



Compte rendu du 26^e ECTRIMS, European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis



Par le Dr Olivier Heinzlef,
chef de service,
Neurologie, CHI de Poissy
St. Germain-en-Laye



Par le Dr Jean-Christophe Ouallet,
neurologue au CHU Pellegrin
de Bordeaux



Par le Dr Nathalie Charbonnier,
journaliste.

Près de 6 000 médecins
chercheurs
et paramédicaux
impliqués dans la SEP
et provenant de 85 pays
ont assisté
au 26^e congrès
de l'ECTRIMS présidé
par Michel Clanet
(Toulouse),
qui s'est tenu
du 13 au 16 Octobre 2010
à Göteborg en Suède.

Plus de 900 communications ont
balayé tous les domaines de la
sclérose en plaques, en particu-
lier les résultats des nouveaux
traitements, le rôle des facteurs
d'environnement, le traitement
des symptômes de la sclérose en
plaques, la rééducation, l'insuffi-
sance veineuse etc. Voici les ac-
tualités que nous avons retenues
pour le Courrier de la sclérose en
plaques.

■ Nouvel immunosuppresseur par voie orale : le Teriflunomide

Après les études du Fingolimod
(Gilenya®, laboratoires Novartis)
et de la Cladribine (Movectro®,

Laboratoires Merck Serono),
dont les dossiers sont en examen
à l'Agence européenne du médi-
cament, les résultats d'une étude
d'un troisième médicament en
forme orale le Teriflunomide ont
été présentés lors du congrès.
C'est la première fois que
l'ECTRIMS est le lieu de la pré-
sentation d'une étude de phase
III de cette importance.

Le Teriflunomide est un nou-
vel immunosuppresseur dé-
veloppé par les laboratoires
Sanofi Aventis. Dans l'étude
TEMSo, n=1088 patients, ayant
une sclérose en plaques évo-
luant par poussées, ont reçu

du Teriflunomide à faible dose 7 mg (n= 366), ou du Teriflunomide à forte dose 14 mg (n=359) ou un placebo. Le résultat principal de cette étude est que le Teriflunomide réduit le taux annuel de poussées d'environ 31% quelle que soit la dose.

A 2 ans, la forte dose réduisait significativement le risque de progression du handicap. Fait important, les effets indésirables observés étaient bénins : nausées, diarrhées, augmentation modérée des transaminases, perte de cheveux. Le taux d'effets indésirables sévères était comparable dans les 3 groupes, aucun décès n'était observé et le médicament n'augmentait pas le risque de cancer. (Wolinsky et al., P982) ¹

L'Ocrelizumab

Le Dr. Ludwig Kappos, de l'hôpital universitaire de Bâle, a présenté les résultats positifs d'une étude de phase II visant à évaluer la tolérance et l'efficacité de l'Ocrelizumab chez 220 patients ayant une sclérose en plaques évoluant par poussées. L'Ocrelizumab détruit les lymphocytes B. Dans cet essai de 24 semaines,

différentes doses de médicament ou un placebo étaient données en perfusion le premier et le 15^e jour. L'étude a montré que le nombre de nouvelles lésions actives en IRM cérébrale réalisée aux semaines 12, 16, 20, 24 (c'est à dire les lésions prenant le gadolinium après injection) était réduit de 89% par rapport au placebo. Les effets indésirables les plus fréquents étaient des réactions allergiques à la première perfusion. Un patient est décédé au cours de l'étude. Ce médicament très prometteur va être développé dans les formes à poussées mais également dans les formes progressives de la maladie. (Abstract 114)

Le rôle des facteurs d'environnement :

Dans une session orale, le Dr. Trond Riise de l'Université de Bergen, Norvège, a fait le point sur les facteurs susceptibles de favoriser le développement de la sclérose en plaques : les facteurs génétiques, le tabac, les taux de vitamine D, l'infection par le virus EBV (agent de la mononucléose infectieuse).

En particulier il a souligné le fait que l'interaction entre ces différents facteurs peut multiplier le risque de développement de la sclérose en plaques (Abstract 52).

Ainsi dans sa leçon inaugurale, T.Olsson a présenté les résultats préliminaires d'une étude systématique des facteurs d'environnement et des facteurs génétiques dans le développement de la SEP en Suède. Ceux-ci montrent qu'il existe une forte

interaction entre le fait d'être porteur du facteur génétique HLA DRB1*15 et le fait d'avoir été en contact avec le virus EBV, avec un risque multiplié par 15, et qu'il existe également une interaction entre la consommation de tabac et le fait d'être porteur de certains marqueurs génétiques.

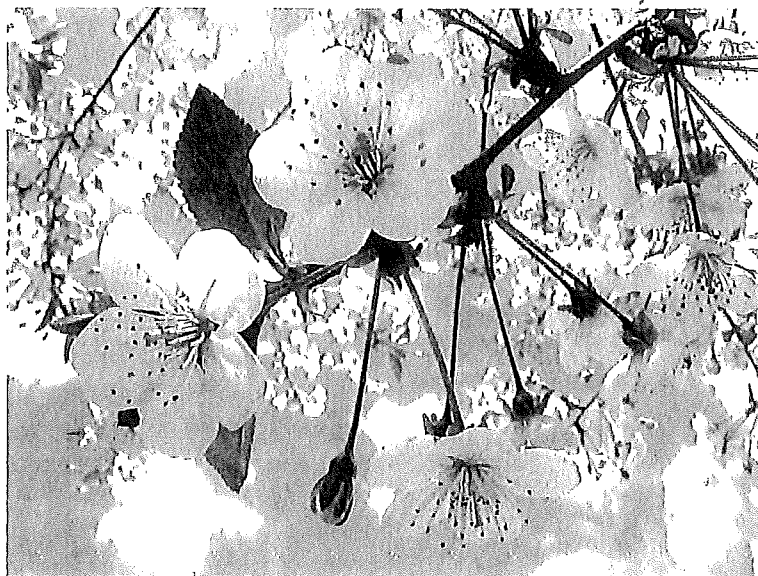
La vitamine D est un facteur d'environnement particulièrement étudié actuellement. Le taux de vitamine D dans la population européenne diminue à mesure que l'on s'éloigne de l'équateur à l'inverse de ce que l'on observe pour la fréquence de la sclérose en plaques, suggérant un lien entre des taux bas de vitamine D et le risque de survenue d'une sclérose en plaques.

Ascherio (épidémiologiste, Boston, Etats-Unis) a présenté une synthèse des connaissances actuelles sur l'influence d'un déficit en Vitamine D sur le risque de développer une sclérose en plaques. Ainsi une étude aux USA a montré que le risque de développement d'une sclérose en plaques chez les jeunes adultes était beaucoup plus élevé dans le groupe ayant les taux les plus faibles de vitamine D comparativement à celui des sujets ayant des taux élevés de vitamine D.

Une étude australienne a montré que le taux d'exposition solaire (principale source de vitamine D dans notre organisme) était plus faible chez les patients ayant une première poussée de sclérose en plaques que chez les témoins. Une étude suédoise (M. Bäärnhielm et al., Stockholm)

1- Le Fingolimod, alias FTY720, qui sera commercialisé sous le nom de Gilenya® a reçu, fin janvier 2011, l'avis favorable pour une AMM européenne comme traitement de fond de la SEP. Pour la Cladribine (Movectro®) et la Fampridine (Fampyra®), l'avis est négatif. Les commentaires des experts peuvent être consultés sur le site de l'Agence Européenne (EMA) : www.ema.europa.eu





portant sur 1231 patients atteints de sclérose en plaques et 2682 témoins a confirmé que le risque de sclérose en plaques était 2 fois plus important parmi les personnes rapportant une faible exposition solaire comparative-ment à ceux rapportant une forte exposition solaire.

La prise de vitamine D pourrait réduire ce risque : une étude portant sur des infirmières américaines a montré que le risque de sclérose en plaques était diminué de 41% chez les femmes prenant 400 UI/J de vitamine D comparativement à celles ne prenant pas de supplémentation, et une étude norvégienne comparant 119 patients ayant une sclérose en plaques à 251 contrôles habitant au delà du cercle polaire où les apports en vitamine D sont principalement dus à l'ingestion de poissons a montré que le risque de sclérose en plaques était diminué pour les patients consommant du poisson plus de 3 fois par semaine entre les âges de 16 et 20 ans.

D'autres études suggèrent un lien entre l'activité de la sclérose en plaques et les taux de vitamine D. Ainsi, l'équipe d'Amsterdam (T Runia et al.) a montré chez 72 patients suivis pendant un peu

moins de 2 ans que le risque de survenue d'une poussée chez les patients ayant un taux bas de vitamine D était plus de 4 fois supérieur à celui des patients ayant un taux élevé de vitamine D.

Ces résultats confirment les résultats d'équipes antérieures qui avaient montré que le taux de vitamine D était plus bas lors des poussées. (voir le dossier Vitamine D dans le Courrier de la sclérose en plaques n°125)

■ Réparation du système nerveux

Dans une session orale consacrée à la réparation du système nerveux central, le Dr. L. Lau du Hotchkiss Brain Institute in Calgary, Canada, a montré qu'il existait au sein du parenchyme cérébral ² un groupe de molécules CSPGs (chondroïtin sulfate proteoglycans) susceptibles de bloquer les capacités de réparation de la myéline par les oligodendrocytes (cellules du système nerveux central qui fabriquent la myéline) dans la sclérose en plaques. En inhibant l'action de ces molécules chez des souris ayant une atteinte de la myé-

line, les auteurs ont montré qu'ils pouvaient augmenter la réparation de la myéline (Abstract 108).

■ Insuffisance veineuse et sclérose en plaques

Une conférence plénière sous l'égide de la fondation Européenne Charcot a été consacrée à la théorie de l'insuffisance veineuse cérébrale au cours du congrès de l'ECTRIMS. Cette conférence s'est déroulée en présence des plus grands spécialistes scientifiques mondiaux de la question.

Cette théorie a été fortement relayée sur Internet depuis 1 an par les associations de patients et fait l'objet d'un financement spécifique pour des études complémentaires aux USA par l'association américaine de la sclérose en plaques, la "National Multiple Sclerosis Society (NMSS)" ainsi qu'en Italie. Malheureusement, les premiers résultats des Dr Zamboni et Zivadinov ne sont pas confirmés par plusieurs autres études récentes indépendantes.

Conférence des spécialistes de l'insuffisance veineuse cérébrale à l'ECTRIMS, 13 Octobre 2010: prudence car les premiers résultats ne sont pas confirmés par plusieurs autres équipes de recherche

Le Dr Zamboni (Ferrara, Italie) et le Pr Zivadinov (Buffalo, USA) qui ont collaboré ensemble et sont à l'origine de la théorie ont présenté leurs travaux. Les Pr Doepp (Berlin, Allemagne) et Kahn (Detroit, USA) ainsi que d'autres spécialistes ont également

2- Parenchyme cérébral : Ensemble de cellules constituant le tissu fonctionnel du cerveau

présenté leurs travaux et débattu de la question. Les premiers résultats publiés par les Dr Zamboni et Zivadinov qui montraient une insuffisance veineuse cérébrale chez la majorité des patients présentant une SEP ne sont pas retrouvés par aucune des autres équipes spécialistes de la question aussi bien par technique d'Échographie-doppler (Pr Doepp, Berlin ; Dr Barrachini, Padoue, Italie), d'angiographie veineuse par IRM (Pr Doepp, Berlin; Pr Barkhof, Amsterdam, Pr Sundström, Umea, Suède) ou d'angiographie veineuse par produit de contraste (Dr Barrachini, Padoue, Italie).

Les premières études du Dr Zamboni ne comportaient pas de groupe contrôle adéquat.

Les résultats divergents pourraient être liés à la variabilité et la difficulté d'interprétation des techniques par écho-doppler qui sont très dépendantes de l'interprétation du médecin qui les réalisent.

Par ailleurs, il n'y a pas de codification validée des techniques et des seuils anormaux à utiliser pour les veines cérébrales et du cou en échographie doppler.

Les explications des mécanismes pouvant permettre d'expliquer que l'insuffisance veineuse cérébrale puisse provoquer ou aggraver la sclérose en plaques ont été fortement critiquées par le Pr Khan (Détroit, USA). Notamment la théorie de dépôts de fer a été remise en cause par le Pr Khan et l'absence de lien entre la SEP et les maladies bien connues liées aux rétrécissement des veines cérébrales comme l'hypertension intracrânienne et les accidents

vasculaires veineux cérébraux a été mise en exergue.

En conclusion de cette conférence, il a été souligné par le Pr Comi (Milan, Italie) qui animait le débat que les **données récentes ne permettent pas de confirmer l'hypothèse de l'insuffisance veineuse à l'origine de la SEP.** Le Pr Comi, le Dr Zamboni lui-même et l'ensemble des intervenants ont précisé que les interventions d'angioplastie (dilatation des veines par cathéters montés dans le cou et le cerveau) ne doivent plus être réalisées en dehors d'essais cliniques contrôlés et validés par les autorités de santé.

Ces essais cliniques doivent être (comme pour tous les essais cliniques autorisés par la législation des pays développés) sans dépense financière de la part des patients, bénéficier d'une protection par une assurance spécifique à l'étude et d'une approbation des comités d'éthique de chaque pays (approbation du comité de protection des personnes "CPP" obligatoire en France). Des études complémentaires sont en cours à grande échelle en Italie (2000 patients) et aux USA.

Le Pr Comi, le Dr Zamboni lui-même et l'ensemble des intervenants ont précisé que les interventions d'angioplastie (dilatation des veines par cathéters montés dans le cou et le cerveau) ne doivent plus être réalisées en dehors d'essais cliniques contrôlés.

La sclérose en plaques a tendance à moins évoluer chez les sujets âgés.

Des travaux réalisés au CHU de Bordeaux concernant 50 sujets âgés de plus de 75 ans ont été présentés à l'ECTRIMS. A cet âge, 72 % des patients étudiés avaient une forme progressive de SEP (42 % secondairement progressive et 30% progressive primaire depuis le début de la maladie) et seulement 28 % une forme évoluant encore par poussées. La donnée principale que montre cette étude est que la maladie semble évoluer très peu après 70 ans avec un ralentissement de son activité (ce qui n'est pas le cas entre 40 et 65 ans). Seulement 29% des patients très âgés avaient présenté une poussée dans les 5 dernières années. Bien que le handicap était important (en moyenne, nécessité d'une canne pour marcher 100 m), ce handicap évoluait très peu sur les 5 dernières années étudiées. D'autre part les IRMs analysées chez ces patients ne montraient plus d'activité inflammatoire.

L'acétate de Glatiramer (Copaxone) est efficace avec un recul de 5 ans pour retarder le risque de développer une SEP chez les patients ayant présenté une première poussée mais n'ayant pas de sclérose en plaques encore déclarée.

Cette étude appelée PRECISE a suivi 289 patients après une première poussée. Les résultats montrent une diminution de 41 % du risque de développer

une SEP à 5 ans sous traitement par Copaxone débuté dès la première poussée par rapport à un traitement par Copaxone débuté seulement 2 ans après la première poussée.



Le risque de développer de nouvelles images inflammatoires en IRM est également diminué en prenant le traitement dès le début. Les résultats de l'étude PRECISE permettent une demande de nouvelle indication de la Copaxone après une seule poussée à risque de SEP, surtout en cas de récurrence asymptomatique à l'IRM³. Les interférons ont déjà cette indication du fait de résultats d'efficacité précoce similaires.

Au service des patients, les nouvelles technologies à l'honneur (ordinateur, web cam, Wii fit...).

A ce congrès de l'ECTRIMS, ont été présentées des études ayant évalué l'intérêt d'utiliser dans la SEP, des méthodes assistées par ordinateur et les nouvelles technologies comme Internet, la Wii Fit... Nous vous en décrivons quelques unes dans cet ar-

ticle. Attention, il s'agit d'études pilotes dont les résultats doivent être interprétés avec prudence et qui nécessitent d'être confirmés dans d'autres études à plus large échelle.

Une large utilisation des nouveaux moyens de communication :

Dans une étude allemande, les résultats de questionnaires adressés à des personnes ayant une SEP, indiquent qu'une très grande majorité d'entre eux (plus de 8 personnes sur 10) utilisent régulièrement un ordinateur personnel, vont sur Internet au moins une fois par semaine, communiquent par email et ont un téléphone portable.

Deux tiers de ces personnes interrogées se déclarent favorables à l'utilisation de ces nouveaux moyens de communication pour l'information et le suivi de leur traitement.

Une évaluation des fonctions cognitives par ordinateur :

les troubles de la mémoire et de l'attention étant particulièrement fréquents au cours de la SEP, une autre équipe allemande a mis au point une méthode assistée par ordinateur qui permet d'évaluer les fonctions cognitives (mémoire, attention, concentration...) avec des résultats intéressants : méthode bien acceptée par les patients ayant une SEP, facile à réaliser et à utiliser (sauf pour les personnes n'ayant jamais ou très peu utilisé un ordinateur). Par ailleurs, les personnes ayant participé à cette étude trouvent que cette méthode est moins stressante et moins gênante que ne le sont les entretiens en face à face avec

une autre personne. La même équipe travaille actuellement sur des programmes de rééducation cognitive (entraînement de la mémoire et de l'attention...).

Un programme de rééducation cognitive sur Internet :

pour la première fois, un programme de rééducation cognitive sur Internet a été testé par des personnes ayant une SEP. Les résultats montrent une amélioration significative d'un certain nombre de fonctions cognitives comme par exemple, l'attention ou la mémoire visuelle.

La Web-Cam, pour une meilleure information des patients ?

Les distances importantes au Brésil ne favorisent pas des contacts répétés entre les patients ayant une SEP et les infirmières. Ainsi, une étude pilote a été menée pour évaluer l'intérêt et la faisabilité de réaliser par l'intermédiaire d'une Web-Cam des entretiens entre les patients et les infirmières. Globalement, les résultats indiquent une grande satisfaction des patients, des délais de quelques jours seulement entre la demande du patient et l'obtention d'un entretien ainsi que des échanges de bonne qualité et d'une durée suffisante.

Wii-Fit et troubles de l'équilibre :

le risque de chutes associées notamment à des troubles de l'équilibre n'est pas négligeable dans la SEP. A côté d'une rééducation classique, cette étude a montré qu'une rééducation utilisant la planche de Wii Fit pourrait être plus efficace qu'une rééducation classique sur les troubles de l'équilibre, améliorer la mobilité et faciliter le passage de la station assise à la position debout.

3- Asymptomatique à l'IRM : ne présentant pas d'images significatives à l'IRM