

LA SP PROGRESSIVE : DE LA RECHERCHE AU TRAITEMENT

Programme NAEP (North American Education Program) 2011

1^{re} PARTIE : APERÇU DE LA FORME PROGRESSIVE DE SCLÉROSE EN PLAQUES	4
La sclérose en plaques en bref	4
Quatre formes de SP	4
Données connues et données manquantes sur les formes progressives de SP	5
Signes d'évolution vers une forme progressive de SP	5
Symptômes moteurs et genre (sexe)	5
Poussées au stade précoce de la maladie	6
Raisons pour lesquelles les personnes atteintes de SP progressive ne semblent pas répondre aussi bien aux médicaments modificateurs de l'évolution de la SP que les personnes atteintes de SP cyclique	7
2^e PARTIE : MÉTHODES ACTUELLES DE PRISE EN CHARGE DE LA SP PROGRESSIVE	8
Évaluation de l'efficacité potentielle d'un médicament modificateur de l'évolution de la SP pour vous	8
Prise en charge de vos symptômes	9
Amélioration fonctionnelle par la réadaptation	10
Objectifs de la réadaptation	10
Techniques de réadaptation permettant de maintenir et d'améliorer les capacités fonctionnelles	11
Équipe de réadaptation	11

3^e PARTIE : RECHERCHE SUR LA SP PROGRESSIVE	13
Vue d'ensemble de la recherche actuelle	14
Détails sur la recherche en cours	16
Processus pathogénique de la SP progressive	16
Facteurs de risque (déclencheurs) de l'évolution vers la SP progressive	17
Recherche sur les biomarqueurs et les facteurs de risque	17
Vitamine D, virus d'Epstein-Barr et tabagisme	18
Stratégies visant à inverser ou à prévenir le processus lésionnel	19
Imagerie et autres méthodes de détection des lésions et des signes de réparation/protection	19
Blocage des molécules inhibitrices de la remyélinisation	20
Stimulation des cellules productrices de myéline	20
Découverte du potentiel de la thérapie cellulaire	22
Déroulement des essais cliniques	23
Évaluation des interventions pharmacologiques	26
Fingolimod	26
MIS416 – Activateur de la réponse immunitaire	27
Rituximab	27
Ocrélizumab	27
Cyclophosphamide	27
Idébénone pour stimuler la neuroprotection	28
Évaluation des interventions non pharmacologiques	28
Stimulation électrique fonctionnelle dans le traitement du pied tombant	28
Dispositif d'aide à la flexion de la hanche pour améliorer la marche	29
Détermination des facteurs prédisposants aux troubles de l'équilibre	29
Amélioration des méthodes de mesure de l'équilibre	30
Réadaptation dans le traitement des troubles de l'équilibre	30

Exercice et SP	30
Exercices visant à atténuer les troubles cognitifs	31
Méditation	31
Résumé	32

1^{re} PARTIE

APERÇU DE LA FORME PROGRESSIVE DE SCLÉROSE EN PLAQUES

La sclérose en plaques en bref

La sclérose en plaques (SP) est une maladie souvent invalidante du système nerveux central (SNC), qui comprend le cerveau, la moelle épinière et les nerfs optiques. Les symptômes de cette maladie peuvent être légers, comme un simple engourdissement, ou graves, tels la paralysie ou les troubles visuels. L'évolution, la gravité et les symptômes typiques de la SP sont imprévisibles et variables d'une personne à l'autre.

La SP entraîne l'attaque de la myéline, gaine lipidique (gras) protectrice des fibres nerveuses du SNC, par le système de défense de l'organisme. Du tissu cicatriciel (sclérose) se forme sur les zones détériorées (plaques) de la myéline, d'où le nom de la maladie : sclérose en plaques. Lorsqu'une partie de la gaine myélinique est abîmée ou détruite, les impulsions nerveuses émises ou reçues par le cerveau et la moelle épinière sont déformées ou interrompues. Les symptômes qui apparaissent alors dépendent de la région touchée. Il appert que l'aggravation de la maladie et l'incapacité à long terme sont attribuables à la détérioration des fibres nerveuses plutôt qu'à l'altération de leur gaine de myéline.

Quatre formes de SP

On s'entend généralement pour dire que la sclérose en plaques se présente sous quatre formes, selon le type d'évolution observé. Étant donné que cette maladie se manifeste de toutes sortes de façons, elle peut sembler très différente d'une personne à l'autre. Il peut donc être difficile pour le médecin – au début à tout le moins – de savoir quelle forme de SP son patient présente.

Forme cyclique (poussées-rémissions) de SP (SPC)

Les personnes présentant une forme cyclique de SP, qu'on appelle aussi SP récurrente, subissent des épisodes d'altération bien définis de leur fonction neurologique. Ces poussées – aussi appelées crises ou attaques – sont suivies de périodes de rétablissement partiel ou complet (rémissions). Environ 85 % des personnes touchées par la SP présentent d'emblée une forme cyclique de SP.

Forme progressive primaire de SP (SPPP)

Cette forme de SP se caractérise dès le départ par une lente altération de la fonction neurologique – sans poussées ni rémissions définies. Le rythme d'évolution de la maladie peut varier au fil du temps, et on peut observer des plateaux

occasionnels et des périodes d'amélioration légère de l'état du patient. Environ 10 % des personnes touchées par la SP présentent une forme progressive primaire de la maladie.

Forme progressive secondaire de SP (SPPS)

À la suite d'une période initiale marquée par une évolution cyclique de SP, l'état d'un grand nombre de personnes atteintes de SP évolue vers une forme progressive secondaire, c'est-à-dire qu'il s'aggravera de façon quasi constante, avec ou sans poussées, périodes d'amélioration légère (rémissions) ou plateaux occasionnels. Avant l'avènement des médicaments modificateurs de l'évolution de la SP (immunomodulateurs), l'état d'environ 50 % des personnes qui présentaient une forme cyclique de SP évoluait vers une forme progressive secondaire dans les dix ans suivant le diagnostic. Nous ne savons pas encore si les traitements immunomodulateurs peuvent retarder de manière importante le passage d'une forme à l'autre parce que nos données sur cette question sont relativement récentes.

Forme progressive récurrente de SP (SPPR)

Les personnes qui présentent une forme progressive récurrente de SP, laquelle est relativement rare (5 %), assistent d'emblée à une détérioration continue de leur état, accompagnée toutefois de poussées ou de périodes bien définies de dégradation neurologique. Elles peuvent se rétablir quelque peu ou ne pas se rétablir de ces poussées, mais la maladie continue de progresser sans aucune rémission.

Données connues et données manquantes sur les formes progressives de SP

Bien que quatre types d'évolution de la SP aient été définis, la notion de progression s'applique à la plupart des personnes atteintes de cette maladie. Que cette progression se manifeste d'emblée ou s'installe graduellement, les patients tenteront, en collaboration avec leur équipe soignante, de la ralentir, de prendre leurs symptômes en charge et d'être le plus autonome possible, quel que soit leur degré d'incapacité.

SIGNES D'ÉVOLUTION VERS UNE FORME PROGRESSIVE DE SP

Symptômes moteurs et genre (sexe)

Lors d'une étude menée auprès de 5 000 personnes atteintes de SP, des chercheurs ont constaté que la présence de troubles moteurs au début de la maladie (par ex. tremblements incontrôlés ou spasticité) et le genre masculin étaient associés à une évolution accélérée vers la SPPS et à l'apparition de cette forme de SP à un plus jeune âge que la moyenne. Par ailleurs, l'apparition de la maladie à un jeune âge était liée à une progression ralentie vers la SPPS, mais aussi à l'apparition de cette forme de SP à un plus jeune âge que la moyenne.

L'équipe de chercheurs était dirigée par M. Marcus Koch, M.D. (Centre médical universitaire, Groningue, Pays-Bas) et M^{me} Helen Tremlett, Ph. D. (Université de la Colombie-Britannique). Ils ont identifié 5 169 personnes qui avaient présenté d'emblée une forme cyclique de SP, à partir d'une base de données de la Colombie-Britannique. De ce nombre, 1 821 personnes (35 %) avaient vu leur état évoluer vers une forme progressive secondaire durant la période d'observation, soit entre 1980 et 2003. Étant donné que cette étude était au départ axée sur l'« évolution naturelle » de la SP, les données sur les personnes qui entreprenaient un traitement immunomodulateur étaient exclues de l'étude dès le tout début de leur traitement. Par conséquent, l'influence présumée des immunomodulateurs sur l'évolution vers la SP ne peut être mise en évidence par cette étude.

Poussées au stade précoce de la maladie

Une autre étude dirigée par M^{me} Helen Tremlett, Ph. D., subventionnée par l'organisme états-unien de la SP (National MS Society), a démontré qu'une fréquence élevée de poussées au début de la maladie favorisait l'accélération de la progression de la maladie. Cette étude de cohorte rétrospective a été effectuée à partir de 2 477 dossiers de personnes atteintes de SP, tirés de la banque de données de la Clinique de SP de la Colombie-Britannique. Les cas retenus devaient s'être manifestés d'emblée sous forme de poussées, et le diagnostic devait avoir été posé avant 1988. Au terme d'un suivi de 20,6 ans en moyenne, les chercheurs ont conclu que les personnes qui avaient eu un grand nombre de poussées au cours des cinq premières années de la maladie avaient un risque accru d'atteindre un score de 6 à l'échelle d'incapacité EDSS. Les poussées survenues durant cette période avaient un impact majeur sur la progression à court terme des incapacités. Cependant, le lien entre ces poussées et la progression de la SP au début de la maladie s'amenuisait au fil du temps, de sorte que les personnes qui avaient subi des poussées au stade précoce de la SP mais chez qui la maladie n'avait pas progressé de manière importante à ce stade (n'avaient pas besoin de canne pour se déplacer, dix ans après le diagnostic, ou ne présentaient pas la forme progressive secondaire) n'étaient que légèrement plus prédisposées que l'ensemble des personnes atteintes de SP à présenter de graves incapacités à plus long terme.

Les chercheurs ont également constaté que les poussées survenues chez les personnes de moins de 25 ans avaient un impact plus durable sur l'incapacité que les poussées survenues chez les personnes de 35 ans ou plus. Cette observation milite en faveur d'un traitement précoce qui vise à prévenir les poussées et, espérons-le, l'aggravation des incapacités.

MÉDICAMENTS MODIFICATEURS DE L'ÉVOLUTION DE LA SP

Raisons pour lesquelles les personnes atteintes de SP progressive ne semblent pas répondre aussi bien aux médicaments modificateurs de l'évolution de la SP que les personnes atteintes de SP cyclique

Bien que d'immenses progrès aient été accomplis dans le ralentissement ou la prévention de la progression des formes récurrentes de la SP, lesquelles sont relativement bien maîtrisées par les traitements actuels, ces traitements semblent moins efficaces chez les personnes qui présentent une forme progressive de SP que chez celles qui sont atteintes d'une forme cyclique de la maladie. Pourquoi en est-il ainsi et pourquoi a-t-on d'abord fait de la recherche sur la forme cyclique? L'inefficacité apparente des médicaments actuels dans le traitement de la SP progressive est due au fait que ces médicaments ciblent le processus inflammatoire, principale composante des formes récurrentes de SP. Or, les formes progressives de SP semblent surtout attribuables à l'atrophie neuronale – détérioration des neurones qui, parfois, découle du processus inflammatoire (aussi appelé neurodégénérescence), mais qui ne semble pas répondre aussi bien que les formes récurrentes aux médicaments actuels, conçus pour contrer les mécanismes inflammatoires. L'absence de médicaments homologués contre la SP progressive s'explique également par la difficulté d'effectuer des essais cliniques auprès de personnes dont la maladie entraîne des changements qui ne sont pas aussi faciles à mesurer que la fréquence des poussées, par exemple – paramètre qui s'est avéré très utile dans l'évaluation de l'efficacité des médicaments contre la forme cyclique de SP. Cela signifie donc que pour pouvoir mesurer l'impact d'un traitement sur la SP progressive, les essais cliniques devront probablement être conçus autrement, se baser sur l'évaluation de paramètres différents et durer plus longtemps que les essais qui portent sur les traitements de la SP cyclique. Les chercheurs et les cliniciens tentent présentement de relever ce défi. Vous trouverez des renseignements sur la recherche en cours dans la deuxième partie du présent document. En attendant les résultats de ces travaux, on peut recourir dès aujourd'hui aux diverses méthodes de prise en charge de la SP progressive.

2^e PARTIE

MÉTHODES ACTUELLES DE PRISE EN CHARGE DE LA SP PROGRESSIVE

Évaluation de l'efficacité potentielle d'un médicament modificateur de l'évolution de la SP pour vous

Il existe de plus en plus de données probantes soutenant le fait que l'administration d'un traitement aux tout premiers stades de la SP est le meilleur moyen de ralentir la progression de la maladie. Comme nous l'avons déjà mentionné, les médicaments modificateurs de l'évolution de la SP, efficaces contre la forme cyclique de SP, ne semblent que très peu, voire aucunement utiles contre les formes progressives de la maladie. Mais la présentation de la SP n'est pas toujours claire. Par exemple, certaines personnes présentant une forme progressive primaire de SP ont des symptômes fluctuants qui s'apparentent à ceux de la SP récurrente, et leurs premiers symptômes peuvent se superposer à ceux de la SP récurrente. Qui plus est, le passage d'une forme récurrente de SP à une forme progressive secondaire ne se fait pas soudainement, mais plutôt petit à petit au cours d'une période où les poussées et les rémissions diminuent et où la maladie progresse de façon continue. Voilà pourquoi le médecin prescrit parfois l'un des immunomodulateurs approuvés pour le traitement de la SP récurrente, en attendant d'être certain du type d'évolution que présente son patient.

Les immunomodulateurs actuellement offerts comprennent les médicaments à base d'interféron bêta (Avonex^{MD}, Betaseron^{MD}, Extavia^{MD} et Rebif^{MD}) et Copaxone^{MD}. Ils ont tous été approuvés par Santé Canada pour le traitement des formes récurrentes de SP. Ces médicaments ont pour principal effet de diminuer l'activité du système immunitaire, effet qui a été démontré par un ralentissement clinique de la progression de la maladie et une diminution du nombre de poussées aiguës et du nombre de nouvelles lésions révélées par l'IRM. Lorsque l'un d'eux ne donne pas les résultats escomptés ou que ses effets secondaires s'avèrent intolérables, le médecin peut proposer d'en essayer un autre ou encore d'opter pour le Tysabri^{MD} (natalizumab) ou le Novantrone^{MD} (mitoxantrone). Le 9 mars 2011, le premier médicament oral contre la SP cyclique a été homologué. Il s'agit du Gilenya^{MD}, connu auparavant sous le nom de fingolimod. Plusieurs autres médicaments oraux devraient être approuvés bientôt.

Prise en charge de vos symptômes

La SP progressive peut générer de nombreux symptômes. Vous trouverez une brève liste de ces symptômes dans le tableau ci-dessous. Pour obtenir davantage de détails, rendez-vous sur le site de:

http://mssociety.ca/fr/traitements/sympt_mq_fiche.htm

Méthodes de prise en charge des symptômes

Symptôme	Méthodes de prise en charge suggérées
Fatigue	<ul style="list-style-type: none">➤ Stratégies de conservation de l'énergie➤ Technologies d'aide➤ Aides à la locomotion➤ Exercice➤ Médication➤ Traitement de tout autre symptôme pouvant perturber le sommeil (urgence urinaire, douleur, spasticité)
Spasticité	<ul style="list-style-type: none">➤ Exercice – étirements et exercices d'amplitude➤ Médication➤ Traitement de tout autre symptôme pouvant accroître la spasticité (douleur, infection urinaire, constipation)
Faiblesse	<ul style="list-style-type: none">➤ Exercice➤ Aides à la locomotion
Tremblement	<ul style="list-style-type: none">➤ Équipement adapté➤ Médication
Troubles de l'équilibre	<ul style="list-style-type: none">➤ Entraînement à la marche➤ Exercice➤ Aides à la locomotion
Troubles urinaires	<ul style="list-style-type: none">➤ Médication➤ Stratégies comportementales➤ Autocathétérisme intermittent
Troubles intestinaux	<ul style="list-style-type: none">➤ Alimentation riche en fibres➤ Absorption suffisante de liquides➤ Médication➤ Programme d'entraînement intestinal régulier

Troubles sexuels	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Médication ➤ Consultation
Changements cognitifs	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Évaluation neuropsychologique ➤ Réadaptation cognitive ➤ Médication
Troubles de l'élocution et de la déglutition	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Évaluation de l'élocution/de la déglutition ➤ Médication visant la prise en charge des symptômes contributifs tels que la spasticité ➤ Techniques favorisant une déglutition sécuritaire ➤ Technologies d'aide
Troubles de la vision	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Évaluation de la diminution de l'acuité visuelle ➤ Technologies d'aide
Étourdissement et vertige	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Physiothérapie ➤ Médication
Troubles du sommeil	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Adoption de bonnes habitudes de sommeil ➤ Prise en charge des symptômes contributifs ➤ Médication
Douleur	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Médication ➤ Prise en charge des symptômes contributifs

Amélioration fonctionnelle par la réadaptation

Bien qu'aucun médicament modificateur de l'évolution de la SP n'ait encore été approuvé particulièrement pour la SP progressive, les personnes présentant une SPPS ou une SPPP et leur équipe soignante disposent de bons moyens pour prendre la maladie en charge. Nous voulons parler ici des programmes de réadaptation. La réadaptation et la prise en charge des symptômes vont de pair. Combinée à un traitement efficace des symptômes, la réadaptation vous permettra d'atteindre et de maintenir le meilleur état de santé physique et affectif et le plus haut niveau de capacité fonctionnelle possible, quelles que soient vos incapacités.

Objectifs de la réadaptation

La réadaptation englobe une grande variété de stratégies et de thérapies conçues pour contribuer au rétablissement des fonctions, favoriser l'autonomie sans égard au degré d'incapacité et aider au maintien d'une bonne qualité de vie.

Un programme de réadaptation vise à :

- maximiser la prise en charge des symptômes, comme on l'a mentionné dans la section précédente;
- accroître la mobilité et promouvoir la sécurité, l'autonomie et la productivité;
- déterminer le type d'appareils et d'accessoires fonctionnels nécessaires à la conservation de l'énergie et à l'accomplissement efficace, sécuritaire et relativement aisé des activités de la vie quotidienne;
- promouvoir la santé en général et le mieux-être;
- améliorer l'état affectif et la qualité de vie;
- prévenir les complications, telles les infections urinaires et les lésions cutanées;
- favoriser l'atteinte et le maintien d'un degré de capacité fonctionnelle et de confort optimal, quelles que soient les limitations entraînées par la SP progressive.

Techniques de réadaptation permettant de maintenir et d'améliorer les capacités fonctionnelles

La réadaptation permet de réacquérir ses aptitudes et de trouver des moyens d'accomplir les tâches devenues difficiles. Un programme de réadaptation comprend souvent des séances de physiothérapie (pour accroître la force, la mobilité et la forme physique), d'ergothérapie (pour favoriser l'accomplissement des activités de la vie quotidienne), d'orthophonie (pour améliorer l'élocution, la compréhension, la lecture, l'écriture et la déglutition) ainsi que la prise en charge de la douleur par des spécialistes du domaine. Tout programme de réadaptation doit être individualisé afin de bien répondre à vos besoins particuliers basés sur vos symptômes, vos difficultés et votre situation personnelle.

Équipe de réadaptation

Idéalement, le programme de réadaptation est coordonné par une équipe de spécialistes centrés sur vous et sur vos besoins. Nombre de ces spécialistes sont affiliés aux centres ou aux cliniques de SP. Grâce à un système d'orientation vers les services appropriés, une équipe peut également être formée de neurologues ou d'autres médecins spécialistes travaillant seuls ou en groupe. Cette équipe se composera des spécialistes suivants, sans toutefois s'y limiter.

Neurologues

D'ordinaire, ce sont les neurologues qui diagnostiquent la SP, prescrivent et gèrent le traitement immunomodulateur et prennent en charge les symptômes de la maladie. Vous devez consulter votre neurologue régulièrement – plusieurs fois par année, en général. Le suivi lui permettra de mesurer la progression de la SP, de revoir votre médication, de recommander toute stratégie de prise en charge qui pourrait vous être utile et de vous adresser à d'autres spécialistes, s'il y a lieu.

Autres médecins

D'autres médecins traiteront certains problèmes liés à la SP, prodigueront les soins médicaux généraux et procéderont aux interventions chirurgicales liées ou non à la SP. Votre interniste, omnipraticien ou généraliste continuera de vous prodiguer les soins médicaux généraux dont vous avez besoin et de vous faire passer les tests de dépistage – telles la coloscopie et la mammographie – jugés nécessaires pour déceler toute autre maladie le plus précocement possible.

Personnel infirmier et auxiliaires médicaux

Le personnel infirmier (comprenant les spécialistes des soins cliniques) et les auxiliaires médicaux sont souvent responsables de la coordination globale des soins et des questions liées au mieux-être. L'un des principaux objectifs des soins infirmiers destinés aux personnes atteintes de SP progressive consiste à enseigner de bonnes méthodes de prise en charge et de prévention des difficultés pour éviter que des problèmes mineurs ne deviennent majeurs. Certains de ces travailleurs de la santé assurent le suivi et participent à la coordination des essais cliniques.

Physiothérapeutes

Le physiothérapeute traite les troubles de la mobilité, de la marche, de l'équilibre et de la coordination ainsi que la faiblesse, la douleur et la fatigue. Son rôle consiste à prendre en charge les difficultés de déplacement et les exigences physiques liées à la vie familiale, professionnelle et sociale, qui sont entraînées par la SP progressive. Le physiothérapeute peut vous proposer un programme d'exercice adapté à vos besoins et devrait être consulté sur l'utilisation appropriée des appareils de réadaptation et des aides à la locomotion.

Ergothérapeutes

L'ergothérapeute peut vous aider à conserver la capacité d'accomplir les tâches de la vie quotidienne qui vous permettent de demeurer le plus autonome possible. Ce professionnel de la santé se concentre sur quatre grands domaines :

- force, amplitude et coordination des mouvements du haut du corps;
- aides à l'autonomie, tels le recours à la technologie et le réaménagement du milieu;
- stratégies compensatoires adaptées à des symptômes comme les pertes de sensibilité, la faiblesse et les troubles de la vision;
- conservation de l'énergie.

L'ergothérapeute peut également trouver des moyens de faciliter l'accomplissement de certaines activités comme se vêtir, faire sa toilette, se coiffer, préparer ses repas et écrire. Il peut aussi vous aider à gérer les difficultés liées à l'emploi, aux études, à la conduite d'un véhicule et aux activités de loisir.

Orthophonistes

L'orthophoniste se spécialise dans l'évaluation et le traitement des symptômes provoqués par la détérioration des nerfs reliés aux muscles du langage et de la déglutition ainsi que des problèmes de communication associés aux troubles cognitifs, notamment les troubles de l'attention et de la mémoire et la difficulté à trouver ses mots pour exprimer sa pensée, à l'oral ou à l'écrit.

Professionnels de la santé mentale

Les professionnels de la santé mentale regroupent les psychiatres, les psychologues, les neuropsychologues et les conseillers accrédités dont font partie les travailleurs sociaux. Tous peuvent vous aider à gérer les nombreux troubles affectifs qui peuvent amoindrir votre capacité d'adaptation à tous les aspects de la SP progressive.

Travailleurs sociaux

Le travailleur social peut également vous aider à composer avec les changements et les ajustements que vous impose la SP au quotidien. Il peut évaluer vos besoins sociaux et familiaux et vous adresser à des organismes de services communautaires qui pourraient vous aider dans toutes sortes de domaines : maintien du revenu, assurance, logement, hébergement en centre de soins de longue durée, aide psychologique, etc.

3^e PARTIE

RECHERCHE SUR LA SP PROGRESSIVE

Lorsqu'il est question de « recherche », la plupart des gens se représentent des scientifiques à l'œuvre dans des laboratoires, entourés d'éprouvettes, manipulant des produits chimiques, etc. La recherche couvre toutefois un champ beaucoup plus large. En effet, quelle que soit la maladie sur laquelle il porte, le travail des chercheurs comprend deux grands volets : la recherche fondamentale et la recherche clinique. La première est souvent menée avant qu'un nouveau médicament soit mis à l'épreuve chez les humains. En général, elle se déroule en laboratoire où sont étudiés les mécanismes d'action des cellules à l'extérieur de l'organisme (in vitro). Ces travaux sont suivis d'une série d'essais cliniques sur des humains. Toutes ces étapes doivent être franchies avant qu'un nouveau médicament puisse devenir d'usage courant.

Vue d'ensemble de la recherche actuelle

On ne réglera pas le problème posé par la SP en se contentant de la stopper, de réparer les lésions qu'elle entraîne et de rétablir les fonctions altérées. Il faudra surtout trouver le moyen d'éradiquer cette maladie à tout jamais. Ces objectifs sont toujours poursuivis de manière intensive, et heureusement, les stratégies de recherche actuelles en matière de SP progressive sont d'une envergure sans précédent.

L'initiative de 2010 de l'organisme états-unien de la SP visant la réparation et la protection du système nerveux (NMSS Promise: 2010 initiative on Nervous System Repair and Protection) a bénéficié de la plus importante subvention de l'histoire de cet organisme pour une étude internationale visant à trouver des moyens de stopper la progression de la SP et de rétablir les fonctions touchées.

Plus de 70 éminents chercheurs réunis dans quatre équipes à l'œuvre aux États-Unis et en Europe ont :

- avancé dans la mise au point de techniques de greffe de cellules qui pourraient permettre de réparer le système nerveux, ultimement;
- élaboré de meilleures techniques d'imagerie pour mesurer l'efficacité des tentatives de réparation et de protection du système nerveux dans le cadre d'essais cliniques;
- amené des cellules productrices de myéline « bloquées » à amorcer le processus de fabrication de la myéline grâce à des molécules de médicaments prometteurs;
- enrichi les connaissances sur la réparation et la protection du système nerveux chez les personnes atteintes de SP – connaissances qui seront utiles aux futures études – en publiant plus de 150 articles scientifiques sur le sujet.

Grâce à ces progrès ciblés, des essais cliniques sur des médicaments conçus pour protéger le système nerveux sont en cours, tout comme des études approfondies sur la greffe de cellules et d'autres stratégies visant à stimuler la réparation des lésions. Et maintenant, la SP progressive est au cœur des initiatives liées à la réponse stratégique de l'organisme états-unien de la SP pour la période allant de 2011 à 2015 (NMSS Strategic Response for 2011-2015). La recherche prévue est axée sur les causes de la progression de la maladie, les moyens d'empêcher la détérioration des cellules cérébrales (neuroprotection), les mécanismes de restauration des fonctions et la prise en charge des symptômes de la

SP progressive et de ses répercussions sur la qualité de vie. En outre, un certain nombre de nouveaux traitements pour la SP progressive font actuellement l'objet d'études ou d'essais cliniques.

L'organisme états-unien de la SP et son volet « développement commercial », Fast Forward (fastforward.org – en anglais), ont commandité une séance de réflexion à Boston, à la fin de 2010, qui s'est avérée cruciale dans la planification des prochaines étapes à franchir dans la mise en œuvre de ce programme. La rencontre à laquelle participaient des chercheurs en SP et des représentants de l'industrie et d'organismes subventionnaires de la recherche avait pour but de définir les mesures à prendre pour améliorer la compréhension des facteurs sous-jacents de la progression de la SP et d'accroître le nombre et la qualité des essais cliniques menés auprès des personnes présentant une forme progressive de SP.

Voici un exemple de questions auxquelles on souhaite répondre :

- Quels facteurs influent sur la transition entre une évolution généralement cyclique, ponctuée d'attaques du système immunitaire bien définies, et une évolution généralement progressive (aggravation continue des symptômes), connue sous le nom de forme progressive secondaire de la SP?
- Quels sont les mécanismes sous-jacents du rythme de progression de la maladie, qui est parfois lent, parfois rapide? La réponse à cette question devrait permettre de découvrir de nouvelles cibles thérapeutiques.
- Quelles sont les causes de la SP progressive primaire? Se pourrait-il qu'elles s'apparentent (quoiqu'elles soient toujours inconnues) à celles des formes plus courantes de la SP?
- Quelles sont les similitudes et les différences entre les formes progressives de la SP? Les éléments de réponse seraient précieux pour les études fondamentales et essais cliniques à venir.
- Les médicaments modificateurs de l'évolution de la SP existants peuvent-ils prévenir, retarder ou ralentir la progression à long terme de la SP?
- De quels nouveaux traitements les personnes atteintes d'une forme progressive de SP pourraient-elles bénéficier?
- Quelle est la cause de la dégénérescence des fibres nerveuses – qu'on suppose à l'origine de l'incapacité à long terme chez bon nombre de personnes atteintes de SP – et comment pourrait-on stopper ou inverser le processus?

DÉTAILS SUR LA RECHERCHE EN COURS

Processus pathogénique de la SP progressive

Mieux nous comprendrons les déclencheurs de la progression de la SP, plus il sera facile de mettre au point des moyens efficaces de les stopper. Soulignons qu'un nombre croissant de travaux de recherche mènent à une meilleure compréhension des causes de la progression de la maladie et des facteurs qui pourraient soit inhiber, soit favoriser la restauration des fonctions altérées.

Il est difficile de diagnostiquer d'emblée une forme progressive de SP parce que l'IRM traditionnelle ne permet pas de différencier les divers types de lésions causées par la SP. De plus, même si l'IRM peut mettre en évidence une altération de la myéline et une inflammation de la substance blanche (formée de fibres nerveuses recouvertes de myéline), elle ne peut déceler les lésions de la substance grise du cerveau, là où se trouvent les corps cellulaires neuronaux et non des axones myélinisés, ce qui semble lié à l'aggravation progressive de l'incapacité.

Les chercheurs devront aussi tenter de mieux comprendre l'un des types d'activité pathologique observé au cours des phases progressives de la SP, à savoir l'inflammation qualifiée de « diffuse » ou « lente », par opposition aux agressions immunitaires aiguës qui caractérisent la forme cyclique de SP. Cette inflammation « diffuse » semble être orchestrée par certaines cellules connues sous le nom de microglie. Les cellules microgliales sont les seuls immunocytes résidant dans le cerveau. Associées aux lésions de la SP, elles pourraient également jouer un rôle clé dans la réparation des tissus. Au vu de ces constatations, il faudra poursuivre la recherche pour mieux comprendre le double rôle de ces cellules.

Les travaux de M. David Baker, Ph. D., de la faculté de médecine et de médecine dentaire de l'Université de Londres (London School of Medicine and Dentistry), constituent un bon exemple des efforts déployés dans l'étude de ce genre de problème. En collaboration avec d'autres chercheurs, M. Baker a mis au point des modèles animaux présentant divers aspects de la SP progressive. Bien qu'aucun de ces modèles ne présente tous les aspects de cette forme de SP, certains d'entre eux sont utilisés présentement dans la recherche de traitements pouvant cibler les mécanismes de progression de la maladie et la vérification d'hypothèses quant aux facteurs qui pourraient influencer sur ces mécanismes. La disponibilité de bons modèles animaux permettra d'accélérer la découverte et l'expérimentation préclinique de nouveaux traitements pour la SP progressive.

Facteurs de risque (déclencheurs) d'évolution vers la SP progressive

Pour pouvoir maîtriser ou prendre en charge quelque maladie que ce soit, il faut d'abord connaître les facteurs qui contribuent à son déclenchement. La progression de la SP ne fait pas exception à la règle. Bien que nous disposions de certains indices, nous ne comprenons pas encore à fond les déclencheurs des poussées et de la progression de la maladie. La recherche se poursuit dans le but de découvrir les facteurs de risque possibles de progression pathologique et les marqueurs qui aideront à prévoir l'évolution de la maladie. Ces données faciliteraient grandement la prise de décision quant au traitement à instituer.

Recherche sur les biomarqueurs et les facteurs de risque

L'un des principaux objectifs des nouvelles études est de trouver des moyens de hâter la reconnaissance ou le diagnostic de la SP progressive, à partir de marqueurs biologiques – ou biomarqueurs –, plutôt que d'attendre l'apparition de symptômes. Une fois cet objectif atteint, nous pourrions mettre des traitements à l'essai plus tôt au cours de la maladie, dans l'espoir d'éviter la détérioration du système nerveux. Une équipe dirigée par M^{me} Tanuja Chitnis, M.D., de l'Institut de médecine de Harvard et de l'Hôpital Brigham and Women's (Harvard Institute of Medicine and Brigham and Women's Hospital), cherche à identifier les biomarqueurs et les facteurs de risque possibles du déclenchement et de la progression de la SP ainsi que de la vitesse de progression de la maladie. Les chercheurs tenteront d'atteindre leur but en commençant par évaluer un groupe de personnes atteintes de SP sur lesquelles ont été colligés une foule de données cliniques, les résultats d'une série d'exams d'IRM et d'analyses sanguines aux fins d'études immunologiques longitudinales et dont des échantillons de sérum ont été conservés.

L'équipe espère pouvoir définir les facteurs de risque cliniques qui peuvent influencer sur la vitesse de progression de la maladie, y compris les facteurs potentiellement modifiables, comme les taux d'hormones et de vitamine D. Ils souhaitent également élaborer des modèles statistiques destinés à prédire le risque de progression pathologique chez un patient donné, dans l'espoir d'identifier les personnes à risque élevé de progression rapide et de prévoir un traitement agressif pour ces dernières.

Un projet particulier de l'organisme états-unien de la SP, subventionné par la section Greater Delaware Valley, comprend deux études de faisabilité portant sur la recherche des meilleures méthodes de dépistage et de suivi des facteurs qui ont une incidence sur la progression de la SP. L'une de ces études est réalisée par un groupe de chercheurs à l'œuvre dans quatre grands centres d'enseignement universitaire sur la SP, sous la direction de M. Howard L. Weiner, M.D., de l'Hôpital Brigham and Women's et de l'Institut de médecine de Harvard. Ces travaux permettront, d'une part, d'élaborer une méthodologie à appliquer au cours des prochaines études et, d'autre part, de vérifier certaines hypothèses liant les biomarqueurs d'IRM et sanguins aux paramètres cliniques de la SP et à la vitesse de progression de la maladie. Le

groupe participera à une étude pilote prospective de deux ans regroupant 1 500 personnes atteintes de SP dont le but est de collecter, au moyen de méthodes uniformisées, des résultats des examens d'IRM et des données cliniques, hématologiques et génétiques. Cinq autres types de données épidémiologiques seront également colligés : antécédents personnels et familiaux, historique de la vaccination, antécédents de maladies infectieuses et de tabagisme, informations sur le régime alimentaire, la durée d'exposition au soleil, les hormones sexuelles et les grossesses.

La seconde étude met à contribution le consortium sur la SP de l'État de New York (New York State Multiple Sclerosis Consortium), créé en 1996 pour mettre en place une base unique de données démographiques sur des personnes atteintes de SP et des résultats de leur suivi clinique à long terme. Cette banque se veut une ressource durable pour les études longitudinales et interdisciplinaires. À ce jour, environ 9 000 personnes y sont inscrites. Une équipe dirigée par M^{me} Bianca Weinstock-Guttman, M.D., de l'Université de l'État de New York, à Buffalo, recherchera, à partir de cette base de données, les facteurs de risque cliniques, d'IRM, neuropsychologiques et gènes-environnement de progression de la maladie.

Cette équipe souhaite réunir et maintenir un groupe de 500 participants pour réaliser une étude sur le rôle et les interactions des facteurs de risque de progression de la SP.

Exemples d'études sur des facteurs de risque potentiels

Vitamine D, virus d'Epstein-Barr et tabagisme

La recherche sur les facteurs de risque ou déclencheurs de la SP – facteurs prédisposant une personne à contracter la maladie – est très importante si nous voulons trouver la cause et le remède de la SP. Une équipe sous la direction de M. Alberto Ascherio, docteur en santé publique et professeur de médecine à l'École de médecine de Harvard, a découvert qu'un apport en vitamine D élevé et une concentration sanguine élevée en vitamine D sont associés à une diminution importante du risque de SP. Par ailleurs, les chercheurs ont remarqué que le tabagisme et des taux élevés d'anticorps anti-virus d'Epstein-Barr (VEB, herpèsvirus à l'origine de la mononucléose infectieuse) sont associés à un risque accru de SP. D'autres études ont également pointé du doigt le tabagisme en tant que facteur contributif à la progression de la SP. Une étude en cours, menée auprès de 1 600 personnes par cette équipe, vise à mesurer la vitesse de progression de la maladie à compter du premier épisode neurologique (premier événement démyélinisant, facteur de risque élevé de SP, appelé syndrome clinique isolé ou SCI) jusqu'à l'apparition de la SP, mise en évidence par des examens cliniques et d'IRM. L'équipe de chercheurs s'intéresse à l'incidence de certains de ces facteurs de risque sur la progression précoce de la SP.

Stratégies visant à inverser ou à prévenir le processus lésionnel

L'une des voies de recherche actuelles les plus exaltantes concerne l'élaboration de méthodes de réparation des cellules détériorées par la SP. On étudie présentement la possibilité de les remplacer en recourant à des techniques de régénération et de greffe de cellules. Ces études pourraient aboutir à des moyens de stopper la progression de la maladie et, ainsi, d'améliorer la qualité de vie des personnes touchées par la SP. On espère pouvoir un jour restaurer les fonctions altérées chez les personnes qui présentent déjà une détérioration neurologique importante.

Une autre stratégie, la **neuroprotection**, implique la recherche de moyens d'empêcher la détérioration des tissus vulnérables. Les chercheurs tentent d'identifier les signaux moléculaires qui activent les jeunes oligodendrocytes (cellules productrices de myéline), de sorte qu'on puisse reproduire ces signaux de manière contrôlée pour augmenter le niveau de réparation. Dans ce domaine, une importante famille de protéines, dénommée « facteurs de croissance » en raison de leur rôle dans le « déclenchement » des divers stades de formation de la myéline et de croissance nerveuse, font l'objet de recherches exhaustives.

Par ailleurs, on tente d'identifier et de bloquer des mécanismes naturels qui pourraient entraver la réparation du système nerveux. Les scientifiques s'intéressent aux sources potentielles de cellules de remplacement pour les cellules détériorées par la SP. Cette approche nous entraîne dans la recherche sur les cellules souches. L'utilité de telles cellules de remplacement dépendra de nombreux facteurs, entre autres de notre capacité à trouver ou à créer les signaux qui induiront leur transformation et leur développement en nouvelles cellules saines. De nombreuses embûches sont toutefois envisagées dans ce domaine. Tous les progrès accomplis récemment dans de multiples champs de recherche nous offrent ces possibilités. Soulignons que les personnes présentant une SPPP seront admissibles aux prochains essais sur la réparation et la protection du SNC.

Imagerie et autres méthodes de détection des lésions et des signes de réparation/protection

Pouvoir détecter les lésions et les signes de protection et de réparation du système nerveux – sans devoir attendre des années peut-être avant de constater une progression de la maladie chez un patient donné – accroîtrait grandement notre capacité de mener des essais cliniques chez les personnes atteintes d'une forme progressive de SP. Or, des avancées constantes sont effectuées dans la recherche de méthodes de détection non effractives des lésions et des signes de protection et de réparation du SNC.

Les chercheurs devront maintenant tenter de trouver les meilleures méthodes à utiliser dans différents contextes et de confirmer la pertinence de leur utilisation en tant que marqueurs d'efficacité dans les essais cliniques menés auprès de

personnes présentant une forme progressive de SP. Cela dit, les travaux se poursuivent sur les techniques d'IRM traditionnelles et non traditionnelles qui offrent la possibilité d'observer les lésions du système nerveux causées par la SP. Ces techniques, telles l'IRM du tenseur de diffusion, la quantification du transfert d'aimantation et la mesure de l'atrophie (diminution de volume) cérébrale, pourraient favoriser la détection des signes de réparation ou de protection du SNC lors de prochains essais cliniques sur des traitements potentiels. Une autre technique à l'étude, la tomographie en cohérence optique, sert à évaluer l'épaisseur et l'intégrité de la couche interne des fibres nerveuses du fond de l'œil. Elle semble un bon baromètre de la santé des nerfs, prêt à être utilisé dans les essais cliniques sur des agents conçus pour protéger le système nerveux.

Blocage des molécules inhibitrices de la remyélinisation

Une équipe dirigée par la Dre L. Lau, de l'Institut Hotchkiss de recherche sur le cerveau, de l'Université de Calgary, a découvert l'existence d'un groupe de molécules présentes dans les tissus du cerveau qui pourraient compter parmi les nombreuses molécules capables d'empêcher les oligodendrocytes – cellules productrices de myéline – de réparer les tissus lésés par la SP. Les molécules mises au jour, appelées CSPG (protéoglycanes de type sulfate de chondroïtine), contribuent à la cicatrisation. De surcroît, lors d'études en laboratoire, elles ont réduit le nombre de progéniteurs d'oligodendrocytes, cellules qui se différencient en cellules myélinisantes. Après avoir neutralisé les CSPG de manière sélective chez des souris de laboratoire dont la myéline était lésée, les chercheurs sont parvenus à renforcer les mécanismes de remyélinisation. D'autres études réalisées par cette équipe et d'autres chercheurs qui s'intéressent à la question devraient permettre de voir si cette approche pourrait contribuer à la régénération de la myéline chez les personnes atteintes de SP.

Stimulation des cellules productrices de myéline

Une autre approche visant à comprendre les mécanismes sous-jacents de la progression de la SP consiste à étudier les cellules productrices de myéline afin de déterminer les effets de la progression pathologique sur elles. Ces travaux pourraient mener à la découverte de moyens de prévenir ces effets ou de les annuler ou les deux. On sait déjà que les lésions de la myéline sont réparées au stade précoce de la SP, mais pas durant la phase progressive (chronique). Ce phénomène est observé malgré la présence de cellules productrices de myéline immatures – précurseurs d'oligodendrocytes – dans les lésions chroniques, ce qui porte à croire que des facteurs particuliers freinent la capacité des précurseurs d'oligodendrocytes de stimuler la réparation durant la phase progressive de la maladie. De nombreuses équipes, dont celle qui est menée par M. Joel M. Levine, Ph. D., à l'Université de l'État de New York à Stony Brook, tentent, d'une part, de caractériser les cellules présentes dans les tissus cérébraux capables de réparer la myéline et, d'autre part, de mettre au point des techniques et des molécules qui amèneront ces cellules à réparer les lésions et à ramener les fonctions altérées au niveau où elles étaient avant la phase progressive. Tous ces collaborateurs mettent leur

vaste expertise en commun pour parvenir à mieux comprendre les interactions complexes qui entravent les mécanismes de réparation spontanée des lésions chez les personnes atteintes de SP. Les connaissances ainsi acquises s'avèrent indispensables à l'élaboration de techniques de greffe de cellules qui favoriseront la réparation des tissus détériorés par la SP.

Un groupe de chercheurs international, cofondé par l'organisme états-unien de la SP, dans le cadre de son initiative de 2010 visant la réparation et la protection du système nerveux (NMSS Promise: 2010 initiative on Nervous System Repair and Protection) a identifié une molécule murine, appelée *récepteur aux rétinoïdes RXR gamma*, qui semble stimuler la capacité naturelle du cerveau à réparer la myéline. Cette découverte a été effectuée grâce à un système de dépistage massif de haute technologie conçu pour trouver de nouveaux moyens de réparer les lésions cérébrales chez les personnes atteintes de SP. L'étude a permis de repérer une cible candidate possible pour favoriser la réparation des tissus. Il faudra toutefois poursuivre la recherche dans ce domaine pour savoir si cette découverte pourrait être appliquée au traitement des êtres humains. N'empêche qu'elle s'avère une ressource valable pour les chercheurs en neurosciences et en médecine régénératrice qui essaient de mieux comprendre les réseaux de signalisation et les facteurs nécessaires à la réparation des tissus cérébraux. En 2009, Fast Forward s'est associé à EMD Serono, inc. pour financer des études préliminaires novatrices ayant pour but de mettre au point des traitements destinés à prévenir, à traiter ou à inverser les effets de la SP sur le système nerveux. L'une de ces études est dirigée par le Dr Larry Sherman, médecin rattaché au programme de biologie moléculaire et cellulaire de la faculté de médecine de l'Université des sciences et de la santé de l'Oregon (Oregon Health & Science University School of Medicine). Les chercheurs évaluent la possibilité qu'un groupe de molécules, appelé inhibiteurs de l'hyaluronidase, soit capable de stimuler la remyélinisation des plaques démyélinisées par la SP.

L'équipe a remarqué qu'un type de molécule de sucres complexes, dénommé hyaluronane, s'accumule dans les lésions de la myéline du cerveau chez les personnes atteintes de SP. Or, dans des études sur des modèles animaux de SP, l'hyaluronane a contré la réparation de la myéline en inhibant la maturation des précurseurs des oligodendrocytes et, par le fait même, leur transformation en cellules capables de fabriquer de la myéline. Les chercheurs supposent que des sous-produits de l'hyaluronane interdisent la réparation de cette substance. Par conséquent, ils essaient de voir si la désactivation des enzymes productrices de ces sous-produits, les hyaluronidases, permettra de prévenir le blocage des mécanismes de réparation de la myéline. Si ces travaux donnent les résultats escomptés, ils pourraient aboutir à l'élaboration d'un nouveau moyen de stimuler la réparation des lésions et de restaurer les fonctions altérées chez les personnes atteintes de SP.

Découverte du potentiel de la thérapie cellulaire

Les stratégies de remplacement des cellules pour traiter la SP comprennent des techniques aussi prometteuses que la greffe de cellules capables de fabriquer de la myéline ou de se différencier en cellules nerveuses saines. Cela dit, la transplantation de cellules jeunes chez les êtres humains comporte de grands risques, et l'élaboration de thérapies cellulaires efficaces et sans danger exige une grande minutie et une recherche exhaustive.

En 2010, les recommandations consensuelles internationales sur les perspectives de recherche sur la greffe de cellules souches chez les personnes atteintes de SP ont été publiées. Elles ouvrent la voie à davantage de projets de recherche internationaux concertés et pourraient favoriser l'accès à des études cliniques sur la greffe de cellules souches dans un avenir plus proche que prévu. Élaborées par un comité international d'experts avec le concours des sociétés de la SP de différents pays, ces lignes directrices sont porteuses d'espoir pour les futurs travaux de recherche sur la greffe de cellules souches chez les personnes atteintes de SP et abolissent les mythes entourant les cliniques établies à l'étranger qui prétendent pouvoir guérir la SP au moyen de ce type de greffe.

Certaines études menées présentement sur des animaux visent plusieurs objectifs : évaluer l'innocuité de l'utilisation de cellules jeunes pour réparer les lésions de SP, déterminer la source optimale de cellules à greffer, trouver des moyens d'obtenir un nombre suffisant de telles cellules et définir la meilleure méthode de délivrance de ces cellules.

M. Thomas E. Lane, Ph. D., ses collaborateurs de l'Université de la Californie, à Irvine, et de nombreux autres chercheurs dans le monde, se sont engagés dans une exploration multifacette de stratégies de remplacement cellulaire pour traiter la SP. L'équipe du Dr Lane se penche sur une double problématique, à savoir implanter chirurgicalement des cellules immatures tout en modulant la réponse immunitaire pour l'empêcher de détruire la myéline, dans le but de stimuler la réparation de la myéline et de contrecarrer toute détérioration de cette substance.

Parmi les tentatives pour stopper la SP, des études ont porté sur la greffe autologue, intervention qui consiste à transplanter par perfusion des cellules de la moelle osseuse ou cellules souches, appelées cellules mésenchymales, prélevées sur le patient lui-même. La procédure s'est révélée sans risque dans le traitement de certaines maladies du sang et, jusqu'à un certain point, chez les personnes atteintes de SP. Des essais cliniques ayant pour objectif de mesurer la capacité des cellules mésenchymales de modifier l'activité de la SP sont en cours dans plusieurs pays.

Par exemple, un groupe de collaborateurs internationaux lancera une étude de phase I/II auprès de personnes dont la forme de SP (cyclique, progressive secondaire ou progressive primaire) comporte une dimension inflammatoire. Le terme « dimension inflammatoire » dans le cadre de cette étude signifie que des signes d'inflammation active sont mis en évidence par l'IRM cérébrale, même en l'absence de poussées cliniques. Cette étude multicentrique de un an comptera

150 participants et sera basée sur le schéma d'expériences croisées, c'est-à-dire que tous les participants recevront le traitement à un moment ou à un autre de l'étude. L'activité pathologique révélée par l'IRM constituera le premier critère d'évaluation. L'équipe espère que les cellules mésenchymales amélioreront l'environnement du système nerveux afin d'en stimuler la réparation.

ESSAIS CLINIQUES

Les essais cliniques constituent une étape essentielle à l'approbation par Santé Canada de tout nouveau médicament ou traitement prometteur. Les Instituts de recherche en santé du Canada (IRSC), Instituts nationaux de la santé (National Institutes of Health (NIH), aux États-Unis), l'organisme états-unien de la SP, la Société canadienne de la SP ou les entreprises pharmaceutiques et biotechnologiques subventionnent des essais cliniques dans le domaine de la SP.

Questionnement quant à la participation à un essai clinique

« My Life, My MS, My Decisions » est une série de cours en ligne (en anglais seulement) destinés à éclairer vos décisions. C'est vous qui avez la SP, et votre plan de soins vous concerne, mais vous avez peut-être parfois l'impression que ce sont les autres qui prennent les décisions à votre place. Ces cours vous permettront de rester maître de la situation. Si vous envisagez de participer à un essai clinique, l'un de ces cours vous aidera à savoir si cela vous convient. Pour en apprendre davantage, rendez-vous au nationalMSSociety.org/living-with-multiplesclerosis/getting-the-care-you-need/my-life-my-ms-my-ecisions/index.aspx (site anglais).

Déroulement des essais cliniques

Les essais cliniques comportent généralement plusieurs étapes ou phases qui, la plupart du temps, sont mis en place à la suite d'importantes études de laboratoire. Avant de passer aux essais sur les êtres humains, le fabricant du médicament à l'étude s'assurera que son produit a de bonnes chances d'être sans danger et efficace contre la maladie ciblée.

Phase I. Cette phase comprend un nombre restreint de participants (de 20 à 80) et dure environ un an. Elle vise à déterminer la dose qui peut être administrée sans danger, le mode d'administration, la posologie et les effets secondaires nuisibles du nouveau médicament.

Phase II. Cette phase comprend le plus souvent de 100 à 300 personnes et peut durer plusieurs années. Les participants sont généralement répartis dans deux groupes, soit celui qui reçoit le traitement actif et celui qui reçoit un traitement existant ou un placebo.

Phase III. Cette phase est la dernière avant l'approbation d'un médicament pour utilisation générale par Santé Canada. Elle peut réunir de 1 000 à 3 000 participants et se dérouler sur une période pouvant aller jusqu'à cinq ans. Pour être approuvé, un médicament doit être à tout le moins aussi efficace que tout médicament déjà utilisé ou s'être montré plus efficace qu'un placebo ou les deux.

Phase IV. Cette phase en est une d'évaluation de l'innocuité et de l'efficacité à long terme d'un médicament homologué. Elle peut aussi prévoir l'exploration d'autres utilisations du médicament en question. Des centaines, voire des milliers de personnes peuvent participer à ce genre d'étude, dite de pharmacovigilance, durant laquelle tout problème doit être signalé à Santé Canada.

Un grand nombre d'années peuvent s'écouler entre les études de laboratoire et l'approbation d'un médicament. Il va sans dire que le temps et le travail consacrés à ce processus coûtent très cher. La plupart des médicaments proposés ne sont jamais homologués en raison de leur inefficacité ou de leur toxicité. Jusqu'ici, les études menées dans le but de ralentir la progression de l'incapacité ont obtenu des résultats variables. En effet, alors que certaines fournissaient des données probantes sur l'efficacité d'un traitement, ce n'était pas le cas pour d'autres. En particulier, les études d'évaluation de la capacité des médicaments modificateurs de l'évolution de la SP approuvés de retarder de manière importante la progression de l'incapacité ont donné des résultats mitigés, ce qui fait ressortir la nécessité de mettre sur pied d'autres essais cliniques prolongés et bien conçus.

Élaboration des essais cliniques

Les meilleurs essais cliniques sont prospectifs, à répartition aléatoire, croisés et à double insu. Ces termes, définis brièvement ci-dessous, et de nombreux autres reviennent souvent lorsqu'on parle d'essais cliniques.

Prospective. Étude pour laquelle les participants sont sélectionnés d'avance et suivis dans le temps.

Aléatoire. Étude dont les participants sont répartis au hasard, généralement à l'aide d'un logiciel informatique, dans deux groupes : le groupe qui reçoit le traitement à l'étude ou le groupe qui reçoit le traitement existant d'usage courant ou un placebo.

Croisée. Étude au cours de laquelle tous les participants reçoivent le traitement actif et un placebo, un à la fois, à des périodes différentes.

À double insu. Étude dans laquelle ni les chercheurs ni les participants ne savent à quel groupe (traité ou témoin) appartiennent ces derniers.

Ouverte. Étude dans laquelle le chercheur traitant et le participant savent que ce dernier prend le médicament actif et non un placebo.

Critères d'admissibilité. Tous les essais cliniques prévoient des critères d'admissibilité, c'est-à-dire des facteurs qui déterminent l'admissibilité d'une personne à une étude donnée. Ces critères décrivent les caractéristiques que les participants doivent partager, par exemple l'âge, le genre (sexe), les antécédents de traitement et les maladies concomitantes. Ils prévoient aussi fréquemment que les participants présentent une forme particulière de SP et soient au même stade de la maladie. La rigidité des critères d'admissibilité permet aux chercheurs d'obtenir des résultats exacts et significatifs.

Les personnes présentant une forme progressive de SP ont souvent ressenti de la frustration devant le peu d'essais cliniques conçus pour ralentir ou stopper l'évolution de cette forme de SP, en comparaison du nombre d'essais qui ont abouti à des avancées majeures dans la prise en charge de la SP cyclique. Plusieurs raisons peuvent expliquer ce fait :

- Lorsqu'on ne comprend pas les mécanismes à l'origine d'une maladie, il est difficile de mettre au point un médicament qui ciblera directement ces mécanismes. On comprend moins bien les mécanismes sous-jacents de la SP progressive que ceux de la SP cyclique.
- Les formes progressives (secondaire et récurrente) de SP peuvent s'avérer plus difficiles à diagnostiquer ou à différencier que d'autres types d'évolution pathologique, du moins au début. Par ailleurs, la SP progressive secondaire ne se présente pas de manière soudaine et définitive, de sorte qu'elle peut n'être que partiellement installée durant de longues périodes.
- Lorsqu'une maladie progresse lentement, il faut plus de temps pour évaluer l'effet d'un nouveau médicament que lorsqu'on a affaire à une maladie d'évolution rapide. Or, la plupart des essais cliniques sont conçus pour durer tout au plus 36 mois.
- Il n'existe aucun paramètre d'évaluation facilement mesurable de l'efficacité d'un médicament chez les personnes présentant une forme progressive de SP, comme ceux qui servent le plus souvent aux études sur les formes récurrentes, notamment le nombre de poussées et de nouvelles lésions révélées par l'IRM au cours des deux ou

trois années des travaux. L'élaboration de tels paramètres s'avère une priorité pour la recherche sur la SP progressive.

- L'outil de mesure traditionnel de la progression de l'incapacité (l'échelle EDSS) n'est pas très sensible aux changements subtils et est principalement centré sur les capacités physiques, ce qui pose un problème important dans le suivi de la SP progressive.
- Il est particulièrement difficile de réunir le nombre de personnes nécessaire pour obtenir des résultats d'analyse significatifs dans le cas d'études cliniques sur la SPPS et la SPPR.
- Les médicaments modificateurs de l'évolution de la SP homologués agissent sur l'inflammation, l'une des principales caractéristiques de la SP cyclique. Or, ils ne semblent pas aussi efficaces contre la SP progressive.

Les essais auxquels des personnes présentant une forme progressive de SP ont participé étaient plutôt axés sur des traitements symptomatiques. Heureusement, l'amélioration de la prise en charge des symptômes revêt beaucoup d'importance pour ces personnes, car elle se traduit par un meilleur état de santé général et une meilleure qualité de vie.

Les médicaments étudiés pour leur potentiel d'efficacité dans le traitement de la SP progressive se divisent en deux catégories. La première comprend des agents qui se sont montrés efficaces contre la SP cyclique; ils agissent la plupart du temps sur la réponse immunitaire. La seconde comprend des traitements conçus pour stopper la progression rapide des formes progressives secondaire ou primaire de SP lorsque leur évolution s'avère particulièrement grave et fulgurante.

ÉVALUATION DES INTERVENTIONS PHARMACOLOGIQUES

Fingolimod (Gilenya^{MD})

Le Gilenya^{MD} (fingolimod) appartient à une nouvelle famille de médicaments, appelés modulateurs du récepteur de la sphingosine-1-phosphate (S1PR), qui agissent, croit-on, en retenant les globules blancs dans les nœuds lymphatiques. Ils empêcheraient ainsi les globules blancs de traverser la barrière hémato-encéphalique (qui sépare le sang du cerveau), ce qui freinerait le processus inflammatoire à l'origine de la détérioration des cellules nerveuses. Le Gilenya, administré par voie orale, a été approuvé par Santé Canada en 2011 pour diminuer la fréquence des poussées cliniques et retarder l'accumulation des incapacités physiques chez les adultes aux prises avec une forme cyclique de SP. Ce médicament fait présentement l'objet d'une étude internationale menée auprès de 654 personnes atteintes de SP progressive primaire.

Les chercheurs évalueront l'innocuité et l'efficacité du fingolimod comparativement à un placebo (substance inactive). Subventionnée par la société pharmaceutique Novartis, cette étude est aussi connue sous le nom INFORMS.

MIS416 — Activateur de la réponse immunitaire

Le MIS416 est un « vaccin thérapeutique », puissant activateur des mécanismes du système nerveux central innés. Il a d'abord été expérimenté dans les cas de cancer et d'infections acquises, dans le but d'augmenter la capacité inhérente du système immunitaire à combattre la maladie. Une étude de phase I/II menée auprès de 24 participants atteints d'une forme progressive primaire ou secondaire de SP permettra de déterminer l'innocuité, la tolérabilité, la toxicité limitant la posologie, la dose maximale tolérée et la dose thérapeutique recommandée du MIS416 en administration intraveineuse hebdomadaire durant quatre semaines.

Rituximab (Rituxan^{MD})

Le rituximab est un anticorps monoclonal qui inhibe la capacité des cellules B de produire des anticorps. À l'instar de certains autres médicaments aux premiers stades des essais sur la SP progressive, il a d'abord été utilisé dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde et de divers types de cancer. Une nouvelle étude de phase I/II, à double insu, a été mise sur pied pour comparer le rituximab à un placebo (RIVITaLISe). Commanditée par l'Institut américain des maladies neurologiques et des accidents vasculaires cérébraux (National Institute of Neurologic Diseases and Stroke), elle compte 80 participants atteints d'une forme progressive secondaire de SP. Les chercheurs tenteront de voir si ce médicament peut cibler certains globules blancs soupçonnés d'intervenir dans la progression de la SPPS. Afin de s'assurer que le médicament parviendra au cerveau et à la moelle épinière, il sera administré par perfusion intraveineuse ou par injection intrathécale (dans le liquide céphalorachidien).

Ocrélizumab

Tout comme le rituximab, l'ocrélizumab est un anticorps monoclonal qui cible les cellules B du système immunitaire. Il est administré de manière peu fréquente par perfusion intraveineuse. Un essai clinique international de phase II sur ce produit a été prévu. Baptisé ORATORIO, il sera commandité par Roche et Biogen Idec et regroupera 630 personnes présentant une forme progressive primaire de SP.

Cyclophosphamide

Le traitement de la SP progressive par des doses élevées de cyclophosphamide n'est pas nouveau. On y recourait déjà au début des années 1990, soit avant l'avènement des premiers médicaments modificateurs de l'évolution de la SP (MMÉSP). Ce médicament, utilisé contre le cancer, comporte une certaine toxicité. Ses effets secondaires sont les mêmes que ceux des médicaments de la même famille. D'usage limité dans le traitement de la SP, on y recourt surtout

dans les cas de SP progressive n'ayant pas bien répondu à plusieurs MMÉSP approuvés. Malgré le fait que les résultats des essais se soient avérés variables, on continue d'utiliser le cyclophosphamide parce qu'il peut ralentir la progression de la maladie en cas d'échec des autres traitements. Un essai clinique de phase II, mené auprès de 360 participants, est en cours au Centre hospitalier universitaire de Bordeaux, en France. Son but est de comparer l'efficacité du cyclophosphamide à celle de la méthylprednisolone dans les cas de SP progressive secondaire. L'étude a été lancée en décembre 2005 et devait se terminer en juillet 2011.

Idébénone pour stimuler la neuroprotection

L'idébénone (Catena^{MD}, Sovrima^{MD}) est un médicament expérimental d'abord conçu pour traiter la maladie d'Alzheimer et d'autres maladies cognitives. Il s'agit d'un analogue synthétique de la coenzyme Q10. Il fait l'objet d'études en lien avec la SP étant donné qu'on a émis l'hypothèse selon laquelle le stress oxydant jouerait un rôle dans la mort des oligodendrocytes, phénomène lié à la progression de la SP. Or, selon les hypothèses, la coenzyme Q10 pourrait avoir des effets neuroprotecteurs. Une étude clinique comparative à répartition aléatoire et à double insu, de phase I/II, sur l'idébénone est commanditée par l'institut américain des maladies neurologiques et des accidents vasculaires cérébraux (National Institute of Neurologic Diseases and Stroke). Pour cette étude, on a recruté 80 participants atteints d'une forme progressive primaire de SP dont le degré d'incapacité variait entre nul et modéré. Cet essai permettra d'évaluer l'innocuité de l'idébénone, son efficacité et son mécanisme d'action. Lancé en juillet 2009, il est censé prendre fin en mai 2015.

ÉVALUATION DES INTERVENTIONS NON PHARMACOLOGIQUES

Stimulation électrique fonctionnelle dans le traitement du pied tombant

Le pied tombant est attribuable à la faiblesse ou à la paralysie des muscles releveurs du pied. La personne touchée traîne le pied et les orteils ou lève le pied très haut pour faire un pas. Ce symptôme est habituellement traité par des exercices ou le port d'une orthèse cheville-pied ou les deux.

La stimulation électrique fonctionnelle (SÉF) utilise de faibles intensités de courant électrique pour stimuler les nerfs et, par le fait même, innover les extrémités affaiblis par la SP. Il ne s'agit pas d'un remède, mais plutôt d'un moyen de rétablir ou d'améliorer temporairement la fonction nerveuse dans certains muscles ou groupes de muscles.

Une étude récente basée à Salisbury, au Royaume-Uni, est menée par M^{me} Julie Esnouf, DipCOT, et M. Paul Taylor, Ph. D., auprès de 53 personnes atteintes de SP progressive secondaire et du pied tombant. De l'avis des participants, l'appareil de SÉF, le Odstock Dropped Foot Stimulator, a permis d'améliorer grandement l'accomplissement de leurs activités quotidiennes. Leur niveau de satisfaction était également élevé.

Les participants furent répartis de façon aléatoire dans deux groupes. Le premier se servait de l'appareil de SÉF, et le second (groupe témoin) se prêtait à des séances de physiothérapie. Cette étude d'une durée de 18 semaines a montré que l'accomplissement des activités quotidiennes et le niveau de satisfaction ont été augmentés de manière significative dans le groupe SÉF, comparativement au groupe témoin. Les membres du groupe « traité » ont également déclaré qu'ils avaient fait beaucoup moins de chutes, avaient trébuché beaucoup moins souvent et pouvaient marcher sur une plus longue distance qu'avant.

Dispositif d'aide à la flexion de la hanche pour améliorer la marche

Chez les personnes atteintes de SP, peuvent être affaiblis non seulement les muscles du bas de la jambe qui permettent de lever le pied, mais également les muscles fléchisseurs de la hanche qui permettent de lever la jambe et de la porter vers l'avant. Un affaiblissement de ces muscles peut nous faire trébucher ou chuter, étant donné que le pied a alors tendance à traîner sur le sol. Un groupe de chercheurs de la Clinique du centre Mellen, à Cleveland, sous la direction de M. François Bethoux, M.D., a terminé une étude pilote sur un dispositif d'aide à la flexion de la hanche, léger et peu coûteux. Ce dispositif est muni de sangles et de bandes élastiques qui prennent la relève des fléchisseurs de la hanche affaiblis. Il améliore la marche et la force musculaire de la jambe tout en étant sécuritaire. Dans le cadre d'une autre étude, les chercheurs évaluent l'efficacité de ce dispositif chez 88 personnes atteintes de SP. La moitié des participants le portera durant huit semaines, l'autre moitié (groupe témoin) ne le portera pas. Une série de tests permettront ensuite de mesurer la force musculaire, le niveau de spasticité et la performance à la marche des membres des deux groupes. L'analyse des données recueillies permettra de voir si l'utilisation du dispositif en question améliore la performance à la marche. L'équipe évaluera aussi le niveau d'utilisation et de satisfaction des participants en vue d'identifier les effets secondaires potentiels du dispositif d'aide à la flexion de la hanche. Elle définira également les meilleures méthodes d'évaluation de ce dernier, au profit d'un futur essai clinique de pleine envergure. De plus, les résultats serviront à concevoir de nouveaux dispositifs d'aide à la locomotion.

Détermination des facteurs prédisposants aux troubles de l'équilibre

Une équipe de l'Université du Massachusetts, à Amherst, dirigée par M. Richard Van Emmerik, Ph. D., tente de déterminer les facteurs prédisposants aux troubles de l'équilibre observés chez de nombreuses personnes atteintes de SP, en position debout ou lors de la marche. Cette étude sur les troubles de la locomotion et de l'équilibre compte au total 60 participants : 20 personnes atteintes de SP qui n'ont aucune difficulté à marcher, 20 personnes atteintes de SP qui ont de la difficulté à marcher mais qui n'utilisent pas d'aides à la locomotion et 20 personnes non atteintes de SP. Grâce à des systèmes perfectionnés de suivi des mouvements, les participants feront l'objet d'une évaluation de leur posture, de leur mouvement d'amorce de la marche et de leur marche elle-même.

Amélioration des méthodes de mesure de l'équilibre

Une équipe de l'Université de la santé et des sciences de l'Oregon cherche une méthode d'évaluation fiable de l'équilibre. Elle a mis au point des capteurs sans fil capables d'évaluer avec exactitude les effets sur la locomotion des troubles de l'équilibre associés à la SP. Des dispositifs de la taille et du poids d'une montre, munis de minuscules capteurs de vitesse et d'accélération, permettent d'évaluer la stabilité et la mobilité, d'obtenir des données de référence des troubles de l'équilibre et de la locomotion et de mesurer précisément les changements produits par une intervention pharmacologique ou des modifications du style de vie.

Réadaptation dans le traitement des troubles de l'équilibre

Un essai pilote a été mené par le Centre de réadaptation de l'organisme italien de la SP, à Gênes, auprès de 36 personnes atteintes de SP qui avaient des troubles de l'équilibre. La moitié d'entre elles ont suivi un programme de réadaptation usuel, à raison de 12 séances d'une durée de une heure, et l'autre moitié a fait des exercices à l'aide d'un panneau d'équilibre. Dans les deux groupes, une diminution importante de la fatigue et des troubles de la mobilité a été observée. Cependant, chez ceux qui avaient utilisé le panneau d'équilibre, on a aussi enregistré une amélioration significative de l'équilibre et de la stabilité, les yeux ouverts et les yeux fermés.

Exercice et SP

Non seulement les personnes atteintes de SP tolèrent bien l'exercice, mais elles en retirent de grands avantages. En effet, l'exercice aide à combattre la fatigue et améliore les capacités fonctionnelles et la qualité de vie. Parmi les études en cours, certaines visent à déterminer les types et le volume d'exercice qui sont bénéfiques aux personnes atteintes de SP, et d'autres ont pour objectif de concevoir de meilleurs protocoles d'étude clinique comparative sur l'exercice afin d'optimiser l'impact potentiel de l'exercice chez les personnes atteintes de SP. Ces études portent, entre autres, sur :

- des exercices de résistance pour renforcer les muscles et augmenter l'endurance dont les personnes atteintes de SP ont besoin pour accomplir des activités fonctionnelles et pour diminuer la fatigue associée au déconditionnement (manque d'activité);
- des exercices exécutés à l'aide d'un automate pour favoriser la mobilité et stimuler la marche sur tapis roulant, dont les effets seront comparés à ceux des exercices de renforcement;
- l'augmentation de l'activité physique au quotidien dans le but d'atténuer les symptômes et d'améliorer la mobilité et la qualité de vie;
- la thérapie par contrainte induite, qui consiste à restreindre les mouvements d'un membre fort de façon à faire travailler le plus faible;

- des séances de cyclisme en vue de réduire la spasticité;
- l'évaluation et la comparaison des effets de divers programmes d'exercice sur un ensemble de mesures de l'incapacité liée à la mobilité, de la fonction pulmonaire, de la force musculaire et de l'équilibre.

Exercices visant à atténuer les troubles cognitifs

De nombreuses personnes atteintes de SP présentent certains troubles cognitifs et ont, par exemple, de la difficulté à accomplir les tâches qui requièrent de la mémoire, de la réflexion ou une attention soutenue. De plus amples renseignements sur les troubles cognitifs associés à la SP sont offerts sur le site Web

http://scleroseenplaques.ca/fr/pdf/pub_cognitif.pdf

Les exercices aérobiques améliorent la cognition chez les personnes en santé. Or, les résultats préliminaires de certaines études portent à croire que de tels exercices peuvent également améliorer les aptitudes à la réflexion chez les personnes atteintes de SP et de troubles cognitifs. M^{me} Barbara Giesser, M.D., et ses collaborateurs, de l'Université de la Californie à Los Angeles (UCLA), comparent les effets sur la performance cognitive d'un programme d'exercices aérobiques de six mois à ceux d'un programme d'étirements non aérobiques suivi durant la même période. Les chercheurs mesurent également les concentrations sanguines de certaines substances, y compris les messagers immunitaires et les facteurs de croissance cellulaires, qui peuvent influencer sur la santé des nerfs à l'intérieur du cerveau, afin de voir comment l'exercice peut améliorer la cognition.

Méditation

Bien que les médicaments modificateurs de l'évolution de la SP puissent freiner l'activité de la SP chez nombre de personnes et modifier l'évolution de cette maladie, ils ne peuvent habituellement pas, à eux seuls, améliorer considérablement la qualité de vie liée à la santé ou l'impression de se sentir mieux. Pour cette raison et de nombreuses autres, un élément clé des initiatives mises sur pied dans le cadre de la réponse stratégique de l'organisme états-unien de la SP pour la période allant de 2011 à 2015 (NMSS Strategic Response for 2011-2015) consiste à intensifier la recherche sur la qualité de vie. À titre d'exemple de ce genre de travaux, mentionnons l'étude récente menée en Suisse par M. Paul Grossman, Ph. D., à l'Hôpital universitaire de Bâle, à laquelle participent 150 personnes présentant une SP cyclique ou progressive secondaire. Cette étude est la plus vaste à avoir été entreprise jusqu'ici dans ce domaine. Elle a montré que la méditation basée sur la pleine conscience avait grandement amélioré la qualité de vie liée à la santé et atténué l'état dépressif et la fatigue chez les méditants, comparés aux 74 témoins qui ne recevaient que les soins médicaux habituels. Cette méthode d'entraînement mental permet de changer la perception d'une personne, de centrer son attention sur le moment présent et d'encourager l'ouverture à l'expérience chez le méditant. Le recours à la méditation basée sur la pleine conscience a pour but d'adoucir les réactions qui peuvent augmenter la douleur ou la détresse affective qu'entraînent parfois les changements dans la qualité de vie liée à la santé souvent imposés par la SP.

RÉSUMÉ

La SP progressive : de la recherche au traitement

Dans les années 1990, l'avènement des premiers immunomodulateurs semble avoir ralenti l'activité et la progression de la maladie chez un grand nombre de personnes atteintes d'une forme cyclique de SP. Cela dit, aucun médicament ne peut stopper complètement la sclérose en plaques. Qui plus est, de nombreuses personnes touchées par cette maladie n'obtiennent pas les résultats attendus des agents modificateurs de l'évolution de la SP ou présentent une des formes progressives de la maladie, lesquelles ne semblent pas répondre aussi bien à ces médicaments que la forme cyclique.

En conséquence, un nombre substantiel de personnes atteintes de SP voit leur maladie progresser. Dans ces cas, une bonne collaboration avec leur médecin et leur équipe soignante leur permettra d'améliorer grandement leur qualité de vie en tirant profit des stratégies de traitement et de réadaptation qui les aideront à prendre leurs symptômes en charge. Soulignons, par ailleurs, que des études enthousiasmantes sont en cours un peu partout dans le monde. Elles sont conçues pour approfondir les connaissances sur les mécanismes de progression de la SP ainsi que pour stopper et inverser le processus pathologique. Le moment est venu d'élaborer des essais cliniques sur des traitements contre la forme progressive de SP, à partir des données issues des études en laboratoire. La recherche est maintenant centrée sur l'identification des mécanismes à l'origine de la progression de la SP, sur la détermination de stratégies de réparation des lésions du système nerveux, sur l'accélération de la mise au point de nouveaux traitements et sur l'établissement de stratégies améliorées de réadaptation et de prise en charge des symptômes dans le but ultime d'améliorer la vie des personnes atteintes d'incapacités attribuables à la forme progressive de SP.

Remerciements

L'organisme états-unien de la SP (National MS Society) et la Société canadienne de la SP tiennent à remercier Biogen Idec, Genentech, Genzyme, Novartis et Teva Neuroscience pour leur généreux apport.

Le présent document a été adapté du programme NAEP (North American Education Program) 2011, Working for Me: Research in Understanding and Treating Progressive Multiple Sclerosis par la Société canadienne de la SP.