

Ce congrès européen rassemble chaque année vers le mois de septembre plusieurs milliers de neurologues autour des recherches les plus récentes concernant la sclérose en plaques (SEP). Il fut créé il y a plus de 20 ans par un consortium de neurologues européens afin de favoriser les échanges concernant la recherche et le développement de nouveaux traitements concernant la sclérose en plaques.

Quelques années plus tard un consortium nord américain (USA et Canada) du même type fut créé (AmericanCTRIMS : ACTRIMS). Très récemment un consortium latino-américain a également été créé (LACTRIMS). Une année sur deux les congrès des 3 consortiums sont communs (WorldCTRIMS : WCTRIMS), ce qui fut le cas cette année mi-septembre à Montréal où plus de 5 000 participants, essentiellement des neurologues, se sont rassemblés pour présenter et partager les dernières nouvelles de la recherche sur la SEP dans tous les domaines. Ainsi, environ 1 000 communications orales ou affichées (appelées dans ce dernier cas « posters ») ont été présentées sur la sclérose en plaques à Montréal en 3 jours.

Nous ne présentons ici qu'une toute petite partie des études présentées qui nous semblent particulièrement intéressantes à retenir.



ECTRIMS* : le plus grand congrès mondial annuel sur la sclérose en plaques

* (« European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis »)



RESEAU
SEP
Ile de France
Ouest

Par le Dr Olivier Heinzlef
Réseau SEP - IDF-Ouest - Service
de Neurologie Centre

Hospitalier de Poissy - St Germain, site de Poissy,
10, rue Champ Gaillard, 78300 Poissy

et le Dr Jean-Christophe Ouallet,
neurologue CHU Pellegrin, Bordeaux

Les avancées dans la compréhension des mécanismes de la maladie.

Epidémiologie

L'épidémiologie de la sclérose en plaques nous renseigne sur la fréquence de la maladie, son évolution au cours du temps et les facteurs environnementaux potentiellement impliqués dans le déclenchement de la maladie. Les données issues

d'une étude suédoise montrent une augmentation de la fréquence de la sclérose en plaques au cours des dernières décennies. Cette augmentation semble surtout toucher les femmes comme le suggère une étude menée sur les patients de Lyon (N=4470) qui a montré qu'en 1968 on observait 1,68 femmes pour 1 homme atteint de cette maladie contre 2,45 en 2005 et que l'âge de début de la maladie était passé de 28,4 ans en 1960 à 34 ans en 2005. Cette analyse a été étendue à l'ensemble des patients suivis dans les centres français utilisant la base EDMUS (N=21 000 patients) et ont permis de montrer la robustesse de ces résultats.

L'explication pourrait venir de modifications du mode de vie féminine. En particulier des études récentes ont incriminé le rôle du tabac dans le déclenchement de la maladie. Ascherio et al

(Canada) ont montré l'existence d'une forte corrélation entre la consommation de tabac et la prédominance féminine de la maladie. Ainsi la consommation de tabac pourrait expliquer jusqu'à 80 % de l'augmentation de la fréquence de la maladie chez les femmes comparativement aux hommes.

Dans l'hémisphère Nord, on constate que la fréquence de la sclérose en plaques augmente à mesure que l'on s'éloigne de l'équateur. L'équipe de Dijon a étudié les données des caisses primaires d'assurance maladie pour déterminer la fréquence de celle-ci dans notre pays et identifier d'éventuelles différences de répartition. Globalement, la sclérose en plaques touche 96 personnes pour 100 000 habitants et on retrouve en France un gradient de répartition avec une fréquence plus faible dans les départements du Sud et plus élevée dans les départements du Nord. Toutefois la Corse fait exception comme l'a montré l'équipe de Marseille avec une fréquence élevée de la maladie (93/100 000) et un taux élevé de nouveaux cas par an (7,6/100 000). Ces résultats rappellent ceux obtenus en Sardaigne et pourraient être liés à des facteurs génétiques locaux.

Cependant ces différences de répartition paraissent être mieux expliquées par des facteurs d'environnements que par des facteurs génétiques. Ainsi, depuis toujours des facteurs infectieux sont suspectés.

Le virus de la mononucléose pourrait être un bon candidat. Une étude menée au Canada sur une population de 14 362 patients et 7 671 conjoints a montré que le risque de sclérose en plaques était doublé pour les personnes ayant présenté une mononucléose infectieuse (Ramagopalan et al.).

Les taux de vitamine D dépendent de l'exposition solaire et pourraient également expliquer cette différence de répartition. J. Correale (Argentine) a montré dans une étude portant sur 100 patients et 60 témoins que les taux de vitamine D étaient significativement diminués chez les patients atteints de sclérose en plaques. Dans un travail analogue chez 35 enfants atteints de sclérose en plaques, Makhani et al (Canada) ont montré que seulement

1/3 d'entre eux avaient des taux plasmatiques de vitamine D normaux [25 (OH)D]. Les résultats de Correale et al montrent que la vitamine D a des propriétés immunomodulatrices qui réduiraient la réaction inflammatoire et pourraient expliquer une augmentation de la susceptibilité de la maladie chez les patients ayant des taux faibles de vitamine D.

Génétique

Pendant de nombreuses années le seul facteur génétique de susceptibilité reconnu était HLA DR2. L'année dernière 2 nouveaux gènes de susceptibilité ont été identifiés (gène des récepteurs alpha des interleukines 7 et 2). Ces gènes sont impliqués dans la réponse immunitaire. Une équipe danoise (Sondergard et al.) a étudié une population de N=504 patients atteints de sclérose en plaques et a confirmé l'implication de ces deux nouveaux gènes dans la susceptibilité à la maladie.

A côté de la susceptibilité à la maladie une des questions posées est celle des facteurs génétiques de sévérité de la maladie. Une étude conjointe sur une cohorte de patients américaine et d'Irlande du Nord a montré que le gène du récepteur alpha de l'interleukine 7 peut jouer un rôle dans la sévérité de la maladie. Plus convaincants sont les résultats présentés par G. Ebers montrant que le groupe HLA -DRB1*01 réduisait le risque de progression de la sclérose en plaques.

Mécanismes de la maladie

Une session complète a été consacrée aux rôles respectifs de l'inflammation et de la perte neuronale dans la sclérose en plaques. La discussion porte sur l'événement initial responsable du déclenchement de la maladie. Le modèle communément admis est qu'il se développe d'abord une réaction inflammatoire dirigée contre la myéline du système nerveux central, pouvant s'accompagner d'une altération secondaire des cellules nerveuses. Dans ce modèle, le facteur déclenchant de la réaction inflammatoire serait extérieur au système nerveux central. Un modèle alternatif, moins convain-

cant a été développé proposant comme premier événement une altération du système nerveux central, déclenchant la réaction inflammatoire, qui pourrait alors être considérée comme une réponse physiologique à une agression.

Une équipe anglaise s'est intéressée aux mécanismes de réparation. Dans une étude IRM chez 14 patients ils ont montré que certains patients développaient une augmentation du métabolisme cellulaire afin de préserver le fonctionnement des cellules nerveuses au décours d'une poussée. Ces patients récupéraient mieux que ceux ne mettant pas en jeu ces mécanismes. Cette étude ouvre la voie à des traitements susceptibles d'augmenter ce métabolisme cellulaire.

Aspects cliniques

• Enfants

Bien que rare, la sclérose en plaques de l'enfant existe. L'intérêt récent pour son développement chez l'enfant vient d'une meilleure connaissance des différences de présentation chez l'adulte et l'enfant. Brenda Banwell de Toronto a ainsi montré que les enfants débutaient plus souvent par des formes diffuses de la maladie, des atteintes du nerf optique ou des atteintes de la moelle épinière. Une étude américaine a montré que les enfants faisaient plus de poussées que les adultes et une étude en IRM a montré que les lésions IRM étaient plus nombreuses chez les enfants.

Ainsi l'image qui se dégage est celle d'une maladie plus inflammatoire qui devrait bénéficier des traitements de fond proposés aujourd'hui aux adultes.

• Grossesse

La grossesse est généralement considérée comme un événement neutre dans le risque de progression de la sclérose en plaques. Une étude espagnole menée sur une cohorte de N=451 femmes ayant un suivi de 11,4 ans (\pm 9,5) a confirmé l'absence d'impact de la survenue d'une grossesse sur le risque de handicap.

• Registres nationaux

La constitution de registres nationaux de patients atteints de sclérose en plaques est un enjeu important visant à mieux connaître le développement de la maladie et son impact. La plateforme européenne EMSP vise à promouvoir la constitution de tels registres dans tous les pays européens. Les allemands ont présenté les premiers résultats issus d'une tentative de constitution d'un registre comportant pour l'instant 10 000 patients. Ils ont ainsi pu montrer l'importance du poids des symptômes « invisibles » dans cette affection parfois dès le début de la maladie comme la fatigue (47,8 % des patients) la douleur (27,6 % des patients) la dépression (38 %), l'atteinte cognitive (38,6 %).

On voit bien quel retentissement ces symptômes peuvent avoir sur la qualité de vie ou l'emploi et la nécessité de tenir compte de ces symptômes précocement en particulier dans la reconnaissance de travailleur handicapé afin de favoriser le maintien dans l'emploi.

• Consultation multidisciplinaire

Il faut également rappeler l'importance des prises en charges multidisciplinaires, réseaux ville hôpital ou consultations multi-disciplinaires comme celle coordonnée par Caroline Papeix à la Pitié-Salpêtrière et dont elle a présenté un premier bilan. Elle a ainsi pu montrer l'impact positif de cette prise en charge sur la qualité de vie des patients.

Les nouveautés thérapeutiques

Parmi toutes les présentations, environ 200 ont été consacrées au domaine thérapeutique.

Plusieurs sessions ont refait le point sur les grandes études actuellement en cours pour le développement des nouveaux traitements de la SEP en comprimés. Il s'agit des traitements en « phase III » de développement : études de confirmation de l'efficacité du traitement sur plusieurs centaines de patients (en général 500 à plus de 1 000 patients) comparés à un placebo ou un traitement de référence comme l'interféron en tirant au hasard les patients dans un groupe ou l'autre de traitement sans que le neurologue évaluateur ne sache le traitement pris par le patient.

Devant le nombre important des présentations seules deux études sont présentées ici qui sont originales dans la mesure où elles explorent de nouvelles modalités thérapeutiques. De nombreuses autres études sont décrites sur notre site www.lfsep.com dans la rubrique actualités internationales.

• Tovaxin (étude TERMS, laboratoires Opexa therapeutics)

Il s'agit de la première étude d'envergure de type phase II contrôlée randomisée ayant comparé l'efficacité dans la SEP d'un traitement de type vaccination par récepteurs de lymphocytes T par rapport à un placebo. Ces traitements ont pour but de provoquer une sorte de « désensibilisation » des lymphocytes vis à vis de la myéline pour qu'ils cessent de l'attaquer. L'idée est d'adapter le type de traitement à chaque patient en fonction des caractéristiques individuelles de son système immunitaire : on vaccine contre les lymphocytes agresseurs du patient qui reconnaissent certaines protéines de la myéline. Il s'agit d'une grande nouveauté car les traitements habituels existant ne tiennent pas compte des spécificités propres à

chaque patient. Il s'agit donc là d'un traitement différent pour chaque patient (« à la carte », selon les perturbations détectées au niveau de son système immunitaire, qui sont différentes d'un patient à l'autre). 150 patients ont été randomisés et suivis durant un an dans cette étude pour recevoir le traitement par voie sous cutanée (100 patients) ou un placebo (50 patients) selon les mêmes modalités. Les résultats ont montré une diminution moyenne de 37 % des poussées sous traitement (tendance statistiquement non significative cependant du fait du nombre insuffisant de patients dans l'étude) avec une diminution plus marquée de 55 % des poussées dans le sous-groupe des patients ayant eu plus d'une poussée dans l'année précédente. Le taux des poussées était particulièrement bas (0.21 sur l'année dans le groupe traité). Ces traitements prometteurs pourraient être encore améliorés pour se développer dans les années qui viennent.

- **Injection intraveineuse de cellules souches mésenchymateuses non hématopoïétiques de moelle osseuse**

Dans cette étude ouverte (pas de randomisation ni de population de patients contrôles ne prenant pas le traitement pour comparer), des cellules souches de la moelle osseuse mais de lignée non sanguine ont été injectées par voie intraveineuse à des patients présentant une SEP très sévère

d'aggravation récente et en échec de tout traitement. Un essai en parallèle était réalisé aussi dans la sclérose latérale amyotrophique qui est une maladie entraînant une paralysie généralisée très différente de la sclérose en plaques (parfois malencontreusement confondue avec elle par le grand public). Ces cellules souches sont capables chez l'animal dans les modèles animaux de SEP chez la souris (maladie provoquée par immunisation avec injection de myéline chez la souris appelée « encéphalomyélite auto-immune expérimentale ») d'évoluer vers des lignées de neurones, de cellules astrocytaires ou oligodendrocytaires (ces dernières fabriquent la myéline) avec production de facteurs de croissance nerveux appelés BDNF, action régénérative stimulant la guérison des plaques et aussi action sur le système immunitaire. Après 2 mois de culture en laboratoire, 100 millions de cellules souches ont été ainsi injectées par voie intraveineuse à 15 patients SEP. Les résultats montrent à 6 mois une amélioration modérée du handicap. Le traitement a été jusqu'ici bien supporté. Le recul n'est pas toutefois encore suffisant pour l'instant pour connaître la véritable efficacité de ces traitements qui pour l'instant n'ont montré de vrais bons résultats que chez l'animal. D'autre part les risques à long terme de ces traitements (possible risque de cancer développé par les cellules injectées en particulier) ne sont pas connus. ○