



Dossier préparé par : le Dr Olivier HEINZLEF, Président de la LFSEP
le Dr Nathalie CHARBONNIER, journaliste
le Dr Anne KERBRAT, CHU Rennes

DOSSIER

En direct de Barcelone pour le

EDITO par le Pr Bruno BROCHET • Président du Comité Médico Scientifique de la LFSEP



Le 31^e congrès européen de la sclérose en plaques (*European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis ECTRIMS*, en anglais) qui s'est déroulé à Barcelone du 7 au 10 octobre 2015 a été le plus grand congrès mondial jamais réalisé concernant la sclérose en plaques,

réunissant plus de 9000 participants, neurologues et chercheurs du monde entier avec plus de 1 500 communications scientifiques concernant la sclérose en plaques.

La nouveauté la plus importante présentée au cours de ce congrès a été indéniablement le résultat positif d'un nouveau traitement démontrant une efficacité pour la première fois dans les formes de la maladie évoluant de manière progressive depuis le début (formes progressives primaires de sclérose en plaques). Il s'agit d'un anticorps monoclonal agissant sur les lymphocytes B, appelé Ocrelizumab. Ce traitement administré sous forme de perfusions tous les 6 mois a montré en effet une efficacité modeste mais certaine sur tous les paramètres testés (risque de progression du handicap clinique et IRM), comparé à la perfusion d'un placebo. Ce même traitement a montré une efficacité également très importante dans 2 grandes études réalisées chez les patients présentant une forme de la maladie évoluant par poussées (forme de sclérose en plaques rémittente à rechute).

Le second résultat important a été la présentation des résultats encourageant pour la première fois concernant la remyélinisation avec un traitement sous forme de perfusions mensuelles (anticorps monoclonal anti-Lingo-1, étude RENEW) qui améliore la conduction nerveuse dans la phase de récupération d'une poussée de névrite optique. On attend avec impatience les résultats en fin d'année 2016 d'une autre étude en cours avec ce traitement dans les formes de de sclérose en plaques évoluant par poussées (étude SYNERGY).

Parmi les autres nouveautés on peut retenir le résultat surprenant d'un traitement antibiotique bien connu et peu cher, la minocycline, qui montre chez des patients ayant présenté une première poussée une diminution de 44 % du risque d'évoluer vers une sclérose en plaques (se traduisant par une diminution du risque de récurrence sous forme de poussée ou de nouvelle anomalie inflammatoire apparaissant à l'IRM). Cet antibiotique a un mode d'action original sur les cellules microgliales, différent des traitements habituels qui agissent principalement sur les lymphocytes.

Enfin je retiendrais des premiers résultats encourageant présentés concernant la rééducation cognitive avec amélioration de paramètres en IRM fonctionnelle faisant suite à la rééducation chez les personnes présentant des ralentissements de la pensée, des difficultés de concentration et de la mémoire.





le Dr Céline LOUAPRE, Pitié Salpêtrière, Paris
le Dr Jean-Philippe MADIOU, Paris



le Dr Eric MANCHON, CH Gonesse



le Dr Jean-Christophe OUALLET, CHU Pellegrin, Bordeaux

congrès de l'ECTRIMS / Oct. 2015

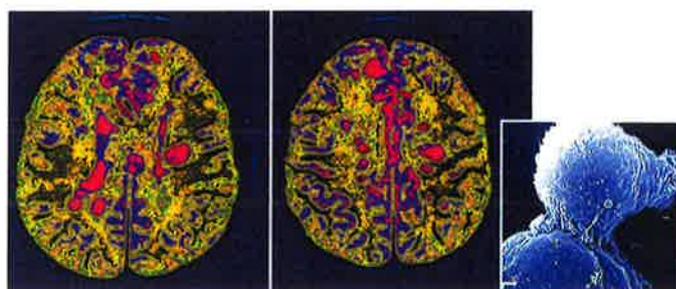
Prévention

Les acides gras polyinsaturés peuvent-ils prévenir la SEP ?

Les acides gras polyinsaturés et notamment les omégas 3 possèdent des propriétés anti-inflammatoires. K. Bjornevik, à la tête d'une équipe norvégienne, a suivi 177 000 infirmières pendant 20 ans et a recueilli à l'aide d'un questionnaire des informations concernant leur consommation en acide gras. Au sein de cette population, 479 patientes ont développé une SEP. Les résultats ont montré qu'une alimentation riche en acide gras polyinsaturés réduisait significativement le risque de SEP, et tout particulièrement les omégas 3 issus des végétaux (huile de colza, luzerne, huile de lin). En revanche, dans cette étude, aucun effet significatif lié à une consommation riche en acides gras polyinsaturés provenant de poisson, n'a été observé. L'alimentation pourrait donc jouer un rôle pour prévenir le risque de SEP (Bjornevik K et al., abstr. 168).



Traitements de fond



Effets à long terme des immunomodulateurs

Un travail de grande envergure auprès de 13238 patients a été réalisé par une équipe italienne pour évaluer l'efficacité sur le long terme des traitements de fond actuellement utilisés dans le SEP avec poussées, interféron β et acétate de glatiramère. La comparaison des résultats obtenus sous traitement avec les données de patients n'ayant pas reçu de traitement de fond, met en évidence un bénéfice significatif en faveur des traitements de fond qui permettent de réduire significativement le risque de progression du handicap et le risque d'évolution vers une forme progressive. Cette étude confirme l'impact bénéfique sur le long terme des traitements de fond par interféron β et acétate de glatiramère (S. Alessio et al.; abstr. P589).



Peut-on arrêter à un moment donné le traitement de fond en cas de stabilité de la maladie ?

C'est une question souvent posée par les patients qui vont bien, à laquelle il reste difficile de répondre ; cependant, l'étude internationale présentée par I. Kister permet d'apporter une première réponse. En effet, cette équipe a comparé l'évolution de la maladie (poussées, progression du handicap) dans deux groupes de patients qui présentaient une maladie stable (ni poussée ni progression du handicap depuis au

moins 5 ans) : un groupe ayant arrêté le traitement de fond à un moment donné pour différentes raisons (manque d'efficacité, intolérance, grossesse, autres) et un groupe ayant poursuivi le traitement de fond. Les résultats obtenus auprès de 426 patients indiquent une augmentation du risque d'évolution de la maladie dans le groupe ayant interrompu le traitement de fond. Ils suggèrent la prudence chez les patients souhaitant arrêter leur traitement de fond. Une étude américaine à large échelle est en cours pour évaluer chez des patients avec une maladie stabilisée, l'impact d'un arrêt du traitement de fond (Kister I et al., abstr. 82)

Vers un traitement personnalisé

Quel traitement pour quel patient ? C'est une question qui ne se posait pas il y a encore quelques années, mais qui devient d'actualité avec l'arrivée récentes de multiples traitements de fond ayant démontré leur efficacité dans la SEP avec poussées. Le choix du traitement de première ou de deuxième intention repose sur plusieurs paramètres : traitement oral, traitement injectable avec possibilité d'auto injection sous-cutanée ou intramusculaire, traitement injectable par voie intraveineuse ? Traitement à domicile ou à l'hôpital ? Quel rythme d'administration ? Quel profil de tolérance ? Quelle efficacité du ou des traitements antérieurs ? Autant de questions qui se posent aujourd'hui, dont les réponses permettent de guider le choix du traitement, et certaines équipes tentent d'élaborer des arbres de décision dans ce sens (O. Fernandez et al. ; abstr. 188).



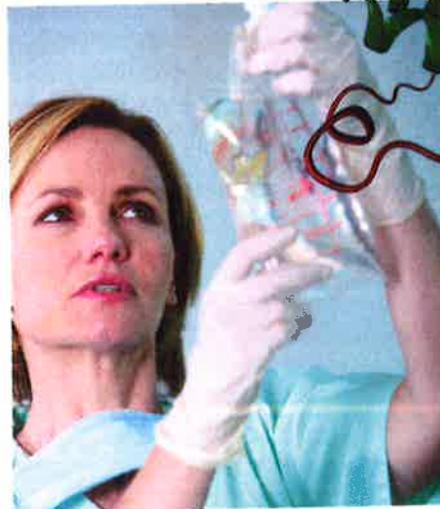
Bientôt un nouveau traitement ?

L'ocrélizumab, des premiers résultats impressionnants dans la SEP avec poussées et dans la SEP primaire progressive.

Les deux communications qui ont concerné les résultats des études menés avec l'ocrélizumab, nouvelle molécule développée dans la SEP, ont constitué un moment fort de ce congrès.

SEP avec poussées

La première communication a concerné les résultats de deux études de phase III, OPERA I et II, dont l'objectif était d'évaluer et de comparer l'efficacité et la tolérance de l'ocrélizumab (administrée en perfusion i.v. tous les 6 mois) aux effets d'un traitement de référence par interféron β -1a (injection sous-cutanée 3 fois par semaine), chez des patients présentant une SEP rémittente (SEP avec poussées). Au total, 1 656 patients ont été inclus (307 sites, 40 pays) dans ces deux essais cliniques. Les résultats



indiquent que l'ocrélizumab permet de réduire de 46 % le risque de poussées par rapport au traitement par interféron β . Un bénéfice très significatif a été également observé avec cette nouvelle molécule sur l'ensemble des données IRM, notamment le nombre de lésions prenant le contraste témoignant de l'activité inflammatoire de la

maladie. Même si la prudence s'impose du fait du suivi encore limité, ces premières données suggèrent un profil de tolérance acceptable (Hauser SL et al., abstr. 190).

SEP primaire progressive

Jusqu'à maintenant, il n'existait pas de traitement spécifique pour les formes progressives primaires de sclérose en plaques (forme évoluant sans poussées). Dans une nouvelle étude, 63 patients atteints d'une forme primaire de SEP ont été traités par ocrélizumab (2 perfusions à 15 jours d'intervalle tous les 6 mois) ou ont reçu un placebo. Pour la première fois, des effets significatifs ont été rapportés avec ce nouveau traitement, sur le plan clinique, avec une diminution du risque de 25 % de progression du handicap à 2 ans, et sur le plan radiologique à l'IRM (Montalban X et al., abstr. P 228). A suivre...

Grossesse et SEP

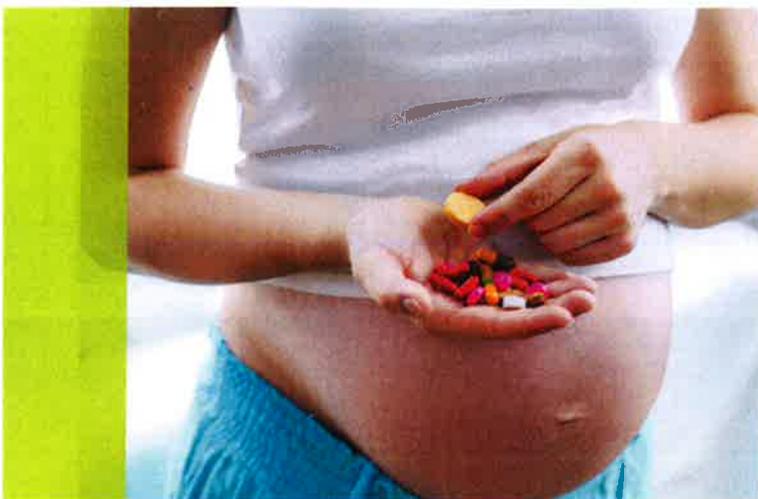
Grossesse et activité de la sclérose en plaques

Alors qu'une diminution de la fréquence des poussées est généralement observée au cours de la grossesse, une reprise de l'activité de la maladie est souvent rapportée dans les 6 mois qui suivent l'accouchement. Dans une population de 123 patientes ayant une SEP, L. Houtchens et al ont mis en évidence une nouvelle lésion à l'IRM chez 54 % des patientes et plus de la moitié des patientes ont présenté au moins 1 poussée au cours de cette période. Ces résultats confirment que la période qui suit l'accouchement est souvent marquée

par une réactivation de la maladie, peut être liée à des modifications hormonales et immunologiques. Des données qui confirment l'intérêt d'envisager la poursuite du traitement de fond pendant la grossesse ou la reprise du traitement de fond au décours de l'accouchement (Houtchens M et al., abstr. P297).

Analgesie péridurale et SEP

La réalisation d'une analgésie péridurale au moment de l'accouchement chez les patientes atteintes de SEP est restée longtemps controversée. Une étude française a recherché auprès de 389 patientes atteintes de SEP, âgées en moyenne de 31,4 ans, les effets éventuels d'une analgésie péridurale sur le risque de poussées dans les 3 mois suivant l'accouchement (période aussi appelée post-partum). Dans cette population, 40 % des patientes ont pu bénéficier d'une analgésie péridurale et 1 patiente sur 4 a présenté une poussée dans les 3 mois ayant suivi l'accouchement. L'analyse des données ne retrouve pas de lien significatif entre la réalisation d'une analgésie péridurale et le risque de présenter une poussée après l'accouchement. Néanmoins et comme on pouvait s'y attendre, le risque de poussée au cours du post-partum a été plus élevé chez les patientes qui avaient présenté au moins une poussée au cours de leur grossesse, dans l'ensemble de la population, que les patientes aient eu recours ou non à une analgésie péridurale. Ces données sont importantes pour la pratique car elles confirment la possibilité de réaliser une analgésie péridurale chez les patientes enceintes et atteintes de SEP sans augmentation du risque de poussée après l'accouchement (C. Lavie et al., abstr. EP1390).



Nouvelles technologies et SEP

Traitement de la fatigue

La fatigue est un symptôme invisible particulièrement invalidant et fréquent au cours de la sclérose en plaques, ses mécanismes sont mal compris et les traitements médicamenteux insuffisamment efficaces. Une équipe allemande a mis au point un programme, ELEVIDA, disponible sur internet, automatisé et interactif, basé sur la thérapie cognitivo-comportementale. Le suivi de ce programme pendant 3 mois par 275 patients souffrant de SEP, a permis de réduire significativement la fatigue et l'anxiété et d'améliorer la qualité de vie après 3 et 6 mois (Poettgen J et al., abstr. 135).

Rééducation par Internet

Un programme de rééducation disponible sur internet a été évalué dans une étude auprès de 126 patients et les résultats obtenus à domicile ont été comparés à ceux d'une rééducation clas-

sique. Ce programme piloté par un kinésithérapeute à distance, comprend une information détaillée, des séances de renforcement musculaire, des exercices d'aérobic et un programme quotidien d'activité physique. Une augmentation significative de la force musculaire, de l'activité physique et des capacités

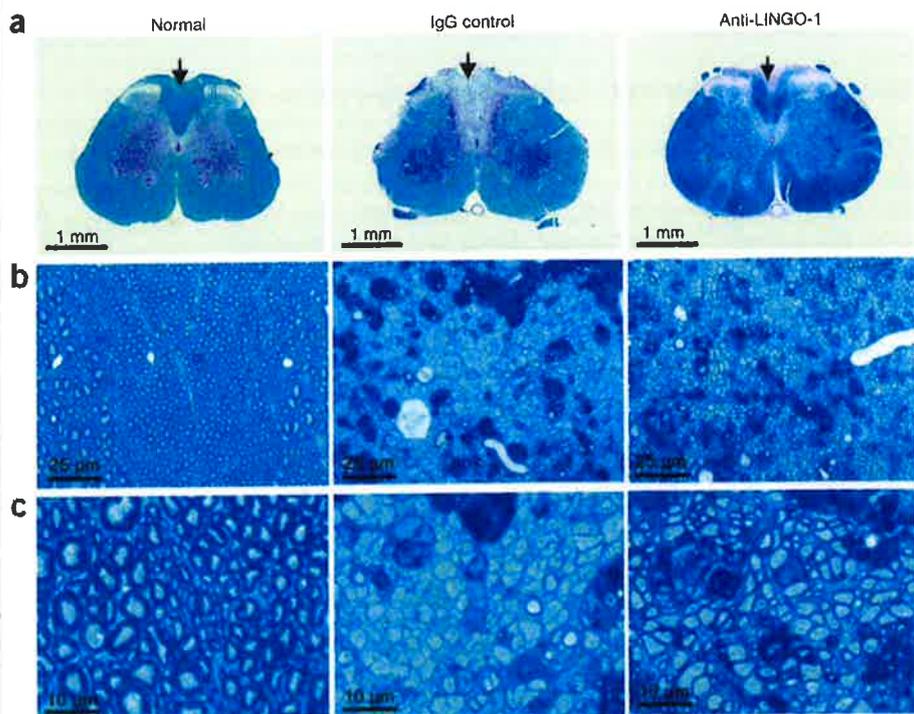
pulmonaires a été mise en évidence chez les patients ayant suivi à domicile, ce programme de rééducation. Ce type d'approche est intéressante dans la mesure où le patient peut pratiquer chez lui les exercices sans avoir à se déplacer chez le kinésithérapeute (Mäurer M et al., abstr. 134).



Recherche

Un nouveau traitement susceptible de promouvoir la réparation du Système nerveux central ?

Le LINGO-1 est une protéine qui bloque le processus de myélinisation et des inhibiteurs de LINGO-1 ont été mis au point avec l'espoir que le blocage de cette protéine permette de favoriser la remyélinisation. L'essai RENEW a été mené chez 82 patients qui présentaient une névrite optique afin d'évaluer l'efficacité de cette nouvelle molécule anti LINGO-1 administrée en perfusion intraveineuse toutes les 4 semaines. Après 24 et 32 semaines de suivi, le traitement semble améliorer la conduction nerveuse, résultat qui pourrait être lié à l'effet remyélinisant de ce nouveau traitement (Aktas et al., abstr. P165). A suivre...



Un traitement par vitamine dans les formes progressives de sclérose en plaques



Une équipe française a présenté les résultats d'un traitement original par une vitamine à forte dose, la Biotine, dans les formes progressives de sclérose en plaques. Cent cinquante-quatre patients ont participé à cette étude (103 traités par Biotine et cinquante et un par placebo). Après 9 mois de traitement, on observait un nombre significativement plus important de patient ayant une amélioration de leur handicap dans le groupe Biotine que dans le groupe placebo. Cet effet était plus perceptible dans le groupe des patients en forme secondairement progressive. Il n'y a pas eu d'effets secondaires graves au cours de l'étude. (Tourbah et al P 233).



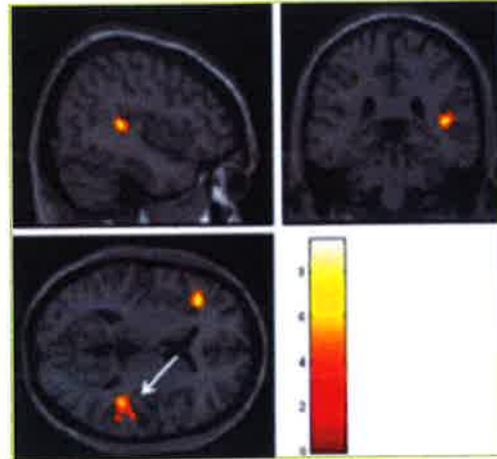
La rééducation cognitive dans la sclérose en plaques permet d'améliorer les performances visualisées en IRM fonctionnelle

L'IRM fonctionnelle permet de visualiser l'importance du métabolisme cérébral selon les zones activées par le fonctionnement du cerveau avec une résolution spatiale de l'ordre du centimètre et une résolution temporelle de l'ordre de la seconde. Ceci nécessite cependant des études moyennées sur de nombreux sujets pour obtenir des résultats significatifs.

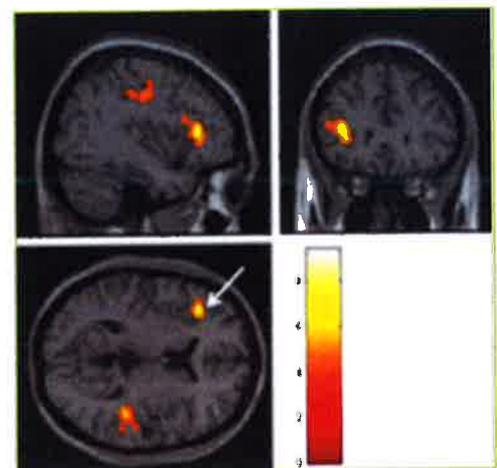
Ces dernières années de nombreux programmes de rééducation ont été étudiés pour les patients atteints de sclérose en plaques présentant des troubles cognitifs (appelés en neurologie « troubles neuropsychologiques »). Ces troubles peuvent toucher à degrés divers la moitié des patients et se traduisent le plus souvent par des difficultés modérées concernant la rapidité de la pensée (appelée « vitesse de traitement de l'information »), la concentration prolongée (appelée « attention soutenue »), la capacité à réaliser plusieurs choses en même temps (appelée « attention divisée »), ou la mémoire.

Dans une première étude concernant 38 patients présentant ce type de troubles, la moitié (19 patients) ont suivi un

programme d'entraînement en utilisant un logiciel d'ordinateur durant 45 minutes 3 fois par semaine à domicile et les 19 autres la lecture d'un simple DVD d'information sur la sclérose en plaques. Au début, au terme des 6 semaines, puis de 3 mois, des tests cognitifs ont été réalisés ainsi qu'une IRM cérébrale fonctionnelle en cours d'exercices cognitifs. Les résultats ont montré une meilleure activation cérébrale des zones importantes pour réaliser les exercices chez les patients ayant suivi l'entraînement (voir figure), corrélée à une amélioration des tests cognitifs par rapport aux sujets contrôles. ECTRIMS 2015 - D'après Campbell J et coll., Résumé P728.



Augmentation significative de l'activation pour le groupe traité dans la région préfrontale gauche



Augmentation significative de l'activation pour le groupe traité dans la région pariétale droite (gyrus supramarginal)

Ces dernières années de nombreux programmes de rééducation ont été étudiés pour les patients atteints de sclérose en plaques présentant des troubles cognitifs.



Dans une autre étude similaire concernant 21 patients, il a également été montré une amélioration des tests cognitifs concernant les capacités d'attention après le programme de rééducation, associée à une modification de l'activation frontale gauche en IRM fonctionnelle. D'après Iaffaldano et coll. Résumé P 1240.