

DOSSIER

Congrès ECTRIMS

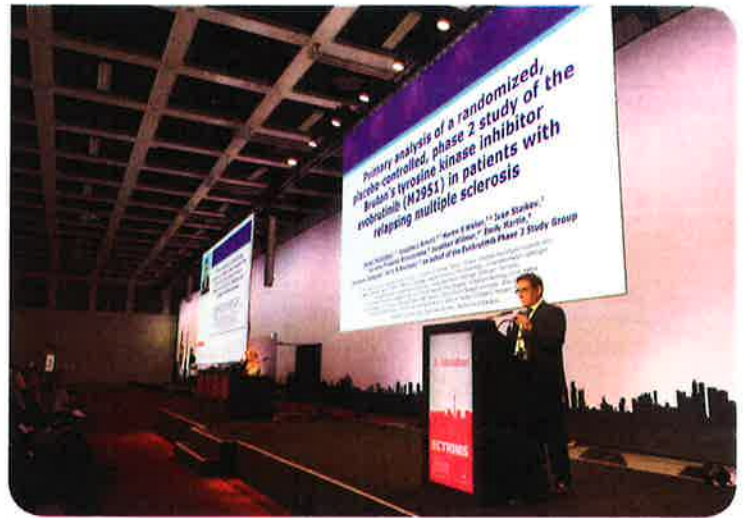
Le dernier congrès de l'Ectrims a eu lieu à Berlin, en Allemagne au mois d'octobre dernier.



Le Courrier vous propose un résumé des différentes conférences et publications de ce congrès.



Le Comité européen de traitement et de recherche sur la sclérose en plaques (ECTRIMS) est une organisation à but non lucratif et indépendante au niveau européen exclusivement dédiée à la SEP. Cette organisation a pour mission de soutenir et d'informer les soignants prenant en charge des patients atteints de sclérose en plaques.



Facteurs d'environnement

SURPOIDS ET SCLÉROSE EN PLAQUES

Une première étude, présentée par *Mowry et al.*, a montré qu'un **indice de masse corporelle supérieur à 25 favorisait la survenue d'une sclérose en plaques avant l'âge de 20 ans**. Par contre, il ne semble pas y avoir d'influence une fois la maladie déclarée. Ce risque est similaire pour les hommes et les femmes et il est indépendant du tabagisme.

Une deuxième étude allemande, présentée par *Huppke et al.*, sur 453 enfants atteints de SEP dont 28 % étaient en surpoids et 18% obèses au moment de la première poussée a montré que l'obésité doublait le risque de SEP. De plus, il montre que les sujets obèses ont de moins bonnes réponses aux traitements de première ligne comme l'interféron et la Copaxone.

TABAC ET SCLÉROSE EN PLAQUES

Une étude a montré que l'association entre l'intoxication tabagique et le principal facteur génétique de susceptibilité à la SEP **augmentait le risque de déclenchement de la sclérose en plaques**. Ainsi les fumeurs réguliers portant l'haplotype DRB1*15 positif et A*02 négatif ont un risque de sclérose en plaques multiplié par 12, alors que les fumeurs qui ne sont pas porteurs de ce facteur génétique ont un risque multiplié par 2 (*Kockou et al.*). De la même façon, une étude barcelonaise a montré un effet combiné d'un faible taux de vitamine D et de la consommation de tabac. Celle-ci a été évaluée par le taux de cotinine dans le sang. Les patients qui avaient les taux de vitamine D les plus faibles associés aux taux de cotinine dans le sang les plus élevés avaient un risque de développer une SEP multiplié par quatre-vingt.

Ces études montrent qu'il existe un effet additif de facteurs d'environnement comme le tabac, de facteurs génétiques et de facteurs métaboliques comme la vitamine D.

SOLVANTS

Une étude suédoise et norvégienne s'est intéressée aux risques de sclérose en plaques associés à l'exposition aux solvants. Celle-ci a montré que **le risque de SEP était augmenté en cas d'exposition aux solvants organiques** (par exemple acétone, toluène, etc...), d'autant plus que les patients seraient fumeurs ou auraient des taux de vitamine D bas (*Bostrom et al.*).

Fréquence de la maladie

Une étude portant sur les années 2010-2015 a été réalisée en croisant les données de patients SEP déclarés en affection de longue durée, de patients ayant reçu un traitement de fond pour la SEP ou hospitalisés avec un code d'hospitalisation en lien avec la SEP.

Cent douze mille sept cent quarante cinq patients (112 745) ont été recensés dans cette étude. Avec une prévalence de la maladie comprise entre 240 et 295 pour 100 000 habitants dans les régions nord et nord-est de la France, entre 158 et 190 pour 100 000 habitants pour un axe Normandie, Ile-de-France, région centre et inférieure à 145 pour 100 000 habitants pour l'ouest, le sud-ouest et le sud-est de la France.

L'examen de la consommation de soins a montré que les patients SEP faisaient en moyenne 6 consultations par an chez le médecin généraliste, 0,83 consultation par an chez le neurologue et 15,5 consultations par an chez tous soignants confondus (*Roux et al.*).

par Dr Jonathan Ciron
(Toulouse)

par Dr Nicolas Collongues
(Strasbourg)

par Dr Céline Louapre
(Paris)

Imagerie cérébrale

Une des questions qui est souvent posée par les patients est celle de l'aggravation de la maladie alors que l'IRM ne se modifie pas, en sachant que ceci fait généralement référence à l'absence d'augmentation du nombre de lésions sur l'IRM. Plusieurs études ont montré qu'il existait d'autres anomalies pouvant expliquer cette discordance.

La première étude réalisée sur une IRM 7 Tesla montrait que certaines lésions démyélinisantes augmentaient de taille de façon centrifuge et qu'elles étaient plus fréquentes dans les formes progressives. Cette augmentation de taille des lésions était associée avec une progression de l'atteinte cognitive et du handicap moteur dans deux études différentes.

Une autre étude s'est intéressée aux lésions corticales, qui touchent le cortex cérébral et qui sont moins visibles en IRM traditionnelle. Dans cette étude, 219 patients ont été suivis pendant sept ans. L'absence de lésions corticales au moment du diagnostic était associée avec une absence de risque d'évolution vers une forme secondairement progressive de la maladie, alors que le nombre de lésions corticales était associé avec un risque plus important d'évolution vers une forme secondairement progressive. Ainsi, plus de sept lésions corticales étaient associées à un risque multiplié par douze d'évolution vers une forme secondairement progressive de SEP (Calfari *et al.*). De la même façon, une étude danoise s'est intéressée au risque associé à la présence de lésions médullaires au moment du diagnostic de la maladie. La présence de lésions médullaires était associée à un risque multiplié par quatre, dix ans après le diagnostic (Brownlee *et al.*).

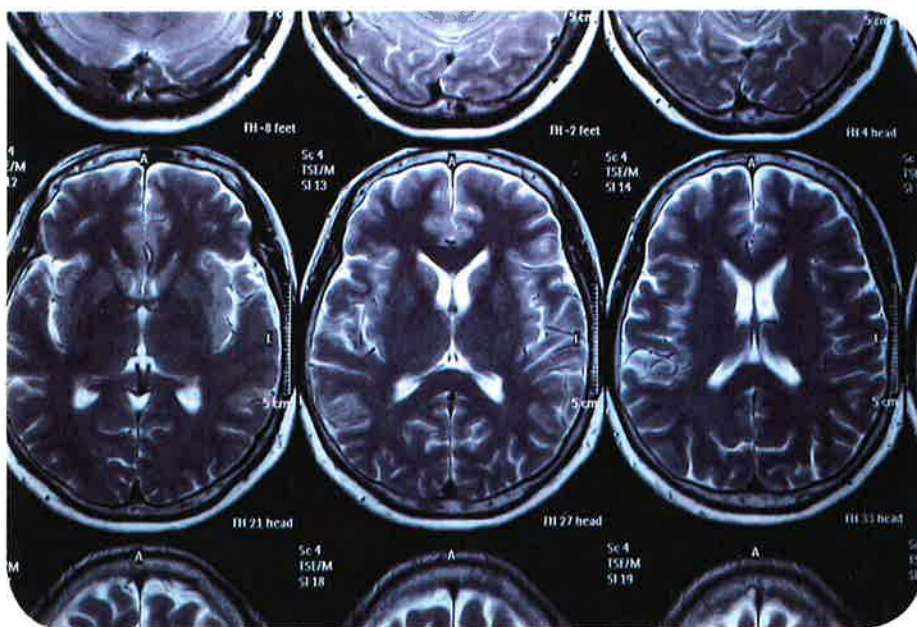
Nouvelle technique d'imagerie

L'imagerie en Pet-scan permet de mesurer l'activité métabolique du tissu cérébral. En utilisant un marqueur de cellules inflammatoires avec cette technique, Bordini *et al.* ont montré qu'alors que moins de 2% des lésions sont considérées comme actives en IRM, plus de 27% le sont en Pet-scan.

Les critères diagnostiques de SEP reposent sur des arguments cliniques, IRM et biologiques. Ceux-ci sont régulièrement réévalués en fonction des connaissances acquises.

Vers un diagnostic plus précoce

Les critères diagnostiques de SEP reposent sur des arguments cliniques, IRM et biologiques (analyse du liquide cérébro-spinal par ponction lombaire). Ceux-ci sont régulièrement réévalués en fonction des connaissances acquises. Les critères 2017 ont été évalués dans plusieurs études qui ont permis de montrer que leur utilisation augmentait de 25% la



proportion de patients diagnostiqués dans une étude barcelonaise (Arrambide *et al.*). Une étude hollandaise a montré chez 229 patients que les nouveaux critères amélioraient la sensibilité (détectaient plus de patients) mais avec un certain degré de perte de spécificité (reconnaissance des personnes ne souffrant pas de sclérose en plaques) mais permettaient un diagnostic plus précoce de la SEP ce qui est important par rapport au délai d'introduction des traitements (Van der Vuurst de Vries *et al.*).



Qualité de l'annonce diagnostique

L'annonce diagnostique est toujours un moment difficile. **De nombreux efforts ont été faits pour améliorer les conditions dans lesquelles les annonces sont faites.**

Une étude Suisse portant sur 386 patients s'est intéressée aux facteurs associés par ces patients, à une meilleure annonce diagnostique. Les éléments qui sont apparus sont : la durée de la consultation, la quantité de l'information délivrée, l'implication du patient dans le choix du traitement.

Une meilleure annonce diagnostique et une plus grande satisfaction par rapport à celle-ci sont associées à une **plus grande implication dans la mise en route du traitement** (Barin et al.).

Vers un pronostic individualisé

Une étude rennaise s'est intéressée à l'élaboration d'un outil d'évaluation de la sévérité des poussées. A partir d'une étude de comparaison de l'administration intra-veineuse ou per-os de corticoïdes chez 186 patients souffrant d'une poussée de SEP, les auteurs ont mis en évidence six facteurs prédictifs associés avec la sévérité de la poussée : l'âge, l'aggravation du score quantifié de l'examen neurologique, la durée de la maladie, le handicap au moment de la poussée, la présence d'un trouble de la coordination ou de l'équilibre ou bien de la sensibilité au moment de la poussée. L'algorithme développé est disponible en ligne pour les praticiens et permet de calculer le risque de séquelles post-poussées et d'aider la décision thérapeutique, par exemple, décision de retraiter par corticoïdes en l'absence d'amélioration ou planification d'échanges plasmatiques.



De nombreux régimes sont recommandés dans la SEP sans argument scientifique.

De nombreux régimes sont actuellement recommandés dans la SEP sans argument scientifique pour soutenir leur utilisation.

Une étude a été présentée portant sur 36 patients inclus dans un essai randomisé d'une durée de six mois. Dix-huit ont suivi un régime strict, méditerranéen adapté (pas de viande, pas de lait, pas de friture ou de pâtisserie, etc...). Les dix-huit autres n'ont pas suivi de régime particulier mais des réunions éducatives pour un régime alimentaire plus équilibré. **Seize des 18 patients suivant le régime ont rapporté une amélioration de leur sensation de bien-être et 14 sur 18 une amélioration de leurs symptômes, en particulier de la fatigue.** On retrouvait un effet inverse chez les patients ne

Une équipe barcelonaise a essayé de développer un outil d'aide au pronostic, également sous la forme d'un algorithme disponible en ligne, afin d'essayer d'évaluer le risque individuel de progression de la maladie. Les données suivantes étaient rentrées dans le modèle : le sexe, l'âge, la topographie de la poussée, l'analyse du liquide céphalo-rachidien, la présence de lésions en IRM et à un an l'apparition de nouvelles lésions ou l'apparition d'une nouvelle poussée. Ceci permet de classer le patient en risque faible, intermédiaire ou élevé d'évolution du handicap à moyen-long terme et d'adapter les décisions thérapeutiques au risque individuel d'un patient (Tintore et al.).

Co-morbidité et SEP

Une étude anglaise portant sur 6 932 patients atteints de SEP et 68 526 n'ayant pas de SEP ont été étudiés dans le cadre de l'étude du GPRD. Cette cohorte anglaise enregistre de façon prospective des données médicales liées ou non à la SEP au cours du temps. Ainsi, il est possible une fois le diagnostic de SEP déclaré de revenir sur l'histoire médicale des patients et de rechercher les éléments antérieurs qui pourraient éventuellement être prédictifs ou associés au risque de SEP. Les auteurs ont trouvé que le taux de co-morbidité était significativement plus élevé chez les patients atteints de SEP par rapport aux contrôles. Il s'agissait essentiellement de co-morbidité cardio-vasculaire, infectieuse, de dépression ou de fractures. Par ailleurs, ils étaient plus susceptibles de prendre des médicaments, en particulier des psychotropes (Jick et al.).

Régime et SEP

suivant pas le régime. Il faut noter qu'il s'agit d'une étude new-yorkaise (Kats Sand et al.).

Une deuxième étude israélienne, prospective sur 12 mois portant sur 47 patients ayant une forme à poussées de SEP a enregistré les habitudes alimentaires par smartphone des patients. Les régimes alimentaires étaient définis à partir de 27 aliments type. Six régimes alimentaires ont été identifiés. Seul le régime méditerranéen était inversement corrélé au risque de poussées (Chermon).

Enfin, une étude en ouvert chez 20 patients ayant suivi pendant six mois le régime Atkins (régime cétonique avec un régime riche en graisses, pauvre en hydrate de carbone qui serait sensé atténuer les voies pro-inflammatoires, le stress oxydatif et promouvoir l'activité mitochondriale), a montré que les patients qui suivaient ce régime avaient une diminution de leur indice de masse corporelle de 3 points, n'avaient aucun effet indésirable particulier et avait une bonne adhérence au régime. **On notait une amélioration des scores de fatigue et de dépression à l'issue de ce régime** (Brenton et al.).

Sclérose en plaques de l'enfant

On retiendra une étude française (SOKIDMUS) qui s'est intéressée à l'évaluation des facteurs associés aux performances socio-professionnelles à l'âge adulte chez les enfants souffrant d'une SEP. Dans cette étude, 211 patients ayant un début de la maladie avant l'âge de 18 ans et 234 ayant un début de la maladie après 18 ans ont été inclus. Il a été montré que les enfants ayant un début de la maladie inférieur à 18 ans avaient de faibles performances socio-professionnelles, un score de fatigue et de dépression plus élevé. De la même façon un score quantifié neurologique (EDSS) élevé était associé à une plus faible performance socio-professionnelle (Mikaeloff et al.).

Thérapeutique

QUAND INSTAURER UN TRAITEMENT DE FOND ?

L'analyse de nombreuses bases de données portant sur plus de 11 000 patients suivis au moins dix ans a montré que **le risque de progression du handicap était réduit lorsque le patient était traité précocement**, c'est-à-dire au cours des



Le risque de progression du handicap est réduit lorsque le patient est traité précocement.

six premiers mois avec une réduction d'un tiers du risque de progression du handicap (Lafaldano et al.).

Les données de suivi des nouveaux immuno-suppresseurs par voie orale sont néces-

saires à long terme. Les données à douze ans des patients sous tériflunomide dans les études de phase III a montré que l'effet du traitement était prolongé et qu'aucun nouveau signal inquiétant de sécurité n'était apparu (Frydman et al.).

Plusieurs études ont essayé de comparer l'efficacité du diméthyl-fumarate et du tériflunomide avec des résultats contradictoires. Une étude française, coordonnée par l'OFSEP, incluant 1057 patients traités par diméthyl-fumarate et 713 traités par tériflunomide, a montré qu'il n'y avait pas de différence d'efficacité à un an ou à deux ans sur la fréquence des poussées, mais qu'à deux ans on observait plus de lésions T2 sous tériflunomide que sous diméthyl-fumarate et qu'on avait plus d'interruption de traitement pour inefficacité sous tériflunomide. Par contre, il y avait moins d'interruption de traitement pour intolérance sous tériflunomide.

Une étude danoise portant sur 767 patients traités par diméthyl-fumarate versus 1469 sous tériflunomide à deux ans a montré un effet plus important du diméthyl-fumarate sur le taux anualisé de poussées.

Une étude en Auvergne, portant sur 189 patients traités par diméthyl-fumarate et 157 par tériflunomide a montré une réduction plus importante du taux anualisé de poussées à deux ans sous diméthyl-fumarate que sous tériflunomide (Laplaid et al., Buron et al., Condé et al.).

BIO-SIMILAIRES

Les génériques sont des équivalents en termes de galénique, de dosage, d'efficacité et de sécurité des médicaments princeps. Pour les bio-thérapies comme les anticorps



monoclonaux, la complexité de leur structure ne leur permet pas d'être générique mais ils peuvent faire l'objet du développement de bio-similaires. Pour être autorisée, une molécule innovante doit faire la preuve de sa supériorité par rapport à un comparateur. Par contre, un générique doit faire la preuve de son équivalence par rapport à la molécule de référence. Les bio-similaires sont soumis à la même réglementation. On parle alors d'interchangeabilité car on a le même effet attendu qu'avec les molécules princeps à l'échelle individuelle et dans ce cas il n'y a pas besoin de l'accord du soignant pour substituer la molécule princeps par un générique ou un bio-similaire (Cohen et al.).

AUTO-GREFFES DE MOËLLE OSSEUSE

Dans une étude, 20 patients atteints de SEP rémittente agressive, avec un niveau de handicap élevé, ont été traités par greffe autologues de cellules souches hématopoïétiques en première ligne. A trente mois, aucun patient n'avait fait de nouvelle poussée. Le niveau de handicap s'était très significativement amélioré et aucun patient n'avait d'activité lésionnelle en IRM. En comparant l'ensemble des études impliquant les différents traitements de la SEP, la greffe de cellules souches apparaît comme un traitement d'une très grande efficacité sur la fréquence des poussées. Par ailleurs, la sécurité d'emploi qui a toujours été un frein à son utilisation a montré que la mortalité de cette procédure avait beaucoup baissé puisque sur 429 greffes réalisées entre 2012 et 2016, un seul décès était à déplorer.

CANCER SOUS RITUXIMAB, NATALIZUMAB ET FINGOLIMOD

Une étude menée sur le registre suédois qui comprend tous les patients souffrant de SEP en Suède entre 2011 et 2016 a montré que le taux moyen d'incidence de cancer est de 29.62 dans la population générale, 24 sous rituximab, 23.09 sous natalizumab et 46.26 sous fingolimod. Le risque augmenté dans le groupe fingolimod est dû à un sur-risque de cancer cutané. En ce qui concerne le cancer du sein, le taux d'incidence était respectivement de 12.07, 2.32, 2.19 et 2.92. Les auteurs ont montré que le risque de développer un cancer quelque soit le site n'était pas significativement plus élevé dans les groupes natalizumab et fingolimod comparativement au rituximab. **Ces données en vie réelle sont donc rassurantes sur le risque de cancer sous ces trois médicaments.**

L'étude a évalué le risque d'infections graves sous rituximab,



natalizumab et fingolimod. On note une augmentation non significative du risque d'infections graves sous ces traitements dont l'amplitude est identique. Le risque d'infection herpétique est par contre significativement augmenté sous natalizumab et fingolimod et moins marqué sous rituximab. Il n'y a pas d'augmentation du risque d'infection respiratoire ou du risque d'infection urinaire sous ces trois médicaments. Ces données issues du registre suédois sont plutôt rassurantes.

Grossesse

TRAITEMENT DE FOND PAR VOIE ORALE

Les formes orales de première ligne, tériflunomide et diméthyl-fumarate, ne sont pas recommandées durant la grossesse. Dans les registres de pharmaco-vigilance, 132 grossesses sous diméthyl-fumarate ont été rapportées. Quatre-vingt quinze pour cent donnaient naissance à un nouveau-né vivant, 6 ont abouti à un avortement spontané. Quatre-vingt onze pour cent des enfants sont nés à terme, 3% des enfants ont présenté des malformations.

Dans une étude du registre allemand, 256 grossesses exposées au diméthyl-fumarate dont l'issue a été connue pour 210 ont été rapportées. Quatre-vingt trois pour cent des grossesses ont donné naissance à un enfant vivant en bonne santé. Une anomalie était observée dans 1% des cas, un avortement spontané dans 9% des cas et une mort fœtale dans 0.5% des cas. Ces différentes valeurs ne diffèrent pas de celles obtenues dans la population générale.

Leray et al. ont analysé les données issues de l'assurance maladie de patientes traitées par tériflunomide ayant

présenté une grossesse. On recense 47 grossesses dont 22 avortements volontaires, 2 fausses-couches et 23 grossesses à terme. **Aucune différence n'est observée comparativement à un traitement injectable** (interféron et acétate de glatiramère).

Dans le registre danois, aucune malformation n'est rapportée avec ce médicament mais on note un faible effectif (13 femmes et 18 hommes).

Pour le fingolimod, le registre d'exposition de Novartis comprenant 135 grossesses et de PRIMIS comprenant 843 cas rapportés spontanément et 419 grossesses, ont été analysés. Au 28 février 2018, 1397 cas d'exposition au fingolimod pendant la grossesse ont été analysés. Pour 868 fœtus dont les résultats étaient connus, 607 avaient donné lieu à une naissance vivante, 147 étaient en attente ou inconnus et 382 avaient été perdus de vue. La prévalence des malformations congénitales majeures paraissait similaire à celle de la population générale (Geissbühler et al.) mais une différence entre les différentes bases observées nécessite une poursuite de l'enregistrement des grossesses exposées. Nous rappelons que le fingolimod est contre-indiqué durant la grossesse et que la contraception doit être poursuivie jusqu'à deux mois après l'arrêt du traitement.



OCRÉLIZUMAB

En reprenant les données d'essais thérapeutiques et post-marketing au 31 mars 2018, Vukusic et al. ont montré qu'il n'y avait pas d'augmentation du risque d'anomalie vitale, ni de problème lié à la grossesse. Il existe une diminution du taux de lymphocytes globale et plus particulièrement du taux de lymphocytes B chez les nouveaux-nés de mères exposées aux anticorps anti-CD20. Il est recommandé aux femmes en âge de procréer de maintenir une contraception pendant au moins six mois après la dernière cure d'ocrelizumab.

BULLETIN D'ADHÉSION à découper et à nous retourner

VOUS SOUHAITEZ NOUS SOUTENIR ? RIEN DE PLUS SIMPLE !

JE VEUX ADHÉRER¹

à la Ligue en adressant une contribution de 40 €

L'adhésion vous permet de participer pleinement à la **vie associative de la Ligue** (réunions dédiées à la sclérose en plaques, groupes de soutien pour les patients et leur proches,...) et d'accéder à **des informations spécifiques** à cette pathologie. Le montant de l'adhésion s'élève à **30 €** pour une année calendaire, auxquels s'ajoutent **10 €** pour recevoir les **4 numéros du "Courrier de la Ligue"** (ces 10 € ne donnent pas lieu à l'émission d'un reçu fiscal).

JE VEUX FAIRE UN DON¹

à la Ligue pour soutenir son action

Un don de 25 € ne vous revient qu'à 8,50 €

Un don de 50 € ne vous revient qu'à 17 €

Un don de 100 € ne vous revient qu'à 34 €

Autre montant

66% de votre don est déductible de vos impôts, si la totalité de vos dons n'excède pas 20 % de votre revenu imposable

ENVOYEZ-NOUS VOTRE CHÈQUE, à l'ordre de la LFSEP, à l'adresse suivante: LFSEP, 40 rue Duranton, 75015 Paris

Madame Mademoiselle Monsieur (cochez la case)

Nom Prénom

Adresse

Ville Code postal

Téléphone Pays

Email



¹ Il est possible de combiner don et adhésion en cochant les deux cases. Une retenue de 10 € sera simplement appliquée sur le total de votre don, pour votre reçu fiscal, tenant compte du prix de l'abonnement.