



Réalisé par les : D^r Nathalie CHARBONNIER
Journaliste



D^r Olivier HEINZLEF
CHI Poissy-St-Germain



D^r Jean-Christophe OUALLET
CHU Pellegrin, Bordeaux

DOSSIER

Le congrès de l'AAN 2015 : de nombreuses actualités autour des traitements



Les progrès réalisés au cours de ces dernières années dans les traitements de fond de la sclérose en plaques ont permis le développement de nouvelles molécules et la possibilité de proposer maintenant aux patients plusieurs lignes de traitement. Autant de traitements qui sont mis à la disposition des patients, c'est aussi autant de stratégies thérapeutiques possibles et de nombreuses questions posées : dans quel ordre proposer les traitements ? Quand décider de changer de traitement ? Quel traitement pour quel patient ? Peut-on envisager d'arrêter un traitement chez un patient dont la maladie

semble stabilisée ? Une patiente souhaitant une grossesse doit-elle arrêter selon traitement ? Si oui, à quel moment ?

De nombreuses communications présentées cette année au congrès de l'American Academy of Neurology, qui se tenait à Washington, ont concerné d'une part ces aspects pratiques et d'autre part, les nouveaux traitements en développement. Nous vous rapportons, dans ce compte-rendu, certains résultats qui nous ont semblé particulièrement intéressants et vous verrez que les français ont largement participé aux actualités de ce congrès.

Vers une simplification des traitements de fond

Jusqu'à présent, la majorité des traitements de fond de la sclérose en plaques (SEP), en particulier les interférons β (Avonex, Rebif, Bétaféron), l'acétate de glatiramère (Copaxone), le natalizumab (Tysabri) et la mitoxantrone (Elsep) nécessitaient une administration par voie injectable, par voie sous-cutanée avec 1 injection tous les jours ou tous les 2 jours ou 1 injection 3 fois par semaine, par voie intra musculaire avec 1 injection par semaine, ou voie intraveineuse à des rythmes variables.

De plus en plus de données sur les traitements oraux

L'avènement de traitements oraux avec le fingolimod (Gilenya) et cette année, le tériflunomide (Aubagio) et le diméthylfumarate (Tecfidera) constitue une véritable révolution dans le traitement des SEP avec poussées et plusieurs communications ont concerné leur utilisation et leurs effets en pratique.

Le fingolimod (Gilenya) : une efficacité confirmée, un profil de risque rassurant

Une étude importante, réalisée par une équipe française, incluant 965 patients traités par fingolimod dans le Grand Est (Tourbah et al. P3.249) a confirmé le profil d'efficacité du fingolimod. Tous les patients ont été traités au moins 6 mois. Près de 80 % des patients étaient sans activité clinique au cours du suivi. Un arrêt de traitement était observé chez 21 % des patients dont seulement 5,7 % pour inefficacité thérapeutique. Le profil d'effets secondaires était similaire à celui observé au cours des études de phase III : blocs auriculo-ventriculaires (BAV) chez 3,36 %, œdème maculaire chez 4,84 %, infection à l'herpès simplex virus (HSV) chez 5,65 %, et hypertension artérielle (HTA) chez 4 %.

Dans l'étude 2500 START, qui visait à étudier le risque cardiaque au cours de la première prise, les auteurs ont également obtenu des résultats rassurants chez 2500 patients. Une bradycardie a été observée chez seulement 0,9 % des patients et un trouble de conduction chez 1,9 % des patients. Aucun de ces effets secondaires n'a donné lieu à

des symptômes perçus par les patients (Limmroth et al ; S4.005).

Par contre fingolimod (Gilenya) ne démontre pas d'efficacité dans les formes progressives de sclérose en plaques

Les résultats de l'étude de phase 3 mondiale multicentrique randomisée en double aveugle, appelée « INFORMS » comparant le fingolimod (Gilenya) à un placebo étaient très attendus et ont été présentés à l'AAN. 970 patients atteints de sclérose en plaques progressive depuis le début de leur maladie sans aucune poussée (« sclérose en plaques progressive primaire ») ont été tirés au sort pour prendre soit le Gilenya soit un placebo sous la forme d'une gélule par jour durant 3 ans. Ni le patient ni les neurologues évaluant l'efficacité ne savaient qui prenait le traitement et qui prenait le placebo.

Malheureusement, les résultats n'ont montré, en critère d'évaluation principale, aucune différence en ce qui concerne la progression du handicap. Que ce soit l'aggravation de la marche (vitesse de marche chronométrée qui était le critère d'évaluation de suivi le plus sensible), l'aggravation de la gêne motrice aux membres supérieurs (mesurée par la rapidité à ranger des petits bâtons dans des petits trous), l'aggravation globale du handicap mesurée par le score neurologique EDSS, il n'y avait pas de bénéfice à prendre le traitement plutôt que le placebo.

Il a été cependant démontré une diminution de 73 % des nouvelles lésions en IRM cérébrale et même de 78 % des lésions actives prenant le contraste après injection de gadolinium. Malgré cela il n'y avait pourtant aucune efficacité sur la progression de l'atrophie cérébrale. Ces résultats contrastent avec la remarquable efficacité du Gilenya dans les formes de sclérose en plaques évoluant par poussées, formes de la maladie dans laquelle il réduit fortement la fréquence des poussées mais aussi la progression du handicap et l'atrophie cérébrale. Les résultats de cette étude sont importants car ils signifient que la forme progressive de la maladie est par nature très différente de la forme évoluant par poussée. On pense qu'il

existe dans les formes progressives une « micro-inflammation » très diffuse à l'intérieur même du cerveau qui résiste au traitement avec des processus progressifs de démyélinisation différents des lésions focales habituelles visibles en IRM. (Communication orale, Emerging Science Platform Session 006, Lublin F et coll.)

Le diméthylfumarate (Tecfidera) : des résultats à plus long terme et des données de pratique

L'extension des essais cliniques menés avec le diméthylfumarate donné en première intention chez des patients présentant une SEP rémittente non traitée auparavant, a permis de démontrer un maintien de l'effet du traitement à 5 ans, sur le plan clinique (poussées, handicap) et à l'IRM, et y compris en cas de maladies très actives, (Bar-Or et al ; P7.234 - Gold et al ; P07.227 - Yousri et al - P7.262, Kappos et al - P07.243).

Plusieurs études observationnelles (études menées auprès de patients traités en pratique courante, hors essais cliniques), dont une étude française, confirment les résultats observés dans les essais cliniques, qu'il s'agisse de l'efficacité mais aussi de la tolérance. Des troubles digestifs et des bouffées de chaleur ont été rapportés chez environ la moitié des patients au début du traitement (Aboab et al ; P3.271 - Smoot et al ; P3.269 - Chaves et al ; P3.241). Ces effets secondaires ont tendance à s'atténuer après le 1^{er} mois de traitement. La qualité de vie évaluée chez des patients traités pendant 3 ans par du diméthylfumarate est apparue améliorée ou stable tout au long du traitement. (KITA ET AL ; P7.236).

Le tériflunomide (Aubagio) : des données à long terme

Les différentes communications rapportées à propos du tériflunomide concernaient des résultats obtenus chez des patients traités au long cours. Il s'agissait le plus souvent de patients initialement traités par tériflunomide dans le cadre d'un essai clinique, qui ont ensuite poursuivi le traitement. Les données d'une étude menée chez des patients traités par tériflunomide (Aubagio) suivis pendant 12 ans, indiquent une stabilité du handicap

(score EDSS) sur le long terme et une faible fréquence des poussées sous traitement (Kremenutzky et al; P07.223). Au plan de la tolérance, aucun nouvel événement indésirable n'a été signalé et les effets secondaires rapportés étaient mineurs à modérés, et bénins dans la majorité des cas (rhinopharyngite, céphalées, fatigue...).

En cours de développement: des traitements avec une administration plus simple, moins fréquente

Alors que les traitements de fond dans la SEP rémittente se multiplient, des efforts importants sont développés pour simplifier leur administration (rythme et voie): c'est le cas d'un traitement par interféron 1a et du natalizumab.

Interféron β pégylé

L'interféron β pégylé est un interféron β IFN β -1a, dont la formulation galénique modifiée permet 1 seule injection par voie sous-cutanée toutes les 2 semaines (au lieu de 1 injection par semaine par voie intramusculaire). Alors que les premières données de

l'étude de phase 3, ADVANCE, menés avec ce nouveau traitement auprès de plus de 1 000 patients présentant une SEP rémittente, avaient été déjà communiqués au congrès de l'AAN en 2014, les nouveaux résultats présentés cette année montrent:

- un effet rapide du traitement (versus placebo) dès la 12^e semaine sur le taux annualisé de poussées et le risque de progression du handicap (Newsome et al; S4.001);
- une efficacité sur les poussées et l'IRM qui se maintient après 3 ans de traitement (Arnold et al; P7.266);
- et un profil de tolérance comparable à celui observés avec les traitements classiques par interféron β (Arnold et al; P7.266).

Une analyse particulière a été réalisée auprès de 730 patients qui ont poursuivi le traitement par interféron β pégylé au-delà de 3 ans afin d'évaluer la tolérance et la sécurité du traitement sur le long terme (Kremenutzky et al; S4.002). L'efficacité du traitement évaluée après 3 ans de suivi est maintenue avec un profil de tolérance compa-

nable à celui déjà rapporté après 2 ans de traitement. Les événements indésirables les plus souvent rapportés étaient, une réaction au site d'injection et un syndrome pseudogrippal (état grippal, fièvre).

Le natalizumab (Tysabri) sous-cutané

Des premières données sur une nouvelle formulation du natalizumab avec une administration par voie sous-cutanée toutes les 4 ou 12 semaines, ont été présentées cette année au congrès de l'AAN (M. Trojano et al); au total, 291 patients déjà traités depuis au moins 1 an avec la forme classique du natalizumab (perfusion), ont poursuivi leur traitement avec le natalizumab « nouvelle formule » par voie sous-cutanée, et différents doses ont été administrées, toutes les 4 ou 12 semaines.



Des résultats satisfaisants, comparables à ceux obtenus avec le natalizumab par voie intra veineuse, devraient permettre dans un avenir proche, la mise à la disposition de cette nouvelle formulation du natalizumab.

La question de l'arrêt du traitement de fond

La question de l'arrêt du traitement de fond se pose dans différents contextes:

- la patiente traitée pour une SEP rémittente qui envisage une grossesse,
- la maladie stable sous traitement et le souhait du patient d'arrêter au moins transitoirement son traitement.

Traitements de fond et grossesse

La SEP est une maladie qui survient volontiers chez des femmes jeunes qui, recevant un traitement de fond, peuvent souhaiter une grossesse à un moment donné.

Alors que les nombreuses études ont été réalisées avec les traitements immunomodulateurs, interféron β et acétate de glatiramère, n'ont pas

montré d'effet délétère de ces traitements sur le déroulement de la grossesse et le fœtus, la question se pose avec les traitements plus récents. La législation imposant depuis quelques années un registre de grossesse pour tout nouveau médicament, les données concernant les grossesses exposées à ces traitements sont collectées et régulièrement analysées, et font l'objet de présentations dans les congrès.

Un poster présenté cette année à l'AAN a recensé 135 grossesses exposées au diméthylfumarate (Li et al; P7.238). Même si ces résultats doivent être confirmés, ils sont plutôt rassurants dans la mesure où l'on ne retrouve pas d'augmentation du risque d'avortements spontanés ni d'impact négatif de ce traitement sur la grossesse et l'accouchement, et les bébés étaient en bonne santé à la naissance.

Maladie stable sous traitement

Avec une efficacité des traitements de fond qui se confirme au cours du

temps, la question d'arrêter le traitement chez des patients traités depuis plusieurs années qui ne présentent ni poussée ni progression du handicap, se pose de plus en plus souvent. Ainsi, une équipe canadienne a analysé l'évolution de la maladie chez des patients ayant une maladie stabilisée (pas de poussée ni progression du handicap depuis au moins 5 ans), et qui ont arrêté leur traitement (Kister et al; P5.192). Les résultats parlent d'eux-mêmes: dans les 3 ans qui ont suivi l'arrêt du traitement, environ 1 patient sur 4 a présenté une poussée, près d'1 patient sur 3 une aggravation de son handicap, 10 % des patients au moins une poussée et une progression du handicap. Au final, 4 patients sur 10 ont été amenés à reprendre un traitement de fond dans les 2 ans. Ces données montrent clairement qu'il existe un risque non négligeable d'arrêter le traitement et suggèrent donc la poursuite du traitement de fond même en cas de maladie semble-t-il stabilisée.



Satisfaction des traitements

Une étude française qui a recherché à l'aide d'un questionnaire spécifique, le niveau de satisfaction des patients vis à vis de leur traitement de fond (Vermersch et al ; P3.236), montre que les principaux facteurs de satisfaction exprimés par les patients sont l'efficacité du

traitement, sa simplicité d'utilisation et sa tolérance. Ces critères doivent donc être pris en compte car ils jouent probablement un rôle important dans l'observance des traitements de fond, qui conditionne leur efficacité.

Les principaux facteurs de satisfaction exprimés par les patients sont l'efficacité du traitement, sa simplicité d'utilisation et sa tolérance.

Nouveaux traitements en développement dans la SEP

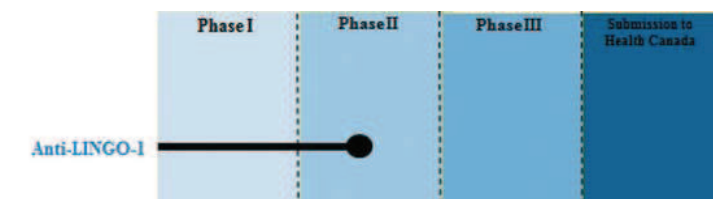
Les traitements de fond dans la SEP continuent à se développer et cette année, nous avons retenu deux approches avec des mécanismes d'action différents des traitements développés jusque là.

MD 1003 (biotine/vitamine B8)

Encore une équipe française qui a recherché les effets de fortes doses de biotine (MD 1003) dans les formes progressives de SEP, pour lesquelles il existe encore peu de traitements (Tourbah et al PL2.002); il s'agit d'une étude de phase 3 qui, menée auprès de 154 patients présentant une SEP progressive, a évalué l'efficacité de la biotine. Bien que le recul soit encore faible, de 9 mois, ce traitement semble pouvoir apporter une amélioration des symptômes chez un certain nombre de patients; à suivre...

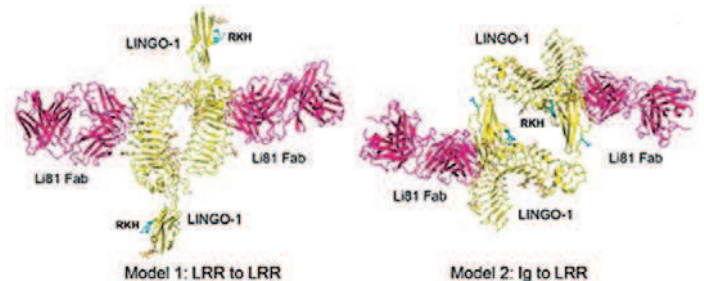
Premiers pas sur la voie de la réparation ?

Les anticorps anti LINGO 1 sont des anticorps monoclonaux dirigés contre la molécule LINGO 1. Celle-ci apparaît comme une cible intéressante car elle empêche la réparation de la myéline.



Dans les modèles pré-cliniques, les anticorps anti-LINGO1 ont montré leur capacité à promouvoir la remyélinisation ou à avoir une action neuroprotectrice. L'étude RENEW (Cadavid P7.202) dont les résultats ont été présentés durant le congrès avait pour objectif d'en faire la démonstration chez l'homme. Dans cette étude, 82 patients ayant présenté une névrite optique ont reçu un anticorps anti-LINGO1 ou un placebo par voie intraveineuse toutes les 4 semaines pendant 20 semaines. A l'issue de l'essai, on constatait une amélioration des Potentiels Evoqués Visuels chez 53 % des patients traités contre 26 % des patients sous placebo suggérant un effet de remyélinisation. Le profil de tolérance était bon.

Une nouvelle étude est en cours dans les formes rémittentes de sclérose en plaques (étude SYNERGY).



En bref : un petit café ?

Boire au moins 4 à 6 tasses de café par jour diminuerait de 33 % le risque de développer une sclérose en plaques !

Une grande étude épidémiologique suédoise comparant 1 829 patients présentant une SEP et 2 807 personnes contrôles ne présentant pas la maladie montre que boire au moins 6 tasses de café par jour diminuerait de 33 % le risque d'avoir la maladie. Les mêmes résultats sont retrouvés dans une seconde population en Californie (Etats-Unis) à partir d'une consommation de 4 tasses de café

chez 584 patients présentant une SEP comparés à 581 personnes contrôles non malades. Les biais de comparaison ont été minimisés en appariant les groupes notamment sur l'âge, le sexe, le poids, l'exposition au soleil et le tabac (facteurs de risques connus). Les consommations de café jusqu'à 5 à 10 ans avant la maladie ont été analysées et retrouvaient tous une réduction d'1/3 environ du risque de développer une sclérose en plaques dans les années suivantes.

Il faut noter qu'un effet protecteur du café a été également démontré pour

la maladie d'Alzheimer et la maladie de Parkinson. Le café a en effet des vertus anti-oxydantes neuro-protectrices et bénéfiques sur le système immunitaire que l'on appelle effets « immunomodulateurs ». (Communication orale, S45.004. Mowry E et coll)

