

par le Dr Nathalie CHARBONNIER,
Journaliste



avec la participation
du Pr Bruno BROCHET
CHU Pellegrin, Bordeaux

et du
Dr Nicolas COLLONGUES
CHRU Strasbourg

DOSSIER

En direct du Congrès de l'Académie Américaine de Neurologie



Une nouvelle fois cette année, le congrès de l'AAN (American Academy of Neurology), qui s'est déroulé du 26 avril au 3 mai 2014 à Philadelphie, a connu un grand succès avec plus de 12000 participants venus du monde entier dont un certain nombre de neurologues français, et environ 2300 études présentées. Compte tenu du très grand nombre de communications, nous avons sélectionné des présentations qui nous semblent particulièrement originales et intéressantes, et qui concernent des problématiques qui se posent au quotidien.



Traitements de fond

Une meilleure adhésion au traitement avec les traitements oraux ?

L'adhésion au traitement, c'est à dire la poursuite du traitement sans oublis d'injection ou de comprimés, a été évaluée dans une population 3750 patients porteurs d'une SEP, dont le traitement de fond consistait en des injections (interférons, acétate de glatiramère et natalizumab) ou en des comprimés (fingolimod uniquement puisqu'au moment de l'étude, les autres traitements oraux n'étaient pas encore disponibles) (J. Korn et al).

Après près d'un an de suivi, les résultats en faveur des traitements oraux se traduisent par une **diminution significative du risque d'arrêt du traitement et du risque de non adhésion au traitement chez les patients recevant le traitement oral**, en comparaison avec les patients recevant un traitement injectable.

Les estriols en traitement de la SEP ?



L'effet thérapeutique des estrogènes est suspecté depuis la mise en évidence d'une amélioration du taux de poussées au 3^e trimestre de grossesse chez les femmes atteintes de SEP. Une équipe américaine a présenté une étude sur le rôle de l'estriol sur les poussées de SEP. La population concernée était 164 femmes ayant une SEP rémittente traitée par Copaxone et répartie en deux groupes, l'un traité par estriol + Copaxone, l'autre traité par Copaxone seule. A 1 an, les résultats ont montré **une réduction de 47 % du taux de rechute dans le groupe**



sousestriol + Copaxone comparativement à celui sous Copaxone (figure). Ce **résultat n'a pas été confirmé à 2 ans**, même si le taux de rechute restait plus faible sous estriol (figure). Ces résultats encourageants sont cependant à mettre en balance avec les potentiels effets secondaires des estrogènes au long cours, notamment le **risque de survenue de cancers hormono-sensibles** (utérus et sein).

Tolérance du Tecfidera (diméthyl-fumarate) et d'Aubagio (teriflunomide) dans la « vraie vie »

Ces deux nouvelles molécules devraient être commercialisées en France en fin d'année ou début d'année prochaine. Leur utilisation actuelle aux USA permet cependant de mieux se représenter leur profil de tolérance :

- La **tolérance du Tecfidera semble moins bonne que dans les études pivots** avec 41 % de « flush » (bouffées de chaleur) et 36 % de symptômes gastro-intestinaux (diarrhée, nausée, douleur abdominale, vomissement), tous deux présents principalement dans le premier mois. Ces effets secondaires ont conduit à l'arrêt du traitement dans 13 % des cas.
- Pour **Aubagio, les effets indésirables les plus fréquents sont une alopecie** (amincissement du cheveu) ou une **élévation des enzymes hépatiques** dans 15 % des cas les 3 premiers

mois. Le risque de foetotoxicité théorique **ne semble pour l'instant pas vérifié** avec 42 naissances recensées sous Aubagio et des enfants bien portants. Le risque de fausse couche et d'avortement était comparable à celui de la population générale.

Par conséquent, même si le profil d'efficacité de ces nouvelles molécules est intéressant, leur profil de tolérance nécessitera un **contrôle vigilant des effets secondaires** de la part du neurologue.

L'imagerie à l'Académie

L'imagerie par résonance magnétique nucléaire (IRM) est utilisée quotidiennement pour aider à **établir le diagnostic de SEP** mais aussi pour **suivre l'évolution de la maladie**, décider de certains changements de traitement et évaluer l'efficacité des traitements. Pour cela, différentes techniques sont utilisées en routine, que l'on désigne sous le nom de séquences d'IRM, comme la séquence T2, la séquence FLAIR etc...

Les radiologues choisissent ces séquences pour répondre aux différentes questions que l'on se pose. Mais l'IRM est aussi un **formidable outil de recherche**, permettant d'étudier les différents types de lésions, les différents mécanismes impliqués dans les lésions, mais aussi le fonctionnement du cerveau (IRM fonctionnelle, IRMf).

Chaque année à l'AAN les progrès dans le développement de nouvelles techniques et de nouvelles applications pour la recherche sur la SEP sont ainsi présentés. Cette année de nombreuses présentations ont concerné **les modifications de volume du cerveau** ou de certaines de ses parties (substance grise et substance blanche par exemple).

Différentes techniques existent pour mesurer ces volumes et l'analyse au cours du temps des changements de volume dans différentes régions du cerveau lors de l'évolution de la maladie peut servir à mieux comprendre la dynamique du développement de celle-ci et à évaluer l'effet des traitements sur la protection des neurones et de la myéline.

Parmi les mécanismes récemment mis en évidence dans la SEP figure **l'inflammation chronique des méninges** qui enveloppent le cerveau et la moelle épinière qui semble jouer un rôle important en particulier dans les formes progressives. Jusqu'ici aucune technique d'IRM ne permettait de mettre en évidence cette inflammation des méninges. Deux présentations ont montré l'apport d'une nouvelle technique utilisant une séquence usuelle (FLAIR) et l'utilisation de produit de contraste, ouvrant la voie à une étude de ce phénomène à tous les stades de la maladie. Parmi les techniques présentées lors du congrès, figure ce qu'on appelle maintenant la **connectomique**. Une conférence plénière lui a été consacrée.

Ce terme regroupe des techniques variées permettant d'analyser à l'échelle de groupes de sujets la connexion entre différentes régions du cerveau :

- Soit la **connexion anatomique** (quantités de fibres nerveuses reliant les deux zones), et on utilise alors une technique appelée imagerie de diffusion, qui étudie les mouvements des molécules d'eau dans le cerveau,
- Soit la **connectivité fonctionnelle** (quantité d'information transmise entre les deux zones du cerveau) et on utilise pour cela des techniques dites d'IRMf de repos.

Ces techniques sont de plus en plus souvent utilisées dans des protocoles de recherche sur la SEP pour **mieux comprendre les mécanismes qui expliquent les troubles neurologiques** et les moyens pour les limiter.

La fatigue, un symptôme de plus en plus étudié dans la SEP

La fatigue, un symptôme précoce, observé dès les premiers signes radiologiques de SEP

Le Syndrome Radiologiquement Isolé (SRI) est une entité décrite depuis quelques années seulement : il s'agit de la découverte fortuite lors d'une IRM réalisée pour une autre raison chez une personne, de lésions évocatrices de SEP. C. Lebrun-Fréney et son équipe qui ont suivi 30 patients avec un syndrome radiologiquement isolé, ont montré

que leur niveau de fatigue est **d'emblée plus élevé que celui observé dans la population générale**. Ces données soulignent à nouveau l'importance de la fatigue dans une maladie comme la SEP. Ces résultats suggèrent que la fatigue apparaît très précocement au cours de la maladie, puisqu'elle est présente dès le stade de SRI et indépendamment du niveau du handicap. Les auteurs **recommandent donc d'évaluer le niveau de fatigue chez les patients atteints de SRI** afin de pouvoir leur proposer éventuellement **des stratégies pour améliorer ce symptôme**.

Vitamine D et SEP : un impact sur la fatigue ?

La fatigue est un symptôme très fréquent au cours de la SEP et considéré comme l'un des plus gênants par les patients. Des **effets bénéfiques de la vitamine D** ont été présentés dans une étude qui a été menée auprès de 158 patients porteurs d'une SEP qui se plaignaient d'une fatigue intense (Y. Barak et al). Après 6 mois de traitement, une **diminution de l'intensité de la fatigue, un impact psychologique positif** et une **amélioration de la qualité de vie et de la vie sociale**, ont été rapportés par les patients ayant reçu de la vitamine D. Ces résultats suggèrent que la prise de vitamine D pourrait permettre d'améliorer la fatigue et ses répercussions ; des **études à plus large échelle** restent nécessaires pour **confirmer ces premières données**.

Grossesse et traitement de fond

Grossesse, pères porteurs d'une SEP et traitement de fond

Cette question, peu étudiée jusqu'à présent, a fait l'objet de deux présentations réalisées par deux équipes très impliquées sur l'impact des traitements de fond sur la grossesse (MP. Amato et al ; et E. Lu et al). Ils ont comparé l'évolution des grossesses survenant **dans des familles où le père était porteur d'une SEP et était traité par interféron β** (Avonex, Rebif, Bétaféron, Extavia) ou par Copaxone au moment de la conception et dans des familles où le père ne recevait pas de traitement pour une SEP. Cette étude est rassurante puisqu'elle ne montre **pas d'impact particulier du traitement par interféron β ou par Copaxone pris par les pères recevant ce traitement, ni sur**





le déroulement de la grossesse (pas d'augmentation du risque d'accouchement prématuré, de malformations...), ni sur l'accouchement (pas d'augmentation du risque de césarienne), ni sur le bébé (poids et taille à la naissance).

Grossesse et médicaments par voie orale

Les nouvelles molécules utilisées par voie orale sont pour l'instant strictement interdites pendant la grossesse par principe de précaution, puisqu'elles sont récentes. Des données rassurantes ont été cependant rapportées laissant penser qu'elles **ne semblent pas présenter de risque particulier** obstétrical, d'avortement spontané ou de malformation fœtale compte tenu du faible nombre de cas exposés (Henson L, Issaquah, P4.161 pour le teriflunomid; Gold R, Bochum, S24.006 pour le dimethyl-fumarate). Il est cependant indispensable de respecter les recommandations actuelles.

Facteurs de risque et évolution de la maladie au long cours

Vaccins et risque de SEP, sujet polémique: une nouvelle étude

Une nouvelle étude présentée par l'équipe américaine d'A. Langer-Gould,

a recherché auprès d'une vaste population suivie pendant 3 ans - 780 patients porteurs d'une SEP ou d'une maladie assimilée et 3885 sujets sains - l'existence d'un **lien possible** entre la vaccination contre l'hépatite B et contre le Papillomavirus Humain, et la survenue d'une SEP. Le vaccin contre le Papillomavirus Humain permet de réduire le risque d'infections par ce virus, dont un certain nombre sont à l'origine d'un cancer du col de l'utérus.

Même si des cas isolés de SEP ou maladies assimilées ont pu être rapportés au décours d'une vaccination, ces données confirment les résultats de plusieurs grandes études réalisées précédemment; ils ne montrent pas **d'association entre la vaccination et une augmentation du risque de SEP** et ainsi, **ne remettent pas en cause l'intérêt de ces vaccinations.**

SEP et tabac: arrêter de fumer pourrait avoir un impact favorable sur la maladie

Le tabagisme est fréquent chez les patients porteurs d'une SEP. Dans ce contexte, Constantinescu et al ont analysé l'évolution de la maladie chez 681 patients atteints de SEP, qu'ils soient non-fumeurs, ex-fumeurs ou fumeurs. Les fumeurs fumaient en moyenne depuis près de 23 ans et consommaient

en moyenne, au moment de l'étude, 19 cigarettes par jour. Les résultats indiquent une **diminution du risque de progression du handicap et de SEP secondairement progressive chez les patients ayant arrêté de fumer**, et cet effet est d'autant plus marqué, qu'ils ont arrêté tôt. Des données qui soulignent à nouveau **l'effet négatif du tabagisme chez les patients porteurs d'une SEP** et qui devraient inciter ces patients fumeurs à envisager d'arrêter de fumer.

Une charge lésionnelle plus importante chez les patients avec des facteurs de risque cardiovasculaire

Alors que les facteurs de risque cardiovasculaire (hypertension cardiovasculaire, diabète, surpoids, tabagisme, hyperlipidémie) ont fait l'objet de nombreuses études en cardiologie et en endocrinologie notamment, avec des recommandations de prise en charge très précises, leur fréquence et leur retentissement dans la SEP sont moins connus. L'équipe de N. Kappus et al a présenté au cours de ce congrès, les données d'une étude sur cette question recueillies auprès de 725 personnes: 550 patients porteurs d'une SEP ou ayant présenté une première poussée et 175 sujets sains.

Alors que la fréquence des maladies cardiovasculaires et du diabète est similaire chez les patients porteurs de SEP et dans la population générale, deux autres facteurs de risque cardiovasculaire, **le tabagisme et l'hypertension artérielle, semblent plus fréquents chez les patients porteurs d'une SEP: chez les patients porteurs d'une SEP, environ la moitié d'entre eux sont fumeurs et environ 1 patient sur 3 présente une hypertension artérielle.**

Par ailleurs, les données observées à l'IRM montrent **une augmentation du risque d'anomalies à l'IRM** chez les patients qui présentent au moins 1 facteur de risque cardiovasculaire. Même s'il est un peu tôt pour conclure définitivement à une association entre l'existence de facteurs de risque cardiovasculaire et les lésions observées à l'IRM, cette équipe a conclu sa présentation en recommandant une **recherche systématique des facteurs de risque cardiovasculaire** chez les patients porteurs de SEP, afin de pouvoir ensuite proposer un traitement adapté.