

DOSSIER

Congrès ECTRIMS

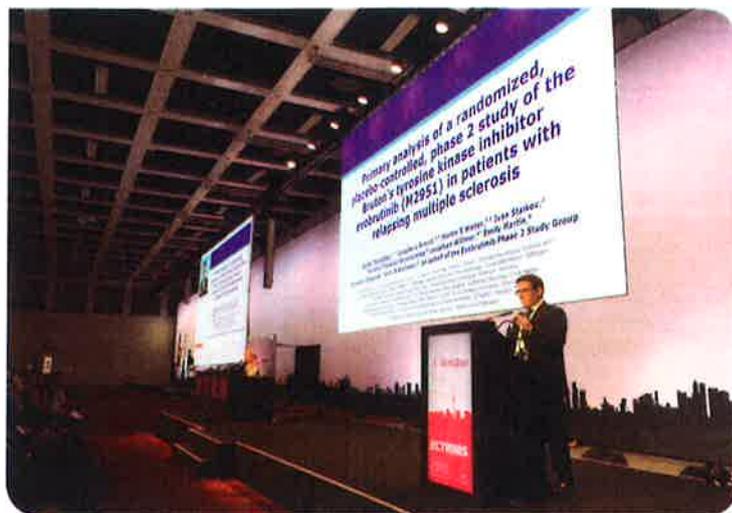
Le dernier congrès de l'Ectrims a eu lieu à Berlin, en Allemagne au mois d'octobre dernier.



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.).

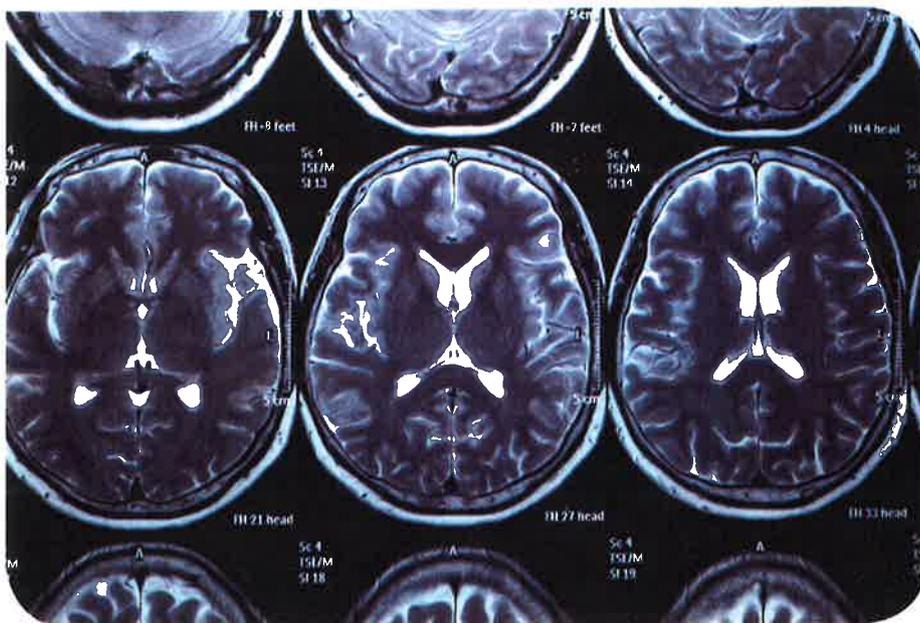
Nouvelle technique d'imagerie

L'imagerie en Pet-scan permet de mesurer l'activité métabolique du tissu cérébral. En utilisant un marqueur de cellules inflammatoires avec cette technique, Bodini 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.

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

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



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.).



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 immunosuppresseurs par voie orale sont nécessaires 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 dyméthyl-fumarate que sous tériflunomide (Laplaud et al., Buron et al., Condé 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

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 apparait 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 PRIMS 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'ocrélizumab.

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.

Sclérose en plaques : l'essentiel du congrès ECTRIMS 2019

Enregistré le 12 septembre 2019, à Stockholm, Suède

Pierre Clavelou et Bruno Brochet commentent les sessions du congrès européen sur la sclérose en plaques : focus sur la sécurité des traitements, notamment autour de la grossesse, les greffes de cellules hématopoïétiques ou mésenchymateuses, les nouveautés en imagerie/IRM et la cognition, et enfin les nouvelles thérapeutiques avec deux essais cliniques sur le ponésimod et l'ofatumumab.

TRANSCRIPTION

Pierre Clavelou — Bonjour, je suis Pierre Clavelou, neurologue à Clermont-Ferrand, en direct du [35^e congrès de l'ECTRIMS](#), à Stockholm. J'ai le plaisir d'évoquer avec vous quelques données du congrès avec le Pr Bruno Brochet, neurologue à Bordeaux.

Il y a une certaine maturité dans l'analyse de données, maintenant anciennes, qui permettent de penser que la maladie n'est plus celle que nous avons connue au début de nos études médicales, qu'elle a un profil évolutif un peu différent. Est-ce que tu peux apporter quelques éléments factuels ?

Une évolution vers une maladie moins sévère, mais une augmentation de la prévalence

Bruno Brochet — Oui. Cela fait plusieurs années qu'on évoque ces données, mais là, il y a eu une session ^[1] dédiée à cette question. La maladie semble évoluer de façon plus bénigne qu'il y a quelques années, le délai pour passer en forme progressive semble plus tardif, le handicap des patients est atteint plus tardivement, les études des groupes placebo des essais cliniques montrent une fréquence des poussées moindre, donc il semble y avoir une évolution vers une maladie moins sévère. Quels sont les causes et les mécanismes ? C'est, bien sûr, sujet de débat. Le premier élément est le rôle des traitements de fond. Il y a eu de nombreuses études observationnelles qui ont montré un impact des traitements de fond sur le pronostic à long terme, mais il y a probablement aussi des facteurs environnementaux qui jouent, car, par exemple, l'effet sur les groupes placebo ne peut pas être lié au traitement de fond. D'où l'intérêt de ces études en vie réelle, qui était le centre de la session principale ^[1], la session inaugurale du congrès.

Pierre Clavelou — Ne peut-on pas l'expliquer aussi par un diagnostic plus précoce, et peut-être une réduction — cela a aussi été un débat — d'une forme progressive primaire de la maladie où il y a un délai de diagnostic ? Cet élément de diagnostic plus précoce n'intervient-il pas ? Parce qu'on voit quand même une explosion de la prévalence maintenant dans certains pays.

Bruno Brochet — C'est vrai que l'évolution des critères diagnostiques ont permis d'accélérer le diagnostic de façon très importante, en particulier [les derniers critères de 2017](#). Mais il semble y avoir aussi des tendances épidémiologiques lourdes. En effet, la fréquence de la forme progressive

primaire diminue, le *sex-ratio* change, non pas dans les formes progressives primaires, mais dans les formes rémittentes et pas dans tous les pays. Donc là aussi le rôle des facteurs environnementaux est probablement important — on a évoqué de nouveaux facteurs environnementaux pendant ce congrès, notamment les facteurs de pollution atmosphérique, qui peuvent être intéressants.

Pierre Clavelou — L'application de cela est une vraie réflexion de mise en commun de tous ces registres que beaucoup alimentent. On connaît le registre [MSBase](#) qui est multi-pays, avec des accès aux médicaments qui sont différents d'un pays à l'autre, peut-être moins d'exhaustivité que notre registre [OFSEP](#), auquel beaucoup participent, qui est un registre qui a cette particularité d'être homogène — en tout cas l'accès aux médicaments est le même pour tout le monde. Il y a donc une fusion des registres, MSBase, OFSEP, le registre italien, le registre suédois... ce qui permet d'avoir des données assez importantes. Et il y a eu quelques éléments applicatifs très simples. Par exemple OFSEP a réussi, dans le cas d'une analyse de *safety* de la biotine ^[2], qui est ce produit que la France est la seule à avoir pour l'instant, en attendant l'étude de phase 3 qui est menée aux États-Unis et dans certains pays d'Europe. Il y avait un doute sur le caractère éventuellement de réactivation inflammatoire de ces formes secondairement progressives plutôt calmes, puisque c'était un des critères ; cette étude n'a pas démontré, en étude rétrospective en comparant à un groupe contrôle, qu'il y avait une réactivation de l'inflammation. C'est un peu au crédit de l'OFSEP, comme les études comparatives de traitement, qui sont importantes.

Une autre étude, menée en Amérique du Nord, montre qu'il y aurait moins d'états dépressifs dans les formes très actives de la maladie traitées par des produits de seconde ligne par rapport aux formes moins actives traitées par des agents immunomodulateurs classiques injectables. Avec, toujours, le problème suivant : est-ce que ce n'est pas la dépression liée à la perte d'espoir dans ces formes avec de nombreuses poussées... ou est-ce que c'est la poussée [étant] inflammatoire... ?

Sécurité des traitements

Bruno Brochet — En effet, la sécurité des traitements a été au cœur de nombreuses communications avec en particulier une session sur la sécurité des traitements de deuxième ligne. Il y a eu d'abord une [présentation intéressante sur la prise en charge des LEMP](#) [leucoencéphalopathie multifocale progressive] chez des patients traités par TYSABRI^[3]. Depuis l'arrivée de cette complication, beaucoup de patients ont été traités par échange plasmatique. Et on se pose la question de savoir si cette prise en charge avec cette thérapeutique est la plus adaptée. Il y a donc une étude qui a été présentée sur une grosse population qui montre plutôt l'inverse, que les patients qui n'avaient pas d'échange plasmatique avaient plutôt une évolution meilleure en termes de mortalité et de handicap. Il faut dire que cette étude n'était pas exempte de biais, car il est probable que les patients qui ont reçu les échanges plasmatiques n'étaient pas les mêmes que ceux qui ne les ont pas reçus, et en particulier c'était moins sévère chez ceux qui n'ont pas reçu les échanges. Donc il y a probablement des biais. Mais en ajustant sur ces biais, il semble que les résultats persistent. Un autre aspect, c'est l'utilisation des anticorps anti-CD20 qui a beaucoup émergé ces dernières années. La question de la fréquence et des conséquences des modifications des immunoglobulines. Alors, il y a eu une [présentation](#)^[4] dans les cohortes importantes traitées par rituximab, qui a donné des indications sur les fréquences avec ce produit et puis, de façon intéressante, il y a eu également les données...

Pierre Clavelou — IgG et IgM ?

Bruno Brochet — IgM même plus qu'IgG. Et qui montre de toute façon une diminution globale de ces taux dans les populations traitées avec un certain nombre de patients qui arrivent en dessous du seuil.

Il y a eu donc une [communication](#) intéressante ^[5] sur les données des essais pivots ocrélizumab et des phases d'extension, ce qui fait des données sur six ans à la fois des études [OPERA](#) et d'[ORATORIO](#). Ces études retrouvent cette diminution progressive des IgM et d'IgG, mais qui, en moyenne, est au-dessus de la limite de la normale. Elles trouvent que cette diminution est plus importante chez les patients progressifs, dans ORATORIO, et notamment le pourcentage de patients qui sont en dessous de la normale est plus important dans les formes progressives.

Pierre Clavelou — C'est lié à l'âge ?

Bruno Brochet — C'est possiblement lié à l'âge ou aux facteurs associés. Les patients qui ont des formes progressives peuvent avoir des comorbidités et ont été exposés, par le passé, à d'autres traitements. Alors la question, bien sûr, porte sur les conséquences en termes d'infection. Il y a eu un certain nombre d'infections rapportées. Dans les études ocrélizumab, tous ont répondu au traitement et la plupart des patients ont continué l'ocrélizumab. Il est intéressant de rappeler, même s'il y a eu quand même une quarantaine d'infections chez des patients qui avaient des taux en dessous de la normale, la majorité des infections sous ocrélizumab survient chez les patients qui n'ont pas de baisse d'immunoglobulines. Ce qui veut dire qu'il ne faut pas être faussement réassuré par l'absence de diminution des immunoglobulines. Il est important de monitorer, je crois, les immunoglobulines, parce que c'est un facteur de risque, mais l'absence de diminution n'empêche pas les infections et en particulier certaines sont liées à des lymphopénies qui peuvent survenir.

Pierre Clavelou — Il n'y avait pas, dans mon souvenir, d'infections opportunistes — c'est un élément important à dire, même s'il faut garder toujours beaucoup d'acuité sur ces effets indésirables autant que possible, et d'ailleurs tous ces patients sont vaccinés. Est-ce qu'il y a des attitudes pratiques qui ont été proposées en fonction des taux les plus bas ? Est-ce qu'on doit avoir des attitudes vis-à-vis des rythmes des perfusions, vis-à-vis des substitutions avec des perfusions d'immunoglobulines ? Ce n'est pas encore tranché ?

Bruno Brochet — Il n'y a pas d'algorithme qui est proposé. C'est très variable d'un centre à l'autre : certains substituent en donnant des immunoglobulines intraveineuses en fonction d'un certain seuil, d'autres attendent, enfin ne le font que s'il y a des signes infectieux. Cela reste à valider... La sécurité était aussi au cœur des présentations sur la session consacrée aux greffes...

Greffes de cellules hématopoïétiques ou mésenchymateuses

Pierre Clavelou — Ah oui ! Session très attendue parce que les quelques publications les plus récentes, et notamment la [publication toute récente](#) d'un groupe qui était dirigé par RK Burt, un Nord-Américain qui a commencé il y a nombreuses années et qui a associé avec lui beaucoup de centres scandinaves – ce qui a quand même créé un biais parce qu'il y a eu un certain délai de recrutement entre les premiers et les derniers, près de 10 ans, et donc un accès au traitement qui était complètement différent et des difficultés pour avoir un élément de comparaison. Il y avait deux groupes, un qui était traité — greffe de cellules hématopoïétiques — et un groupe qui maintenait son traitement. C'est très nettement en faveur de la greffe, sur

les données d'efficacité. Sur les poussées... le NEDA-3 est assez impressionnant. ^[6] C'est impressionnant sur le plan imagerie et sur le plan clinique. C'est aussi intéressant sur le plan de la qualité de vie, mais c'est un peu une conséquence de l'efficacité, mais aussi de la tolérance et, en particulier dans cette tolérance, qui était le facteur limitant, alors que ces patients sont quand même exposés à une possible aplasie profonde, il n'y a pas eu d'épisode infectieux, il n'y a pas eu de décès, qui était le facteur limitant de toutes ces greffes de cellules hématopoïétiques. Cela peut devenir une option dans nos réunions de concertation thérapeutique pour les patients qui échappent au traitement ou pour lequel il y a des contre-indications, parce que c'est un élément intéressant, avec des suivis tout à fait intéressants — c'est vraiment un traitement d'induction, mais la maladie ne repart pas. Quelques réserves parce qu'on a vu apparaître quand même à distance quelques dysfonctionnements thyroïdiens auto-immuns, parce qu'il y a un phénomène de reconstitution immunitaire aussi chez ces patients, mais cette thérapeutique est naturellement *managée* par ceux qui en ont l'habitude, c'est-à-dire les hématologues.

Bruno Brochet — On peut rappeler qu'il y a une RCP [réunion de concertation pluridisciplinaire] nationale qui a été mise en place par la SFSEP et les hématologues, car les critères d'inclusion de ce type de traitement doivent être extrêmement rigoureux — on ne peut pas proposer cela à n'importe quel patient.

Pierre Clavelou — Tout à fait. Alternative : la greffe de cellules mésenchymateuses, pour laquelle nous sommes au début. ^[7,8] On a eu les premiers résultats d'une [étude de phase 2](#) centrée ^[8] essentiellement sur les données de *safety* — c'est l'avantage de ces greffes, on évite justement cette mise en aplasie, donc c'est beaucoup plus facile à envisager, mais cela ne reste encore au stade de la recherche clinique. Cette étude de phase 2 a montré une parfaite tolérance. Par contre, on a des petits groupes, l'efficacité reste limitée sur des critères d'inflammation que sont la poussée et les prises de gadolinium. Le problème est que cela a associé – il n'y avait que 50 % des patients qui prenaient le gadolinium sur leur IRM préthérapeutique, et deuxième élément, il y avait surtout les associations de formes rémittentes de formes progressives secondaires et progressives primaires... il y a un biais considérable dans l'analyse des données d'efficacité.

Précautions autour de la grossesse

Pierre Clavelou - En ce qui concerne la tolérance, je trouve qu'il y a eu beaucoup de données à nouveau concernant la grossesse, une certaine maturité de ces médicaments – trois femmes pour un homme, en tout cas en France, donc l'âge de 30 ans pour la première poussée. On ne va pas revenir sur les registres, il n'y a pas de choses nouvelles. Peut-être une chose importante concernant le tériflunomide et le léflunomide, son cousin, où on s'intéresse maintenant aux hommes atteints de sclérose en plaques exposés à ces traitements, où il est conseillé qu'ils arrêtent le traitement, qu'ils suivent une procédure d'élimination avant d'envisager d'avoir un enfant. C'est encore une mesure de précaution importante qu'il convient de rappeler et s'intéresser aussi à eux. Et puis le natalizumab : à nouveau, toujours la même discussion qui est — est-ce qu'on a une attitude conservatrice qui est d'arrêter le natalizumab avant de démarrer la grossesse ? On s'aperçoit dans les cohortes — et c'est [l'équipe de Florence](#) qui l'a rappelé ^[9], les Allemands l'avaient rappelé aussi — nous avons tous une expérience importante, en France, de réactivation majeure de patientes avec des formes, des poussées dramatiques et donc vraiment on attend encore — mais ce sont les patientes qui décident après, avec une discussion éclairée — de maintenir les deux premiers

trimestres avec le natalizumab pour éviter ces poussées. 72 % des femmes dans l'étude de Florence sont réactivées avec des poussées sévères, parfois.

Bruno Brochet — C'est l'attitude qui a été proposée dans le poster de [l'équipe de Marseille^{\[10\]}](#) qui a donné des résultats très encourageants du maintien du natalizumab en début de grossesse.

Pierre Clavelou — Tout à fait. Et qui ne pose pas de problème — on sait qu'il y a toujours un petit doute sur les perturbations hématologiques chez les enfants de patientes exposées par natalizumab dans les deux derniers mois de la grossesse, donc on peut en débattre à ce moment-là. Surtout qu'on arrive dans le troisième trimestre, où on a la pleine efficacité de la grossesse comme facteur préventif des poussées. Et puis on commence à s'intéresser, mais sans apporter de certitude de résultats, à l'allaitement. Surtout avec le natalizumab et avec les anticorps monoclonaux — natalizumab et les anti CD-20 — il y a des mesures qui ont été faites dans le lait qui montrent des doses infinitésimales qui, a priori, sur le plan conceptuel, ne devraient pas être une contre-indication à l'allaitement. Néanmoins, on n'a pas de données sur les enfants et c'est toujours un élément de principe de précaution majeure. Je pense que certains pays vont mettre le pas — je ne suis pas sûr qu'en France on ait cette attitude. Il faut toujours rester prudent, c'est un élément à discuter au cas par cas parce qu'il est sûr que la reprise de traitement pleinement actif après la grossesse avec les poussées du post-partum majeures que l'on peut observer, il y a une justification à repartir sur ces thérapeutiques.

Imagerie/IRM et cognition

Pierre Clavelou — Il n'y a pas de congrès de sclérose en plaques sans parler d'IRM...

Bruno Brochet — Oui. Il y en a eu un peu, comme toujours. Pas tellement de progrès techniques. Par contre, certaines présentations intéressantes sur le plan physiopathologique, en particulier une présentation issue de la [Progressive MS Alliance](#), ce grand programme de recherche internationale sur les formes progressives qui a été développé par la fédération des sociétés de sclérose en plaques, le *MSIF*, et qui a analysé des quantités très importantes d'IRM...

Pierre Clavelou — C'était les IRM des essais cliniques ?

Bruno Brochet — C'était des IRM de nombreux essais cliniques avec deux groupes d'IRM, les groupes qui ont permis de tester l'hypothèse et ensuite de la valider^[11]. Donc leur sujet était d'essayer de catégoriser le *pattern* pathologique des patients et de voir si cela correspondait à nos formes cliniques habituelles, à nos phénotypes habituels. Ils ont dégagé trois *patterns* différents :

1. le premier est un *pattern* qui part du cortex, les lésions débutent dans le cortex avec une progression depuis le cortex postérieur vers l'intérieur, ensuite la pathologie descend en quelque sorte dans le cerveau ;
2. puis il y a un *pattern* où tout semble partir vraiment des lésions focales, des plaques ;
3. et enfin un troisième *pattern* qui semble être, au départ, une atteinte de la substance blanche d'apparence normale.

Donc avec une cinétique de l'atrophie qui est variable suivant les *patterns* et un pronostic qui est variable, parce qu'à la fois la forme à point de départ lésionnel semble la plus sévère, mais

également celle qui répond le mieux au traitement. Et ils se sont rendu compte que ces trois *patterns* ne correspondent pas aux phénotypes cliniques habituels, c'est-à-dire qu'on retrouve ces trois *patterns* dans les trois phénotypes : rémittent, primaire progressif et progressif secondaire. Donc peut-être qu'il serait intéressant d'analyser, dans les études thérapeutiques ultérieures, l'effet des médicaments non plus en fonction des phénotypes cliniques, mais des phénotypes radiologiques. C'était l'objet d'une étude ^[11] vraiment très intéressante qui a été présentée en IRM.

Il y a eu aussi un travail intéressant du NIH sur la catégorisation des plaques en fonction de leurs prises de contraste. Certaines prises de contraste sont centripètes, d'autres sont centrifuges, et on peut mettre en évidence avec celles qui sont centrifuges des plaques qu'on appelle *smoldering*, c'est des plaques fumeuses, qui jouent un rôle très important dans les formes progressives et qui seront peut-être intéressantes à analyser dans les études observationnelles dont on parlait tout à l'heure.

Pierre Clavelou — È ce titre, il y a eu aussi un autre travail qui était l'analyse en T2* (donc du composant un peu ferrique, mais T2* particulier, pas les T2* qu'on a l'habitude d'utiliser dans la pathologie vasculaire pour voir le composant hématique) et qui montrerait que ces *rims*, ces couronnes de surcharge ferrique périlésionnelle auraient un élément de pronostic défavorable chez ces patients, soit en T2*, soit en *sweep*, qui pourrait être un élément important du pronostic, peut-être un élément décisionnel aussi, dans les approches thérapeutiques, si on arrive à monter ces séquences particulières. Cela devrait être possible de le faire et d'avoir une idée à ce titre.

Bruno Brochet — Et alors, il y a eu des travaux sur, comme toujours, le lien entre la cognition et l'IRM.

Pierre Clavelou — Très intéressant. Enfin, très intéressant... c'est toujours un problème. Tu connais très bien les aspects cognitifs, je pense que tu y reviendras, mais moi, j'étais interrogé par deux posters, un premier qui est la substance blanche en apparence normale en comparant des patients qui ont une atteinte cognitive, des patients qui n'ont pas d'atteinte cognitive. Et chez ceux qui ont des atteintes cognitives, il y a une surcharge en eau dans la substance blanche d'apparence normale, ce qui veut dire qu'il y a probablement une difficulté de vidange, et due à un aspect toxique de cela. Et un autre élément qui est paru tout récemment, qui est la réactivité vasculaire des patients avec atteinte cognitive et qui montrerait, par rapport aux autres patients sans atteinte cognitive, qu'il n'y a pas de réactivation vasculaire. Le mécanisme est le fait qu'il y a une activation neuronale importante, donc on sait qu'elle est encore plus importante quand la charge de travail est plus forte, et que le transfert à la glie qui, elle-même, donne un signal pour une réactivation vasculaire, chez les patients avec atteinte cognitive, cela ne se fait pas. C'est-à-dire qu'il n'y a pas d'adaptation de l'activation vasculaire telle qu'ils l'ont mesurée par une épreuve de stress au gaz carbonique et qui serait un élément physiopathogénique de ce couple à trois : neurones, glie et vaisseaux. Il n'y a donc pas une augmentation de la réponse du composant vasculaire à la demande du neurone. Ce serait une explication. Est-ce que cela va aboutir sur des aspects thérapeutiques ? Je ne sais pas. Sur le plan cognitif, des nouveautés ?

Bruno Brochet — Juste pour rebondir sur l'imagerie et la cognition, l'imagerie au sens large. Il y a eu un certain nombre de choses sur l'étude des réseaux, le fonctionnement des réseaux dans la cognition, en particulier une étude d'Amsterdam, l'équipe de Schoonheim sur la MEG, qui est une technique qui a été peu utilisée jusqu'ici et qui permet de confirmer avec

une précision temporelle supérieure, certains résultats qui avaient été obtenus en IRM fonctionnelle sur, en particulier, les modifications des réseaux, la modification de zones qui perdent leur qualité de *hub*, de connectivité importante et des diminutions de connexion entre certaines régions. Et il y avait également la présentation — on peut citer aussi celles de travaux français — la [présentation par notre équipe](#)... Dans la cognition il y a pas mal d'études qui ont étudié l'atteinte structurelle, d'autres ont étudié l'atteinte fonctionnelle. Là, ce qui a été étudié, c'est le couplage, au tout début de la maladie, dans les syndromes cliniquement isolés, entre les perturbations des réseaux structurels étudiés en diffusion et sur le plan fonctionnel, étudiés par IRM fonctionnelle. On s'aperçoit qu'au fur et à mesure de l'évolution après un premier épisode clinique, au début il y a des bons couplages, c'est-à-dire que le cerveau fonctionne parfaitement bien en fonction de sa structure et puis, au bout d'un an, apparaît dans certaines régions importantes du cerveau, un découplage. C'est-à-dire que même si la structure est un peu altérée, mais elle ne l'est pas encore trop, le fonctionnement, lui, ne suit pas. Ou au contraire, le fonctionnement compense certaines atteintes structurelles et permet de diminuer certains troubles cognitifs. C'était un élément sur la cognition.

Il y a aussi une session dans ce congrès consacrée à la rééducation cognitive. Depuis quelques années, on a beaucoup de travaux sur la rééducation cognitive. L'an dernier à l'ECTRIMS, il avait été présenté plusieurs études positives dont une bordelaise. Cette année, sont présentées différentes études : [l'étude de Nancy](#)^[12], en particulier, et qui apporte des éléments... Alors suivant les études, les résultats sont plus ou moins positifs, mais des éléments qui confortent l'intérêt d'une rééducation cognitive dans la sclérose en plaques. Donc sans rentrer dans les détails de ces études, cela va globalement dans le bon sens. Puisqu'on parle thérapeutique, est-ce qu'il y a eu des *scoops* thérapeutiques dans ce congrès ?

Nouvelles thérapeutiques : le ponesimod et l'ofatumumab

Pierre Clavelou — Il y a toujours beaucoup d'attente, mais nous sommes dans une période de calme. Néanmoins, il y a quand même deux études qui ont été présentées. La première, c'est le ponesimod [[étude OPTIMUM](#)]^[13], qui est un nouveau sphingosine-1-phosphate visant les récepteurs S1P1 avec une tolérance meilleure que celui que l'on connaît, notamment sur le plan cardiologique, qui ne pose pas de problème, qui a été comparé au tériflunomide et qui ressort très positif sur les données d'efficacité en termes d'inflammation — un peu moins sur les données de handicap, mais sur des courtes périodes d'évaluation, c'est-à-dire à 12 et 24 semaines, avec une efficacité parfaite sur les plans clinique et radiologique, sur les données inflammatoires, qui sont des critères principaux. Donc c'est une arme thérapeutique qu'on espère pouvoir apporter. Il y a d'autres études d'association de ce médicament à des agents immunomodulateurs, mais on n'en est qu'au début des inclusions.

Le deuxième, c'est l'ofatumumab [[essais ASCLEPIOS I et II](#)]^[14], qui est un nouvel anti-CD20 qui serait lui aussi extrêmement bien toléré...

Bruno Brochet — Qui serait mensuel, celui-là.

Pierre Clavelou — Qui serait mensuel par voie sous-cutanée, avec une efficacité tout à fait intéressante sur ces aspects. Cela va donc venir enrichir très nettement notre arsenal, nos propositions thérapeutiques, et avec, comme tu l'as dit, peut-être un peu plus de souplesse pour la réalisation du soin pour ces patients, s'ils adhèrent à ce projet thérapeutique. En tout cas, deux nouveautés thérapeutiques, mais là on attend l'évaluation des formes progressives. On en a déjà parlé, on est au début — c'est un vrai *challenge* pour les années à venir, mais

cela sera l'occasion d'en reparler à l'occasion d'un des prochains congrès de l'ECTRIMS.
Bruno, merci pour cet entretien fort intéressant. À très bientôt.

LIENS

- [Formes progressives de la SEP: que retenir du congrès AAN 2019?](#)
- [SEP: avancées et incertitudes](#)
- [Quiz SEP : identification, diagnostic et traitement](#)
- [Sclérose en plaques: marqueurs sériques, progrès en pédiatrie et facteurs environnementaux](#)

DOSSIER

Congrès ECTRIMS

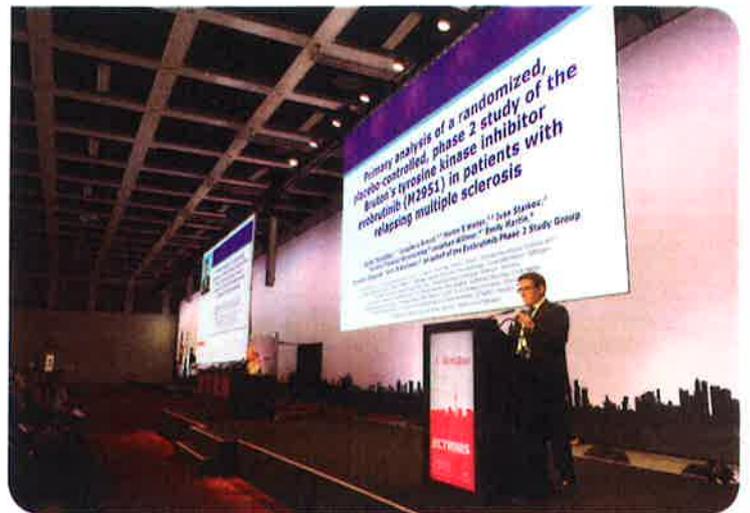
Le dernier congrès de l'Ectrims a eu lieu à Berlin, en Allemagne au mois d'octobre dernier.



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.).

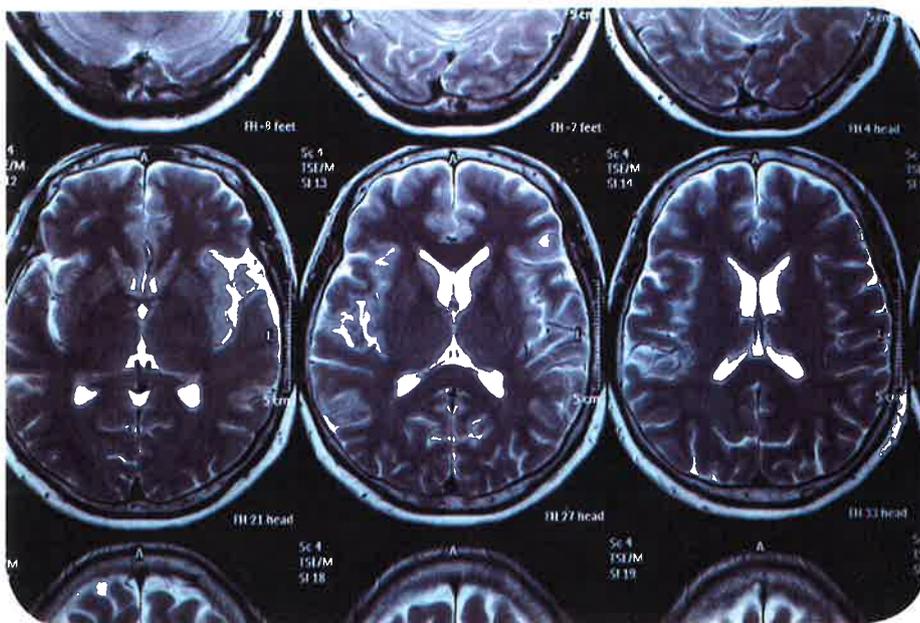
Nouvelle technique d'imagerie

L'imagerie en Pet-scan permet de mesurer l'activité métabolique du tissu cérébral. En utilisant un marqueur de cellules inflammatoires avec cette technique, Bodini 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.

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

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



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 immunosuppresseurs par voie orale sont nécessaires 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 annuel 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 annuel de poussées à deux ans sous diméthyl-fumarate que sous tériflunomide (Laplaud 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 PRIMS 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.