

# Académie Américaine de Neurologie

## Les rendez-vous internationaux de la Recherche



Dr Benedetta BODINI  
Neurologue  
Chercheur à l'Inserm



Pr Pierre CLAVELOU  
Service de Neurologie,  
CHU Clermont-Ferrand



Dr Olivier HEINZLEF  
Président de la Ligue  
Française contre la  
Sclérose en Plaques



Pr Thibault MOREAU  
Service de Neurologie,  
CHU Dijon  
Président du Comité  
Médico Scientifique  
de l'ARSEP

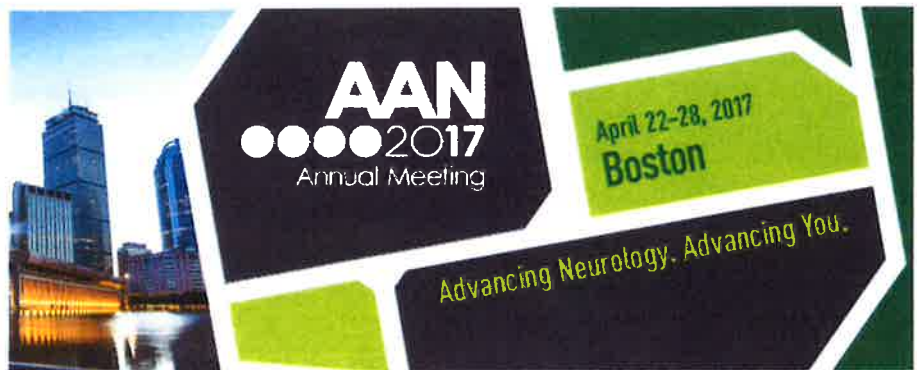


Dr Laurent SUCHET  
Service de Neurologie,  
Marseille



Pr Patrick  
VERMERSCH  
Service de Neurologie,  
CHU Lille

Dr Basile WITTEWER  
Neurologue  
CHR de Metz



*Du 22 au 28 avril à Boston pour la rencontre américaine et du 24 au 27 juin à Amsterdam pour la rencontre européenne, Chercheurs, Médecins et Soignants du monde entier se sont retrouvés par milliers pour se former et s'informer sur les nouveautés de la Recherche médicale en matière de Neurologie.*

*Les nouveaux traitements sont à l'honneur mais également de nouvelles données sur les soins, la grossesse lorsqu'on a une SEP, le stress et la pollution.*

*La Sclérose en Plaques représentait comme toujours un sujet important de ces deux colloques et nous vous présentons une sélection des sujets qui ont été abordés.*

## La ponction lombaire toujours nécessaire

D'après Steiner J et al., abstract P2.354 (AAN 2017)

L'analyse du liquide entourant le cerveau et la moelle épinière (LCS) avec la détection de bandes oligoclonales (BOC) est un élément important du diagnostic, en particulier dans les formes primaires progressives de Sclérose en Plaques. Les anomalies du LCS pourraient également être associées au pronostic. L'étude PROMISE avait évalué l'effet de l'acétate de glatiramère (Copaxone) dans les formes primaires progressives (PP) de SEP, 943 patients avaient eu une ponction lombaire. Des anomalies évocatrices de sclérose en plaques étaient retrouvées chez 733 d'entre eux.



Comparativement à ceux ayant un LCS négatif, les patients ayant un LCS positif étaient plus jeunes, un handicap plus lourd, plus de lésions actives en IRM et surtout avaient un risque plus élevé de progression du handicap et de détérioration de la vitesse de marche.

Cette étude confirme l'intérêt de l'analyse du LCS indépendamment des résultats de l'IRM.

## Faut-il continuer les traitements de fond de la SEP après 60 ans ?

D'après Le Hua H et al., abstract P2.401 (AAN 2017)

Les équipes de Las Vegas et Cleveland ont comparé l'évolution clinique chez 224 patients ayant arrêté leur traitement et 513 l'ayant poursuivi. Tous les patients avaient été traités durant plus de 2 ans avant l'arrêt. Les raisons de l'arrêt étaient multiples : lassitude des injections, effets indésirables, survenue d'une poussée, évolution du handicap. Deux poussées seulement sont survenues après l'arrêt. Une activité IRM est apparue, incitant à reprendre un traitement de fond chez moins de 10 % des patients. Ainsi, l'arrêt du traitement peut être envisagé au-delà de 60 ans. La modification du système immunitaire avec l'âge (appelée immunosénescence), rendant la sclérose en plaques moins agressive, contribue sans doute à cette faible activité.

## Avec le fingolimod, la lymphopénie n'augmente pas les infections

D'après Fox E et al., abstract P2.018

Un traitement par fingolimod, de par son mode d'action (il maintient les lymphocytes au sein des ganglions lymphatiques les empêchant de circuler), s'accompagne habituellement d'une baisse du taux de lymphocytes circulants (lymphopénie) qui doit être régulièrement surveillée. L'étude PREFERMS, dans laquelle les patients recevaient au hasard soit de l'interféron, soit de l'acétate de glatiramère, soit du fingolimod, sur 1 an, a inclus 861 personnes, dont 433 recevant du fingolimod. Avec ce

traitement, le taux des lymphocytes fut abaissé dans 73 % des cas par rapport au début du traitement et un taux inférieur à 200/mm<sup>3</sup> a été observé chez 22,6 % des malades traités. Malgré cela, il n'existait pas de différence quant au taux annuel d'infection entre le groupe fingolimod et le groupe interféron/acétate de glatiramère (fingolimod 0,586 cas-patient/année contre 0,592 pour le groupe interféron/acétate de glatiramère). Il s'agissait d'infections communes, sans infections opportunistes. Ces résultats sont rassurants, surtout pour les lymphopénies sévères.

## La grossesse sous natalizumab serait possible, mais avec des réserves

D'après Meini I et al., abstract P2.101 (AAN 2017)

La grossesse n'est pas recommandée aux patientes sous natalizumab (Tysabri) en raison d'un risque fréquent d'anomalies hématologiques (du sang) pour le nouveau-né. Dans une étude allemande, 40 patientes exposées pendant la grossesse au natalizumab ont été suivies et séparées en 3 groupes selon la durée de l'exposition (exposition inférieure à 24 semaines, inférieure à 30 semaines, supérieure à 30 semaines). Quinze des 32 enfants étudiés avaient une baisse des globules rouges ou des plaquettes dont les 2/3 dans le groupe de femmes exposées plus de 30 semaines au natalizumab. De plus le risque de poussée pour la mère à l'arrêt du Tysabri était le plus faible lorsque l'arrêt se faisait au-delà de la 30<sup>e</sup> semaine.

Ainsi dans le cas où il est jugé préférable de maintenir un traitement par natalizumab au cours de la grossesse, un arrêt de traitement à la 30<sup>e</sup> semaine paraît ménager et le fœtus et la future maman.



## Grossesse au cours de la sclérose en plaques, des données rassurantes

D'après Houtchens M et al., abstract P2.110 (AAN 2017)

Utilisant les informations d'une très large base de données relatives à la grossesse (2006-2015), Maria Houtchens a pu comparer les grossesses de 2176 femmes atteintes de SEP et de 39377 femmes non atteintes. Elle a montré qu'il n'y a aucune différence entre les femmes souffrant de sclérose en plaques et les témoins pour les risques d'accouchement prématuré, d'avortement spontané, de diabète gestationnel, d'hypertension, d'infection, d'accouchement tardif, de complication de la délivrance, de malposition fœtale, de lésions du fœtus, d'utilisation de forceps ou de malformations fœtales. Ces résultats confirment l'innocuité de la SEP quant à la grossesse et l'absence de retentissement de la maladie sur le fœtus.



## Le poids des comorbidités dans la vie de couple des personnes concernées par la SEP

D'après Thormann A et al., abstracts P3.331 et P3.346

L'existence d'une autre maladie associée à la Sclérose en Plaques (comorbidité) a un retentissement plus important sur le quotidien des malades. Selon le registre danois portant sur plus de 7 600 patients, le risque de séparation d'avec son partenaire de vie connu avant ou après le commencement de la maladie est augmenté en présence d'une autre maladie. Par contre le risque de séparation n'est pas affecté par les comorbidités psychiatriques.

De plus, l'existence d'une comorbidité, d'après ce même registre, fait encourir un risque important de perte des revenus.

Ainsi les comorbidités aggravent le fardeau de la maladie. Elles doivent être identifiées et prises en charges de manière spécifique.

Les patients dans cette situation et leur conjoint doivent bénéficier d'un soutien particulier.

## La pollution n'augmente pas le risque de SEP

D'après Palacios N et al., abstract P3.397 ; Palacios N et al., abstract P3.320 (AAn 2017)

Dans le registre des infirmières américaines (Nurses' Health Study (NHS) et (NHSII)), le risque de Sclérose en Plaques a été étudié selon la pollution atmosphérique.

L'exposition aux particules atmosphériques de tailles diverses (inférieure ou égale à 2,5 microns, de 2,5 à 10 microns, supérieure ou égale à 10 microns) au moins 2 ans avant la maladie a été analysée en tenant compte de nombreuses variables d'ajustement (âge, tabagisme, lieu de vie à 15 ans, indice de masse corporelle, lieu de vie, ensoleillement, vie en ville ou à la campagne, etc.)

Dans les 2 registres, aucun lien statistique significatif n'a pu être retrouvé, quelles qu'aient été les particules étudiées. Ce travail est important, fragilisant l'hypothèse d'un risque accru de SEP en milieu urbain par rapport un milieu rural.

## Impact à long terme de la Thérapie Cognitivo-Comportementale dans la fatigue

D'après Hugos C et al., abstract P3.351 (AAn 2017)

En l'absence de traitement médicamenteux efficace pour la fatigue liée à la Sclérose en Plaques, les auteurs proposent un programme de thérapie cognitivo-comportementale (TCC) de 6 séances, visant à améliorer ce symptôme très invalidant. Le programme comprenait les séances suivantes: prise en charge médicale de la fatigue, choix des activités coûteuses en énergie, pratique de l'exercice physique, modification de l'environnement, changement de vie en vue d'une amélioration de la fatigue et synthèse sur le programme.

Les patients étaient répartis aléatoirement soit dans le groupe qui suivait les 6 semaines du programme, soit dans un groupe contrôle.

Les résultats montrent une diminution significative de la fatigue sur l'échelle d'évaluation utilisée à la fin du programme, mais surtout une persistance de ce résultat positif à 6 et 12 mois.



## Perte de poids au cours de la sclérose en plaques: régime continu ou intermittent ?

D'après Fitzgerald K et al., abstract P3.390 (AAn 2017)

Les patients atteints de sclérose en plaques sont exposés à une augmentation de leur poids en raison de la prise de corticoïdes, de la fatigue et de la sédentarité induite par la situation de handicap.

K. Fitzgerald a comparé l'impact de 2 stratégies de réduction des apports caloriques: une réduction quotidienne de 22 % des apports caloriques et une réduction de 75 % des apports caloriques 2 fois par semaine; un troisième groupe servait de témoin avec une absence de réduction des apports caloriques. Le régime durait 8 semaines.

Les 2 régimes permettaient une réduction de près de 3 kg ainsi qu'une diminution de la circonférence abdominale comparativement aux témoins.

Bien que non significative, la diète continue permettait d'obtenir une perte de poids plus importante que la diète séquentielle. La diète séquentielle par contre était associée à une fonte plus importante de la graisse viscérale.



## Impact des situations de conflit sur la sclérose en plaques

D'après Obeidat A et al., abstract P2.044 (AAN 2017)

Depuis les écrits d'Augustus d'Este\* signalant les liens entre le stress et la Sclérose en Plaques, de multiples études ont tenté de clarifier l'effet du stress sur le déroulement de la maladie.

De nombreux auteurs ont publié des articles portant sur les situations de conflit et leur impact sur la maladie, A. Obeidat a procédé à une revue de cette littérature sur le sujet et a analysé 22 études portant sur l'impact des conflits sur la Sclérose en Plaques. Parmi ces études, 17 concernaient la Seconde Guerre Mondiale, 3 concernaient la Première Guerre du Golfe (1990-1991), et 2 concernaient le Conflit Israélo-Libanais de 2006.

Deux théories sont développées dans ces études :

- le rôle d'un agent infectieux,
- le rôle du stress aigu.

Les observations épidémiologiques réalisées dans les îles Féroé, à Orkney and Shetland et en Islande apportent des arguments favorables au rôle d'un agent transmissible en raison du développement important de la Sclérose en Plaques après la guerre et l'occupation par les troupes britanniques.

Durant la guerre du Golfe, le fait de rester au Koweït pendant l'invasion était associé à un risque accru de développer une Sclérose en Plaques.

En Israël, être soumis aux bombardements de missiles scuds irakiens n'avait pas d'impact sur la fréquence des poussées, contrairement à ce qui était retrouvé au cours du conflit au Liban, lors de laquelle l'activité clinique et radiologique chez les patients atteints de Sclérose en Plaques du Liban et d'Israël augmentait.

\*Augustus d'Este (1794-1848) est considéré comme le premier cas documenté de personne ayant une SEP. Il a répertorié tous ces symptômes dans son journal intime durant 22 ans ce qui a permis un diagnostic posthume. Sa SEP s'est déclarée suite au décès d'un ami.

## Les nouveaux traitements enravent l'atrophie cérébrale

D'après Pelletier D et al., abstract S12.003; Rovira A et al., abstract S12.006 (AAN 2017)

Les cerveaux des patients atteints de Sclérose en Plaques diminuent moins grâce aux nouveaux traitements. Chez les patients qui ont reçu de l'alemtuzumab (Lemtrada) dans le cadre des études CARE-MS I et II, est observée une nette réduction du phénomène d'atrophie cérébrale en IRM, en particulier par rapport à l'interféron bêta sous-cutané.

Mais le fait le plus remarquable est la persistance de ce phénomène à distance du traitement par alemtuzumab. La majorité des patients n'ont pas eu de nouvelles cures de cet anticorps monoclonal après 2 séries de perfusions (55 à 75 %) ni d'autres traitements, mais la réduction du processus d'atrophie persiste à 4 et 6 ans.

Le mécanisme exact de la persistance de cet effet reste à définir, mais l'hypothèse d'un phénomène reconstituant favorablement l'immunologie peut être évoquée.



## Migraine et SEP

D'après Ahmed S et al., abstract P3.357; Liu W et al., abstract P3.358 (AAN 2017)

Cette étude confirme la présence élevée des céphalées migraineuses chez les patients atteints de SEP (35 % de sa série de 135 patients vus de façon prospective en 2 mois).

Une étude portant sur une série de 142 syndromes cliniques isolés (Liu W et al., abstract P3.358) confirme cette comorbidité (maladie associée à la SEP), puisque 57 % des personnes suivies rapportent une céphalée (17,6 % une migraine). Le caractère modéré (pour 7,4 % des personnes) ou sévère (pour 21 % d'entre elles) justifie l'importance d'une prise en charge spécifique.

## Les nouveaux traitements diminuent le risque de passage en forme progressive

D'après Horakova et al., P4.407

Pour beaucoup de soignants, le seul véritable enjeu d'un traitement est de reculer le plus longtemps possible le passage à la forme secondairement progressive (SP). Le recul maintenant important que nous avons des études CARE-MS I et CARE-MS II a permis de constater qu'un traitement par alemtuzumab (Lemtrada) durant uniquement 2 ans chez la majorité des patients était associé à un risque très faible d'évolution vers la forme SP, 1 % environ après près de 8 ans de maladie chez les patients inclus dans l'étude CARE-MS I (patients naïfs, n'ayant eu aucun traitement) et 3,7 % après plus de 10 ans de maladie chez les patients de l'étude CARE-MS II (patients en échec thérapeutique vis-à-vis d'autres traitements) [Horakova et al., abstract P4.407].

## Greffes de cellule souches et SEP

D'après Harris V et al., abstract P5.378 (AAN 2017)

Les résultats d'une étude de phase I ayant reçu l'accord des autorités américaines (FDA) et analysant l'évolution clinique de 20 patients suivis pour une forme progressive de SEP traités par 3 injections de cellules souches embryonnaires espacées de 3 mois ont été présentés.

Outre une bonne tolérance en dehors de maux de têtes fréquents mais transitoires, l'analyse réalisée après 3 et 6 mois a montré une amélioration des paramètres du handicap, notamment une diminution du score EDSS (Expanded Disability Status Scale) chez 8 patients, une amélioration significative des scores de vitesse de marche, d'un score de dextérité des membres supérieurs et de la fonction urinaire. L'état de seuls 2 patients s'est aggravé. Après ces résultats encourageants, une phase II est d'ores et déjà instaurée.

Un article sur les cellules souches et la SEP se trouve dans ce numéro page XX

## L'ocrelizumab réduit le risque d'une limitation du périmètre de marche ou d'utilisation d'une canne

D'après Kappos et al., EP2079

Les auteurs rapportent ici une analyse post hoc des études OPERA-1 et OPERA-2 (ocrelizumab contre interféron dans les formes Récurrente Rémittente) pour évaluer le risque d'atteindre ces 2 bornes évolutives: limitation du périmètre de marche à 500 mètres et une prise d'une canne.

À 96 semaines, on observe une réduction de 40 % de ce risque avec un effet cumulatif avec le temps ce qui est un réel espoir mais qui devra être confirmé plus tard lorsque le traitement sera disponible.



## La cladribine, nouveau traitement en comprimés, efficace dans toutes les formes hautement actives de SEP

D'après G. Giovannoni et al., e-poster 1157 (EAN 2017)

Compte tenu de l'indication retenue par le Comité des médicaments à usage humain (comité de l'agence européenne du médicament) pour la cladribine en comprimés (limitation aux formes hautement actives de la maladie), il était intéressant d'analyser l'efficacité de la molécule dans les sous-groupes de patients impliqués dans l'essai. Ils comprenaient les personnes ayant eu plus d'une poussée sur l'année précédente, pas d'échec à plus d'un traitement antérieur et ayant un périmètre de marche supérieur à 100 m. L'analyse confirme que la cladribine en comprimés est aussi active (au moins au même degré voire plus) chez les patients ayant une activité clinique élevée que chez l'ensemble des patients de l'étude, y compris en incluant les sujets résistant à un traitement antérieur.

## La remyélinisation de la substance grise dans la SEP investiguée en IRM

D'après Bodini et al., O1212 (EAN 2017)



Dans cette étude, les auteurs ont analysé le rôle de la réparation spontanée de la substance grise (myéline corticale) dans la pathophysiologie (influence de la maladie sur notre fonctionnement biologique normal) de la SEP en utilisant une technique d'imagerie IRM sensible au contenu tissulaire de myéline: l'imagerie par transfert d'aimantation (MT).

Les auteurs ont réalisé des cartes individuelles de démyélinisation et de remyélinisation corticale et un index de remyélinisation a été calculé pour chaque patient.

L'étude montre que les processus de démyélinisation et de remyélinisation corticales sont très différents d'une personne à l'autre, car seuls certains patients réparent la substance grise de manière efficace.

Les résultats montrent que cet index de réparation de la substance grise et l'examen par le médecin sont liés. Cela implique que la réparation spontanée de la myéline est un facteur clé déterminant l'évolution future de la maladie.

## Grossesse et ocrelizumab

D'après Vukusic et al., EP2172

Le Professeur Sandra Vukusic (Lyon) a présenté une analyse des premiers cas de grossesse chez des patientes soignées par ocrelizumab. Les anticorps comme l'ocrelizumab ne traversent pas le placenta durant le premier trimestre de grossesse mais un passage peut se faire par la suite et entraîner une diminution des lymphocytes B CD20+ chez le nouveau-né. Les précautions d'emploi actuelles concernant la prescription d'ocrelizumab impliquent la mise en place d'une contraception efficace durant le traitement et pendant les 6 mois qui suivent la dernière perfusion.

De 2008 à septembre 2014, 48 grossesses ont été rapportées dont 15 chez des patientes souffrant d'une SEP. Trois grossesses ont été menées à terme sans anomalie retrouvée chez les nouveaux-nés. Un enfant est né prématurément à 34 semaines d'aménorrhée. Sept grossesses ont été interrompues et 4 sont toujours en cours sans anomalie rapportée pour l'instant.

Les résultats semblent similaires chez les patientes traitées par ocrelizumab pour d'autres pathologies (polyarthrite rhumatoïde, lupus érythémateux systémique).

Ces observations sont plutôt rassurantes. Toutefois, les femmes doivent être informées qu'une contraception doit être maintenue pendant le traitement par ocrelizumab et les 6 mois qui suivent la dernière perfusion.

## Premiers résultats en « vraie vie » du tériflunomide

D'après Gold R et al., abstract P3.348 (AAN 2017)

R. Gold a présenté les résultats de Teri-PRO, une large étude dans plusieurs centres ayant permis de regrouper de les données de 1000 patients soignés avec le tériflunomide. Utilisant l'auto-questionnaire TSQM (Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication), ceux-ci ont jugé de façon très satisfaisante le traitement, que ce soit leur premier traitement ou en relais d'un traitement immunomodulateur.

Leur perception de l'efficacité, des effets indésirables, de la commodité d'utilisation, allait dans le même sens, dès la quatrième semaine et jusqu'à 1 an.