



Pr Bruno Brochet

### Editorial

Tous les ans, le congrès de l'Académie Américaine de Neurologie (AAN) réunit les neurologues du monde entier pour faire le point sur les progrès de la recherche en neurologie.

En ce qui concerne la recherche sur la sclérose en plaques, il s'agit d'un des deux importants rendez-vous annuels avec le congrès européen ECTRIMS.

Les personnes vivant avec une SEP demandent souvent à leur neurologue si les progrès thérapeutiques sont les mêmes dans les différents pays et s'il existe ailleurs des traitements non accessibles en France. Si on excepte les délais de mise sur le marché des nouveaux médicaments qui peuvent varier d'un pays à l'autre pour des raisons administratives et légales, et qui peuvent expliquer que tel traitement arrive avec quelques mois d'avance dans un pays par rapport à un autre, les échanges scientifiques se font au niveau mondial et une découverte importante ne reste jamais confinée dans un pays donné.



## EN direct de San Diego Congrès de l'Académie Américaine de Neurologie (AAN)

*Par le Pr Bruno Brochet, Président du Comité Médical et Scientifique de la LFSEP*

Ces grands congrès sont l'occasion pour les chercheurs du monde entier d'échanger leurs résultats et d'informer l'ensemble de la communauté scientifique des progrès récents.

Au congrès de l'AAN 2013, qui s'est tenu à San Diego, en Californie, plus de 400 communications ont porté sur la SEP, ce qui en a fait, une fois de plus, le domaine de la neurologie le plus discuté au congrès.

S'il n'y a pas eu de véritable scoop (mais la recherche avance plus par petits pas que par grands bonds) un grand nombre de présentations ont apporté des résultats de sécurité sur les traitements récents ou qui vont arriver bientôt, quelques résultats d'efficacité sur des nouvelles modalités d'administration des immunomodulateurs classiques (interféron et acétate de glatiramer) et de nombreuses informations pratiques utiles pour la prise en charge de la maladie.

### Congrès de l'AAN 2013 (American Academy of Neurology)

- 12 000 participants dont 60 % d'américains
- 180 sessions de neurologie
- 12 sessions scientifiques sur la SEP
- 19 sessions d'enseignement sur la SEP
- plus de 400 communications dans la SEP

*Dossier réalisé par  
le Dr Nathalie Charbonnier,  
le Pr Bruno Brochet,  
le Pr Pierre Clavelou,  
et le Dr Olivier Heinzel*

## Environnement

### Influence des facteurs environnementaux

#### Toxiques (P05.130, P05.138)

Une étude Italienne s'est attachée à étudier les facteurs d'environnement associés au déclenchement de la sclérose en plaques. Les auteurs ont montré que le risque de sclérose en plaques était augmenté chez les travailleurs de l'industrie mécanique, de l'industrie du cuir et les travailleurs agricoles.

La responsabilité des solvants et des pesticides pourraient être invoquée. Dans une autre étude, le fait de détenir un petit animal serait associé à un risque moindre de sclérose en plaques alors que l'exposition à des solutions capillaires augmenterait le risque chez les femmes.

#### La vitamine D : où en est-on ?

Le rôle d'une carence en vitamine D vis à vis du risque de SEP et de la sévérité de la maladie a été largement démontré, conduisant certains à vouloir proposer une supplémentation systématique en vitamine D.

Cette question a fait l'objet d'un débat très animé au cours duquel les uns ont revendiqué les effets bénéfiques possibles de la vitamine D tandis que les autres, au contraire, ont recommandé la prudence en raison des risques

liés à une administration chronique de vitamine D (S10.004). Cette question fait donc toujours débat et nous n'avons pas fini d'en entendre parler.

#### A suivre...

#### Régime trop riche en sel délétère (S50.003)

L'augmentation de la fréquence de la SEP au cours de ces dernières années pourrait être liée à la modification de facteurs d'environnement.

Parmi ceux-ci une alimentation riche en sel pourrait jouer un rôle. Une étude chez la souris a montré qu'un régime hypersalé entraînait le développement plus précoce et plus grave de l'EAE (encéphalomyélite

immunitaire impliquée dans l'inflammation du SNC.

## Symptômes

### De nouveaux outils pour favoriser le dépistage des troubles de la marche (P03.221, P04.097, P04.100)

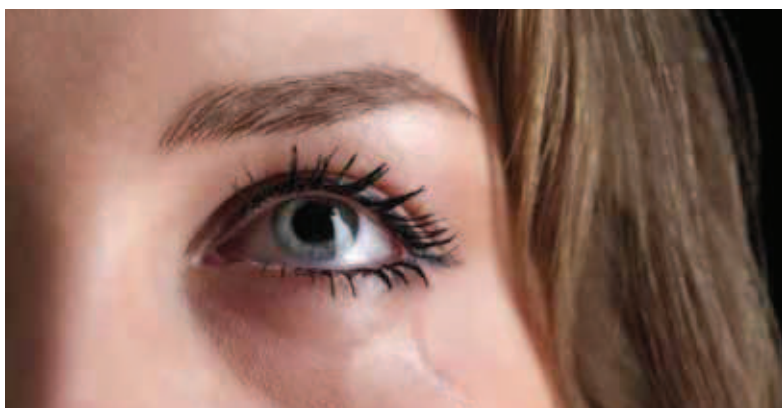
Les troubles de la marche sont très fréquents chez les personnes ayant une SEP et finalement pas toujours abordés au cours de la consultation.

Lors de ce congrès, plusieurs équipes ont proposé des outils qui pourraient faciliter leur détection dans la pratique quotidienne, simples d'utilisation et rapides, comme par exemple un questionnaire court composé de 15 questions.



allergique, équivalent de la sclérose en plaques chez la souris). L'excès de sel pourrait constituer un important facteur de stimulation de la réponse

### La fampridine : une efficacité confirmée dans les troubles de la marche (P03.218, P04.103)



La fampridine, inhibiteur des canaux potassiques qui favorise la conduction et la transmission de l'influx nerveux le long des axones démyélinisés a fait l'objet de plusieurs études de phase III qui ont démontré son efficacité sur les troubles de la marche. Cette année, à l'AAN, les résultats de deux nouvelles études, ENABLE et STEADY, confirment à nouveau une amélioration des troubles de la marche et de la qualité de vie chez plus de 2 patients sur 3 traités par fampridine. A côté des tests classiquement utilisés pour évaluer la marche, le test de 6 minutes qui consiste à mesurer la distance de marche réalisée en 6 minutes semble pertinent et est amélioré avec la fampridine.

En revanche, on le savait déjà, l'arrêt de la fampridine conduit à une ré-aggravation des troubles de la marche qui peuvent être améliorés à la reprise du traitement.

## Diagnostic

**Diagnostic : les larmes s'affirment comme un nouvel outil de diagnostic (P03.236)**

La mise en évidence de bandes oligoclonales dans les larmes

chez les patients ayant une première poussée de sclérose en plaques a déjà prouvé son **intérêt diagnostique** comparativement à l'analyse du Liquide Céphalo Rachidien prélevé par la ponction lombaire.

L'équipe niçoise a recherché une anomalie spécifique de la sclérose en plaques (la présence de **bandes oligoclonales**) dans le liquide céphalo-rachidien des patients avec un **syndrome radiologiquement isolé, c'est à dire ayant une IRM de sclérose en plaques mais pas de symptômes. Ils ont pu montrer que la présence de cette anomalie est un élément prédictif de l'évolution vers une sclérose en plaques clinique.**

## Traitements

**Données de tolérance des traitements actuels**

**Natalizumab : Leucoencephalopathie multifocale progressive et poids (S30.002)**

Le recensement des cas de **LEMP** sous natalizumab fait apparaître un risque plus élevé en Europe qu'aux USA. Ce paradoxe Europe-USA (où

les cas sont moins nombreux) pourrait s'expliquer par la masse corporelle des patients. En effet le risque de développer cette infection est inversement proportionnelle au poids des patients. Ceci pourrait être dû à une **saturation** plus importante des récepteurs au VLA4 avec l'exposition au produit. A défaut de forcer les patients à absorber des burgers, l'auteur souligne l'intérêt potentiel **d'espacer les cures de natalizumab**

**Azathioprine (Imurel) : Une efficacité confirmée (P01.200)**

L'azathioprine est un immunosuppresseur oral développé dans les années 70 et qui n'a pas été évalué avec les mêmes critères d'efficacité que les traitements plus "modernes".

Une étude italienne a comparé l'efficacité de l'azathioprine à celle des interférons chez les patients ayant des **SEP évoluant par poussées** et suivis 2 ans. 77 malades recevaient de l'azathioprine et 73 de l'interféron. L'effet de l'**azathioprine** était identique à celui des interférons sur la réduction du taux de poussée. Un peu plus **d'effets indésirables** étaient observés pour l'azathioprine mais on n'observait pas plus d'arrêts de traitement.

**Fingolimod : tolérance à long terme (P01.165, P01.170, P01.160).** Les différents résultats rapportés à ce congrès confirment les données déjà connues concernant la tolérance à long terme du fingolimod et ne montrent pas de nouvelles complications. Notamment, les effets observés sur la fréquence cardiaque chez certains patients au début du traitement : la surveillance cardiaque



des patients lors de la première prise du traitement, devenue obligatoire en 2012, montre qu'il s'agit d'effets le plus souvent bénins et transitoires.

### Mitoxantrone : risque de cancer, des nouvelles rassurantes (P01. 175)

La mitoxantrone est utilisée dans les formes agressives de sclérose en plaques. Une équipe allemande (Wuerzburg) a présenté son expérience des risques associés à ce traitement. Entre 1994 et 2010, **676 patients SEP** ont reçu de la mitoxantrone et ont été suivis en moyenne 8,5 ans après le traitement.

Les auteurs ont comparé le risque de cancer par rapport à la population générale. Le risque de cancer après **mitoxantrone** est discrètement augmenté par rapport à la population générale ; les trois plus fréquents sont le cancer du sein, le cancer colo-rectal et la leucémie. **Une surveillance colo-rectale** est préconisée par les auteurs.

Ce centre a une grande expérience de la mitoxantrone et ces résultats sont rassurants très proche de la grande série française (où aucun cancer colo-rectal n'était signalé...).

### Traitements de fond actuels et grossesse

Ce congrès a été riche en informations concernant le thème "SEP et grossesse", qu'il s'agisse de l'évolution de la maladie chez les femmes enceintes ou des risques encourus pour la femme et l'enfant en cas de poursuite du traitement de fond en début de grossesse.

### La grossesse, un rôle protecteur vis à vis de la maladie

Alors que la grossesse a été longtemps contre indiquée chez les femmes ayant une SEP, on sait maintenant, et une nouvelle étude vient de le confirmer à nouveau, que la grossesse joue un rôle protecteur vis à vis de la maladie. Dans une

étude menée auprès de 1300 femmes ayant une SEP et suivies pendant 5 ans, le risque de poussée apparaît divisé par deux chez celles ayant eu au moins 1 enfant au cours de cette période (S10.005).

### Traitements de fond et grossesse

Avec la mise en place de registres de grossesse internationaux pour les nouveaux médicaments au début des années 2000, il existe de plus en plus de données concernant les risques pour la mère et son enfant d'un traitement de fond pris jusqu'au début de la grossesse. Ainsi, cette année, les résultats de plusieurs registres de grossesse ont été présentés, concernant notamment les interférons bêta, le natalizumab et le fingolimod. Ces résultats sont régulièrement actualisés, ce qui permet d'obtenir au cours du temps des données de plus en plus représentatives et donc fiables, avec un nombre de patientes incluses de plus en plus important.

#### • Interféron bêta et grossesse (S30.006)-

Les données déjà présentées l'année dernière se confirment et indiquent que la prise d'un traitement par interféron bêta ne semble pas modifier l'évolution de la grossesse ; le risque d'avortement spontané et la survenue éventuelle de malformations congénitales sont comparables à ceux observés dans la population générale.

#### • Natalizumab et grossesse (P02.127, P02.125)-

Le registre TPER rassemble les cas de 377 patientes encore traitées par natalizumab au



début de leur grossesse. Les accouchements prématurés, les avortements spontanés et les malformations congénitales n'ont pas été plus fréquents chez ces patientes que chez les femmes ne recevant pas de traitement. Des données rassurantes...

**A suivre...**

• **Fingolimod et grossesse (P02.134)-**

Un registre de grossesse est en cours également avec le fingolimod avec à ce jour, 16 femmes ayant été exposées au fingolimod dans les 8 semaines suivant la date des dernières règles jours ou ayant reçu ce traitement au début de leur grossesse.

Ce chiffre reste encore trop faible pour pouvoir interpréter les résultats avec pertinence. De nouvelles données devraient être présentées lors des prochains congrès.

**Nouvelles données sur les traitements de fond**

**Adhésion au traitement et risque de poussée (P01.193)**

Cette étude a recherché un lien éventuel entre la survenue de poussées et l'adhésion au traitement de fond chez 1544 patients atteints de SEP traités par interféron bêta ou acétate de glatiramère. La durée du suivi a été de 4,5 ans en moyenne. Les résultats montrent une corrélation entre une mauvaise adhésion au traitement et la survenue de poussées, les poussées étant plus fréquentes chez les patients ayant mal suivi leur traitement et plus rares chez les patients respectant le rythme des injections.

**Une nouvelle formulation de l'interféron  $\beta$  avec 1 administration toutes les 2 ou 4 semaines (S31.006).**

Une nouvelle formulation d'interféron bêta a été développée afin de réduire le rythme des injections et peut-être d'améliorer l'adhésion au traitement et elle a fait l'objet d'une étude de phase III versus placebo, ADVANCE. Les résultats obtenus après 1 an de traitement et auprès de plus de 1500 patients mettent en évidence une efficacité significative sur la fréquence des poussées, sur la progression du handicap et sur l'évolution des lésions à l'IRM. Les événements indésirables observés avec cette nouvelle formulation sont comparables à ceux rapportés avec les interférons bêta actuellement disponibles.

**L'acétate de Glatiramère (Copaxone) administré trois fois par semaine démontre son efficacité (S001.005)**

La Copaxone est administrée quotidiennement par voie sous-cutanée à la dose de 20 mg/j. L'étude Gala a évalué l'efficacité de l'administration d'une dose double (40 mg) trois fois par semaine. Parmi les 1404 patients inclus dans cette étude, 943 ont reçu de la Copaxone et 461 un placebo. Les résultats montrent que la Copaxone administrée de cette manière réduit de 35% le taux de poussée à 1 an. Un effet est également observé sur les anomalies observées en IRM.

**ENIGM, une étude française évaluant l'évolution de la maladie après arrêt du natalizumab puis traitement par fingolimod (S41.002)**

Certains patients traités par natalizumab doivent envisager de changer de traitement : manque d'efficacité, peur du risque de LEMP, préférence pour un traitement oral...

L'étude française, ENIGM, menée par le Club Francophone de la SEP, a recherché comment évolue la maladie après l'arrêt du natalizumab. Au total, 198 patients traités en moyenne pendant 2 ans et demi par natalizumab ont été inclus dans cette étude. La période qui a suivi l'arrêt du natalizumab et pendant laquelle une majorité des patients sont restés sans traitement a été variable, supérieure à 3 mois dans 69% des cas.

Au total, 1 patient sur 3 a présenté une poussée au cours de cette période sans traitement et l'analyse des résultats montre que le risque de poussée est corrélié à la durée sans traitement.

Chez les patients traités ensuite par fingolimod, le risque de poussée semble plus élevé chez les patients ayant déjà présenté une poussée au cours de la période sans traitement, après arrêt du natalizumab.

Ces résultats suggèrent donc l'intérêt, en cas d'arrêt du natalizumab, de reprendre le plus rapidement possible un traitement de fond afin de réduire le risque de survenue d'une nouvelle poussée.

**Sérologie JCV négative et traitement par natalizumab au long cours (S30.001).**

Le principal facteur de risque de LEMP (leucoencéphalopathie multifocale progressive) sous natalizumab étant une sérologie JCV positive (présence d'anticorps anti JCV dans le sang),

cette étude a recherché l'évolution de cette sérologie JCV au cours du temps. Après 18 mois de traitement, les résultats montrent une stabilité du statut JCV, observée chez la majorité des patients dans 90 % des cas.

### Insuffisance veineuse cérébrale : une mode dépassée ?

Depuis l'édition de Toronto (2011), l'AAN nous avait habitués à une accumulation de posters sur la très controversée **insuffisance veineuse cérébrale**, cause putative de la SEP, selon l'angiologue Italien qui avait lancé l'affaire. Cette année, un **seul poster** confirmait l'absence de lien entre SEP et sténoses veineuses (P05.177, Fox, Cleveland) et une étude Canadienne analysait l'évolution de l'attraction des patients pour cette théorie fantaisiste (P05.183, Metz, Calgary) montrant un **déclin marqué du nombre de patients** s'étant fait opérer par rapport aux années précédentes.

### Nouveaux traitements en développement

De nombreux traitements sont développés actuellement dans la SEP avec pour certains d'entre eux, des données déjà très prometteuses. Cependant, nous ne parlerons ici que du **tériflunomide**

**et du BG-12** dont les résultats d'étude de phase III soumis au CHMP (Comité des Médicaments à usage Humain) de l'Agence Européenne des Médicaments (EMA) ont abouti à un **avis favorable émis le 21 mars dernier**. Ces deux nouveaux traitements seront indiqués en traitement de 1<sup>e</sup> intention chez les patients présentant des formes de SEP avec poussées.

**Ainsi, trois médicaments par voie orale seront bientôt disponibles dans le traitement de la SEP : le fingolimod (Gilenya) déjà commercialisé, le BG-12 (Tecfidera) et le tériflunomide (Aubagio).**

**Le BG-12, une activité observée dès le 3<sup>e</sup> mois de traitement qui se maintient à 2 ans (S41.005).**

Alors que des études pré cliniques ont mis en évidence que le BG-12 ou encore diméthyl fumarate présente des propriétés neuroprotectrices et anti inflammatoires intéressantes liées à une activation de la voie Nrf-2, son efficacité clinique et à l'IRM a été mise en évidence dans deux études cliniques de phase III versus placebo, DEFINE et CONFIRM. Une analyse complémentaire de ces deux études montrent que l'effet du BG-12 sur les poussées se distingue du placebo à

partir du 3<sup>e</sup> mois de traitement et se maintient ensuite pendant les deux ans de traitement. Les événements indésirables les plus souvent observés avec le BG-12 sont des troubles gastro-intestinaux, nausées, vomissements, diarrhée et douleur abdominale. Une analyse réalisée à partir des études CONFIRM et DEFINE, montre que ces effets sont plus fréquents au cours du premier mois de traitement et qu'ils ont tendance à régresser après 2 semaines.

### Résultats de l'étude TOWER menée avec le tériflunomide

Déjà présentés au congrès de l'ECTRIMS en octobre dernier, des résultats complémentaires de l'étude TOWER, deuxième étude de phase III versus placebo menée avec le tériflunomide, molécule douée de propriétés immunomodulatrices et anti inflammatoires, ont été présentés à l'AAN. Ils confirment auprès de plus de 1000 patients ayant une SEP rémittente, l'efficacité du tériflunomide sur les poussées (7 et 14 mg) et la progression du handicap (14 mg) ; les événements indésirables les plus fréquents ont été dans cette étude des maux de tête, des perturbations de la fonction hépatique, une perte des cheveux, des diarrhées et des nausées.



Pr Etienne Roulet

### Attribution du Prix Etienne Roulet 2013 au Dr Mikael Cohen

Le Prix Étienne ROULLET a été remis par le Club Francophone de la SEP lors des journées de neurologie de langue française qui se sont tenues à Montpellier du 9 au 12 avril 2013.

Les travaux du Dr Mikael Cohen, qui travaille dans l'équipe du Dr Christine Lebrun Frenay à Nice (et membre du comité médical et scientifique de la Ligue Française) ont été récompensés par le prix Étienne ROULLET remis chaque année par le club francophone de la SEP, dont l'objet est d'assurer la formation continue des professionnels médicaux et paramédicaux dans le domaine de la sclérose en plaques, et de promouvoir des projets de recherche collaboratifs dans le domaine de la SEP.

Le Dr Cohen a étudié les conséquences de l'arrêt d'un traitement par Tysabri lorsque la décision de remplacer ce traitement par Gilenya est prise. Cette étude collaborative française intitulée ENIGM a permis de montrer que l'intervalle de temps entre les deux produits doit être le plus court possible afin d'éviter les rechutes de la maladie. La décision d'arrêt de traitement par Tysabri est lourde de conséquence et doit être soigneusement pesée.