



Préparé par : D^r Nathalie CHARBONNIER
Journaliste

D^r Etienne ALLART
CHRU Lille

D^r Nicolas COLLONGUES
CHRU Strasbourg

DOSSIER

MSBOSTON2014

2014 JOINT ACTRIMS-ECTRIMS MEETING



Tous les trois ans, les comités ACTRIMS et ECTRIMS (Americas and European Committees for Treatment and Research in Multiple Sclerosis) organisent un congrès commun afin de favoriser le partage de connaissance entre scientifiques européens et nord-américains, et d'inciter à la mise en commun des progrès effectués dans le domaine de la sclérose en plaques. Cet évènement triennal a lieu alternativement en Europe et Amérique du Nord et il revenait cette année à l'Association ACTRIMS d'organiser ce rassemblement.

Plus de 8 500 personnes - chercheurs, cliniciens, industriels et associations - se sont donc réunies à Boston entre les 10 et 13 septembre

2014 pour le plus grand rassemblement mondial dédié à la recherche sur la sclérose en plaques. Près de 1 000 présentations ont porté sur pratiquement tous les aspects de prise en charge de la SEP.

Nos envoyés spéciaux vous présentent ici une synthèse des principaux résultats portant principalement sur les traitements de fond, les traitements symptomatiques, les stratégies thérapeutiques et les facteurs de risque de la SEP. Dans certains cas, les études présentées peuvent être considérées comme préliminaires, mais présentent des pistes de recherche intéressantes dont nous suivrons l'évolution dans les mois et les années à venir.



Dr Olivier HEINZLEF
CHI Poissy-St-Germain



Dr Jean-Christophe OUALLET
CHU Pellegrin, Bordeaux

Traitements de fond

GLACIER: un nouveau rythme d'administration pour Copaxone ?

GLACIER est une étude de phase 3 qui a comparé chez 199 patients porteurs d'une SEP rémittente, sur une période de 4 mois, la tolérance locale au site d'injection d'un traitement par Copaxone administré 3 fois par semaine (dose de 40 mg) ou tous les jours (dose de 20 mg). Pour être inclus dans cette étude, les patients devaient être traités par Copaxone depuis au moins 6 mois. Les résultats mettent en évidence une diminution significative de 50 % de la fréquence annuelle des réactions au site d'injection quand le traitement par Copaxone est administré 3 fois par semaine à la dose de 40 mg; par ailleurs, ce rythme d'administration est considéré par les patients comme plus simple et plus pratique. Les principaux effets secondaires, douleurs, érythème, oedème, urticaire, démangeaisons, ont été également moins fréquents avec une administration de Copaxone 3 fois par semaine qu'avec les injections quotidiennes. (JS. Wolinski et al; S31.002)

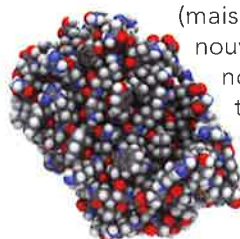
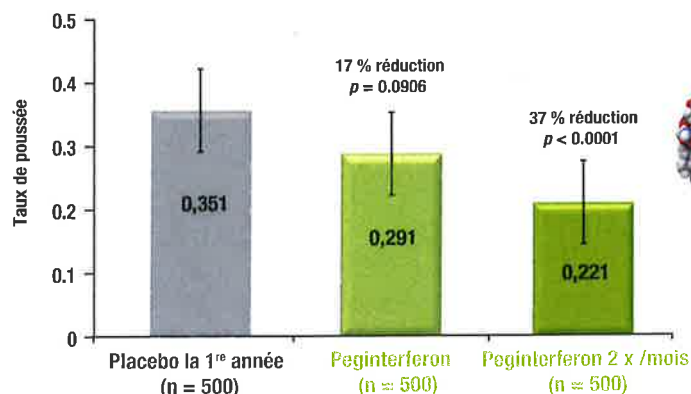


Données de Phase 3 sur le daclizumab

L'étude DECIDE est une étude de phase 3 qui a évalué en double aveugle l'efficacité et la tolérance d'une nouvelle molécule, le daclizumab (en comparaison avec un traitement par interféron β), administré au rythme de 1 injection sous-cutanée tous les mois. Ce traitement agit en inhibant l'activation des lymphocytes T, cellules très impliquées dans l'inflammation au cours de la SEP. Au total, 1841 patients atteints de SEP rémittente ont été inclus dans ce protocole et ont reçu l'un des deux traitements sur une durée de 96 à 144 semaines. Les résultats, estimés par rapport au traitement par interféron β , montrent une efficacité de cette nouvelle molécule avec une diminution de 45 % du taux annualisé de poussées et une réduction significative du risque de progression du handicap. A la fin de l'étude, plus de 2 patients sur 3 traités par daclizumab n'avaient toujours pas présenté de nouvelle poussée. Les données observées à l'IRM confirment l'efficacité du daclizumab observée sur la fréquence des poussées et la progression du handicap et mettent en évidence une diminution du nombre de nouvelles lésions et un impact favorable sur le volume cérébral. Le profil de tolérance dans cette étude est globalement satisfaisant avec peu d'évènements indésirables sévères rapportés; les effets secondaires les plus fréquents sont des infections, des évènements cutanés (liés à l'injection) et des perturbations hépatiques. (L. Kappos et al, RC1.1)

Un nouveau traitement de fond par interféron sous forme d'une seule injection sous-cutanée tous les 15 jours

Les résultats de l'étude ADVANCE avec 2 ans de suivi ont été présentés. Il s'agit de l'interféron pégylé (Peginterféron), qui est un interféron à libération prolongée d'action plus longue que les interférons actuels, comparé dans cet essai thérapeutique au placebo durant 1 an, tous les patients ayant ensuite reçu le traitement.



Les résultats retrouvent une diminution de 37 % de la fréquence des poussées (diminution de 49 % des poussées invalidantes) sur les 2 années et de 41 % du risque de handicap confirmé à 6 mois. Ce traitement montre par ailleurs une diminution de 66 % des nouvelles lésions actives en IRM sur les 2 années. Ces résultats sont très bons, d'autant que le groupe contrôle a reçu l'interféron la seconde année. Les effets secondaires sont les mêmes que les interférons actuellement disponibles (mais avec seulement 2 injections par mois). Ce nouvel interféron qui sera commercialisé sous le nom de PLEGRIDY avec un stylo auto-injecteur, disponible en pharmacie probablement à partir du printemps 2015 (l'autorisation de mise sur le marché européenne a été obtenue au mois de Juillet 2014) paraît au moins aussi efficace que les interférons actuels.

Des données rassurantes sur les grossesses ayant débuté sous Lemtrada et Tecfidera

P. McCombe et al. (P842) ont rapporté le devenir des grossesses chez des patientes exposées à l'alemtuzumab (prochainement commercialisé sous le nom de Lemtrada par les laboratoires Genzyme) dans le cadre des études CARE-MS I, CARE-MS II et CAMMS223. En octobre 2013, 104 patientes avaient présenté 139 grossesses parmi les 1486 patients exposés; 133 de ces grossesses ont débuté plus de 4 mois après la dernière perfusion. Dans leur majorité, les grossesses

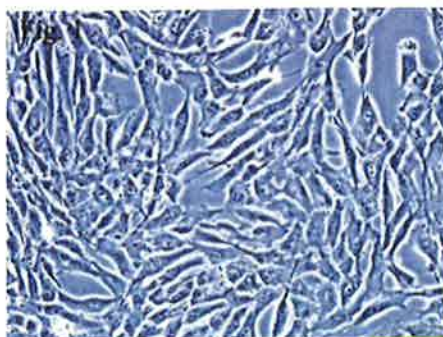


se sont bien déroulées. Il n'y a pas eu d'augmentation du nombre de fausses-couches (17,3 %) comparativement à la population générale. Un cas de thyrotoxicose à 21 jours de vie a été décrit avec une bonne récupération.

R. Gold et al. (P839) se sont intéressés au devenir des grossesses chez des patientes exposées au diméthyl-fumarate (DMF) (commercialisé sous le nom de Tecfidera laboratoires Biogen) dans les études pivots et depuis la commercialisation aux États-Unis, au Canada et en Australie (jusqu'au 30 juin 2014). Au total, 63 grossesses ont été répertoriées dont 45 exposées au DMF dans les études et 135 grossesses depuis la commercialisation. Il n'a pas été mis en évidence d'augmentation du risque malformatif ou du risque de fausse-couche (7 % dans les études et 9,6 % post-commercialisation). Ces données ne mettent pas en évidence de majoration du risque lors de la grossesse mais une contraception efficace sous traitement reste néanmoins recommandée. Ces résultats sont rassurants pour les femmes chez lesquelles le diagnostic de grossesse aurait été porté alors qu'elles prenaient toujours ces traitements.

Cellules souches : résultats encourageants d'une étude de Phase 1

Les cellules souches mésenchymateuses (CSM) administrées par voie intraveineuse ont chez l'animal une action modulatrice du système immunitaire et réparatrice du système nerveux (JA Cohen et al., PS1.5). Les premières études cliniques sont en cours chez l'homme, afin d'évaluer la tolérance et l'efficacité de ces nouvelles thérapeutiques. Des chercheurs de l'université de Cleveland ont présenté les résultats de leur étude de phase I, dont l'objectif était d'évaluer la faisabilité et la sécurité d'emploi de l'administration de CSM par voie intraveineuse chez des patients atteints de SEP.



Vingt-quatre patients atteints de différentes formes de sclérose en plaques ont été inclus dans l'étude. L'âge moyen était de 46,5 ans et les patients avaient un handicap significatif. Aucun effet indésirable grave n'a été répertorié, ni au décours

immédiat de la transplantation ni au cours du suivi. Aucune aggravation ni amélioration clinique ou IRM de la maladie n'ont été observées. Cet essai de phase I apporte des éléments encourageants en faveur de la faisabilité et de la tolérance de l'administration IV de CSM. Des essais de phases II et III restent indispensables pour évaluer l'intérêt thérapeutique de ces traitements.

Traitements symptomatiques

COPOUSEP : bientôt, un traitement des poussées par voie orale?

L'essai clinique française, COPOUSEP, a comparé pour la première fois, l'efficacité et la tolérance d'un traitement par corticoïdes (méthylprednisolone, MP), par voie orale ou en perfusion (1g par jour pendant 3 jours, traitement classique des poussées) chez des patients atteints de SEP ayant présenté une poussée nécessitant une corticothérapie. Les 198 patients inclus dans cette étude ont donc reçu, pendant 3 jours, soit des gélules contenant de la MP, soit une perfusion de MP. Les résultats mettent en évidence une efficacité comparable des deux modes d'administration (voie orale et perfusion) avec 77% des patients améliorés après 28 jours de suivi dans les deux groupes de traitement, et cette tendance est confirmée après 6 mois de suivi. Les effets secondaires digestifs sont similaires dans les deux groupes de traitement;

en revanche, des insomnies et une agitation sont plus souvent rapportées chez les patients ayant reçu la MP par voie orale. Ces résultats, qui indiquent que l'efficacité sur les poussées d'un traitement par MP par voie orale n'est pas inférieure à celle de la MP administrée par voie intraveineuse et les avantages liés à ce traitement par voie orale (simplicité, pas d'hospitalisation, traitement à domicile), suggèrent l'intérêt d'envisager cette possibilité pour un certain nombre de patients présentant une poussée devant être traitée par corticoïdes. (E. Le Page et al; PS9),



Le Fampyra à l'étude

La fampridine, commercialisée en France sous le nom de FAMPYRA, est un traitement symptomatique de la SEP indiqué chez les patients présentant des difficultés à la marche (EDSS entre 4 et 7). Le CHRU de Lille a mené une étude sur 112 patients visant à préciser l'efficacité du traitement sur les paramètres de marche mais aussi sur d'autres symptômes induits par la maladie. 74 % des patients ont été considérés comme répondeurs au traitement (à savoir une amélioration d'au moins 15 % de la vitesse, du périmètre ou des capacités de marche). Aucune caractéristique des patients ne permettait de prédire s'ils allaient être répondeurs ou non au traitement.

Chez les répondeurs, la vitesse de marche sur courte distance et l'endurance sur 2 minutes étaient améliorées respectivement de 35 et 36 % en moyenne, une majoration à la fois de la cadence de marche et de la longueur des pas y participait.



Un effet positif a également été noté sur l'intensité et le retentissement de la fatigue et les capacités de préhension (capacités d'utilisation des membres supérieurs).

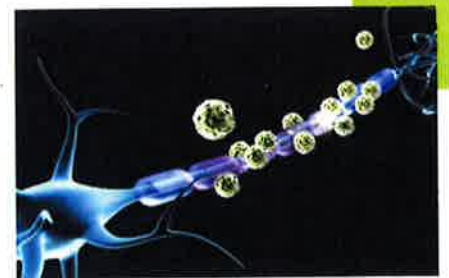
Enfin, la qualité de vie des patients répondeurs était améliorée, à la fois sur ses aspects physiques et psychologiques.

Les résultats encourageants des études pré-cliniques sur la fampridine semblent donc se confirmer en pratique clinique concernant les capacités de marche, mais aussi sur d'autres symptômes, permettant parfois un gain significatif sur la participation en vie quotidienne et la qualité de vie qui reste cependant à être mieux précisé par des travaux ultérieurs.

Une nouvelle entité : les syndromes radiologiquement isolés

Les **syndromes radiologiquement isolés (RIS)** sont une entité récente définie par la découverte par hasard d'anomalies sur des IRM réalisées chez des patients souffrant de maux de tête, d'un traumatisme crânien, d'une dépression ou autre, avec des lésions qui évoquent l'existence d'une SEP. Il s'agit d'une situation rare qui serait observée dans 0,1% des cas dans la population générale, plus fréquente en cas de formes familiales de SEP. Ces formes au départ, essentiellement radiologiques, évoluent vers une SEP cliniquement définie avec la survenue de poussées dans environ 34% des cas. Alors que ces patients présentent exclusivement des signes radiologiques, l'étude de C. Lebrun- Frénay et al rapporte l'apparition précoce d'une fatigue avec un impact sur la qualité de vie de plus en plus important au cours des deux années de suivi.

Sur un plan pratique, même si l'intérêt des traitements de fond au stade précoce de la maladie est aujourd'hui reconnu,



ces traitements ne sont pas recommandés à ce stade de la maladie, aucune étude à large échelle n'ayant été menée dans cette indication. Des études sont actuellement mises en place afin d'évaluer l'efficacité d'un traitement de fond chez les patients porteurs d'un RIS. En revanche, ces données suggèrent aussi l'importance de proposer à ces patients des mesures particulières pour soulager leur fatigue et améliorer leur qualité de vie. (C. Lebrun- Frénay et al, PS2.1 et P4.174).

Intérêt d'un traitement précoce de la SEP

Première poussée et risque d'évolution vers une SEP

L'équipe de Barcelone suit depuis plusieurs années, un grand nombre de patients ayant présenté une première poussée de SEP ; cette année, à l'ECTRIMS, M. Tintore a présenté les résultats d'une analyse menée à partir de 887 dossiers, ayant recherché les facteurs de risque d'évolution vers une SEP et de progression du handicap. Le suivi moyen des patients était de 7,7 ans, compris entre 3,3 et 12,1 ans. Dans cette étude,

un âge compris entre 18 et 29 ans, le nombre de lésions présentes sur l'IRM initiale et la survenue de nouvelles lésions au cours de l'année suivant la première poussée augmentent le risque de nouvelle poussée ou de SEP cliniquement définie ; à l'inverse, la mise en place d'un traitement de fond dès la première poussée permet de réduire de 45% le risque de deuxième poussée ou de SEP cliniquement définie et de diminuer le risque de progression du handicap sur le long terme. (M. Tintore et al, PS9.4)



Facteurs de risque

Vitamine D : traiter toujours plus tôt !

Plusieurs études ont montré que l'impact du déficit en vitamine D pourrait être très précoce dans la SEP rémittente et participer à l'aggravation du handicap en début de pathologie. Ces arguments sont en faveur d'un traitement précoce à base de vitamine D.

Le rôle prédictif de la Vitamine D sur le handicap a été analysé chez 1482 patients (Ascherio A et al., FC4.4). Des prélèvements de sérum permettant le dosage de la vitamine D ont été analysés tous les 6 mois pendant 1 an. Ainsi, le taux de vitamine D a été corrélé au handicap de la SEP et au volume des lésions T2 sur l'IRM cérébrale. A chaque baisse de 50 nmol/l était constatée une augmentation du volume lésionnel T2 de 10.1% en moyenne et de 21% pour les lésions prenant le contraste. Une seconde étude, rétrospective, de l'équipe de Montpellier/Nîmes a également montré que le taux de vitamine D chez les patients atteints de SEP rémittente était corrélé au niveau de handicap, mais uniquement chez les patients au début de la maladie avec un score de handicap peu élevé (Thouvenot E et al., P370).

Le rôle prédictif de la Vitamine D sur la survenue de SEP a été étudié chez 225 enfants atteints de maladie inflammatoire du système nerveux central (Hanwell H et al., P747). Plus les patients avaient un taux de vitamine D élevé lors du début de leur maladie, plus le risque de survenue de SEP était faible. Ce résultat n'était pas retrouvé pour les prélèvements effectués après 3 mois et 1 an de suivi.



Vitamine D

Tabac : il est toujours temps d'arrêter !

Les conséquences immunologiques du tabagisme sont bien réelles. Une étude danoise chez des sujets sains et des patients SEP a montré que le tabac augmentait l'expression de gènes impliqués dans l'inflammation (Ammitzboell C et al., P185). Par ailleurs la réponse immunitaire au natalizumab (NTZ) a été analysée chez 1338 patients issus d'une cohorte suédoise (Olsson T et al., P55.4). L'étude a montré que les fumeurs actifs avait 2.4 fois plus de probabilité de développer des anticorps anti-NTZ que les non-fumeurs et donc de rendre le NTZ inefficace. Cette association n'était pas retrouvée chez les fumeurs sevrés depuis plus de 2 ans avant le début du NTZ.

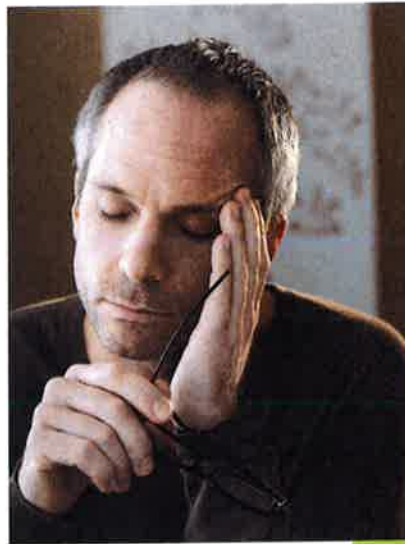
Le tabac contient plus de 3000 substances dont la nicotine. Cette dernière ne semble pas impliquée dans l'inflammation cérébrale comme l'a montré une étude norvégienne (Kvistad SAS, Myhr KM, Holmoy T et al., P174). 87 patients ont été suivis pendant 2 ans et répartis en 3 groupes selon leur taux sérique de cotinine, un métabolite de la nicotine. Après un suivi de 2 ans, aucune corrélation n'était retrouvée entre le taux de cotinine et l'activité clinique ou IRM de la SEP.



Le mauvais sommeil aggrave certains symptômes de la SEP

La fatigue, le manque de sommeil, l'insomnie, les perturbations de l'humeur, les difficultés d'attention et de concentration sont des symptômes fréquemment décrits par les patients atteints de SEP. Des auteurs se sont intéressés aux différentes pathologies du sommeil susceptibles de rendre compte de ces symptômes.

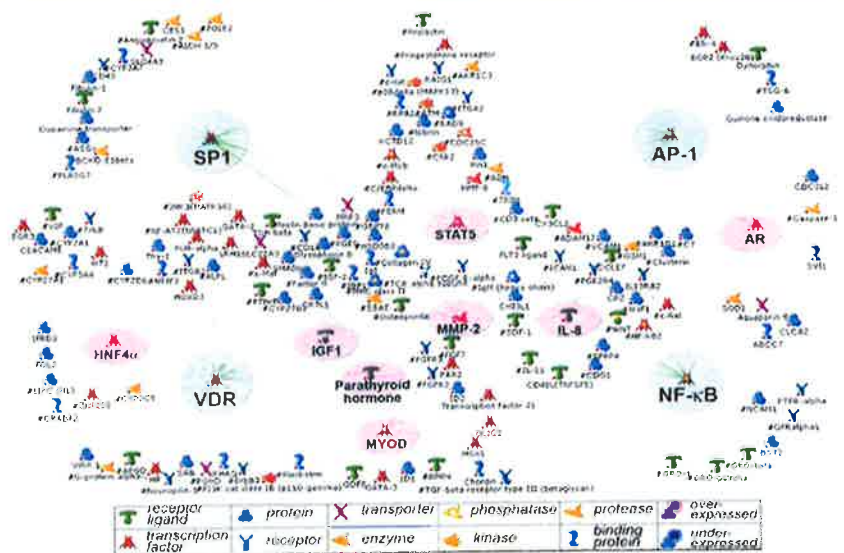
Un travail nord-américain réalisé par R.A. Sater et al., (P916) réalisé chez 32 patients SEP, a mis en évidence des anomalies qualitatives et quantitatives du sommeil chez 94 % des patients. Une augmentation de la latence d'endormissement et une diminution de l'efficacité du sommeil étaient observées chez 50 % et 37,5 % des patients respectivement.



Dans un autre travail réalisé par M. Terzi et al., (P915) les auteurs ont montré une augmentation significative ($p < 0,001$) de l'incidence et de l'intensité du syndrome des jambes sans repos (SJSR) chez 59 patients atteints de SEP comparés à 21 sujets contrôles. Les patients souffrant de SJSR étaient plus fatigués et plus déprimés. Dans la mesure où existent aujourd'hui des traitements susceptibles d'améliorer les troubles du sommeil, il faut penser à les signaler au neurologue.

Quelle est la cause de la SEP ?

En session d'ouverture du congrès, le Pr David Hafler, Université de Yale, New Haven, USA, a réalisé une très belle présentation sur ce sujet. La sclérose en plaques est une maladie dont les déterminants sont multifactoriels et font intervenir plus particulièrement le système immunitaire. Actuellement 160 gènes de prédisposition à la maladie sont connus (bien qu'il ne s'agisse pas d'une maladie génétique à proprement parler) liés pour la plupart au système immunitaire. De nombreux gènes parmi ceux-ci sont communs avec d'autres maladies auto-immunes et concernent particulièrement les lymphocytes T mémoires et les lymphocytes B qui peuvent induire une attaque du système immunitaire particulièrement dirigée contre les protéines de la myéline, avec une action particulière concernant des facteurs de transcriptions appelés NFkB, EBF1, AP-1 et MEF2A. Les lymphocytes T sécrétant les cytokines IL17, GM-CSF et interférons semblent particulièrement mis en cause. Les perturbations du système immunitaire sont en interaction avec les gènes prédisposant à la maladie et avec des facteurs d'environnement favorisant tels que l'infection à virus EBV, le manque de vitamine D, le tabagisme, l'obésité dans l'adolescence ou la consommation excessive de sel.



Des interactions moléculaires complexes faisant intervenir des désordres de la régulation du système immunitaire sont à l'origine de la SEP