

● **Regards sur la SEP : La recherche sur la SEP**



## Comité de rédaction

### Fédération internationale de la sclérose en plaques (MSIF)

La MSIF a pour mission de diriger le mouvement international de la SEP afin d'améliorer la qualité de vie des personnes atteintes et d'apporter son soutien pour favoriser la compréhension et le traitement de cette maladie en facilitant la coopération internationale entre les Associations nationales de la SEP, la communauté scientifique internationale et les autres parties prenantes.

Nos objectifs sont les suivants :

- Apporter notre soutien au développement des Associations nationales de la SEP qui œuvrent efficacement ;
- Partager nos connaissances, notre expérience et les informations dont nous disposons sur la SEP ;
- Défendre la communauté internationale de la SEP dans son ensemble ;
- Favoriser et faciliter la coopération et la collaboration internationales en termes de recherche sur la compréhension, le traitement et la guérison de la SEP.

Visitez notre site Web à l'adresse [www.msif.org](http://www.msif.org).

#### Conçu et produit par

Cambridge Publishers Ltd  
275 Newmarket Road  
Cambridge  
CB5 8JE  
Royaume-Uni  
+44 (0)1223 477411  
[info@cpl.biz](mailto:info@cpl.biz)  
[www.cpl.biz](http://www.cpl.biz)

ISSN 1478467x

© MSIF

#### **Rédacteur en chef et chef de projet**

Michele Messmer Uccelli, MA, MSCS, Département de Recherche Sociale et Sanitaire, Association italienne de la sclérose en plaques, Gênes, Italie.

#### **Directeur de la rédaction**

Lucy Summers, BA, MRRP, Responsable des publications, Fédération internationale de la sclérose en plaques (MSIF).

#### **Assistante de rédaction**

Silvia Traversa, MA, Chef de projet, Département de Recherche Sociale et Sanitaire, Association italienne de la sclérose en plaques, Gênes, Italie.

#### **Membres du comité de rédaction :**

François Bethoux, MD, Centre Mellen pour le traitement de la SEP et de la recherche, Cleveland, Ohio, États-Unis.

Guy De Vos, membre du comité exécutif du comité international des personnes atteintes de SEP, membre du comité de rédaction de MS Link, Association belge de la sclérose en plaques.

Martha King, Vice-présidente associée aux publications périodiques, Association nationale de la sclérose en plaques, États-Unis.

Elizabeth McDonald, MBBS, FAFRM, RACP, Directrice médicale, Association australienne de la sclérose en plaques.

Dorothea Cassidy Pfohl, RN, BS, MSCN, infirmière spécialisée dans la sclérose en plaques, coordinatrice clinique,

Centre de la SEP du département de neurologie de l'Université du système de santé de Pennsylvanie, États-Unis.

Pablo Villoslada, neurologue, Centre sur la sclérose en plaques, Département de Neurologie, Hôpital Clinique de Barcelone, Espagne.

Nicki Ward-Abel, praticien chargé de cours sur la sclérose en plaques, Université de Birmingham, Birmingham, Royaume-Uni.

Pavel Zlobin, Vice-président, Affaires internationales, Association russe de la sclérose en plaques, Russie.

## La lettre du rédacteur en chef



Un grand nombre de personnes atteintes de SEP, de professionnels de santé et de chercheurs se souviennent du temps où les seuls traitements disponibles pour soigner la SEP étaient des thérapies symptomatiques. Les progrès de la recherche sur la SEP ont fait un grand bond en avant ces 20-25 dernières années. La communauté de la SEP dispose aujourd'hui de meilleurs outils pour diagnostiquer et gérer la maladie, d'un tableau plus complet sur le mode d'action de la maladie, d'approches plus affinées quant à la réadaptation et, ce qui est peut-être le plus encourageant, particulièrement pour les personnes atteintes de SEP, de traitements pouvant ralentir l'évolution de la maladie et diminuer significativement le nombre des poussées. Toutes les avancées dans notre connaissance de la SEP proviennent de la recherche scientifique.

Au 21<sup>ème</sup> siècle, dans la plupart des régions du monde, les personnes atteintes de SEP ont accès à une quantité incroyable d'informations sur la recherche grâce à Internet, une ressource qui peut s'avérer excellente. En même temps, il n'est pas toujours aisé de faire la part des choses parmi toutes les informations qui circulent, selon que les sources sont fiables ou non. Pour évaluer la pertinence des informations sur la recherche, il est important de comprendre comment la recherche fonctionne, de la naissance d'une idée ou d'une hypothèse à son application pratique au profit des personnes atteintes.

Dans ce numéro de *MS in focus*, nous souhaitons décrire complètement la façon dont la recherche, scientifiquement pertinente, est conceptualisée et réalisée. Nous avons essayé de répondre à certaines questions telles que pourquoi faut-il souvent un si grand nombre de sujets dans une étude de recherche quantitative, pourquoi les études n'impliquant pas d'humains sont si importantes pour développer de nouvelles thérapies, et de quelle façon d'autres types de recherche utilisant des méthodes qualitatives aident à compléter nos connaissances sur la SEP. Nous avons répondu à ces questions, et à bien d'autres encore, grâce aux contributions apportées par des scientifiques du monde entier. Nous espérons que vous trouverez ce numéro informatif et qu'il vous apportera des réponses aux questions que vous vous posez sur la recherche sur la SEP.

Tous vos commentaires seront les bienvenus.

**Michele Messmer Uccelli**, Rédactrice en chef

# Sommaire

Introduction à la recherche sur la SEP	4
Les études scientifiques fondamentales sur la SEP : une explication des principaux domaines de recherche	6
La recherche qualitative	11
La recherche en réadaptation dans la SEP	13
La recherche sur le diagnostic et le suivi de la SEP	16
Comprendre les résultats de la recherche	18
Des réponses à vos questions	21
Sondage sur la recherche sur la SEP	22
Banque de cerveaux pour la science	23
Les programmes de recherche de la MSIF	25
Entretien avec Paola Zaratini	26
Les sources d'information conseillées	27

Le prochain numéro de *MS in focus* portera sur les traitements pharmacologiques de la SEP. Envoyez vos questions et courriers à [michele@aism.it](mailto:michele@aism.it) ou à l'attention de Michele Messmer Uccelli à l'adresse suivante : Italian MS Society, Via Operai 40, Genoa, Italie 16149.

## Déclaration de la rédaction

Le contenu de *MS in focus* repose sur des connaissances et une expérience professionnelles. Le rédacteur en chef et les auteurs s'efforcent de fournir des informations pertinentes et actualisées. Les points de vue et opinions exprimés peuvent diverger de ceux de la MSIF. Les informations présentées dans *MS in focus* ne sont pas destinées à remplacer les conseils, la prescription ou les recommandations d'un médecin ou d'un autre professionnel de santé. Pour obtenir des informations personnalisées particulières, consultez votre médecin traitant. La MSIF n'approuve pas, n'avalise, ni ne recommande des produits ou services particuliers, mais elle apporte des informations afin d'aider les lecteurs à prendre leurs propres décisions.

# Introduction à la recherche sur la SEP

L'approche scientifique est depuis longtemps considérée comme la méthode reconnue pour élaborer un projet de recherche. Elle débute par une observation ou une curiosité et se poursuit par plusieurs explications plausibles (vraies ou fausses) de cette observation. Un chercheur doit choisir l'une de ces explications plausibles, voire trois au maximum, puis définir la logique lui permettant de prouver ou de réfuter chacune de ces explications. C'est ce qu'on appelle définir l'hypothèse. Habituellement, la question est posée à la forme négative car il est plus facile de prouver que quelque chose « n'est pas » que de prouver que quelque chose « est ».

Ainsi, si quelqu'un pense que quelque chose est plus grand, meilleur ou plus fort qu'une autre chose, il émet l'hypothèse que les deux sont égales. S'il est prouvé que ce n'est pas le cas, l'hypothèse est alors rejetée. C'est pourquoi la méthode scientifique comprend des contrôles et des comparaisons permettant de s'assurer que si une hypothèse est rejetée, elle l'est pour une raison valable.

## La recherche sur la SEP

De quelle façon cela s'applique-t-il à la recherche de ce qui est à l'origine de la SEP et comment la traiter ? Comment un scientifique procéderait-il pour prouver le lien de causalité ? Cela nécessiterait plusieurs grandes étapes dans la mesure où de nombreux indices peuvent être associés, par le jeu du hasard à la SEP, mais n'en sont en aucun cas la cause. Par exemple, comment interpréter que les tâches de rousseur soient plus fréquentes chez les personnes atteintes de SEP ? On sait déjà que la SEP se rencontre

le plus souvent chez les caucasiens et que les tâches de rousseur sont plus fréquentes chez les caucasiens. Cela signifie-t-il que les tâches de rousseur provoquent la SEP ? En supposant qu'il existe un lien clairement établi entre un phénomène et la maladie qu'il provoque, serait-il éthique d'envisager une intervention ayant pour but de corriger les phénomènes « anormaux ». Pourrait-on accepter d'enlever les tâches de rousseur parce qu'elles sont associées à la SEP ? Il est difficile de comprendre comment les tâches de rousseur pourraient avoir un lien quelconque avec la SEP. Aussi tiré par les cheveux que cela puisse paraître, les cellules pigmentaires de la peau sont étroitement liées aux cellules du cerveau et il se pourrait bien que quel que soit le facteur qui stimule les cellules pigmentaires pour former les tâches de rousseur, il stimule également le système immunitaire pour qu'il attaque la myéline.

## Les phases d'un essai clinique

Les traitements ou médicaments proposés pour soigner la SEP doivent passer par des phases de test. Lors de la phase I, le médicament ou traitement proposé est administré à des personnes saines afin de définir les doses qui sont tolérables et relativement exemptes d'effets secondaires. Il est ensuite administré à des personnes atteintes de SEP afin de vérifier qu'elles ne sont pas sujettes à l'apparition de problèmes différents. Une fois qu'une dose ou qu'une procédure acceptable a été définie, il faut évaluer les bonnes raisons de penser que le médicament ou le traitement agira sur la SEP, avant de l'administrer à des milliers de personnes. Il s'agit de la phase II. Par exemple, comme il n'a jamais existé de traitement destiné à réduire les poussées qui n'ait été en mesure de réduire l'activité de la maladie évaluée par le biais de l'IRM, les scientifiques réalisent souvent des études d'ampleur plus petite, pour lesquelles le résultat principal ne porte pas sur les poussées, ce qui prendrait du temps et nécessiterait des tests sur un grand nombre de malades, mais sur les résultats d'une IRM. S'il peut être démontré que le médicament ou le traitement réduit l'activité IRM, il y a de fortes chances qu'il réduise également les poussées.

Lors d'un essai clinique de phase III, un groupe va recevoir le traitement et l'autre groupe recevra un « faux » traitement ou placebo. Il est essentiel que personne ne sache quel traitement il reçoit. Pour cette raison, les sujets sont répartis de façon aléatoire en deux groupes. Ces deux groupes sont alors suivis attentivement pour s'assurer que le « secret » est gardé. Étant donné que le personnel médical qui suit



l'examen peut souvent déterminer qui reçoit le médicament (examens sanguins anormaux ou effets secondaires), la personne qui décide s'il y a eu ou non une poussée ne doit pas disposer d'autres informations sur cette personne. L'étude se poursuit alors jusqu'à ce qu'il y ait eu un nombre de poussées suffisant pour déterminer si le traitement a eu ou non une incidence.

La capacité d'une expérience à montrer l'effet d'un traitement lorsqu'il est réel s'appelle le « pouvoir » de l'expérience. Qu'en est-il si l'étude porte sur un nombre insuffisant de personnes ou sur un grand nombre de sujets, mais qu'il y ait eu peu de poussées ? Une telle étude serait considérée comme une étude « à faible pouvoir », en ce sens que les chances de rejeter l'hypothèse (selon laquelle il n'y a pas de différence) sont faibles, bien qu'il soit probable que le traitement ait eu un effet. Les chercheurs déterminent habituellement des valeurs chiffrées fondées sur leur estimation des effets qu'ils attendent du traitement, ou évaluent dans quelle mesure le groupe traité ira mieux par rapport au groupe à qui on a administré le placebo. Généralement, si on estime que le traitement entraîne une amélioration de 50%, l'expérience devrait alors refléter cette différence avec une probabilité d'au moins 80%. Autrement dit, si le nombre de participants et de poussées est suffisant, les chances de trouver une différence d'au moins 50%, si elles existent réellement, seraient alors supérieures à 80%.

La phase finale de la recherche (phase IV) correspond à l'étude d'un traitement médicamenteux une fois qu'il est approuvé, validé et utilisé par les médecins. Cette phase permet de s'assurer que l'utilisation clinique ne révélera pas de surprise. Certaines études collectent des données sur la sécurité, d'autres des informations sur les catégories d'individus qui réagissent plus favorablement que d'autres à un médicament donné.

### Les considérations éthiques

Il est impératif que la réalisation des essais cliniques respecte la dignité des participants pendant toute la durée de l'étude. Une étude bien menée a toutes les chances de conduire à un résultat significatif, sans pour autant priver les participants d'un autre traitement, et tout en minimisant les effets secondaires et les complications. Les comités d'éthique doivent réviser les protocoles et les approuver en fonction du « principe d'équilibre », ce qui signifie que les participants à une étude ne sont pas surexposés à un risque pour n'en retirer qu'un bienfait minime. Ils révisent le processus de consentement éclairé et s'assurent que l'étude est bien expliquée et que tout bénéfice potentiel n'est pas

surestimé. Mais surtout, ils vérifient que toute exposition à un risque potentiel est clairement indiquée. Désormais un peu partout dans le monde, outre le rôle des comités d'éthique, les médecins chercheurs et le personnel impliqués dans la recherche clinique doivent suivre une formation sur les bonnes pratiques cliniques. Cela garantit que toute personne impliquée comprenne les obligations de protection des droits des participants et soit en mesure de gérer tout événement indésirable qui surviendrait lors de l'étude.

### Les progrès de la recherche sur la SEP

La recherche sur la SEP s'est développée ces 20 dernières années. De nouveaux traitements sont rapidement mis à l'essai grâce à un processus de recherche bien défini. Une meilleure compréhension de l'IRM a permis de passer d'un usage de niveau expérimental à une pratique quotidienne permettant ainsi un diagnostic précoce. D'autres outils d'investigation sont désormais utilisés dans les essais cliniques et le seront probablement bientôt dans la pratique clinique. Par exemple, la tomographie en cohérence optique peut offrir une méthode d'évaluation de l'étendue des lésions du système nerveux central moins invasive puisqu'elle consiste à regarder l'œil et les fibres qui pénètrent dans le nerf optique. La technique d'imagerie avancée, associée aux études pathologiques corrélatives, a montré que notre concept de l'inflammation ne peut pas être correct. Plutôt que simplement disparaître ou s'épuiser au fur et à mesure que la maladie se développe, l'inflammation change simplement et devient plus diffuse en corrélation avec un autre type de réponse immunitaire. Cela signifie que les mesures qui ont pour but de contenir l'inflammation dans les phases précoces de la maladie doivent changer afin de faire face à l'inflammation propre aux SEP progressives.

Nous avons également dépassé le stade selon lequel la SEP est essentiellement une « maladie de la substance blanche (axones myélinisés) » après avoir découvert que la substance grise (corps cellulaires neuronaux et cellules gliales) est largement impliquée et pourrait bien être l'élément le plus important de l'invalidité. Le prochain développement de taille sera la mise au point d'un « biomarqueur », qui permettrait de réaliser un test simple indiquant si la maladie régresse ou s'aggrave et qui aiderait à orienter le traitement.

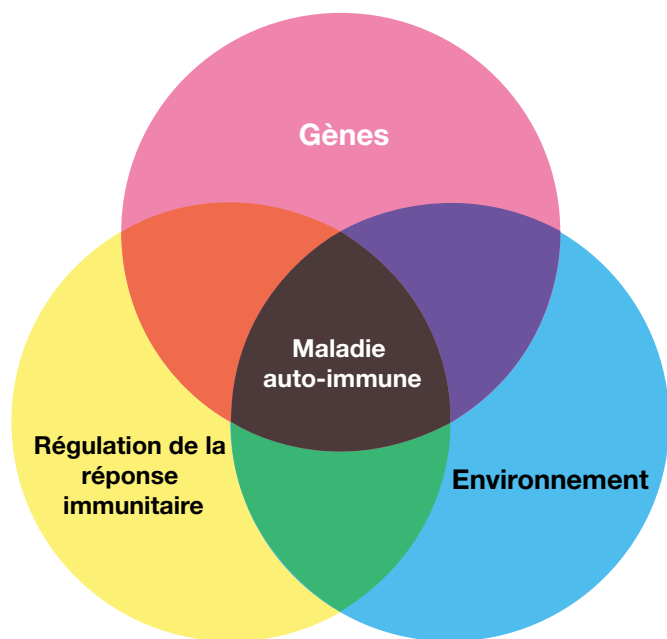
Les articles de ce numéro de MS in focus portent sur l'actualité des principaux domaines de recherche sur la SEP, l'importance de la recherche qualitative, la recherche sur le diagnostic et le suivi, les derniers développements de la recherche en réadaptation ainsi que sur la compréhension des résultats de la recherche.

# Les études scientifiques fondamentales sur la SEP : quels sont les principaux domaines de recherche

Amit Bar-Or, MD, FRCPC, Institut Neurologique de Montréal, Canada

La recherche scientifique fondamentale sur la SEP touche à plusieurs domaines de recherche principaux tels que ceux de la génétique, des sciences environnementales, de la neuroimmunologie et de la neurobiologie. Ces domaines de recherche ont pour but de découvrir comment arrêter et réparer les lésions chez les personnes souffrant de SEP et d'empêcher le développement de la maladie chez les personnes ayant un facteur de risque.

Notre capacité à atteindre ces buts essentiels, y compris le développement de nouveaux traitements plus efficaces traitant de tous les aspects de la SEP, dépend de l'identification des différents facteurs associés au risque de développer la SEP, de la compréhension des processus qui contribuent à créer des lésions dans le système nerveux central (SNC) des personnes atteintes ainsi que de la compréhension des mécanismes permettant de protéger le SNC et de réparer ses lésions.



*La génétique et l'environnement contribuent l'un et l'autre au risque de développer une SEP.*

## La génétique

Alors que la cause de la SEP n'est que partiellement comprise, il existe un grand nombre d'indices montrant que les gènes et l'environnement jouent un rôle. Une des méthodes les plus simples pour savoir si une maladie est génétique ou non consiste à regarder ce qu'on appelle le taux de concordance de la maladie chez les membres d'une même famille. Le taux de concordance d'une maladie, quelle qu'elle soit, représente la probabilité pour un membre donné d'une famille de déclarer une maladie alors qu'un autre membre de sa famille a déjà cette maladie.

Dans une maladie purement génétique, le taux de concordance est de 100% chez les vrais jumeaux car ils partagent les mêmes gènes. Dans la SEP, le taux de concordance chez les vrais jumeaux est d'environ 30%. Autrement dit, bien qu'ils partagent fondamentalement les mêmes gènes, si l'un des vrais jumeaux est atteint de SEP, le risque que l'autre jumeau développe un jour la SEP est seulement de 30%. Ce taux de concordance est bien plus élevé que le risque qu'un frère ou une sœur qui ne sont pas des vrais jumeaux développent la SEP (habituellement autour de 3%). Cela signifie que la génétique contribue au risque de développer la SEP mais n'est toutefois pas le seul facteur impliqué. Il existe très certainement d'autres facteurs épigénétiques (processus selon lesquels les modifications de la fonction héréditaire



du gène surviennent sans modifier la séquence d'ADN) et/ou environnementaux qui contribuent également fortement au risque de développer la SEP.

Considérons tout d'abord ce que nous avons appris de la contribution génétique dans la SEP. Les développements récents dans le domaine de la génétique ont conduit à l'établissement de la « carte complète du génome humain ». Autrement dit, tout au moins en termes de séquence ou structure du matériel génétique, il est possible de définir la carte génétique complète d'un individu. Les chercheurs sont encore assez loin d'identifier les fonctions réelles de tous ces gènes, en partie parce que chaque gène peut avoir plus d'une fonction et la fonction d'un gène particulier peut être très différente, selon le moment auquel ou la façon dont le gène est activé. Même sans en connaître précisément la fonction, il est possible d'impliquer certains gènes dans une maladie en comparant la carte génétique d'un grand nombre de personnes malades avec celle de personnes saines. C'est ce qu'on appelle des études d'Association génétique.

Grâce à la collaboration internationale, plusieurs études récentes de grande envergure ont abouti à la découverte d'un certain nombre de gènes qui jouent probablement un rôle dans la biologie de la SEP. La découverte de ces gènes de la SEP nous enseigne plusieurs leçons intéressantes. La première est que chacun de ces gènes contribue très peu au risque global de développer la SEP. Cela signifie qu'il reste encore probablement un grand nombre de gènes à découvrir, peut-être 100 à 200, qui peuvent chacun contribuer légèrement au risque. Pour compliquer encore les choses, il existe probablement d'autres gènes pouvant faiblement contribuer à protéger de la SEP. C'est l'équilibre entre les gènes facteurs de risque et les gènes protecteurs qui définit en fin de compte la contribution génétique globale chez un individu donné. En d'autres termes, posséder plusieurs gènes facteurs de risque ne signifie pas nécessairement que la personne présente un terrain génétique très favorable à la SEP, car cette même personne peut également avoir plusieurs gènes protecteurs qui contrebalancent les gènes facteurs de risque. Cela signifie également que la combinaison particulière des gènes qui contribuent au risque et à la protection d'une personne atteinte de SEP n'est pas forcément la même chez une autre personne atteinte. Un autre problème concerne les façons subtiles, mais potentiellement importantes dont les gènes sont régulés, de sorte que les mêmes gènes peuvent s'exprimer différemment selon les individus (il s'agit d'un

domaine d'étude parfois appelé « épigénétique »). Ces différences entre les individus expliquent en particulier pourquoi la recherche d'un schéma simple des gènes contribuant au risque génétique de la SEP est un défi. Cela peut également aider à expliquer pourquoi la maladie peut s'exprimer de façon si différente selon les personnes atteintes.

L'autre enseignement que l'on peut tirer de ces études génétiques sur la SEP est que la grande majorité des gènes identifiés comme étant impliqués dans le risque de développer la SEP est également connue pour participer aux réponses immunitaires. Cette observation semble étayer le fait que des réponses immunitaires anormales sont des intervenants importants dans le développement de la SEP. Par exemple, on pense que plusieurs des gènes impliqués dans la SEP sont impliqués dans la façon dont les cellules immunitaires sont activées alors que d'autres gènes jouent un rôle dans la façon dont le système immunitaire essaie de se réguler. Comme nous le verrons plus loin, les problèmes liés à une activation immunitaire trop importante ou à une régulation immunitaire insuffisante sont probablement des intervenants importants dans le déclenchement de la SEP ainsi que dans son intensité.

### Les sciences environnementales

Qu'en est-il des facteurs environnementaux qui contribuent au risque de développer la SEP ? Il est tout à fait possible que, comme dans le domaine de la génétique, de nombreux facteurs dans le domaine environnemental puissent contribuer au risque de développer la SEP, et éventuellement jouer un rôle protecteur face à la maladie. Ces facteurs peuvent différer selon les personnes atteintes. Bien que les facteurs environnementaux exacts jouant un rôle dans le développement de la SEP ne soient pas connus, quelques-uns ont été impliqués de façon répétée (antécédents d'infections particulières en début de vie, carences en vitamine D et tabagisme).

Par exemple, des études épidémiologiques (études de la population) ont montré que les personnes atteintes de SEP sont plus susceptibles d'avoir été exposées au virus d'Epstein Barr (VEB) que les personnes saines. Des carences en vitamine D sont également impliquées dans le risque de développer la SEP, ce qui permet d'observer que la SEP est plus répandue dans certaines parties du globe. Il est intéressant de noter que les facteurs qui peuvent augmenter le risque de développer la SEP n'influent pas forcément sur le degré d'activité



*Un taux faible de vitamine D peut provenir d'une exposition insuffisante au soleil.*

de la maladie lorsqu'elle a déjà été diagnostiquée chez quelqu'un. Par exemple, un virus particulier (tel que le VEB) peut être impliqué dans le risque de développer la SEP, mais une fois que la maladie est déclarée, une autre exposition au virus (ou la prévention d'une telle exposition) peut n'avoir aucun effet sur la biologie connue de la SEP.

Jusqu'ici, la recherche dans les domaines de la génétique et des sciences environnementales a permis d'identifier certains des facteurs de risque, mais pas tous, qui joueraient un rôle dans le risque de développer la SEP, et la recherche continue de progresser. Il est intéressant de noter que, comme les gènes impliqués mentionnés plus haut, tous les facteurs de risque environnementaux de la SEP identifiés (infection par le VEB, carences en vitamine D et tabagisme) sont également connus pour influencer l'activation et la régulation des réponses du système immunitaire et leur interaction avec le SNC. Cela explique l'intérêt porté à la neuroimmunologie expliquée ci-dessous.

### **La neuroimmunologie de la SEP**

Pendant longtemps, on a considéré la SEP comme une situation dans laquelle des réponses immunitaires dérégulées jouent un rôle important dans les lésions du SNC. Même sans comprendre totalement les éléments déclencheurs de la SEP, il existe plusieurs faisceaux d'indices qui étayaient fortement l'idée que les anomalies immunitaires influent sur l'activité réelle de la SEP, particulièrement sur les rechutes. Lors des toutes premières descriptions des lésions observées dans la SEP, les scientifiques ont reconnu la présence de regroupements anormaux de cellules immunitaires qui apparaissaient dans le SNC. Ces cellules immunitaires infiltrantes sont concentrées autour des vaisseaux sanguins au niveau des lésions, ce qui signifie la perte

de l'isolation myélinique protectrice, ou démyélinisation, autour des fibres nerveuses et des atteintes des cellules qui fabriquent la myéline (les oligodendrocytes). Sur ces mêmes zones de blessure, appelées lésions, il peut également y avoir des dommages considérables des fibres des cellules nerveuses, les neurones. Le schéma de l'infiltration des cellules immunitaires autour des vaisseaux est une inflammation périvasculaire et il suggère que les cellules immunitaires du système de circulation sanguine traversent, d'une façon ou d'une autre, les vaisseaux et pénètrent dans le SNC, où elles provoqueraient des atteintes sur les oligodendrocytes, les axones et les neurones.

L'indice peut-être le plus parlant qui soutient cette approche de la biologie de la SEP par la neuroimmunologie vient des essais cliniques menés dans le cadre de thérapies utilisées dans la SEP. Toutes ces thérapies approuvées, y compris l'interféron bêta, l'acétate de glatiramère, la mitoxantrone et le natalizumab, ont été développées en fonction de leur capacité à modifier les réponses immunitaires, et ont montré qu'elles réduisaient le nombre de rechutes de la maladie. Ces thérapies diminuent la capacité des cellules immunitaires à envahir le SNC à partir des vaisseaux sanguins ou modifient la façon dont les cellules immunitaires répondent, de sorte qu'elles ne provoquent plus de lésions, même si elles pénètrent dans le SNC. Bien que ces traitements n'apportent certainement pas toutes les réponses, leur réussite à réduire le nombre de rechutes de la SEP suggère fortement que la capacité des cellules immunitaires à traverser les vaisseaux sanguins et à pénétrer dans le SNC, à partir de sa périphérie, est un élément important de la biologie des nouvelles rechutes observées dans la maladie.

Il est intéressant de noter que la capacité des cellules immunitaires à traverser les vaisseaux et à pénétrer dans le tissu, un processus connu sous le nom de trafic cellulaire, n'est pas anormale en soit. Les immunologues ont démontré que le trafic cellulaire constitue une fonction importante du système immunitaire normal : en effet, le trafic des cellules immunitaires à travers différents tissus est nécessaire pour détecter et, le cas échéant, répondre à tout ce qui ne devrait pas se trouver là, par exemple un virus ou une bactérie. Normalement, ce processus est parfaitement bien régulé : les cellules sont uniquement activées au niveau approprié, au bon endroit, et quittent cet endroit une fois qu'elles n'y sont plus nécessaires. Dans la SEP, on pense que les différentes



étapes impliquées dans l'activation immunitaire et le trafic cellulaire ne sont pas contrôlées correctement, ce qui entraîne une suractivation des cellules immunitaires qui pénètrent dans le SNC, les rendant en mesure de provoquer des lésions.

On a récemment beaucoup appris sur les nombreux sous-types de cellules immunitaires qui existent, sur la façon dont elles interagissent et s'influencent les unes les autres et sur la façon dont ces interactions complexes peuvent contribuer à des réponses immunitaires à la fois normales et anormales. La complexité du système immunitaire s'est révélée être un obstacle, mais elle a également apporté aux scientifiques l'occasion d'identifier de nombreuses cibles supplémentaires pour de nouvelles thérapies, lesquelles sont activement utilisées dans les essais cliniques sur la SEP et pour une meilleure compréhension de la médiation immunitaire. Grâce à la recherche en cours dans le domaine de l'immunologie, il existe un engouement considérable pour les médicaments immunomodulateurs par voie orale dans le traitement de la SEP, tel que le fingolimod, qui seront utilisés à côté des préparations injectables actuelles, ainsi que pour la promesse à court terme de nouvelles thérapies immunes qui, nous l'espérons, permettront de mettre fin aux rechutes de la maladie tout en étant sans danger et bien tolérées.

### La neurobiologie de la SEP

De tous les domaines de recherche sur la SEP, c'est la neurobiologie qui présente les plus grands défis mais aussi le plus grand espoir. Empêcher les rechutes demeure un objectif essentiel, mais cela n'est clairement pas suffisant dans la mesure où un grand nombre de personnes souffrant de SEP voit ses problèmes neurologiques s'aggraver, même sans rechutes proprement dites. L'intérêt majeur des études conduites en neurobiologie est de chercher à comprendre les mécanismes qui provoquent les aspects progressifs de la SEP, et comment nous pouvons protéger, voire même réparer, les différents types de cellules et leurs connexions au sein du SNC.

Les thérapies immunes actuelles, qui ont réduit efficacement le nombre de rechutes en ciblant les réponses immunitaires en dehors du SNC, ne semblent pas aptes à prévenir systématiquement la dégradation progressive dont souffre bon nombre de personnes atteintes. Autrement dit, il doit exister un autre processus biologique qui contribuerait aux lésions du SNC chez

les personnes atteintes de SEP, outre les anomalies immunitaires en dehors du SNC, qui sont responsables des rechutes. Le domaine de la neurobiologie de la SEP étudie plus particulièrement ce qui se passe dans le SNC.

A l'instar de la neuroimmunologie de la SEP, les scientifiques, qui mènent des recherches en neurobiologie, s'intéressent à la compréhension des états normaux et anormaux du SNC. Apprendre, par exemple, comment les différentes cellules du SNC se développent normalement, comment les neurones et leurs axones se connectent et interagissent les uns avec les autres pour permettre une transmission normale de l'information dans le système nerveux, comment les oligodendrocytes fabriquent la myéline qui enveloppe les axones et permet une transmission plus efficace, tout cela apporte les connaissances nécessaires à une meilleure compréhension des fonctions de base qui sont compromises ou qui ne fonctionnent pas correctement, dans le SNC des personnes atteintes.

Outre les oligodendrocytes, d'autres cellules de soutien, appelées cellules gliales, aident à maintenir un état normal dans le SNC. Elles comprennent les astrocytes et les microglies. Les astrocytes apportent à la fois nutrition et protection aux neurones et à leurs connexions, tandis que les cellules microgliales possèdent une capacité particulière à surveiller l'état de l'environnement du SNC et ont des propriétés immunitaires intéressantes qui



*Cellules nerveuses (en vert) et cellules gliales (en orange) du système nerveux central*

peuvent s'avérer particulièrement utiles si l'on considère les interactions entre les cellules du SNC et les cellules immunitaires d'invasion. Outre l'étude du développement et de l'interaction normale des neurones et des différentes cellules gliales du SNC, les neurobiologistes étudient la façon dont ces éléments répondent aux différents types de lésions, y compris les lésions à médiation immunitaire.

Les neurobiologistes doivent répondre à une question importante : une lésion initiale des cellules du SNC, de type médiation immunitaire, entraîne-t-elle un processus subséquent de dégénération des cellules du SNC, même sans agression immunitaire continue ? Si c'est le cas, cela pourrait apporter de nouveaux éclairages sur la biologie des aspects progressifs de la SEP et également expliquer pourquoi les thérapies immunes validées ne semblent pas agir sur l'aspect progressif de la SEP chez les personnes qui ont déjà subi un certain nombre de lésions du SNC.

Les neurobiologistes spécialisés dans le domaine de la SEP étudient à la fois les processus normaux du SNC et les réponses aux lésions, à différents niveaux, à l'aide de diverses méthodes. Ces travaux incluent l'étude des cellules isolées et de leurs fonctions internes à l'aide, par exemple, des techniques de la biologie moléculaire et cellulaire, l'étude des interactions entre les différents types de cellules du SNC ; l'étude de la transmission des signaux nerveux (neurophysiologie), l'étude des tissus intacts du SNC dans différents modèles animaux ainsi que l'étude des fonctions générales, y compris des performances de la motricité, comprenant la marche et la coordination et des fonctions cognitives, par exemple le test du labyrinthe destiné à étudier la capacité d'apprentissage dans des modèles animaux ou les études neuropsychologiques destinées à évaluer les fonctions cognitives supérieures chez les personnes atteintes de SEP.

Les outils d'imagerie de plus en plus sophistiqués, qui utilisent des microscopes de dernière génération et des techniques avancées d'imagerie par résonance magnétique (IRM), rendent désormais possible l'observation de nombreux processus biologiques, du niveau de la simple cellule jusqu'aux fonctions de l'ensemble du cerveau, aussi bien dans les modèles animaux que chez les humains. Grâce à ces approches complémentaires et aux nouveaux outils de recherche, les neurobiologistes spécialisés dans le domaine de la SEP mènent des travaux dont le but est de découvrir les processus biologiques qui contribuent à la forme

progressive de la maladie chez les personnes atteintes. La compréhension de ces processus permettra de développer des approches dont le but sera d'éviter, et éventuellement de stopper, toute nouvelle atteinte des oligodendrocytes, des neurones et des axones.

Dans le domaine de la SEP, le but suprême des neuroimmunologistes et des neurobiologistes consiste peut-être à comprendre comment réparer des lésions du SNC déjà existantes afin d'inverser le dysfonctionnement neurologique et de restaurer les fonctions. Ce point soulève plusieurs questions importantes : comment aider les axones endommagés à se régénérer ? Comment générer de la myéline à partir de jeunes oligodendrocytes (cellules mères progénitrices) afin de réaliser la remyélinisation ? Comment coordonner ces processus de réparation pour restaurer les connexions appropriées ? Bien que ces questions soulèvent un certain nombre de problèmes, plusieurs découvertes récentes encourageantes ont permis d'identifier un certain nombre de nouveaux facteurs de croissance qui pourraient jouer un rôle dans la survie et le fonctionnement de cellules particulières du cerveau, ainsi que divers types de cellules souches et de cellules mères progénitrices qui peuvent théoriquement faciliter la restauration de cellules endommagées ou perdues.

Les différents domaines de recherche fondamentale actuelle sur la SEP insistent sur l'importance d'aborder la SEP par des angles d'attaque différents. Il existe de véritables défis, mais également de réelles chances d'avancées, qui mèneraient éventuellement à la mise au point de traitements qui stopperaient et inverseraient les lésions des personnes atteintes et peut-être même un jour, empêcheraient l'apparition de la maladie dans la population à risque. Bien que la recherche sur la SEP puisse être divisée en plusieurs domaines de recherche, comme cela est expliqué plus haut, les scientifiques et les cliniciens reconnaissent de plus en plus l'importance que revêt une coordination des efforts. De plus en plus, des congrès scientifiques et des colloques de chercheurs sont organisés avec pour but de permettre à des experts et à des stagiaires de toutes les disciplines liées à la SEP (génétique, épidémiologie, neuroimmunologie et neurobiologie) de se rencontrer. Favoriser de tels échanges et partager des connaissances, des perspectives et des techniques est indubitablement un moyen d'aller vers un succès plus large et plus rapide dans l'amélioration de la qualité de vie des personnes atteintes et de leurs familles.

# La recherche qualitative

Deborah Payne, BA, MA, PhD, RN,  
Directrice, Centre d'Obstétrique et de Recherche  
sur la Santé des Femmes, Faculté des Sciences  
Sanitaires et Environnementales, Université de  
technologie, Auckland, Nouvelle-Zélande

## Qu'est-ce que la recherche qualitative ?

La recherche qualitative fait référence à un type de recherche qui s'efforce de saisir les significations, interprétations et descriptions qu'une personne donne d'un phénomène ou d'un événement particulier, tel que la SEP. Elle permet d'obtenir l'opinion d'une personne concernée sur son expérience de la SEP et de collecter des informations intéressantes.

La recherche qualitative peut être utilisée lorsqu'on en sait très peu sur un sujet donné. Les chercheurs peuvent collecter des informations qui apportent de nouvelles connaissances, lesquelles contribuent à leur tour au développement d'une théorie. La recherche qualitative peut également servir à tester des résultats quantitatifs ou à compléter un projet de recherche quantitatif et à affiner ses résultats. Grâce à elle, il est possible de révéler des éléments cachés et des problèmes passés sous silence dans le système de santé et qui concernent les personnes atteintes de SEP et leurs familles.

## Recherche qualitative vs recherche quantitative

Comme le soulignent de nombreux chercheurs, la définition de la recherche qualitative repose souvent sur ses différences avec la recherche quantitative. Un de ces contrastes montre que la recherche quantitative ne tient pas compte des participants ou des sujets dans le type de données qu'elle collecte et dans ses analyses de données, alors que la recherche qualitative reconnaît la richesse des expériences et des opinions des individus. Leurs descriptions, leurs souvenirs ou leurs points de vue constituent les données. Leurs mots ne sont pas convertis en nombres ou pourcentages, mais sont présentés comme une partie intégrante des résultats.

Alors que le but de la recherche quantitative est de tester et d'établir une relation de cause à effet entre les différentes variables, pour que ces relations

puissent être utilisées pour prévoir et contrôler des phénomènes, la recherche qualitative se concentre plutôt sur la production de nouvelles connaissances sur les phénomènes. Elle n'a pas pour vocation de prédire et de diriger, mais plutôt de comprendre. Les auteurs de recherches quantitatives imposent une théorie ou une signification à leurs participants. Ils transforment une théorie, par exemple, sur la SEP et la fatigue, en séries de mesures et/ou de questionnaires structurés avec des réponses prédéterminées auxquelles les participants doivent répondre. Ces mesures et ces réponses sont ensuite analysées à l'aide de statistiques pour confirmer ou réfuter la théorie.

En revanche, la recherche qualitative essaie de répondre à une question, comme par exemple : quelle est la signification de la fatigue chez les personnes atteintes de SEP ? Bien qu'il soit possible d'utiliser différentes façons de collecter des données dans les recherches qualitatives (observations des participants, collecte de diverses formes de documents), une des méthodes de collecte de données les plus courantes consiste à utiliser des entretiens en face à face. Ces entretiens sont réalisés de façon semi-structurée, c'est-à-dire, bien qu'il y ait des questions ouvertes et des thèmes spécifiques à aborder, il existe un degré de flexibilité qui permet aux personnes interrogées de parler de leurs expériences tel que cela leur vient à l'esprit. Les participants ont la possibilité de raconter au chercheur leurs croyances, leurs valeurs, leurs opinions et leurs expériences avec leurs propres mots. Les participants ne sont donc pas contraints, comme ils le sont dans le cadre d'une recherche quantitative, de cocher une case ou d'entourer un nombre sur une échelle de 1 à 5.

Les entretiens sont ensuite analysés. L'une des façons les plus courantes d'analyser les données consiste à identifier les thèmes en commun abordés par les participants. Toutefois, les chercheurs peuvent également suivre une méthodologie particulière, par exemple la phénoménologie, l'analyse du discours, la théorie narrative ou empirique (voir encadré page 12) pour donner une interprétation des résultats plus poussée et plus philosophique. Le chercheur choisit la théorie qu'il veut appliquer en fonction de la question à laquelle il veut répondre. Ainsi, un phénoménologue se



*Les groupes de consultation sont un moyen important pour collecter des données qualitatives.*

demandera ce que signifie la fatigue ou comment elle est vécue. Un analyste du discours pourra se demander quels sont les discours (transmission de pensées par l'usage des mots) liés à la fatigue.

Une autre différence avec la recherche quantitative : les auteurs de recherches qualitatives n'essaient pas de généraliser leurs résultats à une plus grande population, se fondant sur le postulat selon lequel la connaissance et les comportements dépendent du contexte. Toutefois, les auteurs de recherches qualitatives, en proposant un processus de recherche descriptif et transparent et en montrant des extraits d'entretiens, laissent la possibilité au public de juger de la portée de leurs résultats.

### **Le processus**

De même que les auteurs de recherches quantitatives doivent garantir que leur étude est valide et fiable, les auteurs de recherches qualitatives doivent pouvoir faire la preuve de leur rigueur tout au long du processus de recherche. Ils suivent des lignes directrices et des principes établis pour s'assurer que les résultats de leurs recherches sont crédibles et dignes de confiance.

La recherche qualitative, de par la portée des méthodes qu'elle met en œuvre, permet l'étude de la SEP sous des angles multiples et à plusieurs niveaux. Elle peut examiner les relations sociales entre les professionnels de santé ou entre les professionnels de santé et les personnes atteintes. Elle peut analyser au travers de certains discours les règles et les pratiques liées à la SEP. Les chercheurs peuvent vouloir étudier

### **Les méthodologies qualitatives :**

**Une étude de cas** repose sur une recherche approfondie sur un individu ou un groupe.

**L'analyse du discours** permet d'analyser le langage écrit, parlé et/ou les signes de communication utilisés.

**La théorie empirique** consiste à générer une théorie à partir de données collectées, ce qui est l'inverse de créer une théorie puis de collecter des données pour confirmer ou réfuter cette théorie.

**L'analyse thématique descriptive interprétative** consiste en un traitement des données qui intègre la création de « codes » et leur application aux données.

**Le discours narratif** se présente sous la forme d'une histoire racontée par un sujet qui décrit un événement ou une séquence d'événements sous la forme d'un discours oral, écrit ou d'une autre forme narrative.

**La phénoménologie** étudie l'expérience consciente telle qu'elle a été perçue par le sujet ou d'un point de vue exprimé à la première personne.

### **Les méthodes de collecte des données qualitatives :**

**Les entretiens semi-structurés** comportent un ensemble de thèmes à explorer, mais sont adaptables, ce qui permet de poser de nouvelles questions pendant l'entretien en fonction des réponses de la personne interrogée.

**Les questions ouvertes** sont posées pour encourager une réponse complète et cohérente fondée sur la connaissance et/ou les sentiments **du sujet**.

**Les groupes de consultation** impliquent d'encourager un groupe de participants à partager leurs avis, leurs sentiments, leurs gestes et leurs idées sur un sujet donné.

les répercussions qu'a la SEP chez les enfants de personnes atteintes.

### **Conclusion**

La recherche qualitative est capable d'accroître la connaissance que nous avons de la SEP : à partir des personnes qui vivent avec la maladie, de leurs familles, de leurs amis, de leurs collègues et des professionnels de santé et des groupes communautaires qui leur apportent leur soutien. Elle peut apporter des informations supplémentaires permettant à la communauté en général et aux décideurs politiques de mieux appréhender la SEP, ce qui peut ensuite contribuer à améliorer la qualité des soins et l'assistance mise à disposition des personnes atteintes de SEP et de leurs familles.

# La recherche en réadaptation dans la SEP

Fary Khan, MD, professeur principal, Département de Médecine, Université de Melbourne et Hôpital Royal de Melbourne, Australie

## Les défis de la recherche en réadaptation

La réadaptation est une intervention complexe qui soulève un certain nombre de questions dans les modèles de recherche classiques. Contrairement à une intervention pharmacologique simple, la réadaptation peut être constituée d'un certain nombre de composants différents, par exemple des thérapies interdépendantes différentes qui impliquent des populations et des contextes variés, et dont les impacts sont par conséquent moins faciles à mesurer. Les traitements de la réadaptation possèdent de multiples facettes et s'exercent à plusieurs niveaux. Ils peuvent mettre en cause l'organisation des soins ainsi que la participation personnelle du patient. Des considérations éthiques n'en sont pas exemptes.

Partout où cela est possible, les essais comparatifs aléatoires (ECA) sont admis comme étant ceux qui apportent le plus haut niveau d'information. Les sujets sont désignés au hasard pour bénéficier ou non d'une procédure expérimentale, thérapeutique, préventive ou de diagnostic et font l'objet d'un suivi pour déterminer les effets de ces procédures. Toutefois, les exigences méthodologiques requises pour aboutir à des ECA fiables peuvent être un obstacle dans le domaine de la réadaptation. Par exemple, le nombre d'abandons dus au sujet ou de sujets qui ne participent à la totalité de l'étude est souvent élevé et peut poser des problèmes éthiques si le traitement n'est pas maintenu. Il est également difficile de garantir que les sujets sont tenus dans l'ignorance dans la mesure où la réadaptation nécessite une participation active de la personne atteinte de SEP. Cette approche scientifique n'est parfois pas réalisable dans la réadaptation et doit être complétée par des approches qualitatives et quantitatives pour tenir compte de l'ensemble des pratiques dans le contexte de la vie réelle.

La recherche qualitative (voir également les pages 11 et 12) peut s'avérer mieux adaptée pour répondre aux

## La recherche en réadaptation dans la SEP peut comprendre les éléments suivants :

**Une étude aléatoire et contrôlée** - Pour tester, par exemple, l'efficacité de la réadaptation multidisciplinaire chez un groupe de personnes atteintes de SEP par rapport à un groupe de personnes en attente de réadaptation.

**Des analyses systématiques** - Pour déterminer, par exemple, si la réadaptation multidisciplinaire fonctionne à différents niveaux.

### Des techniques de recherche qualitative pour définir un modèle d'intervention dans un contexte donné

- Pour examiner, par exemple, le profil de handicap des personnes atteintes de SEP ou l'impact de la SEP sur le travailleur social ou le proche aidant

### Une exploitation du résultat pour cerner le point de vue d'une personne

- Utiliser, par exemple, la classification internationale ICF (International Classification of Functioning, Disability and Health) pour développer des dispositifs pour la SEP.

### Des études de cohorte ou des essais ouverts destinés à tester les protocoles d'intervention

- L'utilisation, par exemple, d'un barème de réalisation des objectifs lorsque la personne atteinte de SEP et les professionnels de santé conviennent des objectifs de réadaptation.

### Une évaluation des résultats dans le but de déterminer l'importance des effets

- Examiner, par exemple, l'impact de la réadaptation de la vessie pour déterminer s'il y a une amélioration dans un groupe recevant un traitement par rapport à un groupe témoin.

questions sur les interactions au niveau humain et sur l'interprétation de ces interactions par les acteurs eux-mêmes. Plus particulièrement, les données qualitatives peuvent restituer les réactions et le comportement des personnes ainsi que l'interprétation qu'il faut en retirer. Les méthodes quantitatives visent quant à elles la fiabilité des résultats (cohérence lors des tests de contrôle) habituellement en utilisant des outils standardisés.

## Les approches alternatives de collecte d'information

Les personnes atteintes de SEP constituent un groupe diversifié présentant un large panel de situations

cliniques et des niveaux variés de handicap, et elles nécessitent donc une approche individualisée de leur réadaptation. En dépit du guide, réalisé par le Comité de recherche médicale du Royaume-Uni, qui indique le schéma à suivre pour évaluer une situation complexe, les ECA ne peuvent pas répondre à toutes les questions qui se posent. Une autre approche de collecte d'information consiste à utiliser les essais cliniques qui collectent des données prospectives et rétrospectives sans interrompre le déroulement naturel du traitement.

Cette collecte de données quotidiennes apporte des informations supplémentaires sur la nature des services proposés, les résultats des soins de réadaptation et ses implications dans la pratique clinique. De plus, elle peut apporter des réponses sur le type de modèle de soin qui fonctionne le mieux selon le type de SEP, l'intensité de la réadaptation requise et l'évaluation des processus de gestion des soins. Plus récemment, cette approche a été utilisée chez les personnes atteintes de SEP pour quantifier l'intensité de la réadaptation requise dans les programmes

effectués à l'hôpital et pour déterminer la complexité et le besoin de thérapie des personnes.

Les personnes atteintes de SEP étant très différentes, les cliniciens peuvent ne pas toujours être d'accord entre eux ou prendre en compte le point de vue du patient dans les soins. Le processus de prise de décision clinique peut être subjectif et faussé. De plus, si seuls des instruments standardisés sont utilisés pour évaluer l'état fonctionnel, le résultat peut également être faussé. Une approche de solution à ce problème consiste à utiliser des barèmes de réalisation des objectifs tels que la mesure individuelle des résultats centrés sur la personne. Cette méthode a servi à démontrer les changements survenus suite à la réadaptation chez des personnes atteintes de SEP et a montré qu'elle apportait un plus par rapport aux mesures standardisées en prenant en compte des aspects significatifs pour les malades et leurs familles.

### Les solutions potentielles à des questions spécifiques dans un modèle d'étude

Dans un modèle d'étude, les questions liées aux interventions complexes sont habituelles pour tous les ECA. Elles concernent la validité interne (dans quelle mesure les différences entre l'étude et les mesures de contrôle sont à prendre en compte plutôt que le résultat d'une erreur systématique) ou la validité externe (dans quelle mesure les résultats d'un essai clinique peuvent être généralisés). La recherche en réadaptation doit prendre en compte ces deux problèmes via un certain nombre de questions méthodologiques clés :

- La répartition aléatoire doit servir à éliminer les erreurs systématiques issues de la sélection des sujets. Les résultats d'une sélection doivent être tenus cachés. Les facteurs potentiels qui peuvent être répartis inégalement entre les différents groupes testés et ainsi brouiller les résultats doivent être identifiés avant de mettre en place des essais. L'absence de différences entre les données de base dans les bras étudiés doit résulter d'une répartition aléatoire adéquate. Les bras testés doivent être comparables et les caractéristiques des participants parfaitement similaires.

- Tenir dans l'ignorance le thérapeute qui traite le sujet et évaluer les résultats permet d'éliminer toute erreur systématique due aux attentes de l'individu ou



du personnel soignant quant aux résultats.

- Le résultat doit permettre de tester l'hypothèse principale de l'essai, par exemple l'efficacité de la réadaptation chez les personnes atteintes de SEP. Les résultats secondaires et les mesures intermédiaires doivent être utilisés de façon restreinte.

- L'analyse des données doit être réalisée pour tous les participants, avec des données complètes concernant toutes les étapes d'un ECA.

### Du point de vue des services de santé organisateurs

Tenir compte de la réadaptation dans un programme de recherche nécessite une prise en compte dans un contexte plus large. Une approche, expliquée dans le tableau ci-dessous, propose trois niveaux pour définir une intervention complexe au sein d'un service

de recherche médicale afin de régler les problèmes d'organisation des services de santé, dans le but de proposer des soins optimaux. Bien que cette approche ne constitue pas un modèle en lui-même, les trois niveaux sont pertinents pour la recherche sur la SEP.

### Conclusion

La recherche en réadaptation dans la SEP doit répondre au manque de connaissances dans ce domaine par l'usage des données et des preuves au plan pratique afin d'améliorer les résultats chez les personnes atteintes de SEP. Les recherches portant sur des questions cliniques importantes doivent être évaluées, interprétées localement et doivent passer par une synthèse des informations collectées, des études individuelles et des rapports ainsi que des innovations théoriques et méthodologiques.

*Définition sur trois niveaux d'une intervention complexe mise en place dans un service de recherche médicale: cas d'une offre de services de réadaptation pour des personnes atteintes de SEP (adapté de Bradley et al., 1999)*

<b>Niveaux de définition des interventions</b>			
Question clé	Niveau 1 Théorie et éléments de preuve	Niveau 2 Tâches et processus principaux	Niveau 3 Personnes et contexte
1. Population cible	Met l'accent sur les personnes atteintes d'une SEP définie	Identifie les handicaps chez les personnes atteintes d'une SEP définie  Recrutement de sujets pour une intervention	Évaluation des sujets en soins tertiaires pour un handicap dû à la SEP
2. Offre de services	Manque de réadaptation multidisciplinaire coordonnée dans la SEP  Lacunes dans l'offre de soins préventifs secondaires aux personnes atteintes de SEP	Propose un programme de réadaptation organisé aux personnes atteintes de SEP	Offre de soins localisée et restreinte dans le cadre de handicaps dus à la SEP
3. Modification du comportement	Auto-efficacité  Mise au point de directives	Propose un plan d'auto-gestion individualisé  Adresse une directive aux infirmières et aux médecins généralistes pour un patient donné	Groupe local d'experts dont le but est d'identifier le domaine principal des soins dans la SEP

# La recherche sur le diagnostic et le suivi de la SEP

Georgina Arrambide, MD, et Xavier Montalban, MD, Unité de Neuroimmunologie clinique, Centre de la sclérose en plaques de Catalogne, Hôpital Universitaire du Vall d'Hebron, Barcelone, Espagne

La SEP est une maladie chronique, qui affecte souvent des personnes jeunes, et qui, avec le temps, entraîne différents degrés de handicaps. Sur la base d'éléments de preuve fournis par les examens cliniques et radiologiques, la tendance est d'administrer un traitement de fond au tout début de la maladie. On constate que cela a une influence positive sur l'évolution à long terme de la maladie, bien que cette tendance ne soit pas partagée par tous. Mais pour pouvoir commencer un traitement de façon précoce, un diagnostic précoce et précis doit d'abord être posé.

C'est pourquoi des études, visant à identifier des marqueurs biologiques de diagnostic et de pronostic, ont été conduites sur les personnes présentant des syndromes cliniques isolés (SCI). Les SCI sont les premiers épisodes de la démyélinisation observés dans la SEP. Un marqueur biologique est une caractéristique de substitution à la maladie pouvant être mesurée de façon objective comme indicateur de processus biologiques normaux, ou de processus pathologiques ou encore relatif à la réponse de l'organisme à un traitement thérapeutique. Jusqu'à présent, le marqueur de diagnostic le plus fiable et, dans une moindre mesure de pronostic de la SEP, est l'imagerie par résonance magnétique (IRM). Un autre indicateur de substitution ayant une valeur de diagnostic prouvée est la présence de bandes oligoclonales dans le liquide céphalorachidien (LCR).

## L'imagerie par résonance magnétique

Le domaine de recherche sur l'IRM a été l'un des plus actifs pour ce qui concerne la SEP, au cours des 20 dernières années et il a probablement changé notre vision de la maladie, elle-même. Le changement le plus significatif dans le diagnostic de la SEP est venu des critères de McDonald dans la mesure où, comparé aux

précédents critères, il n'est plus nécessaire d'attendre une seconde poussée pour diagnostiquer la SEP, cela pouvait demander des années avant de se produire. Des paramètres de l'IRM ont été inclus dans les critères, ce qui a permis un diagnostic plus précoce. Il est ainsi possible d'établir le diagnostic de SEP chez les personnes présentant un SCI si l'IRM montre des lésions caractéristiques avec une dissémination dans l'espace et une dissémination dans le temps. Pour démontrer la dissémination dans l'espace, l'IRM du cerveau doit révéler un certain nombre de lésions à différents endroits du système nerveux central (SNC). La dissémination dans le temps nécessite de montrer la présence, lors d'une seconde IRM, de nouvelles lésions par rapport à l'IRM initiale ou une lésion asymptomatique révélée au gadolinium (une lésion qui apparaît active à l'IRM mais ne provoque apparemment pas de symptômes particuliers). Lorsqu'une lésion est révélée par contraste, cela indique que la barrière qui sépare le SNC du reste du corps est fracturée, permettant aux éléments immunitaires de pénétrer dans le SNC. Elle devient alors une mesure de l'activité de l'inflammation et donc de la maladie.

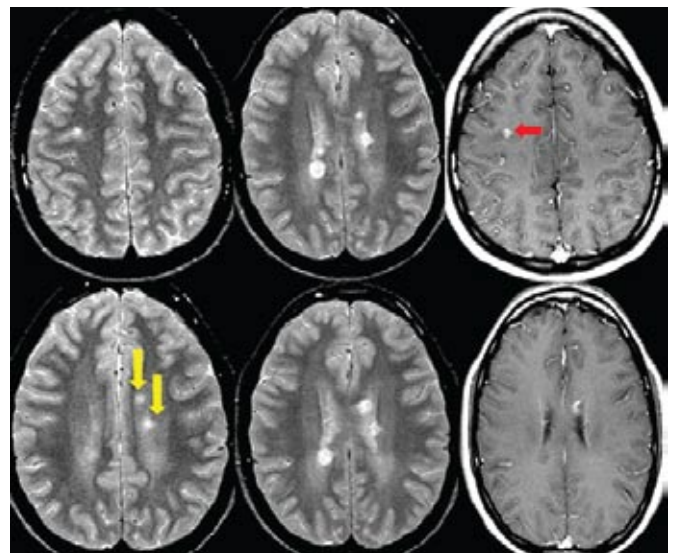


Image courtesy of Dr Alex Rovira

*IRM du cerveau montrant la dissémination dans l'espace et dans le temps. L'IRM initiale (ligne du haut) montre des lésions apparaissant dans des zones profondes et superficielles du cerveau, alors que l'IRM de suivi (ligne du bas) révèle la présence de nouvelles lésions (flèches jaunes). La flèche rouge montre une lésion révélée au gadolinium.*



D'autres critères liés à l'IRM ont également été proposés. Deux IRM étant toujours nécessaires pour établir la dissémination dans le temps, un groupe d'étude a récemment proposé qu'une seule IRM du cerveau, qui montrerait une dissémination dans l'espace et des lésions simultanément en croissance et en décroissance, suggérant ainsi une dissémination dans le temps, puisse permettre de prévoir une SEP très spécifiquement chez les personnes présentant un SCI. La possibilité d'un diagnostic erroné à ce stade, particulièrement dans certaines catégories de la population (les enfants par exemple) reste réelle. Cette nouvelle proposition de diagnostic de la SEP par IRM chez les personnes avec un SCI nécessite donc encore d'être confirmée.

L'IRM a également été utilisée pour évaluer la réponse au traitement. Une étude récente a montré que l'association d'une activité clinique de la maladie avec la présence de nouvelles lésions actives constatées lors de l'IRM peut permettre d'identifier les individus qui semblent ne pas répondre à un traitement.

L'emplacement des lésions est également révélateur du handicap. La présence de lésions dans le tronc cérébral, le cervelet et la moelle épinière lors d'une première IRM permet d'identifier les personnes qui ont un risque plus élevé de développer un handicap.

Des études IRM non conventionnelles, utilisant des techniques particulières qui ne sont pas encore disponibles partout, ont révélé leur utilité pour mesurer l'atrophie liée à l'activité de la maladie et la réponse du patient au traitement. Ces études ont montré que les dommages irréversibles des tissus peuvent être détectés dès l'apparition d'un SCI. En outre, les patients présentant un SCI et un nombre plus élevé de lésions sont plus susceptibles de développer un handicap à long terme.

### Les bandes oligoclonales

Un des mécanismes immunologiques impliqués dans la SEP est la présence d'anticorps produits par quelques lignées cellulaires lors de l'inflammation. Chaque lignée cellulaire produit un type particulier d'immunoglobulines et, lorsqu'elles sont mesurées, chaque type est représenté par une bande différente, d'où le nom de bandes oligoclonales (BOC). Elles représentent la production d'anticorps dans le SNC et font également partie des critères de McDonald. La présence de BOC est un facteur de développement de la SEP qui est indépendant

de la présence d'un SCI. En outre, l'association de la présence de BOC et d'au moins deux lésions visibles à l'IRM, du type de celles de la SEP, constitue une méthode alternative permettant de montrer la dissémination dans l'espace dans les critères actuels de diagnostic.

Un groupe de recherche a également étudié un sous-type d'immunoglobines dans les BOC, appelé IgM, et il a constaté que la probabilité de confirmation d'une SEP chez les patients avec un SCI et présentant ce sous-type d'immunoglobines est très élevée un an après la première poussée. Il a également observé qu'un tel sous-type d'immunoglobines peut aider à prédire l'évolution des handicaps et qu'il est lié au nombre de lésions observées à l'IRM. Ces observations doivent encore être confirmées par d'autres études.

### Les autres marqueurs biologiques

En dépit de ces découvertes, la SEP demeure une maladie imprévisible. C'est pourquoi de nouveaux marqueurs biologiques de conversion vers une SEP, d'évolution des handicaps et de réponse au traitement sont actuellement à l'étude. Ces études ont pour objectif de trouver un marqueur plus fiable, moins cher et plus facile à obtenir que les méthodes actuelles. Grâce à l'avènement de nouvelles techniques, de nombreuses protéines différentes pouvant être mesurées dans le sérum ou le LCR sont actuellement étudiées. Il est néanmoins important de noter qu'aucune ne s'est jusqu'ici révélée supérieure à l'IRM ou aux BOC et que leur utilité dans le cadre clinique reste à prouver.

### Conclusions

La recherche de nouveaux marqueurs biologiques pour diagnostiquer et surveiller la SEP est un domaine très prometteur qui est en constante évolution. Jusqu'ici, l'IRM et les BOC demeurent les principaux marqueurs sur lesquels se fondent les neurologues lorsqu'ils auscultent une personne présentant un SCI. L'IRM est également utile lors de la surveillance d'une réponse d'un patient à un traitement. Il est également important de garder à l'esprit que les processus pathologiques impliqués ne sont pas répartis de façon homogène au sein des personnes présentant un SCI ou une SEP. Cela contribue donc à l'hétérogénéité de la SEP en termes d'évolution clinique et de réponse aux différentes thérapies. Au final, la décision devrait être prise conjointement par la personne atteinte de SEP et le neurologue en fonction des informations existantes et du cas de figure propre à chacun.

# Comprendre les résultats de la recherche

Maria Pia Sormani, Département des Sciences Sanitaires - DISSAL, Gênes, Italie

La médecine moderne est une médecine fondée sur le niveau de preuve : l'évaluation des risques et des bénéfices des traitements et des tests diagnostics doit être obtenue à partir des meilleures informations disponibles, collectées par le biais de la méthode scientifique. L'expérience scientifique en matière de développement de médicaments repose sur l'essai clinique, c'est-à-dire sur un projet de recherche qui porte sur l'être humain et qui suit un protocole prédéfini.

## L'essai comparatif aléatoire

Les chercheurs mettent au point un plan d'essai clinique une fois que les études réalisées en laboratoire permettent de penser à un nouveau médicament ou une nouvelle procédure. L'essai le plus concluant est l'essai comparatif dans lequel le groupe de personnes traitées par la nouvelle intervention médicale est comparé à un groupe « témoin », un groupe de personnes traitées avec le traitement standard pour cette maladie. Lors d'un essai clinique, la décision d'intégrer une personne au bras expérimental ou au bras de contrôle est prise de façon aléatoire. La répartition aléatoire est un processus qui répartit au hasard, plutôt que par choix,

les participants à un essai clinique dans le groupe expérimental ou le groupe témoin. Cette répartition aléatoire a pour objectif de générer des groupes comparables en termes de caractéristiques générales des participants et d'éviter une sélection faussée, une différence systématique entre les deux groupes qui serait influencée par le pronostic ou la capacité présumée du patient à répondre au traitement. La méthode la plus fiable et la plus impartiale permettant de déterminer les interventions médicales les plus efficaces est donc l'essai comparatif aléatoire (ECA) qui représente le cœur de la recherche expérimentale en médecine.

## Le critère d'évaluation principal

Le résultat d'un essai clinique est la comparaison de l'évolution de la maladie entre les deux groupes répartis au hasard (le groupe expérimental et le groupe témoin). Le critère d'évaluation principal d'une étude est la variable mesurée à la fin de l'étude qui caractérise l'évolution de la maladie.

Lors de la planification d'une étude, il est possible de choisir différents critères d'évaluation selon les objectifs scientifiques et cliniques de l'essai. Par exemple, dans la SEP, le principal critère d'évaluation d'une étude peut être le nombre total de lésions révélées à l'IRM que les personnes atteintes de SEP développent tout au long de l'étude. Dans ce cas, le résultat principal de l'étude sera la comparaison du nombre moyen de lésions révélées à l'IRM entre les deux groupes de traitement pour estimer si le traitement expérimental est en mesure de réduire leur nombre. Sinon, le critère d'évaluation principal peut être le nombre de rechutes comptées pendant la durée de l'étude ; une fois encore, le résultat principal de l'étude sera la comparaison du taux de rechute entre les deux groupes de traitements pour détecter s'il est plus faible dans le groupe expérimental. Enfin, un essai peut avoir un critère d'évaluation du handicap, c'est-à-dire qu'il peut comparer, par exemple, le nombre d'individus présentant une progression de leur handicap dans chacun des deux groupes.



Le critère d'évaluation, c'est-à-dire l'objectif de l'étude, est étroitement lié à la phase de la recherche clinique. Comme expliqué dans l'article d'introduction de cette édition de MS in focus (voir page 3), les études de phase I sont celles permettant d'évaluer la sécurité et si le nouveau médicament est bien toléré. Il peut s'agir d'essais non comparatifs, d'essais ouverts ainsi que de petits essais comparatifs. Une petite cohorte de sujets est habituellement utilisée sur une thérapie expérimentale à faible dose. Les sujets peuvent être des volontaires en bonne santé, des personnes atteintes de la maladie qui n'ont pas d'autre option thérapeutique ou un choix limité (dans la SEP, par exemple, il peut s'agir de personnes souffrant d'une SEP progressive primaire) ou des personnes atteintes de maladies similaires, par exemple d'autres maladies auto-immunes. Par la suite, la dose est augmentée dans le même groupe de sujets ou dans un groupe indépendant jusqu'à atteindre un critère d'évaluation donné ou jusqu'à ce que des événements indésirables se produisent. Dans la majorité des cas, des études pharmacocinétiques (domaine de la pharmacologie qui étudie la façon dont les médicaments sont pris, agissent et sont éliminés par l'organisme) sont réalisées en fonction d'un seul ou de plusieurs dosages du produit afin de comprendre le métabolisme du médicament.

Les études de phase II sont également appelées études sur la validation du concept, leur objectif étant d'estimer si le nouveau médicament a une action ; le critère d'évaluation principal de ces études sera donc un marqueur instrumental ou de laboratoire capable de donner une première indication de l'action du médicament. Une étude de phase III évalue l'efficacité du nouveau médicament, c'est-à-dire qu'elle est conçue pour comprendre si le traitement pourra améliorer la qualité de vie ou allonger la durée de vie des malades (pour les maladies incurables). Dans la SEP, les études de phase III auront des critères d'évaluation liés à la qualité de vie des sujets, d'une manière générale en relation avec le nombre de rechutes et le risque de progression du handicap.

### Les mesures de l'effet du traitement

Une fois que le critère d'évaluation est établi et défini, il convient de décider d'une mesure de l'effet du traitement pour quantifier son efficacité. Les estimations de l'effet du traitement peuvent être réparties en deux catégories principales : des mesures absolues et des mesures relatives. Pour comprendre leur signification,

il est utile de prendre pour exemple les résultats de référence des cinq essais cliniques versus placebo réalisés sur la SEP qui ont mené à l'autorisation de mise sur le marché du natalizumab, de l'interféron bêta 1a (intramusculaire et sous-cutané), de l'acétate de glatiramère et de l'interféron bêta 1b comme illustré dans le tableau (voir page 20).

La réduction du risque absolu (RRA) est une mesure absolue de l'effet du traitement : elle représente simplement la différence entre le taux de rechutes du groupe témoin et le taux de rechutes du groupe traité. L'avantage de mesurer l'effet d'un traitement avec la mesure de la RRA réside dans le fait que le résultat est facile à calculer et à interpréter, apportant une claire vision des risques sous-jacents en l'absence de traitement et de la réduction du risque associée au traitement médicamenteux. La principale limite de cette méthode d'estimation de l'effet d'un traitement réside dans le fait qu'elle dépend fortement de la valeur du groupe de référence : si le taux de rechute ou de progression du groupe de référence est faible, la RRA sera mathématiquement faible également.

Le « nombre de personnes à traiter » (NPT) est une seconde mesure absolue de l'effet du traitement : elle est définie mathématiquement comme la mesure réciproque de la RRA et peut être définie comme étant le nombre de personnes à traiter avec un médicament au lieu du traitement témoin pour éviter un événement négatif (par exemple une rechute ou une progression). Ainsi, dans le cadre de l'essai clinique du natalizumab (première colonne), la réduction du risque annualisée après deux ans de traitement par le natalizumab était de 0,50 rechutes/personne/an. Le NPT est donc de  $1/0,50 = 2$ . Autrement dit, en moyenne, pour deux patients traités par le natalizumab pendant deux ans, une rechute est évitée.

Les mesures relatives, à savoir le risque relatif et la réduction du risque relatif, sont les plus largement utilisées pour quantifier l'effet d'un traitement. Le risque relatif de rechutes est exprimé comme étant le rapport entre le taux de rechute observé dans le groupe traité et celui du groupe témoin. De même, la réduction du risque relatif est calculée en soustrayant le risque relatif à 1. Le risque relatif et la réduction du risque relatif sont faciles à calculer et à interpréter et ils sont inclus dans les logiciels de statistiques standards. Ces mesures relatives sont également moins dépendantes

des taux d'événements pour un critère d'évaluation mesuré dans le groupe placebo et, contrairement à la mesure RRA, elles donnent une estimation unique de l'effet du traitement qui demeure stable chez les personnes atteintes de SEP lorsque le risque de base varie.

Il faut garder à l'esprit qu'il est très difficile de comparer les résultats de différents essais cliniques et que ces comparaisons peuvent mener à des conclusions différentes en fonction de la façon dont elles sont présentées. Par exemple, l'effet du natalizumab semble ne pas être très différent de celui de l'interféron bêta 1a (haute dose) si la différence absolue des taux de rechute est prise en compte : la réduction absolue du

taux de rechute est respectivement de 0,50 et 0,41 chez les sujets traités par le natalizumab et l'interféron bêta 1a. A l'inverse, si l'on considère la réduction relative, l'effet du natalizumab est deux fois supérieur à celui de l'interféron bêta 1a (réduction du taux de rechute de 68% contre 34%).

### Conclusion

Pour obtenir une synthèse complète des résultats d'un essai clinique, il est important de comprendre les différences entre les mesures relatives et absolues ; les comparaisons des résultats des essais peuvent s'avérer dangereuses et doivent toujours être effectuées en explorant toutes les possibilités d'expression existantes de l'effet du traitement.

#### *Taux de rechute annualisé mesuré sur deux ans dans cinq essais cliniques de référence versus placebo et différentes mesures de l'effet du traitement.*

Essai	Natalizumab	Interféron bêta-1a (30 microgrammes)	Acétate de glatiramère	Interféron bêta-1a (22 microgrammes)	Interféron bêta1a (44 microgrammes)	Interféron bêta-1b (250 microgrammes)
Fréquence	n/a	Une fois par semaine	Une fois par jour	Trois fois par semaine	Trois fois par semaine	Une fois par jour
Taux de rechute annualisé sur deux ans - groupe placebo	0.73	0.90	0.84	1.28	1.28	1.27
Taux de rechute annualisé sur deux ans - groupe traitement de fonds	0.23	0.61	0.59	0.91	0.87	0.84
Réduction du risque absolu	0.50	0.29	0.25	0.37	0.41	0.43
Nombre de personnes à traiter	2	4	4	3	3	3
Réduction du risque	0.32	0.68	0.70	0.71	0.68	0.66
Réduction du risque relatif	0.68	0.32	0.30	0.29	0.32	0.34
Référence	Polman, O'Connor et al. 2006	Jacobs, Cookfair et al. 1996	Johnson, Brooks et al. 1995	"The PRISMS Study Group" 1998	"The PRISMS Study Group" 1998	"The IFNB Multiple Sclerosis Study Group" 1993

# Les réponses à vos questions

Par Pablo Villoslada, neurologue, Hôpital Clinique de Barcelone, Espagne

**Q. Je souhaite participer à un essai clinique sur un nouveau traitement. Comment puis-je trouver un essai de qualité auquel prendre part ?**

**R.** Si vous êtes suivi par un neurologue au sein d'un centre ou une clinique spécialisés dans le traitement de la SEP, la première option consiste à prendre contact avec votre médecin ou le coordinateur clinique de votre centre. De nombreux centres de traitement de la SEP prennent part à des études qui testent de nouvelles thérapies et peuvent vous informer des meilleures options qui s'offrent à vous.

Si vous ne faites pas partie d'un centre ou d'une clinique, le professionnel de santé qui s'occupe de vous peut vous aider à trouver des informations sur les essais cliniques sur la SEP réalisés dans votre région. Vous pouvez sinon contacter l'Association de la SEP dont vous dépendez pour obtenir les informations que vous recherchez.

Vous pouvez également visiter le site Web d'autres organisations de la SEP, dont celui de la MSIF (<http://www.msif.org/en/research/index.html>) ou celui de la US National MS Society (<http://www.nationalmssociety.org/research/clinical-trials/index.aspx>), qui apportent des informations sur les nouvelles thérapies testées. Le dernier site propose une liste tenue à jour de toutes les nouvelles thérapies en cours d'étude.

Le site Web officiel des essais cliniques, quels qu'ils soient, est consultable à l'adresse suivante : <http://www.clinicaltrials.gov/>. Cette ressource est proposée par le gouvernement américain et l'inscription des essais cliniques y est obligatoire. Vous pouvez y trouver des études en partant d'un médicament ou d'un centre particulier, etc. Vous pouvez contacter le coordinateur et lui demander quel centre participe à l'étude qui vous intéresse dans votre pays. Ce site est présenté dans la rubrique concernant les revues conseillées, page 27.

**Q. Je trouve très souvent de la documentation sur les dernières recherches réalisées, mais je trouve très peu d'informations sur la SEP progressive primaire dont je suis atteint.**

**Pour quelle raison ?**

**R.** Ces dernières années, les connaissances sur les aspects inflammatoires de la SEP se sont significativement élargies, ce qui a conduit au

développement de nombreuses nouvelles thérapies ayant pour but de stopper l'inflammation. Toutefois, la base biologique de la phase progressive de la SEP est mal comprise et c'est pourquoi les opportunités de mettre au point de nouvelles thérapies pour ce groupe de patients, y compris les personnes atteintes de SEP progressive primaire, sont peu nombreuses. Par ailleurs une autre difficulté réside dans le fait que, s'il est difficile de prouver l'efficacité d'un médicament à faire régresser les poussées dans la SEP, cela reste possible en suivant des centaines de patients pendant deux ans et en contrôlant par IRM l'efficacité du médicament. A l'inverse, la SEP progressive est très lente dans sa dynamique et hétérogène, et il n'existe pas de bons marqueurs permettant de mesurer son évolution dans le temps à l'IRM. Même un suivi sur deux ans s'avère trop court. Cette limitation gêne également le processus de test de nouveaux médicaments pour la SEP progressive primaire. Ce dernier point est à l'étude par le biais du développement à venir de biomarqueurs, c'est-à-dire de nouveaux tests sanguins ou de nouvelles techniques d'IRM qui permettront aux médecins de suivre l'évolution de la maladie et les réponses aux thérapies proposées. Enfin, en dépit de ces difficultés, l'intérêt de mettre au point de nouvelles thérapies pour la SEP progressive primaire est réel et on devrait heureusement voir prochainement des avancées dans ce domaine.

**Q. Est-ce réaliste d'espérer guérir la SEP un jour ?**

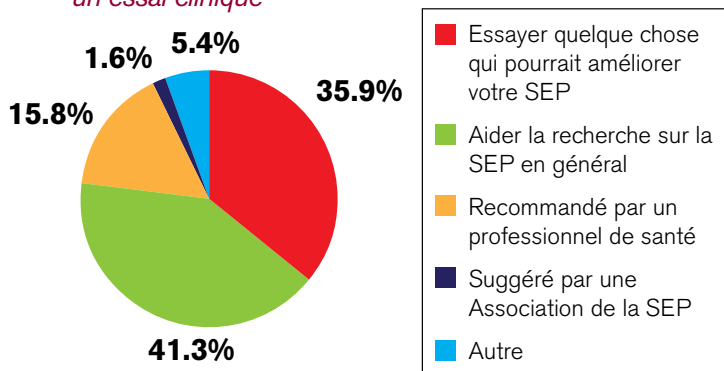
**R.** Pour pouvoir guérir la SEP, il faudra d'abord comprendre précisément les bases biologiques de la maladie, puis identifier quel(s) facteur(s) de prédisposition peuvent être modifiés. Cela prendra du temps, mais la recherche va dans ce sens. L'option la plus réaliste n'est pas de guérir la SEP mais de stopper la maladie. Désormais, dans de nombreuses maladies complexes telles que le cancer, le SIDA et la polyarthrite rhumatoïde, la maladie n'est pas guérie, mais elle est maîtrisée avec beaucoup d'efficacité, ce qui permet d'empêcher l'apparition de nouveaux handicaps. Grâce aux nouveaux médicaments traitant la SEP, la maladie pourra être stabilisée chez un pourcentage significatif de patients pendant de très longues périodes. En outre, réduire l'incertitude quant à l'aggravation ou non de la maladie contribuera à avoir un impact significatif sur la qualité de vie des personnes atteintes.

# Sondage sur la recherche sur la SEP

Plus de 1 180 personnes ont participé au sondage de la MSIF disponible en ligne et concernant la recherche sur la SEP. À la question demandant si elles avaient participé à un essai clinique, la majorité des personnes a répondu non (82%), alors que 14% avaient pris part à un essai clinique et 4% à un essai dans le domaine de la réadaptation.

Parmi les personnes ayant participé à un essai, 41% ont déclaré que leur motivation principale était d'aider la recherche sur la SEP en général. Un tiers a participé parce qu'il voulait essayer quelque chose qui pourrait améliorer sa SEP.

**Graphique 1 : Motivation principale de la participation à un essai clinique**



La majorité des participants (85%) s'est sentie correctement informée des conséquences de l'étude avant de signer le formulaire de consentement, mais plus de la moitié (52%) des participants a déclaré que le chercheur n'avait pas partagé les résultats de l'étude.

À la question demandant si elles ont le sentiment que participer à un essai a amélioré leur SEP, 53% des personnes ont répondu oui, contre 47% non. Il a été demandé aux personnes qui ont répondu oui en quoi l'essai a amélioré leur SEP. Certains participants ont déclaré que l'essai a contribué à réduire les symptômes ou la sévérité des rechutes. Voici une sélection d'autres réponses intéressantes :

« J'ai pu obtenir plus d'informations sur l'évolution de ma maladie et des conseils sur la gestion de mon stress. »

« J'ai réalisé et accepté l'importance de faire de l'exercice. »

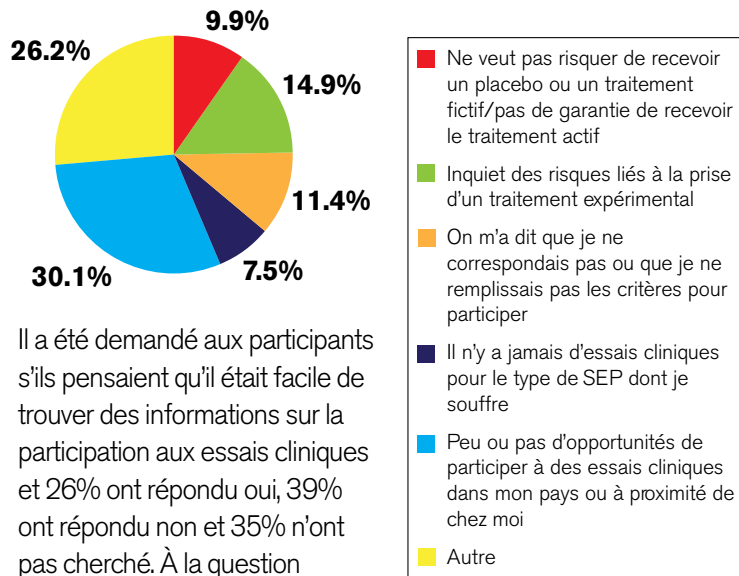
« J'ai réalisé que je ne suis pas tout seul. »

« Cela m'a permis de mieux comprendre les effets de la SEP sur la cognition. »

La principale raison donnée par les personnes n'ayant pas participé à un essai clinique ou un essai de réadaptation était la suivante : « peu ou pas d'opportunités de participer à un

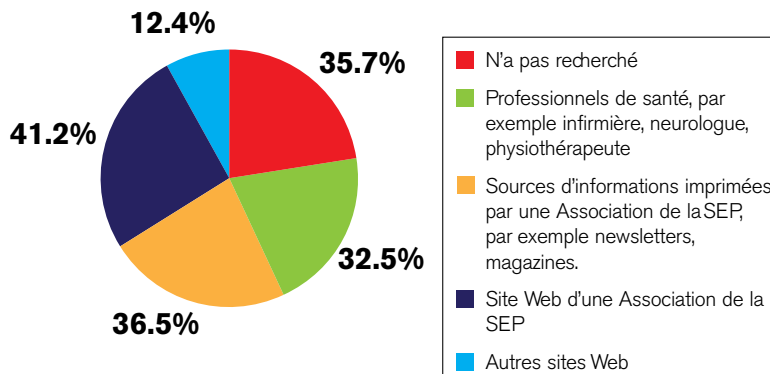
essai dans mon pays ou à proximité de la région où je vis » (30%). D'autres raisons sont présentées dans le graphique 2.

**Graphique 2 : Raisons pour lesquelles des participants n'ont pas pris part à un essai clinique**



Il a été demandé aux participants s'ils pensaient qu'il était facile de trouver des informations sur la participation aux essais cliniques et 26% ont répondu oui, 39% ont répondu non et 35% n'ont pas cherché. À la question demandant où ils avaient cherché des informations, 41% ont mentionné le site Web de l'Association de la SEP de leur pays, mais d'autres sources ont également été utiles (comme illustré dans le graphique 3 ci-dessous).

**Graphique 3 – Où les participants ont-ils cherché des informations sur les essais cliniques**



## Les priorités de la recherche

Il a été demandé aux participants de choisir leurs trois principales priorités en matière de recherche sur la SEP. Les trois priorités qui ont été les plus mentionnées étaient les suivantes : trouver un remède (72%), de nouveaux traitements médicamenteux ou de nouvelles thérapies (60%) et rechercher la cause de la SEP (58%).

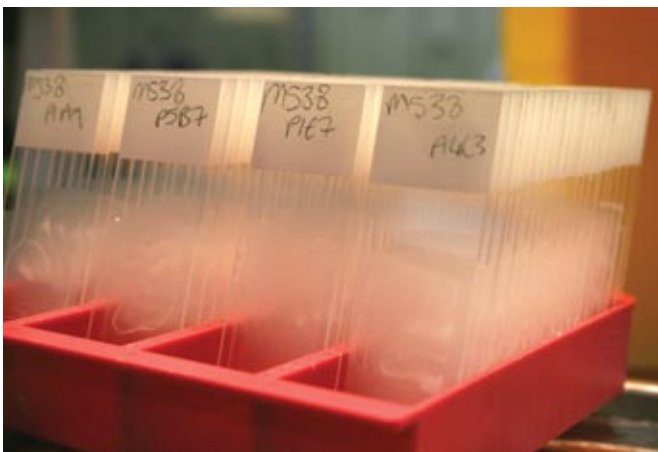
# Des banques de cerveaux pour la science

Djordje Gveric, PhD et Richard Reynolds, PhD, Banque de Tissus de l'Association de la SEP, Centre de Neurosciences, Imperial College London, Royaume-Uni

## Pourquoi avons-nous besoin de banques de cerveaux ?

Le cerveau est l'organe le plus complexe du corps humain et chacune de ses parties est vitale pour notre fonctionnement normal et notre bien-être. Bien qu'il soit possible d'étudier un cerveau vivant grâce aux nombreuses techniques d'imagerie, telles que l'IRM, les scientifiques ont rarement la possibilité d'étudier le tissu réel du cerveau. Les opérations chirurgicales et biopsies du cerveau ne permettent de prélever que de très petites quantités de tissus, qui sont principalement utilisées à des fins de diagnostic.

Ces vingt dernières années, la nécessité d'accéder à des régions spécifiques du cerveau s'est considérablement accrue, avec pour but de démêler les différents mécanismes des maladies neurologiques qui affectent les patients. Cette nécessité a, à son tour, entraîné la collecte systématique et la conservation des cerveaux humains post-mortem, donnant naissance aux banques modernes de cerveaux. L'utilisation de tissus cérébraux humains post-mortem a déjà contribué à mieux comprendre la pathologie des troubles neurodégénératifs, tels que la maladie d'Alzheimer et la maladie de Parkinson, et à développer de nouveaux traitements.



*La banque de tissus implique la collecte systématique et la conservation des cerveaux humains post-mortem à des fins de recherche.*

Dans la SEP, cette approche a conduit au développement de certains des derniers traitements, par exemple le natalizumab, et elle est entrain d'aider à répondre à des questions, telles que pourquoi les lésions de la SEP apparaissent de façon aléatoire ou quelle est la relation entre l'emplacement des lésions de la SEP dans le cerveau et le degré de handicap des malades.

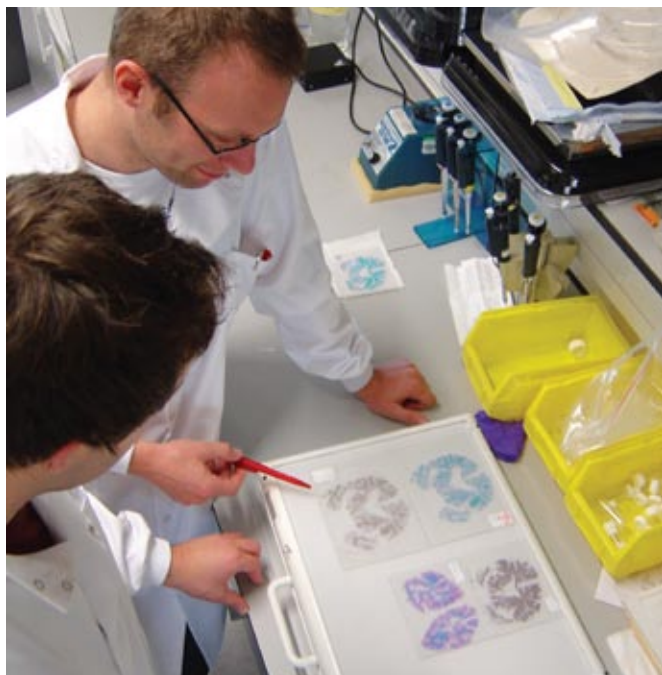
## Des ressources pour la recherche

Au fil du temps, les scientifiques ont acquis une connaissance plus précise de la SEP grâce aux différentes approches expérimentales utilisées qui vont de l'étude des protéines et des cellules isolées à la réalisation de modèles animaux de SEP. Quel que soit la façon dont ils établissent leurs conclusions, ils doivent à un moment donné établir un lien entre leurs découvertes et les tissus humains pour s'assurer qu'ils sont sur la bonne voie. Cette approche, appelée validation et translation, représente le processus le plus important de la science moderne et accélère la mise à disposition de solutions scientifiques par le laboratoire au patient.

## La Banque de Tissus de l'Association de la SEP

Cette ressource internationale de tissus cérébraux et de moelles épinières est l'une des banques de cerveaux peu nombreuses qui soutiennent tout particulièrement les efforts scientifiques qui ont pour but de trouver un remède ou un meilleur traitement de la SEP. La banque de tissus fait partie de l'Imperial College London depuis 1998. Son objectif principal consiste à mettre à la disposition des groupes de recherche qui étudient les différents aspects de la SEP des tissus de haute qualité, qu'ils soient cérébraux ou de moelles épinières.

D'une manière générale, la banque de tissus fonctionne comme une entité coordinatrice entre les donateurs de tissus, la communauté scientifique, les professionnels de santé et les organisations caritatives qui aident la recherche sur la SEP. Toutes les activités de la banque de tissus sont régulées par des directives et des lois éthiques très précises (la loi sur les tissus humains, par exemple). Jusqu'ici, plus de 500 cerveaux et moelles épinières humains ont été collectés, chacun donnant environ 250 spécimens individuels. Un large pourcentage de ces spécimens a déjà été utilisé pour alimenter plus de 200 études, dont des travaux expérimentaux qui ont changé notre compréhension



de la SEP et ont ouvert de nouvelles voies vers des traitements.

### **Le don de tissus est essentiel pour la recherche sur la SEP**

Donner des tissus pour la recherche représente un des plus grands legs et les banques de tissus n'existent que grâce à la prévoyance et à la générosité de personnes qui ont accepté de donner leurs organes. La Banque de Tissus de l'Association de la SEP gère un programme de dons à l'échelle du Royaume-Uni et jusqu'ici, plus de 5000 donneurs potentiels, avec ou sans SEP, ont rejoint le programme. Ce dernier est basé sur la communauté, reflétant ainsi précisément ce qui se passe dans le monde réel et permettant à la banque de tissus de collecter un nombre suffisant de types différents de cas atteints de SEP.

Pour extraire et conserver les tissus le plus rapidement possible après le décès d'un donneur, idéalement dans les 12 à 24 heures qui suivent, la banque de tissus est organisée comme les services de transplantation d'organes et dispose de coordinateurs joignables 24/24h, 365 jours par an. La qualité des tissus collectés est garantie par un examen neuropathologique minutieux des tissus et une étude des antécédents cliniques de la personne, suivis par la rédaction d'un rapport détaillé sur chaque cas. Le rapport et les données cliniques collectées sont à la disposition des chercheurs et accompagnent chaque échantillon de tissu fourni pour un projet de recherche.

Le besoin en tissus cérébraux est en constante augmentation car les scientifiques mettent au point de

nouvelles techniques et proposent de nouvelles approches pour découvrir le mécanisme de la SEP. Cela ne veut pas seulement dire que les expériences scientifiques nécessitent une plus grande quantité de tissus cérébraux, mais aussi, avec les récentes avancées dans le domaine de la génétique, que le besoin d'étudier un grand nombre de spécimens différents existe réellement.

Le cerveau est une grande structure, mais les changements pathologiques sont souvent confinés à une zone spécifique du cerveau, qui peut être très petite. De plus, chaque cerveau prélevé sur un individu atteint de SEP a un nombre limité de lésions qui montrent des différences de taille et de répartition d'un cas à l'autre. Ce ne sont que quelques-unes des raisons qui expliquent pourquoi nous avons besoin d'un apport constant de tissus dans la banque.

La politique de libre accès à la banque de tissus garantit qu'aucun groupe de recherche ne se verra refuser l'accès à des tissus. Le bien-fondé éthique, juridique et scientifique des demandes de tissus est soigneusement examiné par une entité indépendante constituée de scientifiques spécialisés dans la SEP, de neuropathologistes et de personnes atteintes. Toutes les demandes reçoivent un traitement similaire, qu'elles proviennent d'une académie, d'une industrie ou qu'elles fassent partie d'un grand programme de recherche ou d'une petite étude pilote.

Les banques de cerveaux jouent un rôle important dans l'infrastructure scientifique et ont constitué rapidement une discipline scientifique à part entière dont l'objet est de trouver de nouvelles façons de préserver les tissus cérébraux humains et de développer de nouvelles utilisations des tissus collectés. La gestion des collections de tissus archivés et des données permettra aux scientifiques du futur de mener des études rétrospectives sur l'influence de l'environnement, du style de vie ou du nombre croissant de médicaments à la fois sur le plan clinique et pathologique de la SEP. Mais surtout, la banque de tissus apporte un gage de qualité aux scientifiques et encourage l'utilisation de tissus humains dans la recherche des causes et du traitement des maladies du cerveau. Avec de tels efforts de concertation, le puzzle de la SEP pourrait bien être finalement résolu.

Toute personne intéressée par les banques de cerveaux et leur travail doit contacter l'Association nationale de la SEP dont elle dépend, son neurologue ou son infirmière pour savoir s'il existe une banque de cerveaux dans sa région ou dans son pays.



# Les programmes de recherche de la MSIF

## Groupe d'étude pédiatrique international sur la SEP

La MSIF stimule et facilite la coopération et la collaboration internationales en matière de recherche en mettant en place un certain nombre de programmes internationaux de grande envergure.

Les enfants atteints de SEP ne représentent que 2 à 5% de la population atteinte. En raison de ce faible pourcentage, les études sont peu nombreuses et les traitements n'ont pas été systématiquement testés ou approuvés chez les enfants. La MSIF joue un rôle essentiel en facilitant le travail du Groupe d'étude international sur la sclérose en plaques infantile (IPMSSG [www.ipmssg.org](http://www.ipmssg.org)), constitué de 150 neuropédiatres, scientifiques et professionnels de santé, dont l'objectif est d'optimiser les soins, l'éducation et la recherche sur la SEP infantile.

Deux projets de recherche phares ont été identifiés par l'IPMSSG : le développement d'une base de données cliniques reposant sur un jeu de données minimum défini et une étude multinationale sur les expositions environnementales et la SEP chez les enfants. Cette étude sera réalisée sur deux ans dans divers pays sur 800 enfants chez lesquels on a diagnostiqué un premier événement de démyélinisation afin d'étudier la relation entre les facteurs de risque environnementaux (carence en vitamine D, réponses immunitaires de l'hôte à une infection microbienne et aux polluants) et le risque de développer la SEP.

Avec l'émergence de plusieurs nouveaux médicaments en cours d'élaboration et le manque d'une assez grande population infantile atteinte de SEP pouvant participer à toutes les études, il devient critique de définir une planification scrupuleuse pour garantir la sécurité et l'efficacité des études tout en évitant le retard d'approbation de nouveaux médicaments qui pourraient largement profiter aux enfants et aux adolescents atteints de SEP. En septembre 2010, la MSIF a apporté son aide à l'organisation d'un colloque ayant pour objectif la mise au point d'un protocole d'accord général par l'IPMSSG sur les connaissances actuelles en matière de traitement de la SEP infantile et sur les recommandations pour les études et essais cliniques à venir. Ce protocole d'accord informera et orientera les cliniciens, les laboratoires pharmaceutiques et les organismes de contrôle, tels que la Food and Drug Administration aux États-Unis et l'Agence européenne des médicaments (European Medicines Agency).

## La coordination de la recherche

En 2009, la MSIF a convoqué une assemblée sur la coordination de la recherche (Research Coordination Meeting), mettant ainsi en contact les acteurs clés de la communauté scientifique et médicale internationale de la SEP afin d'examiner les dépenses globales de la recherche sur la SEP, de définir les priorités de recherche d'anticiper et de se préparer pour les défis, orientations et opportunités à venir. Neuf domaines de recherche prioritaires ont été identifiés et six autres priorités émergentes ont été convenues pour le futur.

Les priorités actuelles :

- La neuroprotection et la réparation
- La thérapie par cellules souches
- La génétique
- L'immunopathologie de la SEP
- Les facteurs environnementaux
- Les registres de malades
- Les essais cliniques
- La SEP infantile
- Le soulagement des symptômes, la réadaptation et les soins d'accompagnement

Les priorités futures :

- Les facteurs environnementaux (y compris la vitamine D)
- La pathologie – gliose (réparation), les lésions des axones/le rôle de la substance grise
- Les biomarqueurs – à l'IRM, dans le liquide céphalorachidien et le sang
- Les nouveaux traitements (y compris la thérapie par cellules souches)
- Les études longitudinales des groupes à risque susceptibles de développer la SEP, la recherche des facteurs de risque et des déclencheurs environnementaux
- L'évolution – les facteurs de risque et les mécanismes

## Les subventions et bourses de recherche

Les bourses de recherche McDonald accordées par la MSIF ([www.msif.org/mcdonald](http://www.msif.org/mcdonald)) permettent à de jeunes et talentueux chercheurs des pays émergents de réaliser un projet de recherche de deux ans dans un centre d'excellence de la SEP. Nous accordons également des subventions Du Pré ([www.msif.org/dupre](http://www.msif.org/dupre)) permettant aux chercheurs de visiter sur de courtes périodes des centres de recherche déjà établis spécialisés dans la SEP.

# Entretien avec Paola Zaratini, PhD

Directrice de la recherche scientifique, Association Italienne de la SEP, Gênes, Italie



## Quelles sont les priorités de recherche pour l'Association italienne de la SEP ?

Nous avons deux objectifs principaux à atteindre : un monde sans SEP pour demain et un monde qui ne craint pas la SEP aujourd'hui. La réalisation de ces deux objectifs est confiée à des spécialistes de la SEP.

Les personnes atteintes d'une SEP suffisamment lourde et celles dont la qualité de vie est affectée par les symptômes de cette maladie, mettent aujourd'hui tous leurs espoirs dans la recherche scientifique pour vivre pleinement leur vie.

## Comment l'Association de la SEP décide-t-elle d'attribuer des fonds à différents domaines de recherche ?

Actuellement, les fonds hors Association (subventions accordées aux chercheurs qui ne font pas directement partie de l'Association de la SEP) sont attribués lors d'un appel à projets annuel. Les projets sont analysés rigoureusement par des pairs, puis font l'objet d'une évaluation par le comité scientifique de la l'Association de la SEP. Ces trois dernières années, l'évaluation par les pairs a contribué à subventionner des projets de recherche prioritaires dans les domaines de la génétique, de la neuroimmunologie et de la recherche sur les cellules souches. Alors que le portefeuille de la recherche hors Association, que nous finançons, couvre aujourd'hui les principaux domaines de recherche, notre stratégie pour 2011 à 2013 consiste à concentrer nos efforts pour migrer de la recherche fondamentale à celle visant à l'amélioration des soins médicaux, pris dans leur globalité, grâce à des projets spécifiques et des appels à projets thématiques.

## Quelles sont les différentes phases de la recherche dans lesquelles l'Association de la SEP investit ?

L'Association de la SEP encourage et subventionne une recherche d'excellence grâce à son appel à projet annuel pour la recherche hors Association. De plus, pour faciliter la migration de la recherche fondamentale vers celle qui procure des bénéfices réels pour les personnes atteintes, l'Association de la SEP lance des appels à projets particuliers dans les domaines ci-après :

- la recherche préclinique pour évaluer les nouvelles molécules potentiellement neuroprotectrices (par exemple,

le programme Fast Forward) ;

- la recherche translationnelle pour améliorer le diagnostic de la maladie (par exemple, grâce aux centres de recherche spécialisés en IRM) ;
- la recherche clinique qui a pour but de valider les thérapies symptomatiques et les traitements de fond (par exemple, la recherche sur les cellules souches, Centre Neurologique sur les Thérapies Expérimentales – programme CENTERS) ;
- la recherche clinique qui a pour but de valider les nouvelles hypothèses thérapeutiques émergentes.

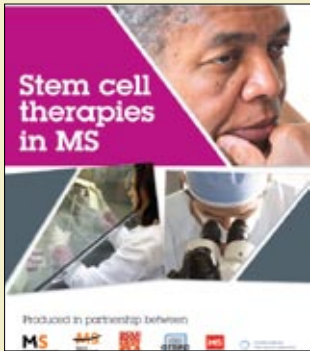
De plus, la recherche interne à l'Association dans le domaine de la réadaptation est effectuée au sein de notre unité de recherche en réadaptation, un centre d'excellence en réadaptation dans la SEP et sur la recherche socio-sanitaire, qui fait partie de notre Département des services sociaux et sanitaires.

Ces 20 dernières années, l'Association de la SEP a investi 27 millions d'euros dans la recherche sur la SEP. En 2009, 36 projets de recherche, 8 bourses de recherche et 5 projets spéciaux ont été financés. Ces trois dernières années, les projets de recherche promus par l'Association de la SEP ont été à l'origine de 233 articles publiés dans des revues internationales spécialisées.

## Quelles sont les éléments marquants de la recherche actuelle pour l'Association de la SEP ?

- des projets particuliers de recherche sur les cellules souches en collaboration avec d'autres organisations ;
- l'identification d'un nouveau traitement relativement rapidement et d'un bon rapport coût-efficacité grâce à des essais cliniques à but non lucratif et un traitement dont l'utilisation avait été approuvée pour d'autres maladies ;
- l'étude concernant la validité de l'hypothèse sur l'insuffisance veineuse cérébrospinale chronique dans la SEP en subventionnant des essais cliniques comparatifs, avec une étude épidémiologique qui a pour but d'évaluer sa prévalence dans la SEP et les autres maladies neurodégénératives ;
- la contribution au programme Fast Forward, lancé par l'Association américaine de la SEP, dont l'objectif principal consiste à accélérer le processus de développement des médicaments, à combler le fossé entre les découvertes prometteuses et leur approche commerciale et les financer pour assurer leur promotion.

# Les sources d'information conseillées



## **Stem cell therapies in MS**

Téléchargement gratuit à l'adresse

[www.msif.org/stemcells](http://www.msif.org/stemcells)

Ce livre a été rédigé dans le cadre d'une collaboration internationale entre des spécialistes des cellules souches, des personnes

atteintes de SEP et des organisations de la SEP.

La recherche sur les cellules souches est très prometteuse pour la SEP. Les médias et des déclarations scientifiques apportent régulièrement leur lot de faux espoirs et d'arguments passionnés et contradictoires au plan de l'éthique. Alors que des travaux de recherche de qualité sont en cours, les traitements semblent encore relever du mythe. Il est donc essentiel de fournir des informations claires et pertinentes aux personnes atteintes de SEP afin de leur donner accès à la recherche scientifique sur ce sujet. Le tourisme lié aux cellules souches devient un sujet délicat au plan mondial et cette publication est tout à fait opportune.

*Stem cell therapies in MS* fournit des informations de base et explique clairement où en est la science pour chaque type de traitement. L'ouvrage présente une évaluation réaliste des divers traitements et des grands axes de recherche, sans en faire un remède miracle contre cette maladie éreintante.

En donnant des informations sur les différents types de cellules souches, qui vont des cellules souches embryonnaires aux cellules souches pluripotentes induites, cet ouvrage place la science dans son contexte et permet aux lecteurs de mieux comprendre le débat sur les cellules souches.

En tant que personne souffrant de SEP et portant de ce fait un grand intérêt à la recherche sur les cellules souches, j'ai trouvé que cette brochure faisait d'un domaine scientifique complexe, un sujet facile à comprendre. Le chapitre sur les questions-réponses est particulièrement utile.

Les discussions autour des cellules souches sont largement contestées et les participants au débat parfois mal informés, mais nous devons encourager le

financement et la réalisation d'autres études à travers le monde. Il est primordial de disposer de meilleures informations pour avancer et ce livre, avec les points de vue de scientifiques et d'utilisateurs, y contribue parfaitement. *Commenté par Robert Pask, Australie*

## **Site Web [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)**

La recherche scientifique est particulièrement importante pour une maladie telle que la SEP car on n'en connaît pas la cause et il n'existe pas de remède. Si vous êtes atteint de SEP, vous voulez que les chercheurs trouvent ce remède. Vous pouvez pour cela soutenir la recherche en participant à des essais cliniques. Vous pouvez attendre que votre hôpital vous invite à participer à un essai ou vous pouvez en trouver un vous-même. Le site Web **[www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)** possède une base de données contenant des informations détaillées sur de nombreux essais cliniques dans le monde. Il indique les essais qui ont besoin de participants. Il procure aux patients, à leurs familles, aux professionnels de santé et au public un accès facile aux informations concernant les essais cliniques pour bon nombre de maladies et leurs modalités.

Bien que le site soit hébergé aux États-Unis, il présente de nombreux essais réalisés dans d'autres parties du monde. Actuellement 96 000 essais cliniques sont enregistrés dans la base de données.

Pour chaque étude clinique, le site propose un résumé des objectifs de l'étude, le niveau du recrutement, les critères de participation, le lieu de l'essai et les coordonnées des contacts. D'autres informations utiles peuvent aider une personne à décider si elle veut participer (conception de l'étude, phase de l'essai, médicament ou thérapie et maladie ou état de santé étudiés).

Ce site est facile à comprendre, simple d'utilisation et contient un grand nombre d'informations sur les essais. Il contient même des informations de base concernant la définition d'un essai clinique et ses différentes phases. En tant que personne atteinte de SEP, vous pourriez vous appeler Docteur après avoir visité ce site !

Ce site donne la priorité aux informations et pas aux schémas ni aux supports visuels (il n'y a pas d'images, par exemple). Il ne prétend pas être ce qu'il n'est pas. Il s'agit d'une base de données pour les essais cliniques. Il n'est pas très convivial, mais très informatif.

*Commenté par Reni de Boer, Pays-Bas*

# MS *in focus*



multiple sclerosis  
international federation

Skyline House  
200 Union Street  
London  
SE1 0LX  
UK

Tel: +44 (0) 20 7620 1911  
Fax: +44 (0) 20 7620 1922  
www.msif.org  
info@msif.org

MSIF is a charity and company limited  
by guarantee, registered in England  
and Wales. Company No: 5088553.  
Registered Charity No: 1105321.

La Fédération internationale de la sclérose en plaques publie la revue **MS in focus** deux fois par an. Cette revue dispose d'un comité de rédaction interculturel international, elle est rédigée dans un langage accessible et l'abonnement est gratuit. La revue **MS in focus** est à la disposition de toutes les personnes atteintes de SEP à travers le monde. Consultez l'adresse [www.msif.org/subscribe](http://www.msif.org/subscribe) pour vous abonner.

## Les précédents numéros peuvent être téléchargés ou imprimés sur notre site Internet :

- |           |  |
|-----------|--|
| Numéro 1  | Fatigue  |
| Numéro 2  | Problèmes vésiculaires                                       |
| Numéro 3  | Famille  |
| Numéro 4  | Émotions et cognition  |
| Numéro 5  | Vivre sainement  |
| Numéro 6  | Intimité et sexualité  |
| Numéro 7  | Réadaptation   |
| Numéro 8  | Aspects génétiques et héréditaires de la SEP                 |
| Numéro 9  | Soins et sclérose en plaques                                 |
| Numéro 10 | Douleur et sclérose en plaques                               |
| Numéro 11 | Cellules souches et régénération dans la sclérose en plaques |
| Numéro 12 | Spasticité dans la sclérose en plaques                       |
| Numéro 13 | Tremblement et ataxie dans la sclérose en plaques            |
| Numéro 14 | Formes évolutives de la SEP                                  |
| Numéro 15 | Thérapies complémentaires et alternatives pour la SEP        |
| Numéro 16 | Emploi et SEP  |

## Remerciements

La MSIF remercie Merck Serono pour son généreux soutien apporté sans restriction qui rend possible la publication de **MS in focus**.

**Aidez-nous à poursuivre le combat contre la SEP**

**Faites un don maintenant : <https://www.msif.org/msif17donate>**

