

ECTRIMS

Les points importants



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

Compte-rendu du 27^e Congrès de l'ECTRIMS Amsterdam, 19 au 22 octobre 2011

Par le Dr Olivier Heinzlef



Avec plus de 2000 communications, ce congrès de l'ECTRIMS a été une nouvelle fois extrêmement riche en actualités et il est difficile d'en faire un compte-rendu exhaustif. Nous avons réalisé une sélection autour de différents thèmes, les nouveaux traitements de fond, le pronostic de la maladie, les symptômes et leur traitement et la question délicate de la qualité de vie quand on a une SEP.

■ Traitements de fond de la SEP : Des nouveaux traitements de fond dans la SEP pour bientôt

C'est une bonne nouvelle... Comme nous vous en avons déjà parlé dans des numéros précédents du Courrier de la LFSEP, un très grand nombre de molécules sont actuellement développées dans la SEP avec des résultats positifs et très intéressants communiqués au congrès de l'AAN (American Academy of Neurology) et en octobre dernier lors du dernier congrès de l'ECTRIMS (European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis). Certaines de ces molécules font, ou vont bientôt faire,



l'objet de demandes de mise sur le marché et ainsi, de nouveaux traitements de fond dans la SEP devraient être disponibles au cours des prochaines années.

■ Le BG-12, nouvelle forme orale dans la sclérose en plaques évoluant par poussées (laboratoires Biogen Idec) (Gold R et al. Abstract 95)

Le BG-12 (diméthyl fumarate) agit à la fois par un effet anti-inflammatoire et neuro-protecteur. Les résultats de l'étude de phase III DEFINE ont été présentés à l'ECTRIMS 2011 : 1 237 patients ont été randomisés selon un schéma pour recevoir du BG-12 x 2 ou x 3/jour vs un placebo pendant une période de suivi de 2 ans.

Les résultats sur le critère principal (% de patients présentant au moins une poussée) montrent une efficacité des deux dosages de BG-12 évalués : ré-

duction de moitié du risque par rapport au placebo. Une efficacité est également retrouvée sur le risque de progression du handicap. L'analyse du profil de tolérance montre un taux d'effets indésirables comparable entre les 3 bras de traitement. Des sensations de flush (rougeur, chaleur, sueurs) et les effets indésirables digestifs sont plus fréquents sous BG-12.

■ Le laquinimod (laboratoires Teva) une nouvelle forme orale ayant un effet neuroprotecteur (Vollmer TL et al. Late Breaker, Abstract 148)

Après ceux de l'étude ALLEGRO, les résultats à 2 ans de l'étude de phase III BRAVO (1 331 patients ayant une SEP rémittente répartis dans 3 bras : laquinimod 0,6 mg, IFN- β 30 mcg/semaine ou placebo) ont été présentés le dernier jour du congrès. Les résultats montrent

une réduction du taux annualisé de poussées (critère principal) sous laquinimod comparativement au placebo (réduction de 21 % vs placebo). Comme dans l'étude ALLEGRO, le risque d'aggravation du handicap est très significativement réduit dans le bras laquinimod.

Un effet est également positif sur le risque d'atrophie cérébrale mesurée en IRM ce qui suggère un effet neuroprotecteur du laquinimod. Enfin aucun effet indésirable grave n'a été observé.

■ Les risques présentés par l'arrêt du natalizumab (Tysabri) (Papeix C et al. Abstract P525 ; Havla J et al. Abstract P522 ; Borrelio G, Abstract P529, Zecca C et al. Abstract P461)

Plusieurs posters ont été consacrés au risque associé à l'arrêt du natalizumab. Le suivi sur un an de 396 patients de la cohorte TYSEDMUS confirme le

haut risque de poussées dans les 6 mois suivant l'arrêt du produit (proche de 100% sur un an) et la nécessité de reprendre un traitement rapidement après l'arrêt. Le débat sur l'existence d'un effet rebond n'est pas tranché mais des cas individuels de poussées anormalement sévères ont de nouveau été rapportés.

La prescription d'un Interféron pourrait empêcher la survenue d'un rebond sévère à l'arrêt du traitement.



Le fingolimod (Gilenya) en relai du natalizumab (Tysabri) ?

Une équipe allemande a rapporté les 10 premiers patients ayant arrêté le natalizumab, et ayant reçu, dans les 6 mois après l'arrêt, du fingolimod (4 patients), les autres n'ayant reçu aucun traitement (6 patients).

Les poussées restaient fréquentes dans les deux groupes

probablement parce que le fingolimod n'était démarré que 5 mois en moyenne après l'arrêt du natalizumab. En revanche, sur l'année de suivi le taux de poussée était diminué par le fingolimod et surtout aucun effet indésirable grave n'était rapporté.

Traitement par interféron et troubles de l'humeur : une nouvelle étude qui ne retrouve pas d'association

(JC Ouallet et al ; Bordeaux)

Les traitements par interféron β favorisent-ils le développement de dépressions ?

Question souvent posée à laquelle des équipes de neurologues français ont répondu en réalisant une étude spécifique auprès de 79 patients atteints de SEP rémittente et traités par interféron β .

Au tout début de l'étude et avant le début du traitement, près d'un tiers des patients présentait déjà des troubles dépressifs et suivait un traitement antidépresseur. Après deux ans de traitement, il n'est pas apparu de modifications significatives des troubles de l'humeur et du niveau d'anxiété chez ces patients, résultat confirmant l'absence d'association entre traitement de fond par interféron β et dépression.

En revanche, certains critères comme le profil émotionnel initial, l'âge, l'ancienneté de la maladie, le sexe (dépression plus fréquente chez les femmes que chez les hommes) et la prise de médicaments antidépresseurs semblent augmenter le risque de dépression.

Diagnostic et pronostic de SEP.

Des travaux menés afin de mieux évaluer au moment du diagnostic l'évolution de la maladie sur le long terme (Tintore et al; Barcelone)

Avec une panoplie de traitements qui devrait s'étoffer considérablement au cours des prochaines années, il sera de plus en plus indispensable de disposer de moyens fiables permettant pour chaque patient, d'identifier l'évolution de la maladie sous un traitement donné et d'en "prédire" la réponse à long terme, l'objectif étant de proposer une approche personnalisée.

Après avoir revu l'ensemble des articles publiés sur cette question depuis plus de 10 ans, une équipe italienne confirme que la fréquence des poussées, la progression du handicap au cours du temps et l'évolution de l'IRM constituent des "marqueurs" fiables de l'activité de la maladie.

Le tabagisme passif augmente le risque de SEP

(Alfredsson L et al. Abstract P815)

Une étude menée en Suède chez 695 cas non-fumeurs et 1635 témoins suggère que le tabagisme passif expose à un risque augmenté de SEP. La proportion de patients exposés au tabac était de 39% parmi les cas et 34% parmi les témoins.

Comparativement à ceux n'ayant pas été exposés à un tabagisme passif, le risque de



survenue d'une SEP était augmenté de 30 %. La durée d'exposition était associée avec une augmentation du risque de survenue d'une SEP.

Les auteurs expliquent que le tabac augmente l'activité des cellules favorisant l'inflammation dans les poumons et modifie certaines protéines, ce qui pourrait entraîner une rupture dans les mécanismes de tolérance immunitaire. On peut se demander si d'autres types d'irritation pulmonaires comme la pollution atmosphérique pourraient également jouer un rôle dans le déclenchement de la SEP.

■ Symptômes de SEP et traitement.

La toxine botulique, efficace sur les tremblements ?
(Van der Walt et al ; Melbourne)

Il s'agit d'une étude qui a comparé versus placebo, l'intérêt d'utiliser la toxine botulique chez 25 patients atteints de sclérose en plaques et souffrant de tremblements. Les résultats montrent que ce traitement est efficace avec chez les patients ayant bénéficié de la toxine botulique, une amélioration

des tremblements et une plus grande facilité pour écrire et pour dessiner.

Ces premières données sont intéressantes mais devront bien sûr être confirmées auprès d'un plus grand nombre de patients.

Quel impact des troubles de la marche dans la SEP ? *(La Rocca, New York)*

Au total, 1246 patients ont répondu à une enquête en ligne en juin dernier, dont l'objectif était d'évaluer l'importance et le retentissement des troubles de la marche.

Il s'agissait de patients âgés en moyenne de 47 ans, dont la maladie était diagnostiquée depuis près de 12 ans.

Les résultats de cette enquête révèlent des troubles de la mobilité chez environ 3 patients sur 4, troubles plus fréquents chez les patients malades depuis plus de 5 ans qui se manifestent par des difficultés pour courir, tenir en équilibre, marcher sur de longues distances, monter les escaliers, marcher sur de courtes distances et rester debout. Alors que ces troubles de la marche gênent considérablement les patients, cette enquête montre que

peu en parlent ouvertement à leur médecin. Cette enquête démontre à nouveau la fréquence et l'impact des troubles de la marche dans cette maladie et suggère **une nouvelle fois la nécessité que les patients parlent de leurs troubles à leur médecin pour pouvoir bénéficier d'une prise en charge adaptée et efficace.**

La rééducation cognitive efficace sur les troubles cognitifs ?

(Chiaravalloti et al ; Newark)

De plus en plus nombreuses sont les études qui ont recherché l'intérêt d'une rééducation cognitive régulière chez les patients atteints de SEP présentant des troubles de l'attention et de la concentration et/ou des troubles de la mémoire.

Les résultats plutôt homogènes rapportés à nouveau par cette équipe, indiquent que ce type de rééducation dispensée régulièrement est bénéfique en particulier sur les troubles de la mémoire, avec une amélioration des capacités d'apprentissage.

Emploi et troubles cognitifs chez les patients ayant une SEP

(Gudesblatt et al)

Cette équipe s'est intéressée au retentissement éventuel des troubles cognitifs (troubles de la mémoire, troubles de l'attention et de la concentration...) sur l'emploi des patients atteints de SEP. Les résultats montrent que les performances cognitives des patients sont variables d'un patient à l'autre mais globalement plus élevées chez les personnes exerçant une activité professionnelle.



Comme on pouvait s'y attendre, la proportion des personnes n'exerçant pas d'activité professionnelle augmente avec la sévérité du handicap et avec l'ancienneté de la maladie.

La douleur, un symptôme fréquent chez les patients ayant une SEP
(X. Moisset et al)

1320 patients ayant une SEP ont répondu à une enquête menée sur la douleur et 664 (50 %) ont renvoyé des questionnaires remplis. Les résultats indiquent que plus de 3 patients sur 4 souffrent de douleurs diverses, maux de tête, migraines et douleurs extra cérébrales.

La duloxetine, efficace dans les douleurs centrales neuropathiques liées à la sclérose en plaques
(Vollmer T et al. Abstract P1044)

Dans cette étude multicentrique randomisée en double insu, 239 patients ont reçu la duloxetine à une dose variable (entre

30 et 120 mg/j) ou un placebo. Les patients étaient inclus s'ils souffraient de douleurs neuropathiques évaluées à au moins 4/10. Le critère majeur d'évaluation était l'amélioration sur une échelle d'intensité douloureuse remplie de façon hebdomadaire pendant 19 semaines. Les résultats à 6 semaines étaient présentés.

A 6 semaines la proportion de patients améliorés était plus grande dans le groupe duloxetine que dans le groupe placebo. La tolérance était identique à celle observée dans d'autres études.

SEP et qualité de vie : des efforts à poursuivre

Un nouveau questionnaire pour évaluer la qualité de vie
(R. Devy et al)

Toutes les études le montrent, un impact négatif de la SEP sur la qualité de vie est observé très tôt dès le début de la maladie et il semble associé à l'évolution de la maladie, la progression du handicap et la survenue ou l'aggravation des symptômes (troubles de la marche, fatigue, dépression, douleurs, troubles cognitifs).

OFSEP, un observatoire français de la SEP
(S. Vukusic et al)

Suite à l'appel aux projets "Cohortes 2010" lancé par le Ministère de l'Éducation et de la Recherche, le projet d'OFSEP ou Observatoire Français de la SEP a été retenu. L'objectif de ce projet présenté en poster lors du congrès de l'ECTRIMS, est de mettre en place une base de données unique en France qui va rassembler sur tout le territoire l'ensemble des informations médicales concernant les patients français atteints de SEP, soit plus de 30 000 patients ayant une SEP. Ce type d'outil devrait faciliter la réalisation d'études à large échelle.

Les points importants

Pas du tout	Modérément	Beaucoup	Enormément
-------------	------------	----------	------------

Votre état de santé affecte-t-il
votre autonomie ?

Votre état de santé affecte-t-il
vos activités physiques habituelles ?

Votre maladie vous gêne-t-elle
dans vos activités quotidiennes ?

Ressentez-vous une douleur physique ?

Vous sentez-vous vulnérable ?

Avez-vous le sentiment de vous isoler ?

Craignez-vous une évolution
de votre maladie ?

Vous sentez-vous découragé(e) ?

Vous sentez-vous fatiguée(e) ?

Avez-vous des troubles du sommeil ?

En pratique, le retentissement de la maladie sur la qualité de vie n'est pas simple à évaluer et lors du dernier congrès de l'ECTRIMS, plusieurs équipes dont une équipe française ont proposé différents outils de mesure dont celui présenté ci-dessus, le TLS-Q10, questionnaire simple et facile à utiliser comportant 10 questions.

L'acceptation de la maladie, un élément déterminant pour mieux vivre avec une SEP
(R. Devy et al)

La même équipe a proposé lors de ce congrès un questionnaire court et simple à remplir permettant à chaque patient d'identifier son attitude face à la maladie.

Jamais	Parfois	Souvent	Très souvent
--------	---------	---------	--------------

Avez-vous le sentiment de culpabiliser ?

J'ai tendance à rester au lit

Vous sentez-vous frustré(e)
face à votre maladie ?

Je me lamente sur mon sort

Vous accordez-vous du temps
pour des activités sportives ?

Vous sentez-vous combatif (ve)
face à votre maladie

Je me fais plaisir dès que l'occasion
se présente

Faites-vous des projets pour vous - même ?

Mieux m'organiser peut-il améliorer
ma santé ?

Je demande des conseils à une personne
de confiance