

## Le traitement de la sclérose en plaques

### Introduction

La sclérose en plaques (SEP) est une maladie démyélinisante chronique et inflammatoire qui se caractérise par une atteinte de la substance blanche du système nerveux central (SNC) disséminée dans le temps et l'espace<sup>(1-5)</sup>.

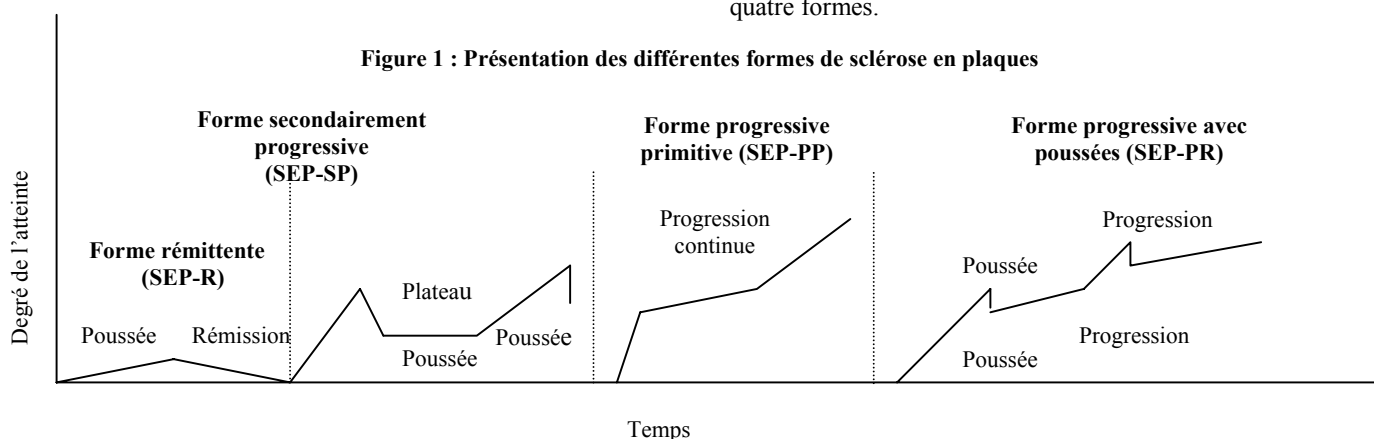
La dissémination spatiale correspond à la présence de lésions non contiguës dans le SNC. La dissémination temporelle fait, quant à elle, référence aux notions de poussées et de rémissions. Les poussées se définissent comme étant l'apparition, la réapparition ou l'aggravation des signes et symptômes reliés à l'atteinte neurologique centrale durant au moins 24 heures en absence de fièvre. À l'inverse, la rémission se définit comme étant l'amélioration ou la régression des signes et symptômes<sup>(4)</sup>. Pour être considérées distinctes, deux poussées doivent débuter à au moins un mois d'intervalle<sup>(2,4)</sup>. La SEP est l'une des plus importantes causes non traumatiques de handicap sévère acquis chez les sujets âgés de 20 à 40 ans<sup>(4,5)</sup>. Cette maladie possède une distribution géographique très variable comme en témoigne sa prévalence qui s'échelonne de 1 à plus de 100 cas /100 000 selon les régions<sup>(1)</sup>. Au Canada même, la prévalence se situe toutefois à 50 000 personnes environ<sup>(5)</sup>. Ces variations semblent être la résultante de l'influence de facteurs génétiques et environnementaux<sup>(5)</sup>. Au cours des dernières années, la mise en place de nouvelles avenues de traitement, de même qu'une révision des critères diagnostiques ont permis de réaliser des progrès dans la prise en charge de cette affection et dans l'élaboration d'études cliniques plus précises<sup>(4,6,7)</sup>.

### Étiologie / Pathophysiologie / Diagnostic

Il existe différentes formes évolutives de SEP. Depuis 1996, on en retient généralement quatre : la SEP rémittente (SEP-R) ou *relapsing remitting multiple sclerosis*, la SEP secondairement progressive (SEP-SP) ou *secondary progressive multiple sclerosis*, la SEP progressive primitive (SEP-PP) ou *primary progressive multiple sclerosis* et la SEP progressive avec poussées (SEP-PR) ou *progressive relapsing multiple sclerosis*<sup>(1-3)</sup>. Ces quatre types peuvent être regroupés sous des termes plus généraux, c'est-à-dire formes avec poussées et formes progressives<sup>(2)</sup>.

Les formes avec poussées comprennent la SEP-R et la SEP-SP. La SEP-R représente 85 à 90 % des SEP et se caractérise par des poussées bien individualisées sans progression du handicap entre les poussées<sup>(1,2,3)</sup>. La SEP-SP constitue une évolution de la SEP-R. Cinq ans après le début de la maladie, 30 % des patients atteints de SEP-R auront vu leur maladie évoluer vers la SEP-SP. Cette forme se caractérise, après une phase initiale rémittente, par une progression du handicap, définie comme une aggravation continue des symptômes neurologiques pour une période d'au moins six mois, avec des poussées surajoutées de moins en moins nombreuses suivies de plateau où les symptômes perdurent<sup>(1-3)</sup>.

Les formes progressives comprennent la SEP-PP et la SEP-PR<sup>(2)</sup>. La SEP-PP représente 10 à 15 % des SEP et se caractérise par une évolution progressive d'emblée sans poussées individualisables<sup>(1-3)</sup>. La SEP-PR, quant à elle, est caractérisée par une progression initiale avec des poussées nettes et une progression continue entre les poussées. Les poussées sont toutefois peu fréquentes dans cette dernière forme<sup>(1-3)</sup>. La SEP-PP et la SEP-PR sont deux entités difficiles à classer et certains auteurs penchent en faveur de la fusion de ces deux formes<sup>(1,2)</sup>. La figure 1 illustre la présentation des quatre formes.



Les formes avec poussées surviennent habituellement chez les jeunes adultes, à un âge moyen de 30 ans. Ces formes surviennent plus fréquemment chez les femmes (ratio 2:1). Les formes progressives, quant à elles, se manifestent généralement à un âge plus avancé, 37 ans en moyenne, et touchent autant les hommes que les femmes<sup>(1,2,4)</sup>.

L'étiologie de la SEP semble être tributaire de l'influence de facteurs génétiques et environnementaux<sup>(1)</sup>. Parmi les facteurs génétiques, le complexe majeur d'histocompatibilité (HLA classe II) pourrait être impliqué<sup>(2)</sup>. D'autres gènes comme celui codant pour la CTLA-4, une molécule présente à la surface des lymphocytes T activés, semblent également jouer un rôle dans l'apparition de la maladie<sup>(1)</sup>. Aucun gène n'a toutefois pu être identifié comme étant celui qui joue un rôle majeur dans la SEP. En ce qui concerne les facteurs environnementaux, leur influence reste souvent anecdotique puisque l'on n'a pu prouver clairement que ceux-ci avaient un effet<sup>(1)</sup>. L'hypothèse selon laquelle la SEP pourrait découler d'une infection par un ou différents pathogènes, viraux ou bactériens, est cependant considérée sérieusement<sup>(1,3,5)</sup>.

La SEP est considérée comme une maladie auto-immune<sup>(1-5)</sup>. Bien que le mécanisme de la maladie ne soit pas parfaitement établi, on soupçonne qu'un virus, un autre pathogène ou un autre stimulus environnemental cause le déclenchement d'une réaction auto-immune puis inflammatoire, à la fois humorale et cellulaire, menant à la destruction de la couche de myéline et à la dégénérescence axonale<sup>(1-5)</sup>. On croit maintenant que c'est cette atteinte de l'intégrité axonale qui mènerait à la permanence des symptômes neurologiques caractéristique des formes progressives<sup>(1,8)</sup>. À l'inverse, l'alternance de poussées et de rémissions, caractéristique des formes avec poussées, serait due à la succession des processus de démyélinisation et de remyélinisation<sup>(1,5)</sup>. Puisque les lésions peuvent survenir à différents endroits du SNC, tels le cerveau, le cervelet, le tronc cérébral, la moelle épinière et le nerf optique, on observe une grande variété de signes et symptômes<sup>(5)</sup>. Mentionnons, parmi ceux-ci, la fatigue, la névrite optique, la spasticité, les déficits moteurs, les troubles sensitifs, le nystagmus, les vertiges, les troubles génito-sphinctériens et les troubles cognitifs et psychopathologiques<sup>(1,2,3,5,6)</sup>.

Outre la présentation clinique, trois principaux examens permettent d'établir un diagnostic de SEP : l'imagerie par résonance magnétique (IRM), l'étude du liquide céphalo-rachidien (LCR) et l'étude des potentiels évoqués (PEV)<sup>(1,2,5)</sup>. L'IRM est importante, car elle permet d'objectiver la dissémination spatiale par détection de lésions multiples tant au plan cérébral que médullaire<sup>(2)</sup>. De plus, ces différents tests sont essentiels dans l'établissement d'un diagnostic différentiel permettant d'éliminer d'autres myélopathies chroniques<sup>(2)</sup>. L'analyse du LCR permet d'objectiver la réaction inflammatoire et permet d'éliminer d'autres causes infectieuses ou malignes à la symptomatologie<sup>(1,2,5)</sup>. Cette analyse n'est pas essentielle si une dissémination spatiale et

temporelle a pu être établie<sup>(2)</sup>. L'étude des PEV était utilisée pour la détection des lésions asymptomatiques. Elle a perdu de son importance depuis les progrès de l'IRM. On peut toutefois l'employer pour affirmer l'origine lésionnelle d'un symptôme ou d'un signe clinique douteux<sup>(2)</sup>.

Les plus récents critères diagnostics ont été établis par McDonald et al. en 2001<sup>(1,2,7)</sup>. Ces nouveaux critères ont été constitués afin de mieux distinguer les différentes présentations cliniques et de viser une meilleure détection et un diagnostic plus précoce de la SEP-PP<sup>(1,2)</sup>.

## Traitement / Pharmacologie

La principale mesure non pharmacologique correspond à la prise en charge psychosociale du patient de façon à éviter l'apparition de problèmes psychologiques, sociaux et émotionnels qui viennent souvent compliquer la SEP<sup>(9)</sup>.

Deux types de traitements pharmacologiques sont à envisager dans la SEP. Un traitement symptomatologique, qui ne sera pas discuté ici, visant au contrôle des différents symptômes associés à la maladie, et un traitement étiologique visant à diminuer la fréquence des poussées et la progression du handicap.

Les corticostéroïdes constituent le traitement de première ligne pour le contrôle des poussées<sup>(1,3,5,7)</sup>. Leur activité serait due à leur action anti-inflammatoire qui permettrait de réduire l'œdème causé par la réaction inflammatoire aux zones démyélinisées et ainsi favoriser la récupération des fonctions du SNC<sup>(5)</sup>. L'emploi de méthylprednisolone (MP) par voie IV s'avère bénéfique dans le traitement des poussées pour en réduire la durée<sup>(1,3,5,7,8)</sup>. Trois études ont montré un bénéfice significatif de la MP par rapport au placebo une semaine après le début du traitement<sup>(10-12)</sup>. Aucune étude ne semble avoir réussi à démontrer une différence significative entre l'emploi des voies PO et IV<sup>(3,7,13)</sup>. Aucune étude ne valide le relais PO de la voie IV<sup>(7)</sup> bien que cela soit pratiqué par certains. Le recours PO ne sert pas ici à éviter les symptômes de sevrage, mais permettrait d'empêcher la réapparition des symptômes des poussées<sup>(5)</sup>. La MP demeure l'agent le plus utilisé pour le traitement des poussées étant donné sa faible incidence d'hypokaliémie et de rétention hydrosodée<sup>(5)</sup>. En SEP-SP, la MP IV pourrait permettre de réduire l'aggravation du handicap<sup>(1,3,7,8,13)</sup>. Ce dernier effet n'est toutefois pas clairement établi.

Bien qu'au départ les crises se résorbent sans traitement, l'étude PRISMS a montré une meilleure évolution générale de la SEP si un traitement, ici l'interféron  $\beta$ , était instauré dès le diagnostic<sup>(14)</sup>. Les interférons sont recommandés contre les progressions de la maladie en raison de leur ratio risques/bénéfices plus important que ceux des autres agents

étudiés. Ils exercent leur effet en diminuant la production d'interférons- $\gamma$ , une molécule qui possède un effet pro-inflammatoire puissant favorisant la destruction de la myéline et la présentation des antigènes aux cellules T, de même qu'en diminuant la production de lymphotoxines et du facteur onco-nécrosant (TNF), associés à la réponse immunitaire<sup>(1,3,5,7,13)</sup>. Différents types d'interférons  $\beta$  sont employés dans la SEP, l'interféron  $\beta$  1-b (Bétaséron<sup>MD</sup>) et deux interférons  $\beta$ -1a (Avonex<sup>MD</sup> et Rebif<sup>MD</sup>). Il n'y a pas d'arguments réels pour privilégier un interféron  $\beta$  par rapport à un autre<sup>(7)</sup>. Cependant, Bétaséron<sup>MD</sup> est le premier à avoir obtenu son indication en SEP<sup>(5)</sup>. Une étude multicentrique américaine a permis d'observer que les patients atteints de SEP-R recevant 8 millions (M) unités (UI) SC de Bétaséron<sup>MD</sup> aux deux jours ont présenté une meilleure réduction des poussées et d'exacerbation de la maladie par rapport aux groupes recevant 1,6 M UI aux deux jours ou le placebo. On a également observé une diminution significative des lésions actives et des nouvelles lésions visibles à l'IRM<sup>(15)</sup>. Se basant sur cette étude de l'IFNB Multiple Sclerosis Study Group, le consensus canadien accorde une recommandation de type A (médicament établi efficace dans une population spécifique) à Bétaséron<sup>MD</sup> en SEP-R pour la prévention des poussées et pour son effet sur les lésions visibles à l'IRM<sup>(16)</sup>. Selon cette étude, 2,3 patients devaient être traités chaque année avec 8 M UI aux deux jours pour éviter une poussée par an<sup>(15)</sup>. D'après le consensus, on ne peut pas affirmer que Bétaséron<sup>MD</sup> aurait un effet sur la progression de la maladie en SEP-R<sup>(16)</sup>. D'autres études, menées cette fois en SEP-SP, ont montré que Bétaséron<sup>MD</sup> permettrait de ralentir la fréquence des poussées et la progression de l'invalidité chez des patients présentant encore des poussées de façon fréquente<sup>(17,18)</sup>.

Les recommandations canadiennes pour Avonex<sup>MD</sup> se basent sur une étude multicentrique qui a évalué l'effet d'Avonex<sup>MD</sup> 30 $\mu$ g/semaine pour deux ans chez les patients en SEP-R. Une recommandation de type A lui est également accordée par le consensus canadien<sup>(16)</sup>. Cette étude a montré une diminution significative du nombre des poussées. Le nombre de lésions à l'IRM n'était pas diminué, mais on observait une baisse significative de la progression de la maladie. On estime que le nombre de sujets à traiter (NST) est de 7,7 patients afin d'éviter la progression chez un patient d'un point sur l'échelle EDSS (Expanded Disability Status Scale) à deux ans<sup>(19)</sup>. Cette échelle évalue le degré de déficience des patients. Par contre, chez les patients en SEP-SP, une étude à 60 $\mu$ g/semaine pour deux ans a montré une absence d'effet sur la progression de la maladie<sup>(20)</sup>. Avonex<sup>MD</sup> permettrait donc de ralentir la progression de l'incapacité, de diminuer le nombre des exacerbations et de diminuer le nombre et la taille des lésions détectées à l'IRM en SEP-R<sup>(3,13)</sup>. Il ne semble pas y avoir d'avantages à administrer 60 $\mu$ g/semaine par rapport à 30  $\mu$ g/semaine<sup>(7)</sup>.

L'étude PRISMS a évalué l'effet du Rebif<sup>MD</sup> en SEP-R. Des

doses de 22  $\mu$ g trois fois/semaine et de 44  $\mu$ g trois fois par semaine ont été comparées à un placebo<sup>(14)</sup>. Dans les deux groupes de traitement, on a pu observer un effet sur la prévention des poussées et sur la progression de la maladie, de même qu'une amélioration des lésions à l'IRM. De plus, 44  $\mu$ g semble plus efficace que 22  $\mu$ g. En termes de NST, 2,7 patients devaient être traités chaque année avec 22  $\mu$ g par jour pour éviter une poussée par an et 12 patients devaient recevoir cette dose pour éviter la progression de 1 point sur l'échelle EDSS en deux ans. À 44  $\mu$ g, ces NST sont de 2,4 pour les poussées et de 9 pour la progression<sup>(14)</sup>. L'étude PRISMS-4, une prolongation de deux ans de l'étude PRISMS, a mené aux mêmes conclusions que cette dernière sans pouvoir toutefois démontrer de différences notables entre les deux doses de Rebif<sup>MD</sup><sup>(21)</sup>. Se basant sur ces deux études, le consensus canadien accorde également une recommandation de classe A au Rebif<sup>MD</sup><sup>(16)</sup>. Dans la SEP-SP, un bénéfice sur la progression n'a pu être observé que faiblement chez des patients qui subissaient encore des poussées et aucun effet chez ceux qui n'en éprouvaient plus<sup>(1,3,7,13)</sup>.

Notons qu'une utilisation prolongée d'interféron  $\beta$  a été associée à la production d'anticorps contre l'interféron qui pourrait être associée à une réduction de l'efficacité du traitement<sup>(3,13,22)</sup>. Les données à cet égard sont cependant mitigées<sup>(3,13)</sup>. Rien ne justifie à l'heure actuelle le dosage de ces anticorps, étant donné la méconnaissance des implications cliniques s'y rattachant. Par ailleurs, des états dépressifs ont été observés chez des patients traités par l'interféron<sup>(5)</sup>. Son emploi chez des sujets dépressifs constitue donc une contre-indication relative et nécessite à tout le moins un suivi<sup>(5)</sup>.

L'acétate de glatiramer (Copaxone<sup>MD</sup>) constitue une autre des premières options de traitement pour les patients atteints de SEP-R<sup>(1,7,13,22)</sup>. Son efficacité dans les formes progressives reste encore à étudier. Il agirait en mimant la protéine basique de myéline et réagirait avec les lymphocytes T à la place de l'auto-antigène<sup>(7,13)</sup>. Deux études multi-centriques ont démontré que l'emploi de Copaxone<sup>MD</sup>, à une dose de 20 mg/jour SC, permettrait de réduire de façon significative de 30 % le nombre de poussées<sup>(23-24)</sup>. L'une d'elle montre, en termes de NST, que 2,7 patients doivent être traités à cette dose pour éviter une poussée en 2 ans<sup>(23)</sup>. Le consensus canadien se base principalement sur cette dernière étude pour accorder à Copaxone<sup>MD</sup> une recommandation de classe A dans le traitement de la SEP-R<sup>(16)</sup>. Aucune étude n'a pu démontrer d'effets probants sur une diminution de la progression de la maladie tant en SEP-R qu'en SEP-SP<sup>(1,3,7,13)</sup>. Son emploi est toutefois contre-indiqué en cas d'allergie au mannitol<sup>(25)</sup>.

La mitoxantrone, un antinéoplasique, possède également des propriétés immunomodulatrices<sup>(5)</sup>. Son emploi, en combinaison avec la MP IV, serait bénéfique pour réduire le nombre des poussées dans les SEP-R avec des poussées très fréquentes en quelques mois<sup>(1,3,7,13,22)</sup>. Seules quelques études,

menées chez de petits groupes de patients, ont démontré une diminution de la progression de la maladie en SEP-SP, même sans MP IV<sup>(1,3,7,13,22)</sup>. La mitoxantrone étant une anthracycline, des toxicités hématologique et cardiaque lui sont notamment associées. Son emploi nécessite un suivi serré de la formule sanguine et de la fonction cardiaque. La dose cumulative maximale de 140 mg/m<sup>2</sup> doit être respectée<sup>(5,7)</sup>. D'autres thérapies ont été étudiées. Citons en exemple l'immunoglobuline G IV, qui réduirait le nombre de poussées en SEP-R, l'azathioprine, qui réduirait le nombre de poussées en SEP-R et SP, le méthotrexate, qui aurait un effet minime en SEP-PP, la cyclophosphamide, qui stabiliserait la maladie, et les intégrines, comme le natalizumab, qui permettrait de réduire le nombre de poussées en SEP-R<sup>(3,5,7,13,26)</sup>.

Aucun traitement n'est reconnu contre la SEP-PP. Plusieurs agents ont été étudiés, dont les interférons, sans que l'on ait pu démontrer une efficacité réelle.<sup>(3,7,22)</sup>

Les coûts engendrés par la SEP dépasse les coûts reliés au traitement médicamenteux<sup>(5,13)</sup>. On doit tenir compte des coûts indirects, reliés par exemple à la perte de productivité du patient, et de l'effet sur des éléments intangibles, comme l'amélioration de la qualité de vie du patient<sup>(5,13)</sup>. Quelques études pharmaco-économiques menées sur l'interféron  $\beta$ -1b et tenant compte de cette dimension socio-économique, n'ont pas réussi à montrer un véritable bénéfice pour ce traitement par rapport aux dépenses encourues<sup>(13)</sup>. D'autres études devront cependant être menées pour confirmer ou infirmer ces données préliminaires et pour apporter des résultats concernant les autres traitements.

**Tableau I : Caractéristiques des traitements les plus utilisés en SEP** <sup>(1,3,5,7,8)</sup>

Type de SEP	Agents	Posologie	Effets indésirables	Coûts approximatifs
Poussées	Solu-Medrol <sup>MD</sup> (Méthylprednisolone)	1 g IV DIE en 3 à 6h X 3 jours ( <i>certaines emploient ensuite prednisone 60 mg PO DIE avec baisse de 10 mg q 3 jours</i> )	Désordres hydro-électrolytiques, ulcération gastro-duodénale	Pour une poussée: 129,00 \$ (+ 6,30 \$)
SEP-R	Betaséron <sup>MD</sup> (Interféron $\beta$ -1b)	8 M UI SC q 2 jours	Symptômes pseudo-grippaux (fièvre, frissons, douleurs musculaires, asthénie), douleur et inflammation au point d'injection, dépression, désordres thyroïdiens, réactions hépatiques	Coût annuel : 17 000 \$
	Avonex <sup>MD</sup> (Interféron $\beta$ -1a)	30 $\mu$ g IM 1 fois/semaine	IDEM au Betaséron <sup>MD</sup>	Coût annuel : 17 000 \$
	Rebif <sup>MD</sup> (Interféron $\beta$ -1a)	22 $\mu$ g 3 fois/semaine ou 44 $\mu$ g 3 fois/semaine selon la sévérité. Il est recommandé de débiter avec 20 % de la dose pour 2 semaines puis 50 % de la dose pour les 2 semaines suivantes avant de passer à la dose totale la 5 <sup>e</sup> semaine	IDEM au Betaséron <sup>MD</sup>	Coût annuel : 22 $\mu$ g: 17 000 \$ 44 $\mu$ g: 21 000 \$
SEP-R	Copaxone <sup>MD</sup> (acétate de glatiramer)	20 mg SC die	Douleur et réactions au point d'injection, vasodilatation, nausée, asthénie, hypertension	Coût annuel : 13 000 \$
SEP-SP	Betaséron <sup>MD</sup> (Interféron $\beta$ -1b)	Voir ci-haut		
	Novantrone <sup>MD</sup> (Mitoxantrone)	12 mg/m <sup>2</sup> q 3 mois	Nausées, vomissements, alopecie, myélosuppression, toxicité cardiaque, coloration bleu-vert des urines	Administration à l'hôpital, coût annuel pour une surface corporelle de 1,7m <sup>2</sup> : 959,40 \$
	Solu-Médrol <sup>MD</sup> (Méthylprednisolone)	500 mg/jour durant 3 jours q2 mois	Voir ci-haut	Coût annuel: 387,00 \$

## Conclusion :

La SEP constitue une maladie avec une évolution très variable. Les études menées ces dernières années ont permis d'établir la place prépondérante que devait occuper les interférons  $\beta$  et l'acétate de glatiramer dans le traitement de la SEP-R et de la SEP-SP. Notons cependant que ces thérapies n'ont qu'une efficacité partielle et que certains patients ne répondront pas à ces traitements. De même, il n'existe pas encore de traitement reconnu efficace pour traiter la SEP-PP. Dans l'avenir des résultats seront peut-être apportés par de nouveaux traitements allant de l'emploi des intégrines aux greffes de cellules myélinisantes<sup>(7,26)</sup>. Outre le traitement étiologique, il importe de soigner efficacement les symptômes associés à la maladie et d'effectuer un suivi fréquent afin de juger de l'évolution des symptômes et de leur répercussion psychologique et social.

**Préparé par :** Xavier Deschamps, B. Pharm., résident de pharmacie au CHUQ-L'Hôtel-Dieu de Québec

**Révision :** Nathalie Marcotte, pharmacienne au CHUQ-L'Hôtel-Dieu de Québec, et le docteur Serge Desbiens, neurologue au CHUQ.

**Xavier Deschamps était résident en pharmacie au moment de la rédaction de ce bulletin.**

## Références

1. O'Connor P. Key issues in the diagnosis and treatment of multiple sclerosis. *Neurology* 2002; (6 Suppl 3) : S1-S3.
2. Dimitri D. Critères diagnostics de la sclérose en plaques selon les différentes formes cliniques. *Rev Neurol* 2001; 157: 914-28.
3. Goodin DS, Frohman EM, Garmany GP, Halper J, Likosky WH, Lublin FD et al. Disease modifying therapies in multiple sclerosis : report of the Therapeutic and Technology Assessment subcommittee of the American Academy of Neurology and the MS council for Clinical Practice Guidelines. *Neurology* 2002; 58: 169-78.
4. Vukusic S, Moreau T, Bouhour F, Adeleine P, Confavreux C. Sclérose en plaques : évolution spontanée, histoire naturelle. *Rev Neurol* 2001; 157: 753-56.
5. Boulanger M. Le traitement de la sclérose en plaques. *Québec Pharmacie* 1997; 44: 46-55.
6. Schapiro RT. Pharmacologic options for the management of multiple sclerosis symptoms. *Neurorehabil and Neural Repair* 2002; 16: 223-31.
7. Brassat D. Indications thérapeutiques à visée étiologique de la sclérose en plaques. *Rev Neurol* 2001; 157: 1014-28.
8. Calabresi PA. Considerations in the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis. *Neurology* 2002; 58(8 Suppl 4):S10-22.
9. Moreau T. Vie quotidienne et sclérose en plaques. *Rev Neurol* 2001;157: 1157-62.
10. Milligan NM, Newcombe R, Compston DA. A double-blind controlled trial of high dose methylprednisolone in patients with Multiple Sclerosis. I. Clinical effects. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1987; 50: 511-16.
11. Sellebjerg F, Frederiksen JL, Nielsen PM, Olesen J. Double-blind, randomized, placebo-controlled study of oral, high-dose methylprednisolone in attacks of MS. *Neurology* 1998; 51:529-34.
12. Durelli L, Cocito D, Riccio A, Barile C, Bergamasco B, Baggio GF. High-dose intravenous methylprednisolone in the treatment of multiple sclerosis: clinical-immunologic correlations. *Neurology* 1986;36 :238-43.
13. Pryse-Phillips W. Newer long-term treatments for multiple sclerosis. *Clin Neurol and Neurosurg* 2002; 104: 265-71.
14. PRISMS Study Group Randomized double-blind placebo-controlled study of Interferon  $\beta$ -1a in relapsing/remitting multiple sclerosis. *Lancet* 1998; 352:1498-504.
15. The IFNB Multiple Sclerosis Study Group and the UBC MS/MRI Analysis Group. Interferon beta-1b in the treatment of MS: final outcome of the randomized controlled trial. *Neurology* 1995; 45:1277-85.
16. O'Connor P; Canadian Multiple Sclerosis Working Group. Key issues in the diagnosis and treatment of multiple sclerosis: an overview. *Neurology* 2002; 59: S1-33.
17. European Study Group on Interferon beta-1b in the Secondary Progressive MS. Placebo-controlled multicentre randomized trial of interferon B-1b in treatment of secondary progressive multiple sclerosis. *Lancet* 1998; 352:1491-97.
18. Goodkin DE, North American SPMS Study Group. The North American Study of interferon beta-1b in secondary progressive multiple sclerosis. 52<sup>nd</sup> Annual Meeting of the American Academy of Neurology. San Diego, CA. 2000. Abstract #LBN 002.
19. Jacobs L, Cookfair D, Rudick R, Herndon R, Richert J, Salazar A et al. Intramuscular interferon  $\beta$  1-a for disease progression in relapsing multiple sclerosis. *Ann Neurol* 1996; 39:285-94.
20. Cohen JA, Goodman AD, Heidenreich FR. Results of IMPACT, a phase 3 trial of interferon beta-1a in secondary progressive MS. *Neurology* 2001; 56(Suppl 3): A148-49.
21. PRISMS Study Group and the University of British Columbia MD/MRI Analysis Group. PRISM-4: long-term efficacy of interferon  $\beta$  1-a in relapsing MS. *Neurology* 2001; 56:1628-1636.
22. Corboyr JR, Goodin DS, Frohman EM. Disease-modifying Therapies for Multiple Sclerosis. *Curr Treat Options Neurol* 2003; 5:35-54.
23. Johnson K, Brooks B, Cohen J, Ford C, Goldstein J, Lisak R et al. Copolymer 1 reduces relapse rate and improves disability in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Neurology* 1995; 45:1268-76.
24. Comi G, Filippi M, Wolinsky JS. European/Canadian multicenter, double-blind randomized, placebo-controlled study of the effects of glatiramer acetate on magnetic resonance imaging-measured disease activity and burden in patients with relapsing multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2001;49:290-97.
25. Comi G, Moiola L. Glatiramer acetate. *Neurologia* 2002;17(5):244-58.
26. Miller DH, Khan OA, Sheremata WA, Blumhardt LD, Rice GP, Libonati MA. A controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2003;348(2):68-72.

NST = nombre de sujets à traiter.

NST correspond à l'abréviation française du terme "NNT" (*number needed to treat*). Le "NST" représente le nombre de patients qu'il faut traiter pour obtenir un résultat favorable supplémentaire.

Réf: Sackett DL. Un nouveau tableau et quelques termes supplémentaires pour résumer les effets thérapeutiques. *EBM Journal (édition française)* 1998;11 :6-7.  
<http://www.ebm-journal.presse.fr/ebm/>

## NOUS AVONS LU POUR VOUS ...

### Le périndopril est efficace pour réduire les événements cardiovasculaires chez des patients atteints de maladie coronarienne

Fox KM. EUROpean trial On reduction of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease investigators. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study). *Lancet*. 2003;362(9386):782-8

#### Question

Le périndopril est-il efficace pour réduire les événements cardiovasculaires chez des patients atteints de maladie coronarienne stable?

#### Plan de l'étude

L'étude EUROPA était randomisée, conduite en double-aveugle et multicentrique.

#### Lieu

EUROPA est une étude tirée d'une initiative européenne qui s'est déroulée dans 424 centres situés dans 24 pays.

#### Participants

Du mois d'octobre 1997 à juin 2000, 12 218 sujets ont été inclus. Pour être éligibles à EUROPA, ceux-ci ne devaient pas présenter de signes d'insuffisance cardiaque, mais

devaient présenter des évidences de maladie coronarienne, documentés par un antécédent d'infarctus, de reperfusion coronarienne, ou une angiographie démontrant un rétrécissement de 70% d'une artère coronarienne majeure. Aussi, un homme avec une histoire de douleur à la poitrine et un ECG, un écho ou un test de stress nucléaire positif était inclu. L'hypotension, l'insuffisance rénale, l'hyperkaliémie, l'utilisation récente d'un IECA ou une hypertension non-contrôlée étaient des critères d'exclusion.

#### Interventions

Les patients ont été randomisés pour recevoir un placebo ou du périndopril 8 mg/jour pour une période moyenne de 4,2 ans. Pour atteindre la dose de 8 mg/jour, une période de rodage où les

doses ont été augmentées graduellement a été réalisée avant le début de l'étude.

#### Issues cliniques mesurées

Le résultat principal est représenté par une variable combinée de mortalité cardiovasculaire, d'infarctus du myocarde non-mortel et d'arrêt cardiaque. Les résultats secondaires étaient : une combinaison de mortalité totale, d'infarctus du myocarde non-mortel, d'hospitalisation pour angine instable et d'arrêt cardiaque; la mortalité cardiovasculaire; et l'infarctus du myocarde non-mortel.

#### Résultats principaux

Les issues cliniques principales sont présentées dans le tableau suivant.

Issues cliniques	Placebo (N=6108)	Périndopril (N=6110)	P	RRA % (IC 95 %)	NNT (IC 95 %)
Mortalité cardiovasculaire + IDM non-mortel + Arrêt cardiaque	603 (9.9 %)	488 (8.0 %)	0.0003	1,9 (0.9-2.9)	53 (34-113)
IDM non-mortel	378 (6.2 %)	295 (4.8 %)	0.001	1.4 (0.6-2.2)	72 (46-175)
Mortalité totale + IDM non-mortel + Angine instable + Arrêt cardiaque	1043 (17.1 %)	904 (14.8 %)	0.0009	2.3 (1.0-3.6)	43 (28-100)

IDM : infarctus du myocarde

#### CONCLUSION

Chez les patients atteints de maladie coronarienne, sans apparence d'insuffisance cardiaque, le périndopril améliore significativement les issues cliniques mesurées.

#### COMMENTAIRE

Les résultats de l'étude EUROPA auront un impact majeur sur la thérapie préventive de la maladie coronarienne. Les bénéfices sont présents peu importe l'âge, la présence ou non de diabète ou d'HTA. Même si 92%, 62% et 58% des patients étaient traités respectivement avec un anti-plaquettaire, un  $\beta$ -bloqueur et un hypolipémiant, le périndopril a amené des bénéfices additionnels. Le mécanisme dont découle cette amélioration serait autre que la diminution de la tension artérielle, étant donné que celle observée dans l'étude était faible. Après que l'étude HOPE nous ait démontré la valeur des IECA chez les patients à haut risque, EUROPA affirme que leur utilisation devrait se répandre aux patients coronariens à faible risque.

Hugues Blain, résident en pharmacie, Hôpital Laval (octobre 2003)

Toute reproduction, en tout ou en partie, de cette publication ne doit être faite que sous autorisation écrite du pharmacien coordonnateur du Centre d'information sur le médicament.