acquisition de la marche, 17 un retard de langage, la plupart des patients avaient un retard mental (QI compris entre 40 et 80). Tous avaient une épilepsie, soit partielle (11 cas), soit généralisée symptomatique, dont 4 cas de spasmes

infantiles et 4 syndromes de Lennox-Gastaut. Dans cette même étude, des corrélations statistiques ont été effectuées, prenant en compte paramètres radiologiques (épaisseur du cortex et des bandes hétérotopiques) et signes cliniques (précocité de l'épilepsie et gravité du retard mental). Il semble exister une corrélation entre, d'une part, le degré de pachygyrie du cortex, l'élargissement des ventricules et l'épaisseur des hétérotopies laminaires, et, d'autre part, la précocité des crises et la sévérité du retard mental (2).

Des anomalies électriques non spécifiques mais évocatrices sont fréquemment retrouvées sur l'EEG. Ces anomalies sont variables selon l'âge du sujet et non corrélées à l'étendue de la lésion : chez le nourrisson, hauts voltages, chez l'enfant, excès de rythmes rapides et de rythmes alpha antérieurs, disparaissant chez l'adulte pour laisser place à des ondes et des pointes lentes triphasiques à prédominance frontale.

● **Les hétérotopies nodulaires sous-épendymaires (HNSE)**

Comme les HLSC, les HNSE sont observées principalement chez les



FIGURE 2 : IRM. HÉTÉROTOPIES NODULAIRES SOUS ÉPENDYMAIRES DE SUBSTANCE GRISE MODIFIÉE

filles, mais leur topographie et les conséquences cliniques sont très différentes. Il s'agit de masses nodulaires de substance grise bordant le ventricule et formant une protrusion dans la lumière ventriculaire bien visible à l'IRM (Fig. 2). Le nombre et

TABLEAU 1 - Les dysgénésies corticales diffuses d'origine génétique

Type histologique	Syndrome	Hérédité	Gène
Lissencéphalie type I	• Lissencéphalie isolée sans dysmorphie (ILS)	sporadique	LIS-1 : 40 % inconnu : 60 %
	• Miller-Dieker (MDS)	sporadique	LIS-1 : 92 %
	• X-LIS / HLSC	DX	doublecortine
Lissencéphalie type II	• Walker-Warburg	RA	?
	• S.Cérébro-Oculo-Musculaire	RA	?
	• Dystrophie musculaire congénitale type Fukuyama	RA	localisé 9q32
Pachygyries inclassées	• Lissencéphalie + microcéphalie (syndrome de Norman-Roberts)	RA	?
	• Pachygyrie + micropénis (Zollino ; Berry-Kravis)	RX (?)	?
Hétérotopies diffuses	• H. laminaires sous-corticales (HLSC)	sporadique ou DX	doublecortine
	• H. nodulaires sous-épendymaires bilatérales (HNSEB)	sporadique ou DX	localisé Xq28
	• HNSE unilatérales ± HLSC	sporadique (?)	inconnu

DX : dominant lié à l'X ; RA : récessif autosomique



Dr Jean-Marc Pinard (S. Neuro-pédiatrie, Hôpital R. Poincaré, Caen)

● Les lissencéphalies

Elles forment un groupe hétérogène comprenant schématiquement deux entités neuropathologiques bien distinctes ; seul le type I est considéré comme une lissencéphalie au sens strict. Le groupe des lissencéphalies dites de type II comprend des malformations cérébrales complexes, affectant en premier lieu le cervelet, les voies optiques et les muscles. Le cortex cérébral et cérébelleux est totalement désorganisé, sans aucune ébauche architectonique, avec alternance de zones d'agyrie et de micropolygyrie ; il existe en outre une hypoplasie vermiennne, un défaut de myélinisation et une hydrocéphalie. Un certain nombre de syndromes rentrant dans ce cadre figurent dans le tableau 1.

La lissencéphalie de type I, appelée aussi lissencéphalie "classique", correspond à une définition neuropathologique précise. Le néocortex en six couches est remplacé par un cortex très remanié, où l'on distingue grossièrement quatre couches : marginale, cellulaire superficielle, couche pauvre en cellules puis couche cellulaire profonde. Les anomalies macroscopiques parfaitement visibles en IRM (Fig. 3), varient de l'agyrie complète (absence de circonvolutions) à la pachygyrie (cortex épais, peu gyré). Sous ce cortex anormal, des hétérotopies de substance grise sont fréquemment observées dans la substance blanche, suggérant fortement un défaut de migration neuronale entre la 12^e et la 16^e semaine de grossesse (1). Cliniquement, il existe un retard mental profond, une hypotonie axiale avec spasticité des membres, une épilepsie précoce et réfractaire aux traitements anticomitiaux prenant souvent la forme de spasmes infantiles ou d'un syndrome de Lennox-Gastaut ; l'espérance de vie est habituellement réduite, principalement à cause des

difficultés alimentaires, des infections pulmonaires répétées et de la gravité de l'épilepsie.

Les lissencéphalies de type I forment un groupe génétiquement hétérogène (Tab. 1). On distingue habituellement les lissencéphalies isolées (ILS, Isolated Lissencephaly Sequence) et le syndrome de Miller-Dieker (MDS) caractérisé par une dysmorphie, comportant microcéphalie, front bombant, ensellure nasale plate, narines anteversées, micrognathisme, et dont le pronostic est encore plus mauvais que celui des lissencéphalies isolées (survie à 5 ans 54 % ; 91 % pour les ILS).

Le MDS est un syndrome de gènes contigus, lié à une délétion de la région 17p13.3, rapportée pour la première fois par Dobyns en 1983. Depuis, une délétion submicroscopique du locus MDS a été retrouvée par hybridation in situ sur chromosome métaphasique (FISH) dans 92 % des MDS et 40 % des ILS (5). Les MDS sont habituellement sporadiques, les rares cas familiaux résultant de remaniements complexes. Le gène *LIS 1*, responsable des lissencéphalies liées au chromosome 17 a été identifié en 1993 (6) et des mutations ponctuelles

récemment retrouvées dans des cas d'ILS non délétés confirment l'implication de ce gène.

Indépendamment du locus MDS, quelques rares cas familiaux de lissencéphalie ont été décrits, posant le délicat problème du risque de récurrence dans les lissencéphalies sans délétion

détectée par FISH en 17p13.3 ni mutation ponctuelle dans le gène *LIS 1*. Ce risque de récurrence familiale est estimé arbitrairement à 5 % pour les lissencéphalies isolées mais il est plus important (25 %) dans les lissencéphalies avec microcéphalie congénitale sévère, car une transmission récessive autosomique a été rapportée dans ces formes (S. de Norman-Roberts - Tab. 1).

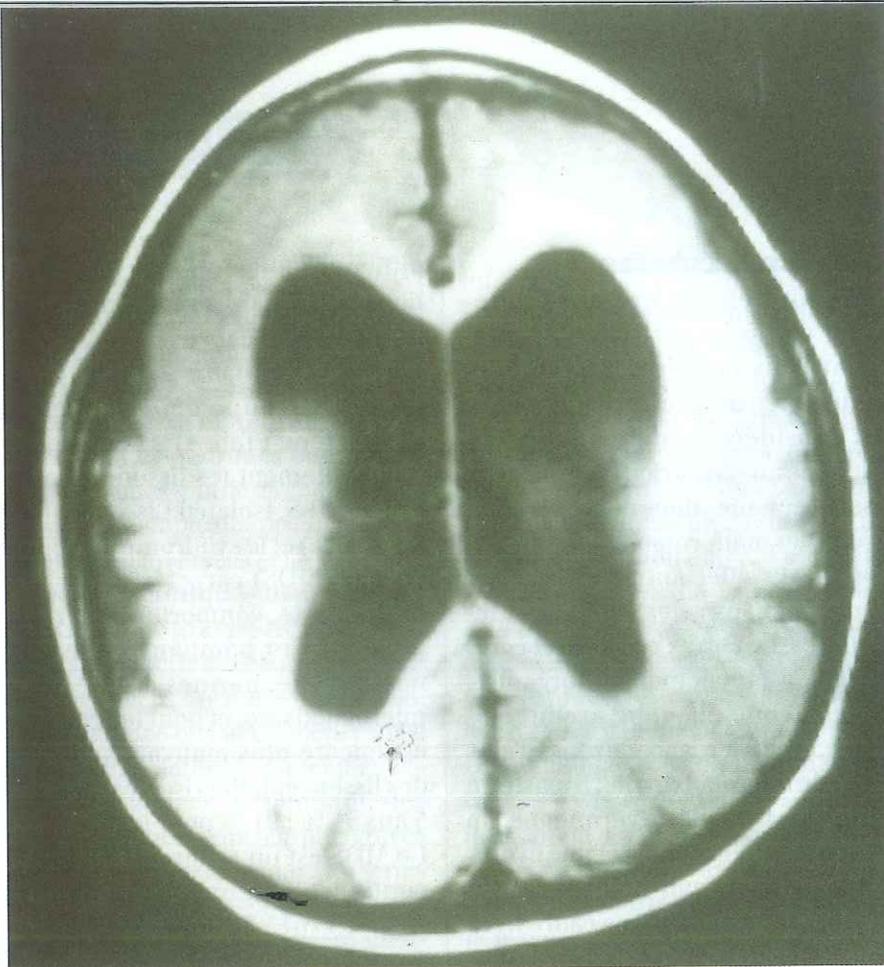
Les lissencéphalies de type I = retard mental profond et épilepsie sévère

NDYMAIRES BILATÉRALES (HNSEB) : LES NODULES LE CONTOUR DES DEUX VENTRICULES LATÉRAUX.

la répartition de ces nodules varient de quelques nodules focaux unilatéraux à un véritable chapelet bordant les deux ventricules latéraux.

La symptomatologie clinique est plus modérée que dans les HLSC, allant de la découverte fortuite à l'IRM chez une femme d'intelligence normale à une épilepsie partielle habituellement peu sévère et une déficience mentale légère (3). Contrairement aux hétérotopies nodulaires bilatérales (HNSEB) qui sont toujours isolées, les formes unilatérales s'accompagnent dans deux tiers des cas d'hétérotopies sous corticales ; dans ce cas, l'épilepsie est plus active. Ces formes "associées" sont retrouvées autant chez les garçons que chez les filles et constituent probablement un groupe nosologique différent.

Dans les formes familiales d'HNSEB isolées, l'incidence d'avortements spontanés est élevée et le nombre de filles est nettement plus élevé parmi les enfants nés, suggérant une létalité précoce chez le garçon. Le gène responsable a été localisé en Xq28 (4) mais il n'est toujours pas identifié.



Dr Jean-Marc Pinard (S. Neuro-pédiatrie, Hôpital B. Poincaré, Garches)

FIGURE 3 : IRM. LISSENCÉPHALIE : LE CORTEX EST ANORMALEMENT ÉPAIS ET PRÉSENTE PEU DE CIRCONVOLUTIONS.

“DOUBLECORTINE”, HLSC ET LISSENCÉPHALIES LIÉES À L’X

Trois familles dans lesquelles les mères et leur(s) fille(s) étaient atteintes d’HLSC et les garçons atteints de lissencéphalie ont été rapportées par des équipes françaises (7). Ce nouveau syndrome, appelé X-LIS/HLSC, transmis selon un mode dominant lié au sexe, venait étayer l’hypothèse d’un gène de dysgénésie corticale situé sur le chromosome X, déjà suggérée par la survenue quasi exclusive des HLSC chez les filles et l’observation d’une translocation de novo 46, XX, t(X; 2)(q22; p25) chez une fille ayant une lissencéphalie de type I.

Partant de l’hypothèse que les 3 familles françaises atteintes d’X-LIS/HLSC formaient un groupe génétiquement homogène, nous avons entrepris la localisation par analyses de liaisons génétiques puis l’identification du gène responsable, que nous avons appelé “doublecortine”, en raison de l’aspect IRM en “double cortex” formé par les bandes de substance grise hétérotopique (8) (voir “Neurosciences” ci-contre). L’implication du gène *doublecortine* a été démontrée par l’identification de mutations ponctuelles “faux sens”⁴ coségrégant avec le phé-

notype dans les trois familles d’X-LIS/HLSC. Pour savoir si les cas sporadiques d’HLSC, qui sont les plus fréquents, étaient aussi liés à un dysfonctionnement de la doublecortine, nous avons recherché des mutations chez 11 nouveaux cas sporadiques et un cas familial d’HLSC. Onze mutations différentes ont été identifiées sur les 12 sujets, soit plus de 90 % de mutations sur la population testée !

L’identification du gène *doublecortine* ouvre de nombreuses perspectives, médicales et neurobiologiques : tout d’abord, avec le gène LIS-1 (6) impliqué dans le syndrome de Miller-Dieker et certaines lissencéphalies isolées, une nosologie moléculaire des malformations cérébrales de l’enfant se met progressivement en place. Deuxièmement, un diagnostic moléculaire des HLSC et des lissencéphalies liées à l’X est désormais disponible pour le conseil génétique et le diagnostic anténatal éventuel de cette encéphalopathie épileptogène très sévère (voir “Neurosciences” ci-contre). Enfin, la compréhension progressive des mécanismes moléculaires impliqués dans la migration neuronale et la lamination corticale permet d’espérer la mise au point de thérapeutiques innovantes, en particulier dans le champ de l’épilepsie. ■

BIBLIOGRAPHIE

1. Harding B. Gray matter heterotopia. In: R. Guerrini et al. eds. *Dysplasias of cerebral cortex and epilepsy*. Philadelphia-New York: Lippincott-Raven, 1996, pp. 81-88.
2. Barkovich A, Guerrini R, Battaglia G et al. Band heterotopia: correlation of outcome with magnetic resonance imaging parameters. *Ann Neurol* 1994 ; 36 : 609-17.
3. Dubeau F, Tampieri D, Lee N et al. Periventricular and subcortical nodular heterotopia. A study of 33 patients. *Brain* 1995 ; 118 : 1273-87.
4. Eksioglu Y, Scheffer I, Cardenas P et al. Periventricular heterotopia: an X-linked dominant epilepsy locus causing aberrant cerebral cortical development. *Neuron* 1996 ; 16 : 77-87.
5. Dobyns WB, Truwit CL. Lissencephaly and other malformations of cortical development : 1995 update. *Neuropediatrics* 1995 ; 26 : 132-47.
6. Reiner O, Carrozzo R, Shen Y et al. Isolation of a Miller-Dieker lissencephaly gene containing G protein b-subunit-like repeats. *Nature* 1993 ; 364 : 717-21.
7. Pinard J M, Motte J, Chiron C et al. Subcortical laminar heterotopia and lissencephaly in two families: a single X linked dominant gene. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1994 ; 57 : 914-20.
8. des Portes V, Pinard JM, Billuart P et al. Identification of a novel CNS Gene Required for neuronal migration and involved in X-linked subcortical laminar heterotopia and lissencephaly syndrome. *Cell* 1998 ; 92 : 51-61.

MOTS-CLÉS

GÉNÉTIQUE
ÉPILEPSIE
RETARD MENTAL
LISSENCÉPHALIES
HÉTÉROTOPIES
DYSGÉNÉSIES CORTICALES

Un nouveau gène de migration neuronale

Des généticiens français décrivent le gène "doublecortine".

Dr Vincent des Portes et Dr Jamel Chelly*

LA DÉCOUVERTE DE "DOUBLECORTINE", GÈNE DE MIGRATION NEURONALE

Des neuropédiatres français ont observé dans 3 familles non apparentées des mères et leur(s) fille(s) atteintes d'HLSC et des garçons atteints de lissencéphalie (7). L'analyse de liaison génétique combinée des 3 familles, réalisée par l'équipe de J. Chelly*, a permis dans un premier temps d'exclure tout lien avec les hétérotopies nodulaires périventriculaires bilatérales localisées en Xq28 et a montré une liaison en Xq22.3 dans la région où se situe la translocation t(X; 2) décrite chez une fille lissencéphale. Cette équipe a identifié, cloné et séquencé un transcrite de 9,5 kb, exprimé exclusivement dans le cerveau fœtal. Il comporte une très longue partie 3' non codante (8kb) puisque le cadre ouvert de lecture se limite à 1 080 paires de bases et code pour une protéine de 40 kDalton, la doublecortine.

L'étude de la séquence en acides aminés de la protéine prédite retrouve de nombreux sites potentiels de phosphorylation (PKC ou CK2) et un motif "KPRK" correspondant à un signal de localisation nucléaire. Comme il n'existe pas de domaine transmembranaire ou de peptide signal, cette protéine semble donc à première vue intracellulaire, non sécrétée. Les recherches d'homologie avec des séquences nucléiques ou protéiques connues retrouvent une identité de 75 % avec l'extrémité N-terminale d'une protéine (KIAA0369), exprimée elle aussi dans le cerveau fœtal et dont la partie C-terminale ressemble aux kinases calcium-calmoduline-dépendant type II (Cam Kinase II).

Une étude de l'expression du gène *doublecortine* dans le cerveau fœtal a été réalisée en collaboration avec l'équipe du Pr Y. Netter au Collège de France et le laboratoire d'histo-embryologie de la Salpêtrière (Dr M. Catala). L'hybridation in situ de ribosondes *doublecortine* sur coupes de cerveau fœtal humain (21 SA) a montré une forte expression dans la zone ventriculaire et la plaque corticale.

Dans la zone intermédiaire, les cellules marquées sont organisées en chaînettes, évoquant des neurones en migration. D'autre part, chez la souris, le transcrite *doublecortine* est fortement exprimé dans les cellules neuronales en culture et le cerveau d'embryon de E15 à J1 postnatal, contrastant avec une absence d'expression dans les cellules gliales. Ces résultats sont concordants avec l'implication du gène *doublecortine* dans des pathologies de la migration neuronale (8).

LA VARIABILITÉ CLINIQUE DES HLSC... ET LES MYSTÈRES DE LA LYONISATION

Chez les filles hétérozygotes atteintes de maladies dominantes liées au sexe (syndrome de l'X fragile, déficit en pyruvate déshydrogénase...), l'extrême variabilité d'expression clinique est bien connue.

De même, pour les HLSC, l'épaisseur de la couche de neurones ectopiques, la sévérité de l'épilepsie et du retard mental associés sont extrêmement variables, y compris parmi les femmes d'une même famille ! On pouvait espérer que l'identification des mutations dans le gène la doublecortine contribue à affiner le pronostic... En pratique, dans notre série de 14 HLSC avec mutation du gène *doublecortine*, aucune corrélation entre un type de mutation et la sévérité de l'expression clinique

n'a pu être retrouvée. Pourquoi ? Cette constatation n'est pas surprenante dans le cadre d'une maladie dominante liée au chromosome X.

On sait en effet que, chez la fille, l'inactivation au hasard d'un des chromosomes X, ou phénomène de lyonisation (découverte par madame Lyon en 1961), survient très précocément au cours du développement (stade 32 ou 64 cellules) et varie selon les tissus. C'est pourquoi, selon le profil d'inactivation du chromosome X dans les cellules souches qui constitueront les futurs neurones, les conséquences d'une mutation de la doublecortine peuvent être fortement atténuées ou aggravées ; dans l'hypothèse probable où la protéine doublecortine n'est pas sécrétée, 2 populations de neurones coexistent : ceux qui ont inactivé l'X muté sont sains et migrent normalement au cortex, les autres ayant inactivé l'X normal expriment une protéine non ou peu fonctionnelle et vont constituer la bande de neurones hétérotopiques. L'hypothèse d'une telle dichotomie cellulaire est étayée par les études neuropathologiques d'HLSC qui retrouvent conjointement des bandes hétérotopiques totalement anarchiques et un cortex normalement organisé. Dans ces conditions, une corrélation claire entre le type de mutation et la gravité clinique semble bien improbable... et le conseil génétique dans les formes familiales d'HLSC, un art bien compliqué, connaissant l'extrême variabilité clinique de cette affection et ne disposant pas de facteurs prédictifs fiables.

Le diagnostic anténatal des HLSC familiales est techniquement disponible, mais, sans facteur pronostic clair, le médecin et la famille se retrouvent bien seuls... avec leurs problèmes éthiques !

* Inserm U129, CHU Cochin Port-Royal, Paris

La sclérose en plaques

Traitement des formes rémittentes

Dossier coordonné par le Dr Olivier Gout (Paris)

1 Indication des interférons bêta **P. 19**

Dr Jean Pelletier (Marseille)

2 Evaluation de l'acétate de glatiramère **P. 25**

Pr Gilles Edan (Rennes)

3 La place de l'azathioprine **P. 27**

Dr Thibault Moreau (Lyon)

5 Evaluation de la mitoxantrone **P. 29**

Pr Gilles Edan (Rennes)

6 Les immunoglobulines intraveineuses **P. 31**

Dr Roland Liblau (Paris)

A lire dans le numéro 2 de **Neurologies** (juin 1998)

Place de la résonance magnétique dans l'évaluation des traitements de la SEP

Dr Ayman Tourbah (Centre hospitalier national d'ophtalmologie des Quinze-vingts, Fédération de Neurologie, Paris)

Introduction

Dr Olivier Gout*, Pr Olivier Lyon-Caen**

Après de longues années de frustration, les neurologues possèdent aujourd'hui plusieurs médicaments susceptibles de modifier l'histoire naturelle de la sclérose en plaques (SEP). Dans ce dossier, ces divers traitements, actuellement ou prochainement disponibles, sont discutés.

En France, seuls les interférons bêta ont obtenu une autorisation de mise sur le marché (AMM) dans des formes bien précises de SEP : évolution rémittente (avec au moins 2 poussées dans les 2 années qui précèdent l'initiation du traitement pour l'interféron β -1b, avec au moins 2 poussées dans les 3 années qui précèdent l'initiation du traitement pour l'interféron β -1a), handicap inférieur à 6 dans l'échelle de handicap de Kurtzke. Ces indications, à la fois limitées et très vastes, laissent au neurologue la décision d'initier ou non le traitement. Une nouvelle question essentielle surgit alors : qui doit être traité ? L'absence de critères prédictifs fiables de l'évolution de la maladie rend compte des incertitudes des cliniciens. Certains diront que tous les patients, dès qu'ils répondent aux critères de l'AMM, doivent bénéficier du traitement ; d'autres proposeront d'attendre que des poussées laissent un handicap ; d'autres enfin choisiront d'évaluer l'évolutivité de la maladie en imagerie par résonance magnétique (IRM) et réserveront les traitements aux formes "actives". Chacune de ces positions a ses défenseurs. Ainsi, la mise en évidence d'une perte axonale précoce soutient la première attitude ; d'un autre côté, les 15 % de formes dites bénignes sont mises en avant pour retarder le traitement ; enfin, la corrélation entre l'importance de l'activité IRM et celle de l'évolutivité clinique pourrait inciter à utiliser des critères IRM comme aide à la décision d'initier le traitement.

- Les interférons bêta qui diminuent d'environ 30 % le nombre de poussées et retarderaient l'aggravation du handicap, sont contre-indiqués durant la grossesse et demandent une surveillance régulière clinique et biologique. Il est nécessaire d'informer les patients de leurs effets secondaires possibles et des résultats attendus afin d'obtenir une bonne adhésion au traitement.

- L'azathioprine est un traitement utilisé depuis de nombreuses années dans la SEP ; malheureusement, son efficacité n'a jamais été évaluée d'une manière satisfaisante. Il n'en demeure pas moins que l'azathioprine semble posséder une certaine efficacité dans les formes rémittentes de SEP.

- L'acétate de glatiramère, dénommé antérieurement copolymère 1, permet une réduction du nombre de poussées de 32 %. Il est utilisable dans le cadre d'une autorisation temporaire d'utilisation (ATU) réservée aux patients intolérants aux interférons ou chez lesquels ceux-ci sont contre-indiqués (dépression en particulier).

- La mitoxantrone est bien tolérée sous réserve qu'une contre-indication cardiaque ait été préalablement exclue. Son efficacité, évaluée uniquement dans les formes actives de SEP, a été démontrée.

- Les immunoglobulines intraveineuses (IgIV) ont donné des résultats encourageants sur la fréquence des poussées dans les formes rémittentes de SEP, sans toutefois qu'apparaissent des modifications significatives des images IRM.

L'interféron bêta 1a est le seul interféron qui ait actuellement une efficacité admise sur la progression du handicap (critère principal de l'étude). L'interféron bêta 1b, l'acétate de gla-

tiramère et les IgIV ont une effet bénéfique sur la progression du handicap sans qu'une significativité statistique soit observée. Ces variations tiennent pour une part, sans doute, aux critères d'évaluation d'efficacité retenus dans les essais.

Les résultats obtenus sur la charge lésionnelle en T2 et/ou l'activité IRM (nombre de nouvelles lésions, augmentation de volume des lésions anciennes, nombre de lésions prenant le gadolinium) ont été déterminants lors des discussions d'une AMM. Il faut se rappeler néanmoins que le degré de corrélation est faible entre la charge lésionnelle et le handicap, mesuré sur l'échelle de Kurtzke. Ceci tient à la nature hétérogène des lésions observées en T2 (qui peuvent correspondre à de la gliose et/ou à de l'œdème et/ou à de la démyélinisation) et à l'échelle de handicap utilisée (l'EDSS est une échelle non linéaire qui donne une place prépondérante au handicap moteur). Les nouveaux paramètres IRM (mesure des trous noirs et de l'atrophie de la moelle cervicale) et les nouvelles techniques d'imagerie (spectroscopie RM et transfert de magnétisation), l'affinement de l'évaluation du handicap (par l'adjonction à l'EDSS d'échelles prenant en compte l'atteinte cognitive et le handicap des membres supérieurs) devraient permettre d'obtenir de meilleures corrélations. L'année 1998 verra, peut-être, l'élargissement des indications de certains de ces traitements aux formes secondairement progressives de SEP. Il est regrettable que les formes progressives d'emblée ou progressives rémittentes, qui représentent 20 % des SEP, demeurent à l'écart des essais thérapeutiques. ■

* Fédération de neurologie, Hôpital de la Salpêtrière, et Service de neurologie, Fondation ophthalmologique A. de Rothschild, Paris.

** Fédération de neurologie, Hôpital de la Salpêtrière, Paris.

1 Indication des interférons bêta

Les résultats de plusieurs études multicentriques rapportés récemment, de méthodologie robuste, concernant l'utilisation de l'interféron β (INF β) dans les formes de SEP évoluant par poussées, permettent d'envisager le caractère curable de cette affection puisque l'évolutivité naturelle de la maladie apparaît sensiblement modifiée par cette thérapeutique.

Dr Jean Pelletier*

L'utilisation des interférons dans la prise en charge thérapeutique des patients atteints de sclérose en plaques (SEP) repose en grande partie sur leurs effets immunomodulateurs. Trois études de phase III randomisées contre placebo ont apporté d'indéniables preuves cliniques (réduction nette de la fréquence des poussées et à moindre degré de la progression du handicap fonctionnel) et radiologiques (réduction de la surface lésionnelle et des lésions actives évaluées par l'IRM) de l'efficacité de l'interféron β (INF β) recombinant dans les formes rémittentes de la maladie. Ces résultats représentent une étape importante dans le traitement de la SEP puisque, pour la première fois, l'évolution naturelle de la maladie, dans sa forme évoluant par poussées, semble avoir été influencée par ces thérapeutiques. Plus récemment, les résultats préliminaires encourageants d'un essai clinique concernant l'emploi de l'INF β -1b dans les formes secondairement progressives de SEP pourraient, dans un avenir proche, concourir à élargir l'utilisation de ces produits. Les effets bénéfiques de ces traitements, bien que partiels et actuellement limités à l'une des formes évolutives de la maladie, permettent

*Service de Neurologie, CHU Timone, Marseille.

d'envisager une meilleure prise en charge de cette affection et notamment l'orientation vers une "immunothérapie" plus sélective. Toutefois, un certain nombre de questions doivent être soulevées et rapidement clarifiées concernant l'utilisation de ces produits : Quelle est la place actuellement réservée à ces traitements en fonction des formes évolutives de la maladie ? Quels sont les bénéfices cliniques attendus et les risques toxiques dans

Trois interférons bêta sont actifs dans la SEP

le cadre d'une utilisation au long cours ? Quelles doivent être les modalités pratiques optimales de prescription et de suivi de ces traitements, notamment concernant la présence d'anticorps neutralisants ? Quel est l'impact sur les coûts socio-

économiques engendrés par la maladie et comment évaluer les rapports coûts/bénéfices, s'agissant de traitements chroniques et très onéreux ?

INTERFÉRONS ET SEP

Les interférons occupent une place privilégiée dans l'histoire des essais thérapeutiques de la SEP. L'emploi de ces molécules, et principalement de l'INF β , est sous-tendu par 4 faits : 1) l'existence de propriétés immunomodulatrices et antivirales de ces molécules ; 2) la mise en évidence d'une

toxicité limitée durant les essais thérapeutiques initiaux ; 3) le fait expérimental que les cellules isolées de patients atteints de SEP présentent une production déficiente en INF notamment bêta et la capacité de l'INF β de réguler l'expression de certains gènes au niveau du système nerveux central ; 4) la possibilité de synthétiser de grandes quantités d'INF recombinant.

• Généralités

Les INF représentent une famille de protéines naturelles dans laquelle sont individualisées cinq variétés de molécules parmi lesquelles figurent l'INF- α , l'INF- β et l'INF- γ (Tab. 1).

Ils agissent par l'intermédiaire de récepteurs spécifiques situés à la surface cellulaire et déclenchent une cascade d'événements intracellulaires conduisant à l'expression d'un certain nombre de produits de gènes et responsables d'effets antiviraux, antiprolifératifs et globalement immunomodulateurs (Fig. 1).

Il existe une forte homologie de séquence entre l'INF- α et l'INF β qui partagent d'ailleurs le même récepteur membranaire (INF de classe I).

Lors des premiers essais thérapeutiques effectués dans cette affection, les INF utilisés étaient d'origine naturelle, obtenus à partir de cellules stimulées pour produire de l'INF. Actuellement, les INF β ayant fait l'objet d'essais cliniques récents sont produits par génie

génétique (INF recombinants) à partir de cultures de cellules programmées permettant une action pharmacologique identique aux interférons naturels mais une stabilité plus grande.

• Les essais cliniques dans la SEP

L'une des premières molécules à avoir été utilisée dans le cadre de protocoles thérapeutiques fut l'INF- γ , qui montra rapidement son absence d'efficacité et même un effet objectivement contraire puisque responsable d'une recrudescence des poussées dans la forme rémittente de la maladie, vraisemblablement en rapport avec un effet amplificateur de la réponse immune. Ces résultats firent penser que l'emploi de molécules visant à réguler négativement l'action de l'INF- γ pouvaient avoir un réel intérêt dans cette affection.

Les résultats des différentes études réalisées avec l'INF- α recombinant apparaissent contradictoires. Une étude pilote récente d'une durée de 6 mois, randomisée contre placebo et concernant un petit nombre de patients atteints de SEP évoluant par poussées, a rapporté une diminution de la fréquence des poussées et une réduction des lésions actives dans le groupe traité par INF- α par rapport au groupe placebo. La reprise de l'activité (clinique et radiologique) de la maladie et l'existence d'un effet rebond à l'arrêt du traitement suggèrent que les effets thérapeutiques de l'INF- α ne sont pas durables. Ces résultats préliminaires nécessitent toutefois la réalisation d'études contrôlées multicentriques sur un grand nombre de patients et d'une durée plus longue.

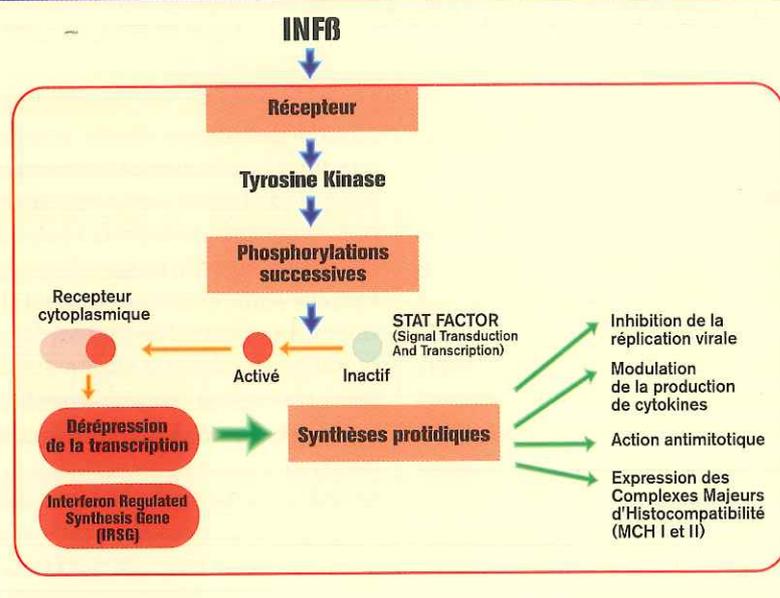
Entre 1995 et 1997, les résultats de trois études multicentriques randomisées de phase III utilisant l'INF β recombinant, réalisées en double-aveugle contre placebo et comportant un grand nombre de patients atteints de SEP évoluant par poussées, furent rapportés.

L'INF β -1b est un INF β recombinant non glycosylé produit par *Escherichia coli* qui diffère de l'INF humain par une substitution d'un acide aminé en position 17. L'INF β -1a est un INF β recombinant glycosylé qui diffère du

	Interféron alpha	Interféron bêta	Interféron gamma
Classe	I	I	II
Origine cellulaire	Leucocytes	Fibroblastes	Lymphocytes T
Nombre de sous-types	> 10	1	1
Glycosylation	0	+	+
Site chromosomique	Chromosome 9 (bras court)	Chromosome 9 (bras court)	Chromosome 12 (bras long)
Activité thérapeutique sur la SEP	+ ou 0 ?	+	-

TABLEAU 1 - Principales caractéristiques des interférons.

Figure 1 : Mode d'action de l'INF β



précédent par sa composition en acides aminés identique à celle de l'INF β humain naturel (cette différence pourrait rendre compte de la plus faible fréquence d'apparition d'anticorps neutralisants avec l'INF β -1a qu'avec l'INF β -1b).

Les critères principaux et secondaires d'efficacité de ces études étaient différents (Tab. 2). Le but recherché n'était donc pas le même, principalement orienté vers la mise en évidence d'une efficacité du traitement concernant les poussées évolutives pour deux d'entre elles, plus particulièrement centrée sur l'existence d'un effet sur le handicap fonctionnel pour la troisième. Les méthodes utilisées, concernant notamment l'évaluation de la progression du handicap fonctionnel, étaient différentes (délai de survenue

d'une aggravation stable sur une période de 3 ou 6 mois d'au moins un point à l'EDSS, comparaison du score EDSS durant la durée de l'étude par rapport au score d'inclusion, mesure de l'accumulation du handicap en fonction du temps (IDSS = integrated disability status scale). Enfin, les populations étudiées apparaissent hétérogènes, concernant notamment le niveau de handicap fonctionnel et la durée d'évolution de la maladie (Tab. 2), et posent de nouveau le problème des critères d'inclusion dans les essais cliniques en fonction notamment des critères d'évolution naturelle de la maladie. En revanche, il existe une relative homogénéité des méthodes d'évaluation IRM concernant l'appréciation de la surface (ou du volume) lésionnelle et le nombre (ou le volume) des lésions

	Interféron bêta-1b (Bêtaféron®)	Interféron bêta-1a (Avonex®)	Interféron bêta-1a (Rebif®)
Critères principaux d'efficacité	- taux annuel de poussées - proportion de patients indemnes de poussées	- handicap fonctionnel (EDSS)	- fréquence des poussées
Critères secondaires d'efficacité	- sévérité et durée des poussées - délai d'apparition de la 1 ^{re} poussée - handicap fonctionnel (EDSS) - IRM (surface lésionnelle et lésions actives)	- fréquence des poussées - IRM (surface lésionnelle et lésions actives)	- sévérité et durée des poussées - délai d'apparition de la 1 ^{re} poussée - handicap fonctionnel (EDSS, IDSS) - IRM (surface lésionnelle et lésions actives) - hospitalisation et corticoïdes
Nombre de patients étudiés	372	301	560
Durée de l'étude	5 ans	2 ans	2 ans
Mode d'administration	SC/2 jours	IM/semaine	SC/3 fois par semaine
Posologie	1,6 MUI et 8 MUI	6 MUI (30 mcg)	6 MUI et 12 MUI (22 mcg et 44 mcg)
Critère EDSS d'inclusion	0 - 5,5	1 - 3,5	0 - 5
Ancienneté de la maladie (années)	4,2	6,5	7,2
Taux initial de poussées	3,5	1,2	5
Score EDSS initial	5	2,5	2,5
Nombre de patients au terme de l'étude	2 ans = 351 (89 %) 5 ans = 166 (45 %)	172 (57 %)	502 (90 %)

TABLEAU 2 - Etudes INFβ : principales caractéristiques des populations étudiées.

actives. Les résultats de ces trois études sont globalement concordants concernant la réduction de la fréquence des poussées (de l'ordre de 30 à 40 %) et la diminution de la surface lésionnelle et des lésions actives évaluées par l'IRM (Tab. 3). Les effets de ces thérapeutiques sur le ralentissement de la progression du handicap fonctionnel apparaissent plus modestes.

Ces constatations suggèrent un certain nombre de réflexions. Ces études ont tout d'abord permis de valider l'utilisation de l'IRM dans l'évaluation de l'efficacité de nouveaux traitements dans cette affection et, par conséquent, ont souligné la nécessité d'avoir recours à cette technique dans les essais thérapeutiques ultérieurs. Paradoxalement, si les données cliniques et radiologiques vont dans le sens d'un lien entre l'existence des poussées évolutives de la maladie et la présence de lésions IRM actives, l'effet modéré de ces traitements sur la progression du score d'invalidité pose la question de

la pertinence et de la valeur de l'évaluation IRM par rapport au but clinique attendu, à savoir la prévention ou la

limitation de la progression du handicap fonctionnel. Parmi les effets indésirables notés (Tab. 4), outre une

	Interféron bêta-1b (Bêtaféron®)	Interféron bêta-1a (Avonex®)	Interféron bêta-1a (Rebif®)
Efficacité sur la fréquence des poussées	2 ans : + (8 MUI) 5 ans : + (8 MUI) (diminution de 33 %)	+	+
Efficacité sur la progression du handicap		EDSS + (majoration de 1 point > 6 mois)	EDSS + (majoration de 1 point > 3 mois) IDSS +
Efficacité sur l'IRM • lésions actives (DTPA-Gd) • volume lésionnel (spT2)	+	+	+
Proportion de patients indemnes de poussées / placebo	2 ans : + 5 ans : ?	+	+
Délai moyen d'apparition de la première poussée / placebo	+	-	+
Effet sur la fréquence des hospitalisations pendant l'étude	+	?	+
Effet sur la fréquence des cures de corticoïdes pendant l'étude	?	?	+

TABLEAU 3 - Etudes INFβ : principaux résultats.

tolérance clinique et biologique acceptable dans le cadre d'un traitement au long cours, la présence d'anticorps neutralisants apparaissant généralement après 6 mois de traitement et associées à une diminution démontrée de l'efficacité thérapeutique (tant clinique que radiologique) de l'INFB-1b pose le problème du suivi des patients traités. L'absence de consensus actuel concernant la standardisation des méthodes de détection et de dosage de ces anticorps ne permet pas d'envisager un suivi de ceux-ci en dehors des essais thérapeutiques.

Plusieurs études multicentriques, randomisées en double-aveugle contre placebo sont actuellement en cours, pour certaines d'entre elles depuis plus de 2 ans, qui visent à évaluer l'effet des différents INFB dans d'autres formes évolutives de la maladie (formes secondairement progressives, formes précoces). L'analyse intermédiaire de l'étude européenne dans les formes secondairement progressives de SEP avec l'INFB-1b a montré très récemment une différence significative en faveur du groupe INFB par rapport au placebo concernant la progression du handicap fonctionnel dans une population de patients présentant à l'inclusion une inva-

lidité modérée ou sévère (score EDSS compris entre 3 et 6,5).

A ce jour, aucun protocole d'étude n'a été initié dans les formes progressives primaires de la maladie.

● Mécanismes d'action de l'INFB dans la SEP

L'influence de l'INFB sur les mécanismes immunologiques mis en jeu dans la maladie apparaît complexe (Fig. 2). Il semble s'agir à la fois :

- d'un effet antiviral, soit directement vis-à-vis d'un virus non encore identifié, soit indirectement en diminuant les effets des infections virales intercurrentes responsables de certaines poussées ;
- d'une stimulation des lymphocytes suppresseurs, concourant à une atténuation de la réponse immunitaire ;
- d'une inhibition de la présentation par le macrophage de l'antigène au lymphocyte T ;
- d'une inhibition de la production de cytokines pro-inflammatoires (IL2, INF- γ , TNF- α) et d'une augmentation de la sécrétion de cytokines anti-inflammatoires (TGFB - Trans-

forming Growth factor - , IL4 et IL10). En particulier, l'action de l'INFB apparaît majeure sur la suppression de la synthèse d'INF- γ par les lymphocytes T activés, véritable amplificateur de la réponse immunitaire par l'intermédiaire des molécules HLA de classe II présentatrices d'antigènes et participant au développement des lésions de démyélinisation (par l'intermédiaire notamment d'une induction de la synthèse de TNF- α , cytokine toxique vis-à-vis de l'oligodendrocyte).

De plus, l'INFB exerce vraisemblablement un rôle plus précoce puisqu'il a été montré récemment qu'il provoque une diminution de la prise de gadolinium des lésions IRM dès les premières semaines de traitement.

Les mécanismes d'action des interférons sont multiples

Dans ce sens, l'INFB inhibe la synthèse des métalloprotéines matricielles et pourrait intervenir de façon bénéfique en diminuant, de façon précoce, à la fois la transmigration lymphocytaire du sang circulant vers le système nerveux central, la dégradation des molécules de la protéine basique de la myéline et la libération de TNF- α .

PLACE DES INFB DANS LE TRAITEMENT DE LA SEP

Les résultats des études multicentriques ont permis la mise à disposition en France de l'INFB-1b et de l'INFB-1a dans le cadre d'une procédure de délivrance de médicaments d'exception, soumise à des règles de prescription et de suivi strictes. De nombreuses interrogations subsistent concernant notamment les critères de sélection des patients à traiter, la durée totale du traitement, l'évaluation de l'efficacité et de la toxicité de ces produits, l'appréciation des rapports coûts/bénéfices et donc de l'impact de ces thérapeutiques sur les coûts socio-économiques engendrés par la maladie.

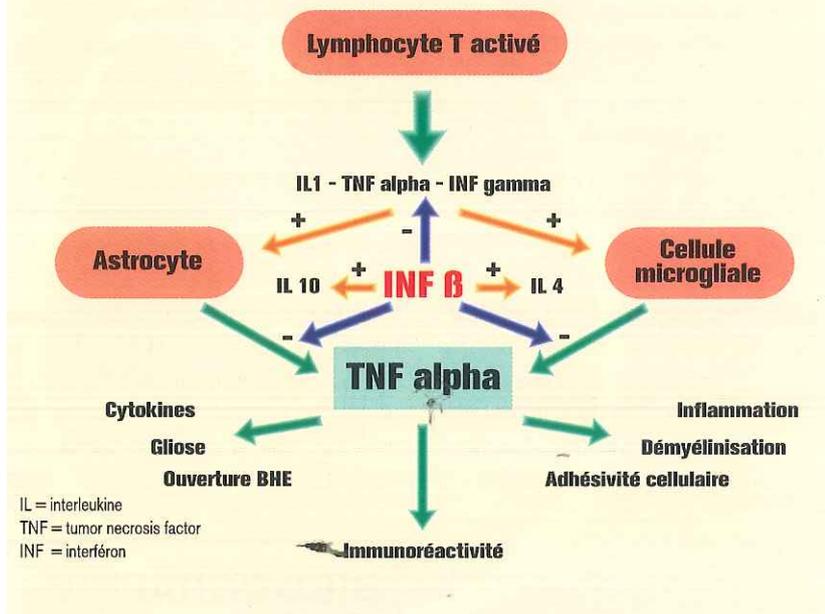
● Les indications

Les patients atteints de SEP clinique-ment définie évoluant par poussées et

	Interféron bêta-1 b (Bêtaféron [®])	Interféron bêta-1a (Avonex [®])	Interféron bêta-1a (Rebif [®])
Présence d'AC neutralisants (ACn)	38 % (placebo = 17%)	23 % (placebo = 4 %)	12 % - 23 % (placebo = 0,6 %)
Réduction de l'activité thérapeutique si présence d'ACn	+	- (?)	?
Effet secondaires biologiques			
• lympho-neutropénie	+	-	+
• augmentation des enzymes hépatiques	+	-	+
Effets secondaires cliniques			
• syndrome pseudo-grippal	+	+	+
• myalgies	+	+	+
• fièvre	+	+	+
• inflammation locale	+	-	+
• nécrose cutanée	+	-	-
• dépression	+	-	-
• tentative de suicide	+	-	-

TABLEAU 4 - Etudes INFB : principaux effets secondaires.

Figure 2 : Impacts de l'INFβ



présentant une maladie cliniquement active (au moins 2 poussées dans les 3 années précédant l'initiation du traitement) et un handicap fonctionnel modéré (EDSS < 5,5) apparaissent d'excellents candidats à la mise en route du traitement par INFβ. L'efficacité prouvée de cette thérapeutique sur la réduction de la fréquence et de la sévérité des poussées, et de façon plus modeste sur la progression du handicap fonctionnel, est en faveur d'une mise en route précoce du traitement afin de tenter de bloquer l'activité de la maladie et bien évidemment d'empêcher la survenue d'un handicap définitif.

Il existe toutefois plusieurs catégories de patients qui ne répondent pas stricto sensu aux critères cliniques retenus pour l'initiation du traitement mais pour lesquelles le recours à ces thérapeutiques pourrait être discuté. C'est le cas notamment des formes considérées comme "bénignes", caractérisées par la rareté des poussées évolutives, leur caractère pauci-symptomatique et l'existence d'un score d'invalidité le plus souvent très modéré. Il s'agit aussi de patients qui ont inauguré leur maladie par plusieurs poussées évolutives, parfois rapprochées, et qui présentent une rémission clinique pendant plusieurs années. C'est enfin le cas de

patients évoluant par poussées dont la récupération est incomplète d'emblée sans qu'une évolution progressive puisse être objectivement affirmée.

Dans ces situations frontières par rapport aux critères retenus de prescription de l'INFβ, outre l'intérêt d'une surveillance clinique régulière qui permet la plupart du temps une évaluation précise du caractère évolutif de l'affection, la valeur prédictive de l'IRM réalisée avec injection de gadolinium peut être envisagée. Malheureusement, et c'est là l'un des enseignements des essais thérapeutiques, l'apport de cette technique radiologique dans le cadre de l'évaluation de l'activité inflammatoire de la maladie est sous-tendu par la réalisation d'examen rapprochés.

De plus, les effets de l'INFβ dans les formes très actives de la maladie, définies par l'existence de poussées très fréquentes et/ou par la présence de nombreuses lésions actives à l'IRM, ne sont actuellement pas évalués. La place de ce traitement par rapport à d'autres thérapeutiques n'est pas clairement définie.

Enfin, et en l'absence de résultats probants et définitifs des études en cours,

l'indication de l'utilisation de ce traitement dans le cadre des formes précoces, secondairement progressives et a fortiori progressives primaires de la maladie ne peut être retenue.

• Les contre-indications

La grossesse est une contre-indication absolue à la mise en route d'un traitement par INFβ. En cas de grossesse sous traitement, celui-ci doit être immédiatement interrompu et doit par ailleurs contre-indiquer l'allaitement. Du fait des risques majorés de poussées dans le post-partum, la reprise du traitement doit être rapidement envisagée après l'accouchement.

De même, la présence d'un syndrome dépressif grave et mal équilibré par le traitement, la constatation d'une épilepsie non contrôlée par les thérapeutiques, restent des contre-indications à la mise en route d'un traitement par INFβ.

• L'initiation et le suivi du traitement

Il paraît indispensable d'assurer une information, un soutien et une formation adaptés à chaque patient avant et pendant toute la durée du traitement. Cette prise en charge doit débuter avant l'initiation du traitement et devra comporter une information précise et objective concernant principalement les bénéfices attendus, les possi-

bles effets indésirables, les conditions de prescription et de surveillance du traitement et la durée de celui-ci. Cette information, synonyme bien souvent de disponibilité de la part de l'équipe médicale, est le garant d'une bonne observance thé-

rapeutique.

Outre la surveillance clinique et biologique lors des 3 premiers mois de traitement, une attention particulière doit être portée vis-à-vis de potentiels symptômes de la lignée dépressive et le recours à des thérapeutiques antidépresseives ne doit pas être négligé durant toute la durée du traitement.

La chronicité du traitement, associée

Deux contre-indications : grossesse et syndromes dépressifs graves

à la présence d'effets secondaires fréquents, est parfois responsable, notamment chez les patients stabilisés cliniquement ou présentant de nouvelles poussées évolutives de la maladie, d'interrogations concernant la poursuite au long cours du traitement et nécessite là encore d'apporter un soutien adapté. La prise en charge thérapeutique des poussées et des symptômes liés à la maladie ne doit pas être modifiée chez les patients traités par INF β . Notamment, il ne semble exister aucune restriction d'association médicamenteuse avec l'INF β .

• La durée du traitement

Il s'agit d'un traitement au long cours, les données actuellement disponibles concernant les aspects cliniques et immunologiques apparaissant insuffisantes pour statuer sur la durée exacte de celui-ci. En dehors de l'existence d'effets indésirables graves et en référence aux résultats récents de l'étude réalisée avec l'INF α , si l'on considère que les effets bénéfiques de ces thérapeutiques pourraient persister aussi longtemps que le traitement est poursuivi, l'hypothèse d'une administration à vie doit être envisagée.

Des études complémentaires réalisées sur un grand nombre de patients traités durant une période suffisamment longue apparaissent indispensables afin de préciser la durée totale du traitement, en fonction notamment de la réponse thérapeutique.

Chaque patient doit être informé lors de l'initiation du traitement du caractère chronique de celui-ci et de l'évaluation régulière de ses effets, tant cliniques que secondaires.

Cette évaluation ne peut être réalisée actuellement qu'à l'échelon de l'individu traité et la décision de poursuivre ou d'arrêter le traitement est soumise à la fois aux données concernant la tolérance vis-à-vis du produit, et à l'effet clinique (associé éventuellement aux données IRM) permettant de préciser

le caractère actif ou non de la maladie. Les critères cliniques actuellement retenus pour interrompre le traitement sont représentés par la survenue de 3 poussées nécessitant un traitement corticoïde sur une période de 1 an ou par l'aggravation progressive du score d'invalidité sur une période de plus de 6 mois.

La présence et le rôle des anticorps neutralisants doivent être pris en compte chez les patients traités par INF β dont la maladie reste active cliniquement. Malheureusement, le dépistage et le dosage de ces anticorps ne répondant pas à ce jour à un consensus, il n'est pas possible actuellement de confirmer la potentielle perte d'activité thérapeutique liée à leur présence.

Il n'existe à ce jour aucune donnée sur les potentiels effets toxiques de l'INF β dans le cadre d'une utilisation à long terme.

• Quel produit utiliser ?

L'absence d'étude comparative entre les deux formes d'INF β , évaluant à la fois les effets bénéfiques et indésirables, ne permet pas de retenir une supériorité de l'un par rapport à l'autre. Une information précise et objective concernant les particularités des deux produits doit donc être délivrée au patient avant de débiter le traitement. Les préférences du patient, concernant notamment les modalités d'administration (par voie SC ou IM), la fréquence des injections (une fois tous les 2 jours ou une fois par semaine), apparaissent essentielles.

• Rapport coût/bénéfice

L'effet bénéfique de l'INF β sur, d'une part la fréquence des poussées évolutives de la maladie et la progression du score d'invalidité, d'autre part la fréquence du recours à l'hospitalisation et aux traitements corticoïdes, suggère que cette prise en charge thérapeutique peut avoir un retentissement favorable sur les coûts socio-économiques liés à cette affection.

Toutefois, et en tenant compte du coût élevé de ces traitements utilisés au long cours, l'absence de recul suffisant concernant leurs bénéfices à long terme ne permet pas de disposer d'une évaluation suffisamment précise pour étudier le rapport coût/bénéfice.

Notamment, l'influence de l'INF β concernant la constitution de handicaps permanents et le ralentissement de l'évolution de la forme rémittente à la forme secondairement progressive n'est pas connue. Enfin, il faut rappeler que l'impact positif potentiel sur les coûts économiques engendrés par cette affection reste actuellement limité à l'une des formes évolutives de la maladie. ■

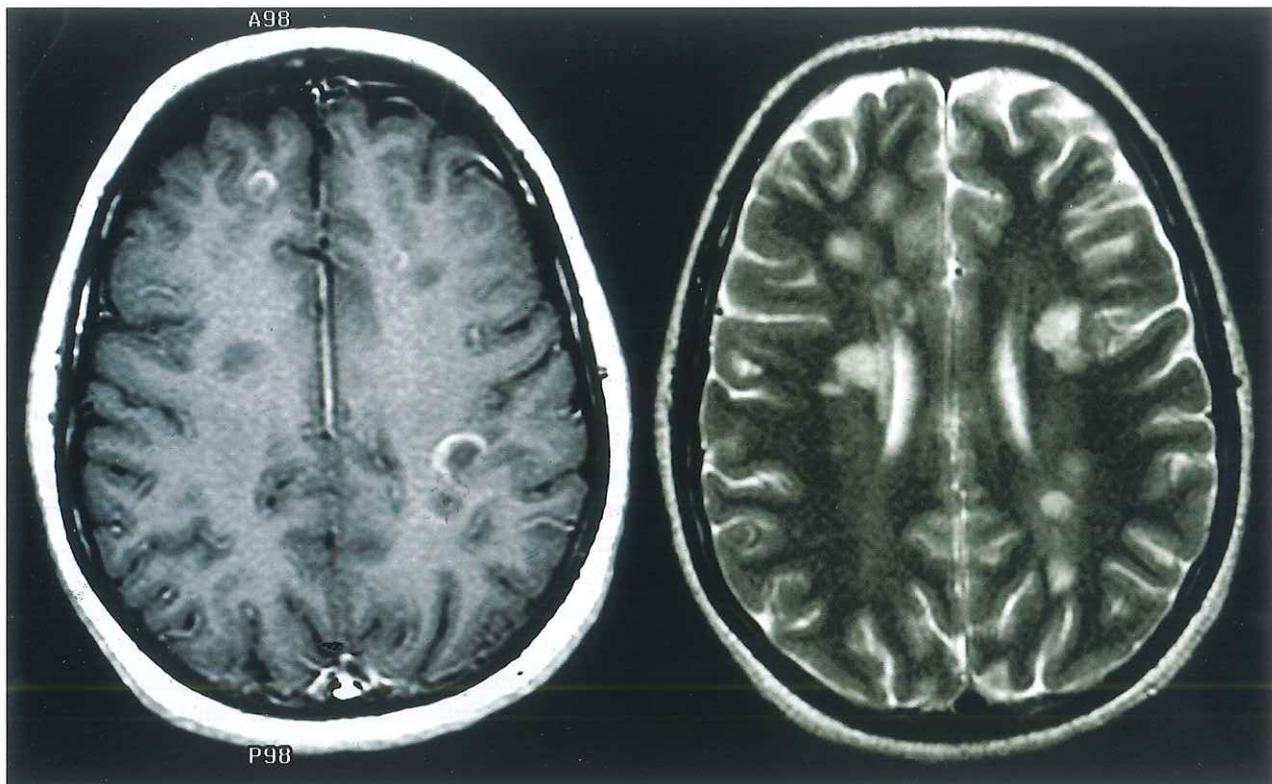
Le choix du type d'interféron reste encore discuté

BIBLIOGRAPHIE

1. The INF β Multiple Sclerosis Study Group. Interferon beta-1b is effective in relapsing-remitting multiple sclerosis. I. Clinical results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Neurology* 1993 ; 43 : 655-61.
2. Paty DW, Li DKB, the UBC MS/MRI Study Group and the INF β Multiple Sclerosis Study Group. Interferon beta-1b is effective in relapsing-remitting multiple sclerosis. II. MRI analysis results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Neurology* 1993 ; 43 : 662-67.
3. The INF β Multiple Sclerosis Study Group and the UBC MS/MRI Analysis Group. Interferon beta-1b in the treatment of multiple sclerosis : final outcome of the randomized controlled trial. *Neurology* 1995 ; 45 : 1277-85.
4. Jacobs LD, Cookfair DL, Rudick RA et al. Intramuscular interferon beta-1a for disease progression in relapsing multiple sclerosis. *Ann Neurol* 1996 ; 39 : 285-94.
5. Rudick RA, Goodkin DE, Jacobs LD et al. Impact of interferon beta-1a on neurologic disability in relapsing multiple sclerosis. *Neurology* 1997 ; 49 : 358-63.

MOTS-CLÉS

SCLÉROSE EN PLAQUES
INTERFÉRONS



2 Évaluation de l'acétate de glatiramère

Les études cliniques réalisées avec l'acétate de glatiramère (Copaxone®) - également connu sous le nom de copolymère 1 - ont montré une diminution du nombre des poussées dans les formes rémittentes de sclérose en plaques. Ces résultats encourageants devront être confirmés par des études à long terme, avec évaluation IRM.

Pr Gilles Edan*

L'acétate de glatiramère, ou copolymère 1 (cop-1), est le sel d'acétate d'une association de polypeptides de synthèse composés de 4 acides aminés (L-alanine, acide L-glutamique, L-Lysine et L-tyrosine), dans des rapports molaires proches de ceux de la protéine basique de la myéline (MBP). Son effet passerait par une inhibition de la réponse immunitaire vis-à-vis de la MBP, prévenant ou modifiant ainsi le développement de l'ÉAE (1).

Clinique Neurologique, CHU Rennes.

LES ÉTUDES CLINIQUES

• Dans les formes rémittentes de SEP

Une première étude a été publiée en 1987 (2), portant sur 50 patients SEP (25 traités par 20 mg/jour de cop-1 par voie SC, 25 par placebo), suivis pendant 2 ans. Le nombre de poussée sous traitement - critère principal de l'étude - a diminué de 75 % par rapport au placebo (0,6 vs 2,4) et la proportion de patients libres de poussées était significativement diminuée sous traitement

(56 % vs 26 %). Ces résultats ont encouragé la mise en place d'un vaste essai multicentrique de phase III sur 251 patients ayant une forme rémittente de SEP : 125 traités par une injection SC quotidienne de 20 mg de cop-1, 126 recevant un placebo (3). Sous traitement par cop-1, il a été observé une diminution significative de 29 % de la fréquence annuelle des poussées (0,59 vs 0,84). La comparaison entre les deux groupes des variations d'EDSS entre la fin et le début de l'étude est en

faveur du groupe cop-1 (-0,05 vs +0,21). En revanche, il n'a pas été noté de différence significative entre les deux groupes pour les critères secondaires suivants : proportion de patients libres de poussée ou libres de progression, pourcentage de patients ayant une progression confirmée d'un point, évolution des index ambulatoires. Le produit a été bien toléré en dehors de réactions locales, en particulier d'érythèmes au point d'injection (56 % vs 12 %).

• Dans les formes chroniques progressives de SEP

Le cop-1 a été étudié chez 106 patients atteints de SEP chronique progressive : 51 traités par 15 mg de cop-1 deux fois par jour en SC, 55 patients recevant un placebo en SC. Les critères principaux de l'étude (temps nécessaire pour une progression confirmée et probabilité de progression à 1 et 2 ans) n'ont pu être atteints.

DISCUSSION

• Dans les formes rémittentes à rechutes de SEP

■ Les points positifs

- L'étude multicentrique de phase III, faisant suite à l'étude pilote de Bornstein, a été menée au plan clinique avec toute la rigueur méthodologique que l'on peut souhaiter pour un essai thérapeutique dans la SEP.

- Le cop-1 semble avoir un effet positif sur la fréquence des poussées dans les formes rémittentes. L'effet était spectaculaire dans l'étude pilote de Bornstein de 1987, avec une réduction de 75 % ; cette réduction est plus modeste dans l'étude de phase III puisqu'elle n'est plus que de 29 %, identique à ce qui a été observé dans les études contrôlées sur l'interféron bêta.

- Il semble réduire légèrement la progression du handicap (-0,26 sur l'EDSS).

- Il est bien toléré, en dehors des manifestations au point d'injection.

■ Les points en suspens

- Pour plusieurs raisons, l'utilité de réduire de 30 % la fréquence des poussées doit être discutée : il n'existe pas de corrélation entre le niveau de handicap et la fréquence des poussées. Les

formes bénignes peuvent présenter de nombreuses poussées et, à l'inverse, les formes les plus menaçantes en terme de handicap ne plus avoir de poussées ; c'est ce qui se passe lorsque la maladie évolue soit d'emblée, soit secondairement vers une forme progressive. Le cop-1 réduit-il aussi de façon plus sensible le risque de poussée sévère ?

- La démonstration d'une efficacité globale du cop-1 sur le risque de handicap dans les formes rémittentes de SEP n'est pas apportée par les résultats observés. Les critères les plus parlants pour le clinicien sont le pourcentage de patients libres de progression, dans l'étude de phase III (78 % vs 75 % dans le groupe placebo), le pourcentage de patients qui ont une augmentation confirmée d'un point (à 3 mois d'intervalle) de l'EDSS (dans l'étude de phase III : 21,6 % vs 24,6 %). Il faut par ailleurs accorder une grande prudence à retenir comme cliniquement significative une variation de 0,26 de l'EDSS quand on sait que la variabilité inter-examineur est de 1 point. L'index ambulatoire (qui est un reflet du handicap le plus courant dans la SEP) est cliniquement plus fiable. Dans aucune étude présentée, le cop-1 n'a influencé l'index ambulatoire.

- Aucune des études présentées ne comporte d'IRM. Sachant que l'IRM est le meilleur marqueur de l'activité du processus inflammatoire au niveau du SNC, et que le cop-1 vise à induire un mécanisme de "détournement" de la réaction inflammatoire au niveau du système nerveux central, il aurait été très utile pour conforter les éléments positifs de l'étude clinique de disposer d'études IRM (qui ont joué un rôle décisif dans la reconnaissance d'une certaine efficacité pour l'interféron bêta).

- Compte tenu de la modicité des résultats positifs, il aurait été utile de s'assurer que le caractère aveugle de l'étude de phase III fut réel. En effet, il existe une réaction au point d'injection chez 64 % des sujets traités par cop-1 et seulement 15 % des patients sous placebo. Dans l'étude pilote de Bornstein, 75 % des patients avaient deviné dans quel bras de l'étude ils se trouvaient. Qu'en fut-il pour l'étude de phase III ?

• Dans les formes chroniques progressives

L'étude de Bornstein a suivi une méthodologie rigoureuse. Sur les 7 critères d'efficacité prévus dans le protocole initial, 2 sont positifs et 5 sont négatifs, dont le critère principal de l'étude. Ces résultats sont insuffisants pour envisager la prescription de cop-1 à ce stade de la maladie.

CONCLUSION

Bien que les résultats présentés soient intéressants à considérer, il me semble prématuré, sur l'observation des résultats cliniques publiés, de conclure définitivement que le cop-1 ralentit la progression du handicap dans les formes rémittentes de la sclérose en plaques. D'autres études sont nécessaires, utilisant l'IRM pour mesurer son efficacité potentielle sur l'activité du processus inflammatoire et prolongeant la durée d'observation au-delà de 2 ans pour juger de façon cliniquement significative le bénéfice du cop-1 sur le risque de handicap. ■

BIBLIOGRAPHIE

1. Teitelbaum D, Meshorer A, Hirshfeld T et al. Suppression of experimental allergic encephalomyelitis by a synthetic polypeptide. *Eur J Immunol* 1971 ; 1 : 242-48.
2. Bornstein MB, Miller AI, Slage S et al. A pilot trial of copolymer I in exacerbating-remitting multiple sclerosis. *New Engl J Med* 1987 ; 317 : 408-14.
3. Johnson KP, Brooks BR, Cohen JA et al. Copolymer I reduces relapse rate and improves disability in relapsing remitting multiple sclerosis, results of a phase III multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. *Neurology* 1995 ; 45 : 1268-76.
4. Bornstein MB, Miller AI, Slage S et al. A placebo-controlled, double-blind, randomized, two center, pilot trial of cop-1 in chronic progressive multiple sclerosis. *Neurology* 1991 ; 41 : 533-39.

MOTS-CLÉS
SCLÉROSE EN PLAQUES
COPLYMÈRE 1
GLATIRAMÈRE ACÉTATE

3 La place de l'azathioprine

L'azathioprine (Imurel®) a constitué le premier traitement de fond de la SEP et reste aujourd'hui prescrit à large échelle.

Avec l'enrichissement récent de l'arsenal thérapeutique dans la SEP, il est important de réévaluer sa place par rapport aux autres médicaments.

Dr Thibault Moreau*

Paradoxalement, malgré l'ancienneté de son utilisation (depuis plus de 50 ans) (1), cette analyse est malaisée car la plupart des études publiées porte sur des séries de patients en ouvert sans la rigueur scientifique-statistique des essais thérapeutiques actuels.

POURQUOI L'AZATHIOPRINE DANS LA SEP ?

L'azathioprine (AZA) est un immunosuppresseur à action cytotoxique de la famille des analogues des bases puriques, agissant principalement sur les lymphocytes T. Ces derniers constituant un rôle pivot dans la physiopathologie de la maladie, il était tentant de les prendre pour cible. Pourtant, ils seront attaqués de façon globale et pas seulement les mauvais clones préarmés contre la myéline et l'oligodendrocyte ; ce qui expose inévitablement à des risques toxiques. Mais, dans le groupe des immunosuppresseurs globaux, l'AZA représente le

*Hôpital de la Croix-Rouge, Lyon.

meilleur compromis entre efficacité immunosuppressive et toxicité faible pour un traitement de longue durée prescrit à des malades menant une vie quasi normale.

L'AZATHIOPRINE EST-ELLE EFFICACE ?

L'efficacité d'un traitement de fond dans la SEP est définie par une réduction de la fréquence des poussées et une limitation de la progression du handicap. Pour se faire une idée la plus objective possible sur l'intérêt de l'AZA dans la SEP, deux méta-analyses (2, 3) qui reprennent des séries de malades "scientifiquement exploitables" montrent que les sujets traités ont une probabilité de rester indemnes de toute poussée significativement plus importante que dans le groupe non traité. Concernant le handicap, il semble qu'au moins

2 ans de traitement soient nécessaires pour observer une amélioration modeste mais significative sur l'échelle de Kurtzke. Cet effet positif se maintient après 5 ans de traitement sans pour autant s'accroître. L'AZA ne semble pas efficace dans les formes progressives de la maladie. En revanche, les essais portant uniquement sur les SEP

rémittentes sont plus favorables. Ainsi, Goodkin (4), dans une étude monocentrique prospective, randomisée avec placebo, sur 59 malades en phase rémittente, a montré une réduction importante du nombre de poussées annuelles pour les malades traités (0,94 vs 0,52) et une

évolution plus favorable du score EDSS au terme de 2 ans d'essai chez les patients recevant le traitement (+0,42 vs +0,17). Lorsque les études portent à la fois sur des malades atteints de forme rémittente et de forme

L'azathioprine reste un médicament d'actualité dans la SEP

	AZA	IFNβ-1a	IFNβ-1b	IgIV	Cop-1
Fréquence annuelle des poussées Pcb/traité	0,94/0,52	0,82/0,67	1,27/0,84	1,26/0,52	0,84/0,59
Réduction progression du handicap	+	++	+	+	++
IRM	+	+	++	?	?
Voie d'administration	PO	IM hebdo	SC 1 j/2	IV mois	SC quotidien
Contraintes du suivi	+	++	++	+++	++
Prix/an (FF)	2 800	90 000	90 000	24 000	90 000

AZA : azathioprine ; IFN : interféron ; IgIV : immunoglobulines intraveineuses ; Cop-1 : copolymère 1 (acétate de glatiramide) ; Pcb : placebo

TABLEAU 1 - Comparaison des traitements dans la SEP.

progressive avec des handicaps très différents, les conclusions sont particulièrement malaisées (5). La posologie habituellement prescrite correspond à celle préconisée dans la prévention du rejet de greffe, soit 2,5 mg/kg/j. Bien sûr, tous ces essais ont été réalisés avant l'ère de l'IRM. Néanmoins, récemment, Cavazzuti (6) dans une étude prospective sur 36 malades avec une SEP rémittente récente a montré que le volume lésionnel global mesuré à l'IRM de densité protonique, à 30 mois d'intervalle, avait augmenté de 16 % dans le groupe contrôle et diminué de 44 % dans le groupe traité (résultats statistiquement significatifs).

L'AZATHIOPRINE EST-ELLE BIEN TOLÉRÉE ?

Habituellement, l'AZA est bien supportée. Parmi les effets indésirables sévères obligeant à l'arrêt du traitement, il existe de rares cas d'hypersensibilité grave avec fièvre, des cas exceptionnels d'hyperplasie régénératrice nodulaire du foie mais, surtout, des intolérances gastro-intestinales (environ 10 % des cas) qui empêchent toute prise d'AZA ultérieure.

Une diminution des lignées sanguines est possible, progressive et modérée, corrigée avec une réduction posologique. Une macrocytose est quasi constante lors d'un traitement au long cours.

La toxicité hépatique est faible et ce médicament est même utilisé dans les hépatites auto-immunes. Un hémogramme mensuel et un dosage trimestriel des transaminases et des gamma GT sont recommandés. La diminution de la résistance aux infections est faible lorsqu'il n'existe pas d'autre immunosuppresseur associé. L'AZA n'inhibe pas les fertilités masculine et féminine et n'aurait pas d'effet tératogène chez les transplantés.

Par prudence, en l'absence de preuve scientifique, une contraception efficace est préconisée aux femmes en âge de procréer et l'arrêt du traitement est conseillé 3 mois avant un projet de grossesse.

Quant au risque d'induction de cancer à long terme, les études récentes sont rassurantes. Il existe néanmoins

un effet-dose, surtout à partir de 10 ans de traitement continu, sans que le résultat n'atteigne le niveau de significativité statistique (7).

L'AZATHIOPRINE EST-ELLE ENCORE COMPÉTITIVE PAR RAPPORT AUX NOUVEAUX TRAITEMENTS ?

Les progrès thérapeutiques de ces dernières années concernent les formes à poussées, surtout au début de la maladie. Globalement, tous ces nouveaux médicaments permettent une réduction de la fréquence des poussées de un tiers environ, une diminution des lésions IRM, et entraînent une modeste réduction de la progression du handicap (Tab. 1).

Ainsi, il reste légitime de se poser la question "azathioprine ou nouveaux traitements ?" lorsqu'un traitement de fond doit être instauré à un malade en phase rémittente, du fait de bénéfices espérés comparables.

Les contraintes de ces différents traitements (voie d'administration, fréquence des injections, hospitalisations, nombre de consultations de suivi, effets indésirables, gêne dans la vie quotidienne) et le prix sont les critères principaux de choix d'un produit plutôt qu'un autre. Les formes à poussées très fréquentes semblent très bien répondre aux interférons bêta, les maladies à activité clinique classique (1 poussée/an) sans progression importante du handicap sont bien stabilisées par l'AZA avec une gêne minimale dans la vie courante.

L'AZATHIOPRINE A-T-ELLE UN AVENIR DANS LA SEP ?

En dehors de considérations économiques très en faveur de ce produit, deux voies de recherche en cours laissent entrevoir une amélioration de la prescription d'AZA dans la SEP.

Son catabolisme est mieux connu. Ainsi, il a été démontré que la myélotoxicité, comme l'intensité de l'effet immunosuppresseur, était dépendante de la nature du métabolisme (lent : 10 % de la population ; normal ; pas de métabolisme du tout : 0,3 %) par l'enzyme thiopurine-N-méthyl transférase (TPMT). La vitesse du métabolisme

est directement en relation avec la présence ou l'absence de mutation sur le gène de la TPMT.

Il est ainsi possible aujourd'hui de déterminer le génotype métaboliseur d'un malade donné par une simple prise de sang, afin d'instaurer un traitement immunosuppresseur "à la carte" et à faibles risques.

L'AZA, avec une efficacité très comparable à celle de l'interféron bêta et une bonne tolérance, semble indiquée pour figurer dans une bithérapie. Un essai est en cours dans lequel l'AZA est associée à l'interféron bêta-1a (ERAZIMUS). Leurs modes d'action différents laissent supposer un effet clinique synergique favorable. D'autre part, l'AZA pourrait limiter l'apparition d'anticorps anti-interféron. ■

BIBLIOGRAPHIE

1. Girard PF, Aimard G, Pellet H. Thérapeutique immunosuppressive en neurologie. Presse Med 1987 ; 75 : 967-68.
2. Yudkin PL, Ellison GW, Ghezzi A. Overview of azathioprine in treatment of multiple sclerosis. Lancet 1991 ; 338 : 1050-55.
3. Palace J, Rothwell P. New treatments and azathioprine in multiple sclerosis. Lancet 1997 ; 350 : 261.
4. Goodkin DE, Bailly RC, Teetzen ML et al. The efficacy of azathioprine in relapsing-remitting multiple sclerosis. Neurology 1991 ; 41 : 20-25.
5. British and Dutch multiple sclerosis azathioprine trial group. Double-masked trial of azathioprine in multiple sclerosis. Lancet 1988 ; ii : 179-83.
6. Cavazzuti M, Merelli E, Tassone G et al. Lesion load quantification in serial MRI of early relapsing multiple sclerosis patients in azathioprine treatment. A retrospective analysis. Eur Neurol 1997 ; 38 : 284-90.
7. Confavreux C, Saddinger P, Grimaud J et al. Risk of cancer from azathioprine therapy in multiple sclerosis: a case-control study. Neurology 1996 ; 46 : 1607-12.

MOTS-CLÉS

SCLÉROSE EN PLAQUES
AZATHIOPRINE

4 Evaluation de la mitoxantrone

Des études contrôlées récentes montrent que la mitoxantrone diminue rapidement et de façon significative le processus inflammatoire au niveau du SNC. Ces résultats permettent d'envisager une utilisation limitée pour l'instant aux formes très actives de SEP et sous surveillance rigoureuse, en particulier hématologique et cardiologique.

Pr Gilles Edan*

La mitoxantrone (MX) est une anthracènedione, connue pour son action anti-cancéreuse puissante associée à une toxicité moindre que celle des autres anthracènediones. Cet agent intercalant l'ADN est un inhibiteur de la synthèse d'ADN et d'ARN. Fidler et al (1, 2) ont montré qu'elle exerce une forte influence sur le système immunitaire, en agissant d'une part sur l'immunité humorale (réduisant le nombre et inhibant la prolifération des lymphocytes B) et sur l'immunité cellulaire (par le biais des macrophages, en augmentant la fonction T suppressive et en inhibant l'activité des cellules T helper). Dans les modèles expérimentaux, la mitoxantrone empêche l'induction d'une EAE aiguë (3) et prévient ou retarde la survenue d'une poussée dans l'EAE chronique (4).

Deux études contrôlées ont été publiées en février et mars 1997 dans des revues de neurologie européennes.

ETUDE FRANÇAISE MITOXANTRONE + MÉTHYLPREDNISOLONE

Cinq centres français (5) ont mis en place une étude contrôlée visant à évaluer l'efficacité de la mitoxantrone dans les formes très actives de SEP. Les patients ont été sélectionnés sur des critères d'activité clinique forte (au moins 2 poussées dans l'année pré-

*Clinique Neurologique, CHU Rennes.

cédant l'inclusion ou progression de 2 points de l'échelle de Kurtzke, durée de SEP < 10 ans, sujet ambulante) et sur des critères IRM (apparition de nouvelles lésions sur les 3 IRM mensuelles avec injection de gadolinium effectuées avant inclusion).

Quarante-deux patients ont ainsi été sélectionnés et randomisés en 2 groupes : 21 ont reçu chaque mois pendant 6 mois une perfusion IV de 20 mg de MX (dose cumulative totale de 70 mg/m²) et 1 g de méthylprednisolone ; 21 ont reçu chaque mois 1 g de méthylprednisolone seule (contrôle). Le critère principal de cette étude était le pourcentage de patients sans signe d'activité repérée sur les IRM mensuelles effectuées pendant les 6 mois de l'étude et analysées à Londres (NMRresearch group, D. Miller) par 2 neuroradiologues n'ayant aucune connaissance des données cliniques et de la randomisation.

Données IRM mensuelles analysées en aveugle

- Réduction significative du pourcentage de patients sans nouvelle lésion IRM observée du 2^e au 6^e mois (groupe MX : 90 % des patients à 6 mois ; groupe contrôle : 30 % - $p < 0,001$).
- Réduction significative du nombre mensuel de lésions IRM prenant le gadolinium du 2^e au 6^e mois dans le

groupe MX. Cette réduction est croissante au fil des mois (MX : 0,1 nouvelle lésion à 6 mois ; contrôle : 2,9 ; 97 % de réduction)

- Réduction globale de 84 % des nouvelles lésions prenant le gadolinium dans le groupe MX sur l'ensemble des IRM effectuées au cours des 6 mois de l'étude (MX : 1,2 ; contrôle : 7,5).
- Réduction globale de 80 % des nouvelles lésions sur les IRM pondérées en T2 (MX : 1,1 ; contrôle : 5,5).

Données cliniques recueillies chaque mois en ouvert

- 5 patients/42, appartenant tous au groupe contrôle, ont quitté l'étude avant 6 mois en raison de la survenue de nombreuses poussées (2 à 4 poussées) et d'une aggravation de leur handicap (+0,5 à +3,5 sur l'EDSS).
- Réduction importante du nombre de poussées cliniques dans le groupe MX comparé au groupe contrôle (7 poussées chez 7 patients vs 31 poussées chez 14 patients) ($p < 0,01$).
- Diminution significative de l'EDSS à partir du 2^e mois avec une amélioration moyenne du handicap égale ou supérieure de 1 point du 4^e au 6^e mois dans le groupe MX.
- Dans le groupe MX, 12/21 patients sont améliorés d'1 point d'EDSS et 1/21 aggravés d'1 point. Dans le groupe contrôle, 3/21 sont améliorés et 6/21 aggravés ($p < 0,01$).

**ETUDE ITALIENNE
MITOXANTRONE SEULE**

Dans cette étude multicentrique (6), la mitoxantrone a été prescrite à une posologie mensuelle moindre (8 mg/m² IV chaque mois pendant 1 an; dose cumulative totale : 96 mg/m²) chez des patients ayant présenté 2 poussées dans les 2 années précédentes, ayant un EDSS entre 2 et 5, et une durée de SEP < 10 ans. Cette étude en double-aveugle a été conduite dans 8 centres italiens chez 51 patients (27 traités par MX, 24 par placebo). Une IRM sans injection de produit de contraste a été effectuée chaque année.

Données cliniques sur 2 ans

- Nombre moyen de poussées : 0,89 dans le groupe MX et 2,62 dans le groupe placebo ($p < 0,001$). Patients libres de toute poussée : 17/27 dans le groupe MX et 5/24 patients dans le groupe placebo ($p < 0,01$).

- Progression d'1 point de l'EDSS : 2/27 patients dans le groupe MX et 9/24 dans le groupe placebo ($p = 0,02$). Score EDSS moyen entre M0 et 2 ans : de 3,6 à 3,5 dans le groupe MX, vs de 3,5 à 4,2 dans le groupe placebo (NS).

Données IRM annuelles

Seule une analyse aveugle en T2 a été réalisée. Sur 2 ans, il existe une diminution significative du nombre de nouvelles lésions en T2 dans le groupe MX (moyenne 3,5 vs 7,3 dans le groupe placebo), sans modification du volume des lésions préexistantes.

Au cours de ces deux études, aucun effet secondaire sérieux n'a été observé.

DISCUSSION

Ces deux études apportent des informations complémentaires sur l'efficacité de la mitoxantrone.

• Dans l'étude française, le choix de la population de l'étude (forme très active), la richesse des données IRM analysées en aveugle (3 IRM mensuelles avant traitement puis 6 IRM mensuelles en cours de traitement) démontrent clairement la capacité de la mitoxantrone à stopper l'activité du processus inflammatoire au niveau du SNC, ce que les corticoïdes en cures

mensuelles ne peuvent laisser espérer. Bien que les données cliniques aient été recueillies dans chaque centre en ouvert, le caractère très tranché des résultats et leur corrélation étroite aux données IRM plaident en faveur d'une efficacité clinique immédiate très forte de l'association MX-méthylprednisolone.

• Dans l'étude italienne, une efficacité clinique est démontrée sur une période de 2 ans, ce qui semble indiquer que le contrôle du processus inflammatoire se prolonge au moins 1 an au-delà de la période de prescription du produit.

Les effets secondaires bien connus justifient une surveillance très rigoureuse lors de son utilisation.

• Une leucopéme franche survient 10 à 15 jours après l'injection de mitoxantrone et durant quelques jours, imposant une surveillance hématologique rigoureuse.

• Le risque secondaire le plus redoutable est la cardiotoxicité dose-dépendante. Un risque d'insuffisance cardiaque secondaire a été noté lorsque la dose cumulative totale dépasse 160 mg/m² (risque de 10 % à 170 mg/m²), voire à une dose moindre chez des patients ayant des antécédents cardiaques ou prenant parallèlement d'autres produits cardiotoxiques. Dans les 2 études, la dose utilisée était bien inférieure à ce seuil (respectivement 70 et 96 mg/m²). Aucune complication cardiaque (clinique et échographique) n'est survenue.

• Les risques cancérigènes et tératogènes apparaissent moindres qu'avec les autres anthracycliques ou autres immunosuppresseurs (notamment cyclophosphamide et méthotrexate). Ils semblent très faibles à la posologie utilisée.

• Une aménorrhée transitoire est observée dans 30 % des cas.

Compte tenu des limitations liées à ces effets secondaires, la mitoxantrone doit être envisagée comme un traitement limité dans le temps chez des patients sélectionnés sur des critères d'activité franche de leur maladie, recherchant une efficacité rapide sur le processus inflammatoire.

Il apparaît aujourd'hui comme un traitement "d'urgence" et pourrait s'avérer être un traitement d'induction préparant l'efficacité d'autres médicaments à action immunomodulatrice. De même que pour les autres médicaments utilisés dans la SEP, le bénéfice de son utilisation sur le long terme est inconnu, notamment sur le risque de passage à la progressivité (de rémittente à secondairement progressive). Seules des études plus prolongées peuvent permettre de répondre à ces questions essentielles. ■

BIBLIOGRAPHIE

1. Fidler JM, de Joy SQ, Gibbons JJ. Selective immunomodulation by the antineoplastic agent mitoxantrone. I: Suppression of B lymphocyte function. *J Immunol* 1986 ; 137 : 2, 727-32.
2. Fidler JM, de Joy SQ, Smith FR et al. Selective immunomodulation by the antineoplastic agent mitoxantrone. II: Non specific adherent suppressor cells derived from mitoxantrone treated mice. *J Immunol* 1986 ; 136 : 1, 2747-54.
3. Ridge SC, Sloboda AE, McReynolds RA et al. Suppression of experimental allergic encephalomyelitis by mitoxantrone. *Clin Immunol Immunopathol* 1985 ; 35 : 35-42.
4. Lublin FD, Lasava M, Viti C et al. Suppression of acute relapsing experimental allergic encephalomyelitis with mitoxantrone. *Clin Immunol Immunopathol* 1987 ; 45 : 122-28.
5. Edan G, Miller D, Clanet M et al. Therapeutic effect of mitoxantrone combined with methylprednisolone in multiple sclerosis: a randomised multicentre study of active disease using MRI and clinical criteria. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 1997 ; 62 : 112-18.
6. Millefiorini E, Gaspenni C, Pozzilli C et al. Randomized placebo-controlled trial of mitoxantrone in relapsing-remitting multiple sclerosis: 24-month clinical and MRI outcome. *J Neurol* 1997 ; 244 : 153-59.

MOTS-CLÉS
SCLÉROSE EN PLAQUES
MITOXANTRONE

5 Les immunoglobulines intraveineuses

Deux études de phase III ont récemment démontré l'efficacité des immunoglobulines intraveineuses dans les formes rémittentes de SEP. Leur commodité d'utilisation et le peu d'effets secondaires qu'elles induisent les rendent particulièrement attractives. **Dr Pierre Lozeron, Dr Roland Liblau***

La sclérose en plaques est une maladie inflammatoire démyélinisante du système nerveux central impliquant vraisemblablement des phénomènes auto-immuns. Les préparations d'immunoglobulines intraveineuses (IVIg) utilisées en thérapeutique sont composées essentiellement d'IgG polyclonales obtenues à partir du sérum d'un pool d'environ 1 000 donneurs volontaires sains. En raison de leur activité immunomodulatrice, les IVIg ont été utilisées avec succès dans plusieurs affections dysimmunitaires du système nerveux (syndrome de Guillain-Barré et polyradiculonévrites chroniques, myasthénie). Les mécanismes d'action décrits suggèrent l'existence de plusieurs cibles responsables de cette activité immunomodulatrice. De plus, dans des modèles expérimentaux de démyélinisation, les immunoglobulines favorisaient la remyélinisation.

MODE D'ACTION ET ÉTUDES PRÉCLINIQUES

● L'action des IVIg sur le système immunitaire est complexe.

Les mécanismes responsables de leurs effets thérapeutiques varient vraisemblablement en fonction des pathologies. Plusieurs mécanismes ont été impliqués (1) :

- une diminution de la synthèse des cytokines pro-inflammatoires, voire même une déviation immunitaire avec production de cytokines immunorégulatrices (IL-4, IL-10) ;
- la neutralisation de facteurs activés du complément, prévenant leur action cytotoxique ;
- une action anti-idiotypique pouvant agir à différents niveaux : neutralisation d'auto-anticorps ou inhibition de leur

production, liaison aux récepteurs des lymphocytes T ;

- un blocage du récepteur Fc des cellules phagocytaires mononucléées inhibant la cytotoxicité dépendant des anticorps ;

- un blocage du récepteur Fc des lymphocytes T permettant ainsi de diminuer l'activation de ces cellules.

Tous ces modes d'action peuvent être bénéfiques au cours d'affections inflammatoires démyélinisantes et c'est pourquoi les IVIg ont été testées dans des modèles animaux de SEP.

- Chez le rat Lewis, les IVIg préviennent l'induction de l'encéphalomyélite auto-immune expérimentale (EAE) secondaire à une immunisation avec de la protéine basique de la myéline (MBP). Ce traitement entraîne une déviation du profil des cytokines synthétisées par les lymphocytes T périphériques spécifiques de la MBP vers le type Th2 (2). Cette observation, associée à une diminution des réponses prolifératives des lymphocytes T auto-réactifs et à leur incapacité à transférer passivement l'EAE, démontre l'action immunomodulatrice des IVIg.

- Un deuxième type d'effet des IVIg a été mis en évidence dans le modèle murin d'encéphalomyélite liée au virus de Theiler (entraînant une démyélinisation du SNC à médiation immunologique). Une remyélinisation associée à une prolifération des oligodendrocytes a été obtenue, dans ce modèle, par injection de sérum ou d'IgG anti-moelle épinière (3). Ainsi, les souris SJL/J ayant reçu une inoculation intracérébrale de virus de Theiler (responsable d'une démyélinisation chronique) puis traitées pendant 4 semaines avec un sérum ou des IgG anti-moelle épinière pré-

sentait des signes de remyélinisation plus marqués que les souris témoins. Au niveau des zones de démyélinisation, les oligodendrocytes étaient en plus grand nombre et la majorité des axones de gros diamètre était partiellement remyélinisée. Enfin, chez les animaux traités, le nombre de cellules inflammatoires était diminué et celui des cellules gliales augmenté.

● Les mécanismes supposés de la remyélinisation induite par les IgG anti-moelle épinière sont les suivants :

- le masquage par les IgG des cibles cérébrales des lymphocytes ou des anticorps pathogènes ;
- l'effet stimulant des IgG sur les cellules gliales possiblement par l'intermédiaire d'une action sur des récepteurs de facteurs trophiques ou de différenciation.

ESSAIS THÉRAPEUTIQUES DES IMMUNOGLOBULINES INTRAVEINEUSES DANS LA SEP

Depuis une quinzaine d'années, plusieurs essais thérapeutiques utilisant les IVIg dans la SEP ont été réalisés. Initialement, plusieurs études ouvertes, parfois en l'absence de groupe témoin, ont été réalisées utilisant des protocoles thérapeutiques divers. Ces études ont, pour la plupart, donné des résultats encourageants (4-5). Ainsi, Achiron et coll. ont démontré que des perfusions d'IVIg (0,4 g/kg/j pendant 5 jours consécutifs, tous les 2 mois pendant 1 an) permettaient une diminution significative du nombre de poussées par rapport au groupe placebo dans les formes rémittentes. De plus, une analyse IRM

*Fédération de Neurologie, Laboratoire d'Immunologie Cellulaire - INSERM C.J.F. 9806, Hôpital de la Pitié-Salpêtrière, Paris.

concomitante mettait en évidence une diminution significative du nombre et de la taille des lésions chez les sujets traités (5).

● Sur la base de ces études préliminaires, **une étude multicentrique randomisée contre placebo** a été récemment réalisée afin d'évaluer l'efficacité des IVIg chez les patients atteints de SEP rémittente. Fazekas et coll. (6) ont montré l'efficacité de perfusions mensuelles de 0,15-0,20 g/kg d'IVIg chez 150 patients (EDSS entre 1 et 6) traités pendant deux ans. En intention de traitement comme en traitement effectif, une diminution significative du score EDSS était observée dès le 6^e mois de traitement. Après cette période, l'état clinique des patients restait stable. Une plus forte proportion de patients présentait une baisse d'EDSS d'un point ou plus dans le groupe traité par IVIg (31 %) comparé au groupe placebo (14 %). Une explication possible à cette stabilisation voire diminution du handicap peut être l'action remyélinisante des IVIg. Dans cette étude, une diminution de 50 % de la fréquence des poussées était observée dans le groupe IVIg, sans qu'il y ait de différence en fonction du degré de handicap initial. Cet effet sur la fréquence des poussées était stable tout au long de l'étude ; il est possible que l'effet immunomodulateur des injections mensuelles d'IVIg soit responsable de ce phénomène. Aucun effet secondaire significatif n'a été signalé dans cette étude. Ces résultats ont été récemment confirmés par une seconde étude en double-aveugle contre placebo utilisant une dose de charge puis des injections de 0,4 g/kg d'IVIg tous les 2 mois pendant deux ans (7). Deux points sont à déplorer dans l'étude de Fazekas. Le premier tient à l'absence d'évaluation de la qualité du "blinding" : l'effet placebo étant remarquablement faible dans le groupe témoin ; si l'aveugle n'était pas correctement respecté, l'effet bénéfique dans le groupe traité par IVIg pourrait ne refléter que l'effet placebo souvent notable dans les essais thérapeutiques au cours de la SEP. Le second concerne l'absence d'étude IRM/spectrographie IRM permettant d'évaluer l'effet sur le nombre et le

volume des nouvelles lésions et sur la remyélinisation.

● **Une étude européenne est actuellement en cours** pour évaluer l'efficacité des perfusions mensuelles d'IVIg sur la progression du handicap dans les formes secondairement progressives de SEP. Cette étude est fondée sur la possibilité d'une action remyélinisante des IVIg qui permettrait donc d'agir même à un stade avancé de la maladie.

PERSPECTIVES

● Après avoir démontré leur efficacité dans plusieurs maladies dysimmunitaires du système nerveux, les IVIg semblent donc diminuer la fréquence des poussées chez les patients atteints de SEP rémittente par un mécanisme probablement immunologique. De plus, ce traitement entraîne une diminution modeste du handicap chez un petit nombre de patients possiblement par un effet sur la remyélinisation.

● La souplesse d'utilisation des IVIg (une perfusion mensuelle ou bimestrielle), la rareté de leurs effets secondaires (en l'absence de déficit en IgA) et leur innocuité chez la femme allaitante (8) en font un traitement d'intérêt dans la SEP rémittente. Cependant, la stratégie optimale d'utilisation (dose, fréquence, durée) n'est pas encore connue.

● Enfin, la place actuelle des IVIg dans le traitement des formes rémittentes de SEP reste à définir. Son effet sur la fréquence des poussées est comparable à celle obtenue avec les IFN β et le copo-

lymère 1. De même, la proportion de patients présentant une diminution de leur score EDSS sous traitement est comparable aux autres thérapeutiques actuelles (environ 20 %).

Les risques infectieux théoriques et un coût quelque peu supérieur sont des facteurs limitant l'utilisation des IVIg. Pourtant, nous pensons que les IVIg pourraient trouver une indication chez les patients atteints de forme rémittente de SEP : 1) ayant présenté une seule poussée dans les 2 ans précédents (7) ; 2) présentant une intolérance ou une contre-indication (dépression sévère) à l'IFN β ; 3) non répondeurs ou développant des anticorps neutralisants vis-à-vis de l'IFN β ; 4) dans la prévention des poussées du post-partum chez les femmes désireuses d'allaiter (8). Dans les formes progressives de SEP, aucune thérapeutique n'a encore montré d'efficacité reproductible sur la progression du handicap bien que des résultats tout à fait prometteurs aient été annoncés avec l'IFN β -1b. De nombreux essais sont en cours dont une étude européenne testant les IVIg mensuelles. En raison de leur effet sur la remyélinisation, les IVIg pourraient s'avérer bénéfiques, isolément ou en association, dans ces formes progressives. ■

Remerciements à Christelle Chrétien pour son aide.

MOTS-CLÉS
SCLÉROSE EN PLAQUES, IMMUNOGLOBULINES INTRAVEINEUSES

BIBLIOGRAPHIE

1. Soelberg Sorensen P. Treatment of multiple sclerosis with IVIg: potential effects and methodology of clinical trials. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 1994 ; 57 : 62-64.
2. Pashov A, Bellon B, Kaveri SU et al. A shift in encephalitogenic T cell cytokine pattern is associated with suppression of EAE by intravenous immunoglobulins (IVIg). *Multiple sclerosis* 1997 ; 3 : 153-56.
3. Rodriguez M, Lennon VA. Immunoglobulins promote remyelination in the central nervous system. *Ann Neurol* 1990 ; 27 : 12-17.
4. Schuller E, Goverts A. First results of immunotherapy with immunoglobulin G in multiple sclerosis patients. *Eur Neurol* 1983 ; 22 : 205-12.
5. Achiron A, Barak Y, Goren M et al. Intravenous immune globulin in multiple sclerosis: clinical and neuroradiological results and implications for possible mechanisms of action. *Clin Exp Immunol* 1996 ; 104 : 67-70.
6. Fazekas F, Deisenhammer F, Strasser-Fuchs S et al and the Austrian Immunoglobulin Multiple Sclerosis Study Group. Randomised placebo-controlled trial of monthly intravenous immunoglobulin therapy in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Lancet* 1997 ; 349 : 589-93.
7. Achiron A, Gabbay U, Gilad R et al. Intravenous immunoglobulin treatment in multiple sclerosis. Effect on relapses. *Neurology* 1998 ; 50 : 398-402.
8. Achiron A, Rotstein Z, Noy S et al. Intravenous immunoglobulin treatment in the prevention of childbirth-associated acute exacerbations in multiple sclerosis : a pilot study. *J Neurol* 1996 ; 243 : 25-28.

Nouveaux médicaments dans les douleurs neuropathiques

Deux grandes approches sont actuellement développées dans la recherche sur les analgésiques en neurologie : l'optimisation de molécules existantes et la mise au point de nouvelles classes thérapeutiques, qui repose sur les données fondamentales concernant les mécanismes périphériques et centraux des différents types de douleurs.

Dr Nadine Attal, Dr Didier Bouhassira*

Les douleurs couramment observées en neurologie sont représentées par les algies crânio-faciales (céphalées, névralgies crâniennes, douleurs de la face) et par les douleurs neuropathiques. Ces dernières, qui constituent encore un défi thérapeutique pour le clinicien, comprennent les douleurs liées à une lésion nerveuse périphérique (algies post-zostériennes, neuropathies douloureuses du diabète, du SIDA et du cancer, lésions nerveuses traumatiques) et les douleurs centrales (douleurs post-accident vasculaire cérébral, lésions médullaires, sclérose en plaques).

VERS UNE OPTIMISATION DE MOLÉCULES EXISTANTES

Les classes thérapeutiques actuellement les plus utilisées dans les douleurs neuropathiques sont représentées par les antidépresseurs tricycliques (amitriptyline, désipramine, doxépine), les bloqueurs des canaux sodiques, tels que les anti-convulsivants (carbamazépine, clonazépam, diphénylhydantoïne), les anesthésiques locaux (lidocaïne) et les anti-arythmiques (mexilétine), enfin les topiques locaux à base de capsaïcine (non commercialisée en France) et d'anesthésiques locaux (patches de lidocaïne, non disponibles

* Centre d'Évaluation et de Traitement de la Douleur, Hôpital Ambroise Paré, Boulogne-Bellou - Inserm U161, Paris.

en France, crème Emla®). Il est important de souligner qu'en France, parmi ces traitements, seules la carbamazépine et l'amitriptyline possèdent une AMM respectivement dans la névralgie du trijumeau et l'indication "algies rebelles".

● Extension de l'utilisation des morphiniques

Si les morphiniques restent le traitement de référence dans la douleur sévère, notamment en cancérologie, leur utilisation dans d'autres indications est longtemps restée controversée. Il est désormais établi que ces traitements peuvent être utilisés au long cours dans les douleurs chroniques non cancéreuses, à condition de respecter quelques règles simples. Ces substances ont également leur place dans les douleurs neuropathiques, considérées jusqu'à présent comme réfractaires à ces traitements. Ainsi, une étude récente randomisée versus placebo a mis en évidence que le fentanyl administré par voie systémique possédait une efficacité analgésique supérieure au placebo et au diazépam dans des douleurs neuropathiques d'étiologies variées (essentiellement d'origine radiculaire) (1). Cette étude, ainsi que d'autres, suggère que des douleurs neuropathiques

peuvent répondre aux morphiniques, à condition d'utiliser des doses suffisantes. Cependant, on manque encore d'études sur l'utilisation au long cours des morphiniques dans ces douleurs. En outre, l'intérêt de ces substances est loin d'être démontré dans toutes les douleurs neuropathiques, en particulier dans les douleurs centrales.

● Les nouveaux antiépileptiques

Plusieurs observations récentes ont suggéré que la gabapentine (Neurontin®) et la lamotrigine (Lamictal®), indiquées dans le traitement de l'épilepsie, pourraient avoir une efficacité dans des douleurs neuropathiques d'étiologies variées. Cette efficacité, dont le mécanisme d'action précis reste inconnu, a récemment été confirmée par

Certains nouveaux antiépileptiques ont aussi une action sur les douleurs neuropathiques

des études randomisées versus placebo pour la lamotrigine dans la névralgie du trijumeau, et pour la gabapentine dans les douleurs neuropathiques du diabète (à des doses allant jusqu'à 3 600 mg/jour). Une étude américaine est en cours pour confirmer l'efficacité de la gabapentine dans l'algie post-zostérienne et une étude européenne a été mise en place afin de préciser la dose minimale efficace de gabapentine dans les douleurs neuropathiques du

diabète. Il semble à cet égard que des doses d'environ 1 200 à 2 400 mg/jour soient le plus souvent suffisantes. Le grand avantage de la gabapentine est sa bonne tolérance et son absence d'interactions médicamenteuses par rapport à d'autres antiépileptiques, rendant plus facile son utilisation chez le sujet âgé. En outre, ce produit semble également efficace dans les douleurs centrales.

● **Les nouveaux antidépresseurs**

Si l'utilisation des tricycliques est désormais bien établie dans les douleurs neuropathiques, elle est cependant souvent limitée par leurs effets indésirables, notamment chez la personne âgée. De nombreux espoirs sont fondés sur l'utilisation de nouvelles molécules antidépressives mieux tolérées (inhibitrices de la recapture de la sérotonine telles que la paroxétine, ou agissant également sur la recapture de la noradrénaline, telle que la venlafaxine) pour le traitement des douleurs neuropathiques. L'efficacité de la venlafaxine (Effexor®) a été démontrée dans des modèles animaux de lésion nerveuse périphérique. La paroxétine (Déroxat®) et le citalopram (Seropram®) ont fait l'objet chacun d'une étude contrôlée versus placebo sur un nombre réduit de patients, démontrant leur efficacité dans le traitement de la douleur neuropathique du diabète (2), mais ces données méritent d'être répliquées à plus grande échelle et dans d'autres indications.

LES NOUVELLES CLASSES THÉRAPEUTIQUES

● **Les molécules agissant à la périphérie**

L'application des techniques de neurobiologie moléculaire a permis des progrès significatifs dans notre compréhension des mécanismes d'activation des nocicepteurs périphériques dans les conditions normales et pathologiques.

Ces nouvelles données permettent d'envisager la mise au point de molé-

cules agissant plus spécifiquement sur les mécanismes périphériques générateurs de la douleur.

Les analogues de la capsaïcine constituent une voie de recherche prometteuse (la capsaïcine, alcaloïde extrait du paprika, est une neurotoxine qui interagit sélectivement avec les nocicepteurs). Il est désormais établi que cette action est médiée par l'activation de récepteurs spécifiques (le récepteur VR1 cloné très récemment), qui entraînent une excitation initiale suivie d'une désensibilisation des nocicepteurs (3). Sur la base de cette dernière propriété, l'utilisation d'applications topiques de capsaïcine à visée antalgique a été envisagée dans le traitement de diverses douleurs. Malgré des résultats intéressants, notamment dans les douleurs neuropathiques du diabète, ce type de traitement est considérablement limité par les sensations de brûlure observées pendant la phase initiale du traitement. Cependant, plusieurs analogues de la capsaïcine, entraînant moins d'effets indésirables, sont en cours de développement chez l'animal.

Parmi les autres axes de recherche, on peut citer les travaux sur les **bloqueurs de canaux sodiques spéci-**

fiques des nocicepteurs, dont on connaît le rôle essentiel dans les mécanismes de transduction (genèse des potentiels d'action au niveau des nocicepteurs).

Enfin, les travaux sur les **cytokines**, libérées par les cellules immunitaires, aux effets pro-inflammatoires et hyperalgésiques chez l'animal et surtout les études sur les **neurotrophines** (Nerve Growth Factor, notamment), dont le rôle dans le déterminisme des douleurs inflammatoires et neuropathiques commence à être élucidé (4), pourraient également déboucher sur le développement de nouveaux agents pharmacologiques.

● **Les molécules agissant au niveau central**

Les mécanismes centraux de la nociception sont nettement moins bien connus que les mécanismes périphériques. Néanmoins, les travaux effectués sur la neurotransmission médullaire ont conduit au développement de plusieurs groupes de molécules potentiellement analgésiques.

De nombreux espoirs sont fondés sur les **antagonistes des récepteurs NMDA** qui font l'objet d'une recherche très active. L'utilisation de ce type de

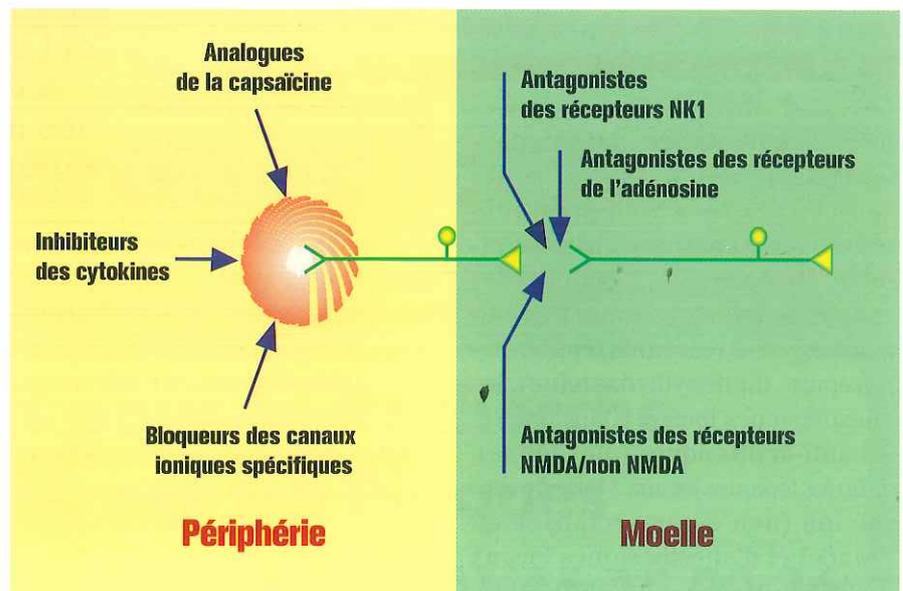
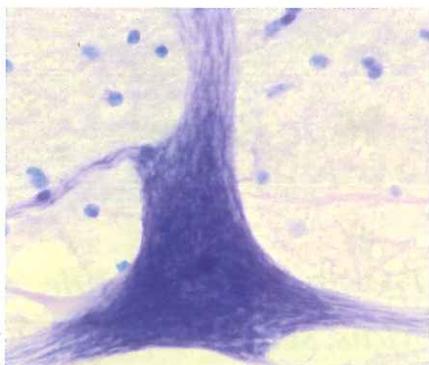


FIGURE 1 : LES NOUVELLES MOLÉCULES ANALGÉSQUES EN COURS DE DÉVELOPPEMENT EN NEUROLOGIE ET LEURS CIBLES POTENTIELLES SUR LES NEURONES NOCICEPTIFS (AU NIVEAU PÉRIPHÉRIQUE ET CENTRAL).



LES PROGRÈS DANS LA COMPRÉHENSION DE LA DOULEUR PERMETTENT UNE MEILLEURE APPROCHE THÉRAPEUTIQUE.

molécules a été envisagée sur la base de théories récentes faisant jouer un rôle important à la stimulation de ces récepteurs dans les remaniements centraux (sensibilisation centrale), secondaires aux lésions inflammatoires ou neuropathiques.

En effet, l'activation de ces récepteurs présents à la surface des neurones nociceptifs médullaires, entraîne une cascade d'événements intracellulaires (activation de protéines kinases C, activation de la NO synthétase...) susceptibles d'induire des modifications durables des propriétés électrophysiologiques (hyperexcitabilité) de ces neurones (5). La stimulation des récepteurs NMDA serait liée à la libération importante d'acides aminés excitateurs (glutamate, aspartate) par les afférences primaires, observée dans les conditions pathologiques. Les propriétés antinociceptives de plusieurs anti-NMDA ont été démontrées chez l'animal. Chez l'homme, l'administration systémique de kétamine (un anesthésique aux propriétés anti-NMDA) s'est révélée efficace dans le traitement de douleurs neuropathiques (6). En outre, l'efficacité du dextrométorphan (un antagoniste des récepteurs NMDA contenu à faibles doses dans plusieurs préparations antitussives) a été confirmée versus placebo dans les douleurs neuropathiques du diabète,

Une nouvelle voie de recherche : les antagonistes des récepteurs alpha NMDA

mais pas dans l'algie post-zostérienne. Les recherches actuelles s'orientent vers la synthèse d'antagonistes plus sélectifs, car l'utilisation de ces produits est souvent limitée par de nombreux effets indésirables (notamment psychodysléptiques). Notons, d'autre part, que des effets antinociceptifs ont également été observés chez l'animal après administration d'antagonistes des protéines kinases C ou de la NO synthétase, qui constituent d'autres familles de molécules potentiellement intéressantes.

Enfin, certains antagonistes des récepteurs non NMDA (récepteurs au glutamate de type AMPA/kaïnate), aux propriétés antinociceptives chez l'animal, font actuellement l'objet d'essais cliniques de phase I chez l'homme.

De très nombreux travaux ont été consacrés aux tachykinines (substance P, neurokinines - NK - A et B) dont les récepteurs médullaires sont surexprimés au cours des états inflammatoires. Plusieurs antagonistes (peptidiques et non peptidiques) des récepteurs NK1 (sur lesquels se fixe la substance P) possèdent des propriétés analgésiques et anti-inflammatoires chez l'animal.

Enfin, parmi les autres molécules en cours de développement et potentiellement utiles en neurologie, on

peut citer les agonistes des récepteurs A1 de l'adénosine, les agonistes sélectifs des récepteurs alpha 2 adrénergiques (dépourvus d'effet cardiovasculaire) et les nouveaux dérivés nicotiques qui possèdent, chez l'animal, une activité

antinociceptive plus puissante que celle de la morphine (7).

CONCLUSION

Les données succinctement développées ci-dessus montrent la multiplicité et la diversité des voies de recherche dans le domaine de la pharmacologie des antalgiques en

neurologie. La majorité des nouvelles classes médicamenteuses envisagées ici est à un stade très précoce de développement. Néanmoins, certains résultats obtenus chez l'animal sont extrêmement encourageants et devraient déboucher rapidement sur des essais cliniques.

En outre, les très nombreuses études sur la physiopathologie des douleurs neuropathiques, effectuées parallèlement aux études pharmacologiques, pourraient permettre d'élargir encore l'arsenal thérapeutique de ces douleurs. ■

BIBLIOGRAPHIE

1. DeJemijn PLII, Vanneste JAL. Randomised double-blind active placebo-controlled crossover trial of intravenous fentanyl in neuropathic pain. *Lancet* 1997 ; 349 : 753-58.
2. Sindrup SH, Gram LF, Bosen K et al. The selective serotonin reuptake inhibitor paroxetine is effective in the treatment of diabetic neuropathy. *Pain* 1990 ; 42 : 135-44.
3. Caterina MJ, Schumacher MA, Tominaga M et al. The capsaicin receptor: a heat-activated ion channel in the pain pathway. *Nature* 1997 ; 389 : 816-824.
4. McMahon SB, Bennett DLH, Priestley JV et al. The biological effects of endogenous NGF in adult sensory neurons revealed by a trkA-IgG fusion molecule. *Nature Med* 1995 ; 8 : 774-80.
5. Coderre TJ, Katz J, Vaccarino AL et al. Contribution of central neuroplasticity to pathological pain: review of clinical and experimental evidence. *Pain* 1993 ; 52 : 259-85.
6. Backonja M, Arndt G, Gombar KA et al. Responses of chronic neuropathic pain syndromes to ketamine: a preliminary study. *Pain* 1994 ; 56 : 51-57.
7. Bannon AW, Decker M, Holladay MW et al. Broad-spectrum, non-opioid analgesic activity by selective modulation of neuronal nicotinic acetylcholine receptors. *Science* 1998 ; 279 : 77-80.

MOTS-CLÉS

ANTALGIQUES
DOULEURS NEUROPATHIQUES

COMPRENDRE

La spectroscopie de résonance magnétique

Spectroscopie de résonance magnétique (SRM) et IRM partagent en grande partie leurs principes de base et leur instrumentation. Mais, si l'IRM, qui occupe une place de choix en neuro-imagerie, est une technique déjà familière au neurologue, la SRM, qui apporte des informations neuro-biochimiques uniques (1), reste une méthodologie largement méconnue.

Dr Gilles Bloch*

L'objectif de cette mise au point est de tracer les grandes lignes méthodologiques de la SRM en soulignant ses points communs avec l'IRM.

LES PRINCIPES PHYSIQUES DE LA SRM

● L'obtention du signal

Certains noyaux atomiques, tel le proton qui est utilisé pour l'IRM clinique, mais également le phosphore 31 (^{31}P) ou le carbone 13, possèdent une aimantation intrinsèque appelée **spin nucléaire** (2). Alors que l'IRM clinique observe principalement l'eau et à un moindre degré les lipides,

d'autres molécules bien moins abondantes contenues dans les tissus vivants et qui contiennent ces noyaux peuvent être détectées par SRM. Pour cela le volume d'intérêt doit être placé dans un fort champ magnétique statique B_0 afin de créer pour chaque espèce nucléaire une aimantation macroscopique M , qui résulte de l'orientation préférentielle des spins individuels parallèlement à B_0 .

L'expérience élémentaire de SRM s'adresse à une seule espèce nucléaire à la fois. Elle commence à

l'état d'équilibre, lorsque M est parallèle à B_0 (Fig. 1). A l'aide d'une sonde de radiofréquence, positionnée à proximité du volume d'intérêt, un

La spectroscopie de résonance magnétique : une technique d'avenir

champ magnétique oscillant B_1 est appliqué perpendiculairement à B_0 . Si la fréquence d'oscillation de B_1 est bien ajustée, à une fréquence caractéristique des noyaux à observer dite de **fréquence de résonance**, l'aimantation M bascule

hors de sa position d'équilibre et devient M_{\perp} qui est perpendiculaire à B_0 . Après cette étape d'excitation, la trajectoire de M_{\perp} est une rotation autour de B_0 , appelée **précession libre**. Le signal de SRM est détecté sous la forme d'un voltage oscillant induit dans la sonde de radiofréquence par la précession libre de M_{\perp} . L'amplitude de ce voltage s'atténue rapidement en fonction du temps à cause de la relaxation nucléaire transversale qui ramène M_{\perp} à une valeur nulle.

● La notion de déplacement chimique

La fréquence de résonance d'un noyau donné est directement proportionnelle à B_0 . Cependant, la constante de proportionnalité peut varier très légèrement (de moins de un pour mille)

* CEA, Service Hospitalier Frédéric Joliot, Orsay.

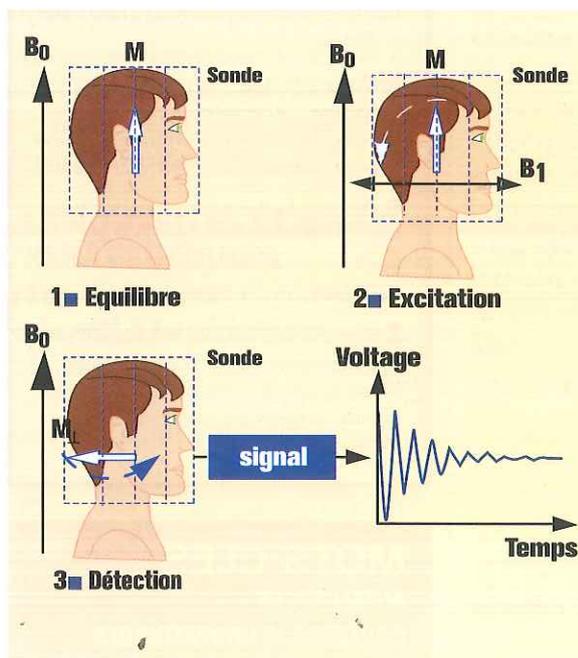


FIGURE 1
Expérience élémentaire de SRM

- 1 : Equilibre
A l'équilibre l'aimantation M est parallèle au champ magnétique B_0 .
- 2 : Excitation
L'aimantation est basculée hors de sa position d'équilibre en appliquant un champ oscillant B_1 par l'intermédiaire de la sonde de radiofréquence.
- 3 : Détection
L'aimantation transverse M_{\perp} induit en tournant autour de B_0 un voltage oscillant dans la sonde.

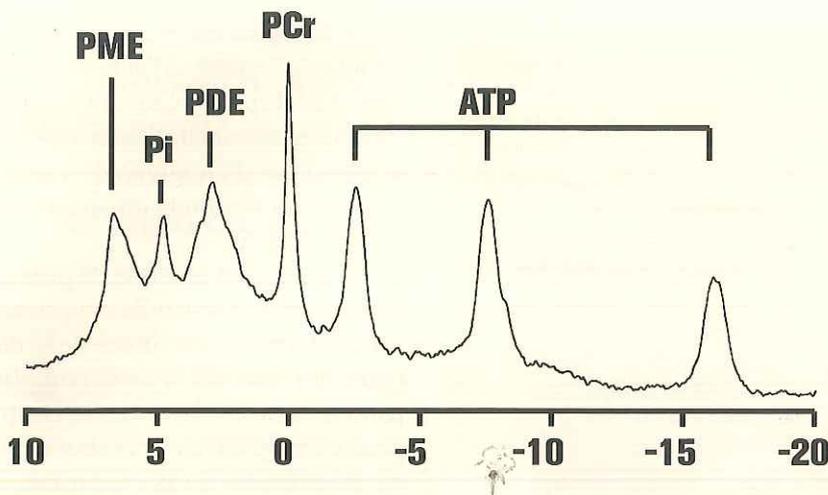


FIGURE 2

Spectre ^{31}P du cerveau obtenu avec une sonde SRM de surface placée sous le pôle occipital du crâne d'un volontaire sain. Une séquence simple excitation-acquisition a été utilisée. Les principaux métabolites cérébraux phosphorés observés sont : l'ATP (une résonance par phosphore), la phosphocréatine (PCr), le phosphate inorganique (Pi), les phosphomonoesters (PME) et les phosphodiester (PDE).

selon la structure moléculaire dans laquelle le noyau est impliqué. Cette variation, appelée déplacement chimique, est essentielle pour distinguer suivant leur fréquence les résonances de la même espèce nucléaire dans différentes molécules biologiques. Ces fréquences différentes sont analysées en convertissant le signal temporel recueilli par la sonde de radiofréquence (Fig. 1) en une représentation fréquentielle, appelée **spectre**, à l'aide de la transformation de Fourier.

La figure 2 montre par exemple un spectre du ^{31}P enregistré dans le cerveau humain.

L'axe des abscisses, qui correspond aux fréquences de résonance, est généralement gradué en partie par millions (ppm) relativement à une fréquence de référence arbitraire, ici le pic de la phosphocréatine (PCr). Ainsi, une résonance subissant un déplacement chimique donné se retrouve toujours au même index de cette échelle quelle que soit la valeur du champ B_0 utilisée. Sur le spectre de la figure 2, les métabolites phosphorés cérébraux les plus abondants sont visibles.

Chaque résonance possède une largeur à mi-hauteur non nulle qui limite la résolution spectrale, c'est-à-dire

la possibilité de séparer des résonances correspondant à des déplacements chimiques trop voisins : ainsi, deux familles de métabolites hétérogènes sont regroupées sous les appellations phosphomonoesters (PME) et phosphodiester (PDE). Cette largeur de raie résulte de plusieurs phénomènes : structure fine en multiplet de la résonance et surtout décroissance du signal temporel, qui reflète à la fois la relaxation transversale et l'imperfection de l'homogénéité du champ B_0 .

LES INSTRUMENTS ET SÉQUENCES

● Le spectromètre et les sondes

La SRM utilise les mêmes instruments que l'IRM en termes d'aimant, de gradients de B_0 (Fig. 3), de sondes de radiofréquence et d'électronique d'émission et d'acquisition (3).

Les seules spécificités d'un spectromètre par rapport à un imageur clinique sont le besoin d'une électronique permettant d'observer différents noyaux et le recours à des aimants haut champ (au moins 1,5 Tesla). Ce deuxième point est lié au gain en sensibilité et en résolution spectrale avec B_0 croissant.

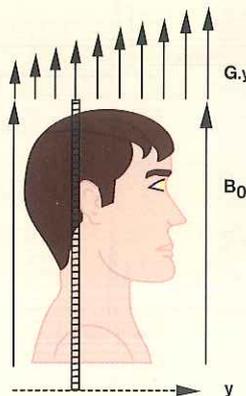
Les sondes de radiofréquence peuvent être classées en deux grandes familles. Les sondes de surface ont une géométrie plane et sont appliquées directement au contact du volume tissulaire à observer : le spectre de la figure 2 a ainsi été enregistré en positionnant une sonde circulaire sous le pôle occipital du crâne du sujet. L'intérêt de ces sondes, en particulier pour la SRM, est leur plus grande sensibilité par rapport à la deuxième famille, les sondes volumiques. Ce deuxième type de sonde offre en revanche un volume d'observation plus grand que le premier, dont la zone sensible est limitée à proximité du plan de la sonde.

● Les séquences

Même si des renseignements précieux peuvent être recueillis avec

FIGURE 3

Pour coder l'information spatiale, la SRM utilise pendant de courts instants des gradients de B_0 , c'est-à-dire des champs magnétiques statiques parallèles à B_0 et variant linéairement dans une direction de l'espace. Ce schéma représente par exemple un gradient G dans la direction y ; en chaque plan de coordonnée y la valeur totale du champ est $B_0 + G.y$. Ainsi la valeur totale du champ et donc la fréquence de résonance d'un noyau donné varient linéairement dans cette direction. Ceci permet de distinguer les plans de l'espace par des fréquences de résonance différentes.



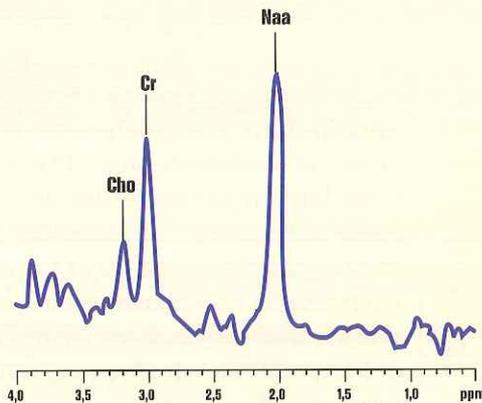


FIGURE 4

Spectre cérébral en proton enregistré avec une sonde volumique sur un voxel de $3 \times 3 \times 3 \text{ cm}^3$ positionné dans le lobe occipital du cerveau d'un volontaire sain. L'acquisition a été effectuée avec la séquence PRESS. Les principaux métabolites observés sont le N-acétyl-aspartate (Naa), la créatine-phosphocréatine (Cr) et la choline (Cho).

une séquence élémentaire de type excitation-acquisition (Fig. 1 et 2), il est souvent nécessaire de combiner plusieurs impulsions de radiofréquence (application courte du champ oscillant B_1) avec des commutations de gradients de B_0 pour obtenir un signal plus informatif.

En SRM du proton, il est par exemple indispensable de supprimer le signal intense de l'eau pour observer dans le cerveau les résonances des métabolites plusieurs milliers de fois moins concentrés (Fig. 4), tels le N-acétyl-aspartate (Naa), la créatine (Cr) et la choline (Cho). Il est par ailleurs capital de bien délimiter le volume d'où le signal est

recueilli si l'on s'intéresse à une région anatomique particulière. Cette localisation requiert l'utilisation de gradients de B_0 pour coder l'information spatiale (Fig. 3). Deux modes de localisation sont le plus souvent utilisés.

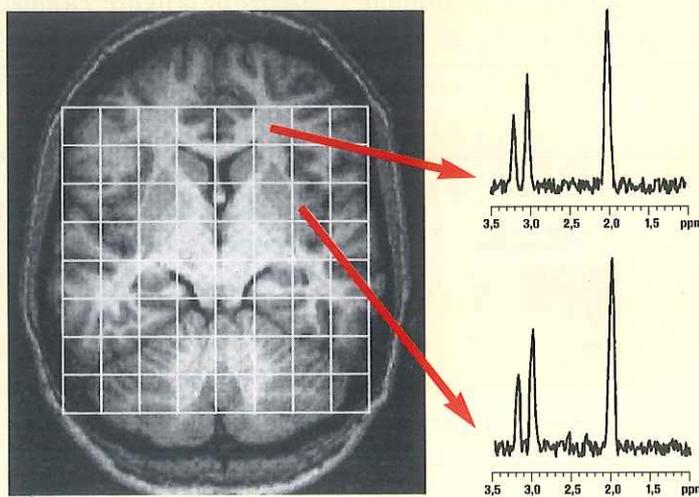
- La SRM simple voxel, dont les techniques de référence répondent aux acronymes PRESS (4) et STEAM (5), n'observe qu'un seul volume d'intérêt parallélépipédique. Le spectre de la figure 4 a par exemple été obtenu en PRESS sur un volume de $3 \times 3 \times 3 \text{ cm}^3$.
- L'imagerie spectroscopique ou imagerie de déplacement chimique est un second mode de localisation (6), conceptuellement très proche de

l'IRM. Dans sa version à deux dimensions, le signal est recueilli sur une tranche de l'espace : à l'aide du codage spatial par la phase, également utilisé en IRM, cette tranche est découpée en une matrice d'éléments de volume sur chacun desquels un spectre est obtenu (Fig. 5).

Il est également possible de présenter le résultat d'une telle expérience sous la forme d'une image de la distribution spatiale d'un métabolite particulier ; le niveau de gris de chaque pixel correspond alors à l'abondance du métabolite dans l'élément de volume considéré, comme c'est le cas pour l'eau dans une IRM cérébrale pondérée en densité de proton. Plus séduisante a priori que la SRM simple voxel, l'imagerie spectroscopique présente l'inconvénient d'un temps plus long nécessaire aux acquisitions et de difficultés accrues pour convertir le signal SRM en concentration tissulaire de métabolites. ■

FIGURE 5

La matrice d'encodage de phase d'une acquisition d'imagerie spectroscopique est superposée à la coupe IRM axiale correspondante du cerveau d'un volontaire sain. Ce mode d'acquisition fournit un spectre de chaque élément de volume de la matrice. Les flèches indiquent deux spectres proton extraits de la matrice.



BIBLIOGRAPHIE

1. Ross BD, Blüml S. New aspects of brain physiology. *NMR in Biomed* 1996 ; 9 : 279-96.
2. Slichter CP. Principles of magnetic resonance. Berlin : Springer-Verlag, 1990.
3. Chen CN, Hoult DI. Biomedical magnetic resonance technology. Bristol, New York : Adam Hilger, 1989.
4. Bottomley PA. Spatial localization in NMR spectroscopy in vivo. *Ann NY Acad Sci* 1987 ; 508 : 333-48.
5. Kimmich R, Hoepfel D. Volume selective multipulse spin echo spectroscopy. *J Magn Reson* 1987 ; 72 : 379-84.
6. Brown TR, Kincaid BM, Ugurbil K. NMR chemical shift imaging in the three dimensions. *Proc Natl Acad Sci USA* 1982 ; 79 : 3523-26.

MOTS-CLÉS

IMAGERIE
SPECTROSCOPIE RMN
PROTON
Naa

Etudes cliniques et SEP

Quelles évaluations, quelles propositions ?

Un nouveau protocole permettant d'étudier la pertinence de deux outils d'évaluation de la qualité de vie - le UKNDS, outil d'évaluation du handicap en neurologie, adapté en français, et le SEP-59, version française d'un auto-questionnaire américain adapté à la SEP - chez des patients atteints de sclérose en plaques.

Dr Didier Vernay*, Pr Gilles Edan**, Dr Laurent Gerbaud et Dr Sylvie Biolay***

Les réflexions concernant les limites des outils d'évaluation lors des essais thérapeutiques dans la SEP deviennent "un classique" dans les publications et lors des congrès. En dehors de critiques d'ordre purement méthodologique (manque de sensibilité, de reproductibilité, signification différente de certains paramètres en fonction des niveaux d'attente...), on peut s'interroger sur les insuffisances de contenu des indicateurs usuels que sont le nombre de poussées, le score EDSS et la charge lésionnelle en IRM, qui ne prennent en compte ni certains signes majeurs comme la fatigue, la douleur, les problèmes sexuels..., ni le point de vue du patient.

LES OUTILS ÉVALUÉS

En partenariat avec les laboratoires TEVA et HMR-Cassenne, nous proposons une étude prospective d'évaluation de la qualité de vie sur une cohorte de patients vierges de tout traitement de fond, en combinant une approche clinique usuelle (nombre de poussées, score EDSS, données socio-professionnelles et macro-économiques) et deux approches innovantes, à l'aide d'outils validés, le



L'ÉVALUATION DU HANDICAP DANS LA SEP : UNE AIDE UTILE AU NEUROLOGUE.

UKNDS et le SEP-59. Notre objectif est de tester, auprès de neurologues hospitaliers (CHU et CHG) et libéraux, la faisabilité, la pertinence et l'intérêt de cette démarche évaluative, tant du point de vue du neurologue que de celui du patient.

- **Le UKNDS** (United Kingdom Neurological Disability Scale), développé par Hughes à Londres, a été traduit et adapté dans sa version française par Gilles Edan à Rennes. C'est un système de cotation du handicap qui permet au neurologue d'interroger systématiquement et de façon standardisée sous forme de tests le patient dans les domaines suivants : mental, humeur, vision, expression orale et communication, déglutition, utilisation des membres supérieurs, utilisation des membres inférieurs, fonction urinaire, fonction

intestinale, fatigue, fonction sexuelle et autres difficultés. Les questions sont formulées de façon simple et sont descriptives de situations habituellement rencontrées dans la vie quotidienne. La passation du UKNDS dure dix minutes environ et permet en début de consultation d'envisager et de hiérarchiser avec le patient les principaux problèmes qu'il rencontre et ses attentes.

- **Le SEP-59** est la version francophone d'autoquestionnaires nord-américains de qualité de vie (MSQOL-54) mis au point par B. Vickrey (UCLA-Rand, Vickrey et al, 1995) et traduit, adapté puis validé en France par les équipes de neurologie et de santé publique du CHU de Clermont-Ferrand. Le SEP-59 associe une échelle générique, le SF-36, et 23 items spécifiques à la SEP regroupés en 7 axes

additifs : détresse, cognition, fonction sexuelle, satisfaction sexuelle, bien-être général, sommeil et support social. Le questionnaire est remis au patient en fin de consultation avec une enveloppe timbrée, rempli dans les jours suivants et renvoyé par voie postale.

LES OBJECTIFS DE L'ÉTUDE

Notre objectif est d'inclure 150 patients avec un EDSS inférieur à 4, recrutés dans 15 centres, et de procéder à un suivi à six mois et un an.

Ceci doit permettre de tester :

- 1• la faisabilité, l'adhésion et l'intérêt porté à cette procédure par des neurologues français ayant des pratiques différentes ;
- 2• la cohérence de la combinaison UKNDS/SEP-59 et son intérêt en complément des indicateurs classiques pour le descriptif et le suivi d'une population ciblée ;
- 3• l'hypothèse selon laquelle une approche globale aide les professionnels dans leur pratique et dans l'évaluation des résultats médicaux et non médicaux. ■

* Neurologue, CHU de Clermont-Ferrand, ** Neurologue, CHU de Rennes, *** Médecins de Santé Publique, CHU de Clermont-Ferrand.

SUITE...

Handipark

Nouvel outil d'évaluation du handicap dans la maladie de Parkinson

Handipark est une nouvelle échelle simple - et validée - permettant de mesurer l'impact de la maladie de Parkinson sur les différents aspects de la vie quotidienne des patients.

Dr Marc Ziegler*, Dr Thomas de Broucker et Dr Philippe Damier*****

Les échelles d'évaluation sont des outils déterminants pour mesurer l'évolutivité des maladies neuro-dégénératives et l'impact des traitements qui sont proposés. Dans la maladie de Parkinson, il n'existe actuellement pas d'instrument de mesure simple et spécifique du handicap.

LES ÉCHELLES EXISTANTES

L'échelle UPDRS (Unified Parkinson Disease Rating Scale), échelle multidimensionnelle et complexe utilisée surtout par des spécialistes de la maladie dans le cadre d'essais thérapeutiques, et le score de Hoehn et Yahr, relativement succinct, mesurent surtout l'intensité du syndrome parkinsonien et sont variables selon que le patient est ou non sous l'effet des

médicaments. Pour l'impact de la maladie sur la vie quotidienne, les neurologues disposent de l'échelle de Schwab et England qui mesure l'autonomie du patient, de la SIP et de la PDQ39, qui sont des échelles d'auto-évaluation assez longues à remplir et, là encore, surtout utilisées dans des essais thérapeutiques.

Une place apparaissait donc pour une échelle simple, accessible à tous, pour mesurer le retentissement de la maladie sur la vie quotidienne du patient.

L'ÉCHELLE HANDIPARK

L'échelle Handipark est une échelle en 10 points qui prend en compte cinq dimensions du handicap :

- les signes fonctionnels,
- l'activité professionnelle ou de loisirs,

- les déplacements,
- la vie domestique (habillage, toilette),
- l'alimentation.

L'analyse de la reproductibilité inter et intra-observateur a été effectuée et a permis de valider cette échelle. La description précise de l'échelle Handipark et sa validation seront prochainement publiées.

À l'aide de cette échelle, une enquête transversale vient d'être débutée chez 1 000 patients suivis par des neurologues hospitaliers ou libéraux pour obtenir une "photographie" du handicap créé par cette maladie en France. ■

La création de cette échelle et la mise en place de l'étude transversale ont été permises grâce au soutien des laboratoires SmithKline Beecham.

* Hôpital Léopold Bellan, Paris.

** Hôpital Delafontaine, St-Denis.

*** Hôpital de la Salpêtrière, Paris.

ALZHEIMER

Cognex®, disponible en ville

Après 4 ans de prescription hospitalière, la tacrine, Cognex® (Parke-Davis), est maintenant disponible en pharmacie de ville.

La prescription initiale reste réservée à l'hôpital (établissement public ou privé) par un spécialiste et/ou dans un service spécialisé en neurologie, psychiatrie ou gériatrie. Le renouvellement peut ensuite être effectué par un médecin de ville.

Le patient devra cependant être revu en consultation hospitalière spécialisée après 6 mois de traitement.

Avant chaque prescription, le taux de transaminases doit être vérifié.

Le pharmacien d'officine peut donc délivrer Cognex®

lors de la prescription hospitalière initiale et lors des renouvellements (sur présentation de l'ordonnance de renouvellement et de celle de la prescription initiale datant de moins de 6 mois), après avoir vérifié que ces ordonnances stipulent bien que les taux de transaminases autorisent la prise du produit pour la dose et la durée du traitement prescrit. ■

REMISE DE LA BOURSE D'ÉTUDES DE NEUROCHIRURGIE BAYER PHARMA

La bourse d'études de neurochirurgie, créée par les laboratoires Bayer Pharma en partenariat avec la Société Française de Neurochirurgie, a été remise le 9 avril au Dr Alexandre Carpentier, interne dans le Service de neurochirurgie du Pr Philippon, à Hôpital de la Salpêtrière (Paris).

Cette bourse, destinée à favoriser les échanges internationaux, permet, chaque année et depuis 9 ans, à de jeunes neurochirurgiens de bénéficier d'un séjour à l'étranger. Le Dr Carpentier partira durant un an dans le service du Pr Spencer à la Yale School of Medicine (USA) pour effectuer des travaux sur le thème "Cartographie cérébrale de cortex malformatifs. Evaluation de la plasticité cérébrale avant et après la chirurgie".

SUITE...

SEP

Prix Galien 1998 pour Avonex®

Le prix Galien 1998 a été remis le 11 mai au laboratoire Biogen pour son interféron bêta-1a, Avonex®, indiqué dans le traitement de la sclérose en plaques. Avonex® a obtenu de la commission de transparence le niveau 1 de l'ASMR, c'est-à-dire une "Amélioration du Service Médical Rendu" majeure. Ont également été primés Puregon® (follitrophine bêta, Organon Serono) et l'Institut de Recherche Pierre Fabre.

EPILEPSIE

Une bourse de formation LFCE-Sanofi en épiléptologie

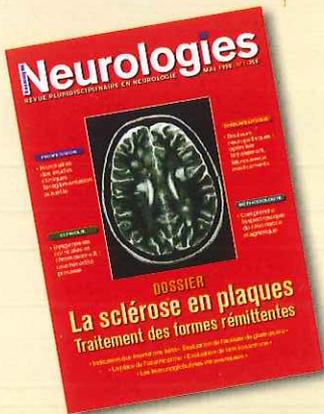
La Ligue Française Contre l'Épilepsie (LFCE) et le laboratoire Sanofi, proposent une bourse de 110 000 F destinée à aider un médecin français (préparant ou titulaire d'un DEA) ou un chercheur (préparant ou titulaire d'une thèse de Sciences) à effectuer un stage d'un an dans un laboratoire ou un service hospitalier étranger.

Le dossier de candidature doit être adressé avant fin mai à : Marie-Pierre Laporte, Division Médecine Interne, Sanofi, 9 rue du Président Allende, 94258 Gentilly Cedex
Tél. : 01 41 24 60 00

Sanofi reprend Gabitril®

Les laboratoires Novo Nordisk viennent de décider de confier à Sanofi la licence internationale (à l'exception des USA, du Mexique et du Japon) de son nouvel antiépileptique Gabitril® (tiagabine). Gabitril® est indiqué dans les épilepsies partielles pharmacorésistantes chez l'adulte et l'enfant de plus de 12 ans.

BULLETIN D'ABONNEMENT



Cette revue est la vôtre !

Votre avis et vos suggestions d'articles permettront de faire évoluer la revue

Prix au numéro : **35 F**

Abonnement (10 numéros par an) : **290 F**

Étudiant : **200 F** (joindre photocopie de la carte étudiant)

+ 80 F par avion pour les DOM-TOM et la CEE + 150 F par avion pour l'étranger autre que la CEE

2 annonces professionnelles gratuites pour tout abonné

(remplacement, matériel, cession ou recherche de cabinet, association, congrès...)

Pr Dr Mr Mme Nom : Prénom :

Adresse d'expédition :

Je désire recevoir une facture justificative (déductible frais professionnels)

Adresse de facturation (si différente) :

Tél. : ; Fax :

Suggestions d'articles/commentaires :

Retourner ce bulletin accompagné d'un chèque à l'ordre de :

EXPRESSIONS SANTÉ

15, rue Louvre - Bât. 4 - Esc. A - 75001 Paris - Tél. : 01 40 41 14 40 - Fax : 01 40 41 14 49

6-10 JUIN 1998

Nice
8th Meeting and 10th anniversary of the European Neurological Society
• Renseignements
Tél. : 00 41 61 686 77 11
Fax : 00 41 61 686 77 88

7-11 SEPT. 1998

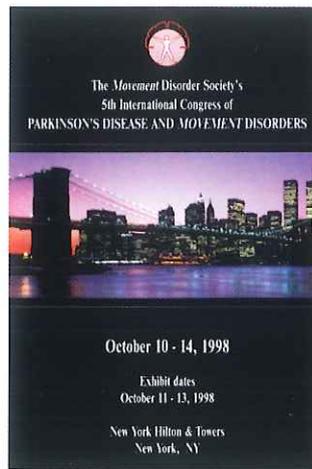
Lisbonne
4th Congress of the European Federation of Neurological Societies
• Renseignements
Eurocongressos, rua Francisco Andrade, 4 - P 1700 Portugal
Tél. : 351 1847 2577
Fax : 351 1847 37 46
E-mail : efnscongress99@mail.telepac.pt
EFNS: Neurological Hospital

Rosenhugel, Riedelgasse 5, A-1130 Vienna, Austria
Tél. : 43 1880 00 270 - fax : 43 188 92 581
E-mail : efnshd@magnet.at



10 AU 14 OCT. 1998

New York
The Movement Disorder Society's 5th International Congress of Parkinson's disease and movement disorders
• Renseignements
c/o Talley Management Group Inc.- 19 Mantua Road Mt. Royal, New Jersey, 08061 USA
Tél. : 00 1 609 423 7222
Fax : 00 1 609 423 3420
E-mail : Meetings@tmg.smarthub.com



27-28 NOV. 1998

Lille, Faculté de médecine
VIth Lille Neurological workshop
Vth Symposium of the age-related white matter changes european task force
"Dementias - Cerebrovascular diseases - White matter changes"
• Renseignements
BCA, 6 Bd du Gal Leclerc, 92115 Clichy Cedex
Tél. : 01 41 06 67 70
Fax : 01 41 06 67 79

E-mail : b-c-a@worldnet.fr
Organisation scientifique
Florence Pasquier, Didier Leys, CHRU de Lille, Clinique neurologique, 59037 Lille Cedex
Fax : 03 20 44 60 28
E-mail : pasquier@chru-lille.fr ou dleys@chru-lille.fr

30 NOV.-2 DÉC.

Fort de France, Martinique
3^e Congrès de neurologie tropicale

• Renseignements
Pr M. Dumas - Institut de neurologie tropicale, Faculté de Médecine, 2 rue du Dr Marcland, 87025 Limoges Cedex
Tél. : 05 55 43 58 20
Fax : 05 55 43 58 21
E-mail : ient@unilim.fr
Pr JC Vernant
Service de neurologie, Hôpital La Meynard, CHRU, BP632, 97200 Fort de France
Tél. : 596 55 22 61
Fax : 596 75 45 90
E-mail : jcvernan@martinique.univ-ag.fr

12 DÉC. 1998

Paris
4^e Journée annuelle du CNHGIF (Collège des Neurologues des Hôpitaux Généraux d'Ile-de-France)
"Neurologie de la personne âgée"
• Renseignements
Dr T. de Broucker
Tél. : 01 42 35 61 40
Organisation : BCA
Tél. : 01 41 06 67 70
Fax : 01 41 06 67 79

Association des Neurologues Libéraux de Langue Française

AMIENS - 13 juin
"Troubles de la marche et de l'équilibre chez le sujet âgé"
avec les Prs Le Gars (Amiens) et Rondot (Paris)
Renseignements
Dr Erjç Ovelacq
Centre Charles de Gaulle - Résidence Tolson d'Or
59200 Tourcoing
Tél. : 03 20 27 30 03
Fax : 03 2 68 01 28

METZ - 6 juin
"Malformations vasculaires et actualités en neuro-radiologie"
avec les Prs Picard et Bracard
HUS - 12 juin
"Le vieillissement et la mort cellulaire du cerveau"
avec le Pr Agid
Renseignements
Dr J. Bapst-Reiter - 7, place du Marché Neuf
67000 Strasbourg
Tél. 03 88 32 89 26
Fax : 03 88 75 17 98

ILE-DE-FRANCE
Renseignements
Robert-Thierry Ghnassia - 5, rue Gasnier Guy - 77500 Chelles
Tél. : 01 60 08 19 79
Fax : 01 64 21 55 53
■ 18 juin
Réunion du groupe de travail sur l'épilepsie
■ 25 juin
"Actualités en neuro-radiologie (IRM, ARM...)"
avec Caroline Jardin

■ 10 déc.
Cas cliniques en vidéo avec le Pr Dubois
DIJON
Renseignements
Dr O. Guard
Fax : 03 80 50 11 21
■ 9 juin et 22 sept.
"Forums Alzheimer"
■ Oct. 1998
"Appréciation clinique des traitements des fluctuations

motrices au cours de la maladie de Parkinson"

BORDEAUX
Réunion nationale annuelle
25 au 27 sept. 1998
"Les mouvements anormaux"
Renseignements
Dr J. Saintarailles
Fax : 05 57 87 14 77

Pour en finir avec "extrapyramidal"

Flou, inutile et archaïque, "extrapyramidal" continuera-t-il sa carrière au 21^e siècle ?

Dr Gilles Fénelon, Hôpital Tenon, Paris

Le vocabulaire médical s'est progressivement encombré d' "objets nosographiques flous", qui n'ont jamais reçu de définition mais se sont chargés de strates successives de sens. L'adjectif "extrapyramidal" reste l'un de ces curieux objets dont le succès perdure inexplicablement (1, 2). Il a été appliqué à un prétendu système anatomique et sert plus encore à qualifier des "maladies" ou des "syndromes".

LE "SYSTÈME EXTRAPYRAMIDAL" N'EXISTE PAS

En ce qui concerne l'anatomie, la cause est entendue depuis des lustres... ; il n'existe pas de "système extrapyramidal". On a d'abord qualifié d'extrapyramidales des voies médullaires descendantes, distinctes du faisceau pyramidal. Le terme est utilisé par Wilson, en 1912, pour désigner diverses voies dont un faisceau lenticulo-rubro-spinal qui n'existe pas (3). Par la suite, on a voulu opposer 2 systèmes anato-mofonctionnels : l'un pyramidal, servant de support à une motricité précise, "volitionnelle"; l'autre, extrapyramidal, impliqué notamment dans la motricité "involontaire". Cette dichotomie a fait long feu et aucun auteur n'a défini anatomiquement ce dernier système; on y incluait généralement



les ganglions de la base, mais aussi les voies cérébelleuses, des faisceaux nés de la substance réticulée du tronc cérébral et (ou) des portions variables du cortex moteur et même somesthésique. Hassler alla jusqu'à "définir" le système extrapyramidal comme "le groupe des ganglions de la base dont les lésions sont responsables des syndromes extrapyramidaux", ce qui, on en conviendra, ne faisait guère progresser la question.

UNE CONTORSION DE LANGAGE À L'USAGE DU CLINICIEN

Les cliniciens sont plus durablement sensibles au charme désuet de l'extrapyramidal. Il faut une fois de plus revenir à Wilson. Il désignait sous le nom de "maladie motrice extrapyramidale" l'affection qui porte son nom ainsi que la paralysie agitante, afin d'attirer l'attention sur la normalité des réflexes et donc l'absence d'atteinte des faisceaux pyramidaux. Il voulait en cela souligner qu'il n'était

pas besoin de constater des signes pyramidaux pour faire le diagnostic d'une affection organique du système nerveux. Le terme extrapyramidal était probablement pour lui un pis-aller. Curieusement, ce terme, né d'une remarque ponctuelle de Wilson, devait faire florès. Il a fini par avoir deux usages. L'un d'eux est celui d'euphémisme pour maladie de Parkinson ou, par extension, de syndrome parkinsonien. Cet emploi a été favorisé par la réticence prolongée des médecins à prononcer devant les patients le mot "Parkinson". L'évolution des mentalités ou l'apparition de traitements efficaces ont rendu inutiles ces contorsions de langage, d'ailleurs initiées par un grand Ancien, ainsi que le rapporte Souques (1921) : "Qui a donné à la paralysie agitante le nom de maladie de Parkinson ? C'est Charcot, il y a une cinquantaine d'années. Pour quelles raisons ? D'abord - je le tiens de Charcot lui-même - pour un sentiment de pitié

vis-à-vis des malades que le mot de paralysie agitante inquiétait; ensuite pour rendre hommage à Parkinson". Dans un autre emploi, le terme de syndrome extrapyramidal désigne un ensemble de troubles moteurs non consécutifs à l'atteinte des voies pyramidales. C'est le sens donné initialement par Wilson, souvent repris mais jamais précisé. Comme l'a fait remarquer Meyers, si l'on demandait une définition des maladies extrapyramidales, "la réplique serait probablement simple et sublime : les maladies du système extrapyramidal" (1). Où l'on voit que notre serpent sémantique se mord cruellement la queue. Une fois de plus, aucune définition précise n'a été publiée, le terme désignant parfois implicitement les affections comportant une atteinte des ganglions de la base (usage nosographique) ou encore ce qu'on appellerait aujourd'hui des mouvements anormaux (usage sémiologique). ■

BIBLIOGRAPHIE

1. Meyers R. The extrapyramidal system. An inquiry into the validity of the concept. *Neurology* 1963 ; 3 : 627-57.
2. Fénelon G, Percheron G. Revision of the International Classification of Disease. *Mov Disord* 1997 ; 12 : 256-57.
3. Wilson SAK. Progressive lenticular degeneration: a familial nervous disease associated with cirrhosis of the liver. *Brain* 1912 ; 34 : 295-509.