

D^r Olivier HEINZLEF

Président de la Ligue Française contre la Sclérose en Plaques



Pr Bruno BROCHET

Service de Neurologie, CHU Bordeaux
Président du Comité Médico Scientifique de la LFSEP



Pr Thibault MOREAU

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



Pr Patrick VERMERSCH

Service de Neurologie, CHU Lille



Pr Pierre CLAVELOU

Service de Neurologie, CHU Clermond-Ferrant

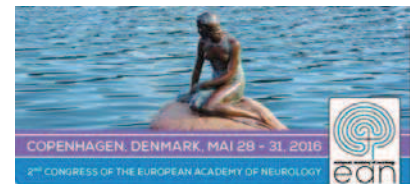
D^r Françoise DURAND DUBIEF

Service de Neurologie, Hospices civils de Lyon

D^r Hélène ZÉPHIR

Clinique Neurologique, Université de Lille, CHRU de Lille

Compte rendu des congrès de l'AAN 2016 et de l'EAN 2016



L'AAN 2016 qui s'est tenu à Vancouver et l'EAN qui s'est tenu à Copenhague au Danemark ont réunis les neurologues américains et européens. Plusieurs milliers de communications ont été présentés lors de ces deux congrès dont un grand nombre concernent la sclérose en plaques. Nous vous présentons les moments forts de ces deux congrès dans les pages de ce numéro.

Nombre de nouveaux cas de sclérose en plaques par an en Europe

L'incidence (Nombre de nouveaux cas/an) en Europe entre 2012 et 2014 est de 3,4 pour 100 000 habitants (277 cas incidents) avec 3 femmes pour 1 homme. Dans le Nord, l'incidence est de 1,8 et au sud 8,1 avec une nette augmentation dans cette zone (et uniquement) par rapport à 1981 sans explication évidente. (AAN 2016, P1.399, Mason D).

Le sel innocenté ?



Les liens entre prise de sel, risque de survenue de sclérose en plaques ou sévérité

de la sclérose en plaques ont été remis en cause dans deux études. Les infirmières américaines incluent dans les registres comprenant plus de 170 000 personnes dont 479 avec une sclérose en plaques) ont

été régulièrement interrogées sur leurs habitudes alimentaires et en particulier sur leur prise de sodium, de potassium, de magnésium, de calcium, de phosphore, de fer. La prise de sodium élevée ou des autres nutriments n'étaient pas associées à une augmentation du risque de déclenchement de la SEP (AAN 2016 S37.001, Cortese M).

L'étude Benefit a montré l'effet bénéfique de l'interféron bêta sur le risque d'évolution vers une sclérose en plaques après un premier événement inflammatoire. Parmi les autres facteurs étudiés, le dosage de sodium urinaire (tous les 6 mois pendant 5 ans) reflète de la prise alimentaire de sodium. Les résultats montrent que le sel n'influe pas sur le risque d'évolution vers une SEP, l'activité IRM, ou le risque de progression du handicap. (AAN 2016 S37.002, Fitzgerald K).

Il faut néanmoins rappeler que la consommation en sel des occidentaux reste trop élevée et bien au dessus des recommandations de l'OMS.



Le tabac toujours en cause

L'arrêt du tabac semble bénéfique sur l'atrophie cérébrale. Le volume du cerveau de patients fumeurs depuis plus de 5 ans (254) était étudié en IRM. Les patients ayant arrêté leur consommation étaient comparés à ceux ayant poursuivi leur intoxication. Les patients sevrés (106) avaient moins d'atrophie cérébrale que les fumeurs persistants (AAN 2016 S37.003, Seraji-Bozorad N).

Les patients sevrés (106) avaient moins d'atrophie cérébrale que les fumeurs persistants



Idées suicidaires au cours de la sclérose en plaques

Le taux de suicide et la fréquence des idées suicidaires sont augmentés au cours de la sclérose en plaques. Ben-Zacharia (AAN 2016 Mount Sinai US P2.191) a trouvé un taux d'idées suicidaires de 12 % dans une population de 34 patients dont 2/3 de femmes. En utilisant une échelle de mesure de l'humeur dépressive elle a pu montrer que la survenue d'idées suicidaires était associée avec une dépression modérée. En analysant plus précisément les symptômes dépressifs, elle a trouvé que le risque était multiplié par 27 en cas de tristesse, par 12 en cas de perte de plaisir, et par 15 en cas d'anorexie. Les personnes vivant seules avaient un risque plus élevé d'avoir des idées suicidaires.

L'obésité des enfants et des adolescents : confirmation du sur-risque

À partir d'une étude chez 50 adultes dont la maladie a débuté dans l'enfance, Kryska (AAN 2016 Toronto, P1.376)



suggère qu'il existe des mécanismes inflammatoires spécifiques au surpoids impliqués dans la survenue précoce de la maladie (AAN 2016 Gianfrancesco, Berkeley, P1.375). Chez les enfants, Chitnis (AAN 2016 Boston, S29.003) observe qu'une obésité infantile est associée à un fort risque de sclérose en plaques.

Parcours scolaire des enfants de patients atteints de sclérose en plaques

On ne connaît pas l'impact de la sclérose en plaques sur le parcours scolaire des enfants de patients atteints. Moberg et al (AAN 2016 Copenhague Danemark P1.382) ont étudié le devenir scolaire des enfants de patients atteints entre 1950 et 1986 et enregistré dans le registre danois. Pour chaque enfant, 8 témoins étaient choisis. Quatre mille trois cent dix-sept enfants exposés et 34 536 non exposés ont été comparés. Ils ont observé que les enfants de patients atteints de sclérose en plaques réussissaient mieux leurs études que les enfants témoins. D'autre part ils se dirigeaient significativement plus vers des études liées à la Santé. Ainsi la maladie des parents ne perturbe pas la scolarité de leurs enfants.



Allergies

Les allergies pourraient procurer un certain niveau de protection contre le risque de sclérose en plaques. Toutefois les études sur le sujet sont contradictoires. Camilo Diaz Cruz et al. (AAN 2016 Boston, P2.187) ont étudié la prévalence de l'allergie dans une cohorte de patients suivis prospectivement depuis l'an 2000 et l'effet d'un terrain atopique sur l'activité de la sclérose en plaques mesurée par le taux de poussée. Les résultats de l'étude étaient négatifs, le taux de poussée n'étant pas différent entre les patients avec ou sans allergie. Toutefois, le taux de poussée était significativement plus élevé chez les patients ayant une allergie alimentaire.

Le taux de poussée n'étant pas différent entre les patients avec ou sans allergie.



Travail et sclérose en plaques

À partir du registre suédois, le retentissement de la maladie sur les arrêts de travail de courte et de longue durée a été étudié. Une différence significative est constatée dès 3 ans pour la pension d'invalidité et à 15 ans pour l'absentéisme de courte durée par rapport à la population contrôle de même âge et de même sexe. Quatre malades sur 10 avaient une pension d'invalidité complète dans les 10 ans après le diagnostic à un âge moyen de 43 ans soit 20 ans plus tôt que l'âge officiel de la retraite en Suède.

167 grossesses sont survenues chez 136 femmes ayant été traitées par alemtuzumab.



Grossesse et médicaments: des données rassurantes

Alemtuzumab :

167 grossesses sont survenues chez 136 femmes ayant été traitées par alemtuzumab : on observe dans cette étude 66 % de grossesses normales, 22 % d'avortement spontanés et 11 % d'avortement (1 seule malformation) (AAN 2016 Oh, Toronto, S24.008).

Natalizumab

Le registre italien (AAN 2016 Giannini, Florence, S24.006) des 59 grossesses exposées au Natalizumab, ne révèle

aucun cas de malformations même si le taux d'avortements spontanés est plus élevé.

Interférons

Un registre Allemand (AAN 2016 Thiel, Bochum, S24.005) confirme la sécurité d'emploi des interférons (n = 251) encourageant leur maintien au cours de la grossesse.

Ménopause et sclérose en plaques: le traitement hormonal améliore la qualité de vie

Dans cette étude portant sur la cohorte prospective de la Nurse Health Study (12 700 femmes dont 298 atteintes de sclérose en plaques), Bove et al (AAN 2016 Boston P3.040), ont étudié l'impact d'un traitement hormonal sur la qualité de vie des femmes ménopausées atteintes de sclérose en plaques. Les femmes utilisant un traitement hormonal avaient une meilleure qualité de vie que les femmes n'en prenant pas.



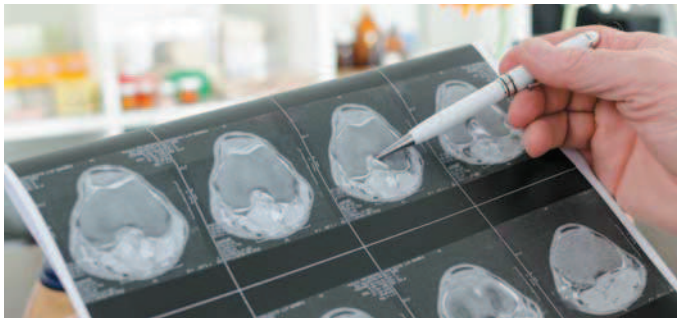
Approches thérapeutiques des troubles cognitifs

Une analyse rétrospective des données des études pivots avec le fingolimod a montré que celui-ci préserve l'effet d'apprentissage d'un test de mémoire d'avantage que le placebo (AAN 2016 P2.150, Langdon, London) et une analyse de l'étude DECIDE montre que le Daclizumab préserve mieux celui du SDMT (un test de dépistage d'un ralentissement de la vitesse de traitement de l'information) (AAN 2016 P3.090, Benedict, Buffalo).

Une étude contrôlée d'un programme de rééducation cognitive informatisée (1h/jour, 5 jours par semaine pendant 12 semaines) chez 135 patients SEP (AAN 2016 P2-170, Charvet, NYC) a montré une amélioration significative par rapport à un « placebo actif » (jeu vidéo) sur les tests neuropsychologiques.



Une étude contrôlée d'un programme de rééducation cognitive informatisée... a montré une amélioration significative.



IRM initiale et risque de handicap à long terme

L'équipe de Queen Square a réalisé une étude de suivi sur 15 ans de 178 patients (169 à la fin du suivi) recrutés après la première poussée. Deux paramètres prédisaient le handicap à 15 ans, le nombre de lésions en T2 et surtout la présence de lésions de la moelle épinière (AAN 2016 S45-002, Brownlee, London).

Actualités des nouvelles formes orales

Tériflunomide

Le tériflunomide fait l'objet d'une surveillance particulière pour sa toxicité hépatique et le risque tératogène chez l'animal (qui contre-indique ce médicament chez l'homme). En raison, de l'absence de malformation observée chez l'homme Davenport et al (AAN 2016 Bridgewater P02.68) ont émis l'hypothèse que des différences pharmacocinétiques interspèces pouvaient expliquer cette différence : Chez l'animal, le tériflunomide se fixe avec une plus forte affinité sur la déhydroorotate déhydrogénase et inhibe plus son action que chez l'homme.

Dans une étude en vie réelle chez 64 patients Meca-Lellana et al (Murcia P2.070) ont observé que le taux d'élévation des enzymes hépatiques en vie réelle n'est pas supérieur à ce qui avait été observé dans les études de phase III.

Annovazzi et al (EAN 2016 P11177) ont communiqué l'expérience d'utilisation du tériflunomide par plusieurs centres italiens. Cinquante deux pour cent des 454 patients inclus dans cette étude observationnelle ont reçu le tériflunomide en relais d'une première ligne arrêtée pour des raisons de tolérance, 19,2 % ne recevaient aucun traitement au moment de l'introduction du tériflunomide, 17,8 % étaient considérées en échec d'un traitement de 1^{re} ligne et 11 % avaient reçu un traitement de seconde ligne interrompu pour des raisons de tolérance ou de sécurité.

Les patients naïfs de traitement ou pour lesquels la modification thérapeutique avait été faite pour des raisons de tolérance avaient plus de chance d'être sans poussée au cours du suivi (12 mois en moyenne) et arrê-



taient moins le tériflunomide que ceux des 2 autres groupes (2^{de} ligne et inefficacité).

Comme on s'y attendait, les deux effets secondaires les plus fréquents étaient la diarrhée (15 %) et la perte de cheveux (11 %). Seulement 2 % des patients ont eu une élévation des enzymes hépatiques supérieure à 3 fois la normale.

Risque de rebond à l'arrêt du fingolimod

Les rebonds à l'arrêt du natalizumab sont maintenant bien décrits. Plusieurs communications ont décrit des rebonds de l'activité de la sclérose en plaques à l'arrêt du fingolimod. Le risque est compris entre 8 % et 25 % (AAN 2016 Siva Istanbul P2.081, Gunduz Istanbul P2.062).

Le rebond clinique survient entre 2 et 3 mois après l'arrêt du traitement, et l'activité IRM peut persister jusqu'à 6 mois (AAN 2016 Hatcher San Francisco P2.079). comme pour le natalizumab, le risque est d'autant plus augmenté que la fréquence des poussées avant le

traitement par fingolimod était élevée.

C'est rappeler la nécessité d'évaluer précisément le bénéfice risque de l'arrêt de tout traitement dans la sclérose en plaques.

Les interférons n'augmentent pas la prescription d'antidépresseurs.

La prévalence de la dépression au cours de la sclérose en plaques est comprise entre 25 et 45 %. Le responsabilité des interférons a été suggéré. Mirsky et al (AAN 2016 Cleveland P2.180) ont mesuré la fréquence de l'utilisation des anti-dépresseurs chez les patients atteints sclérose en plaques et traités par un traitement de fond : interféron, acétate de glatiramer, natalizumab, fingolimod, dimethyl fumarate.

Le taux d'utilisation des antidépresseurs chez les patients sous traitement de fond était compris entre 40 et 44 % selon les traitements versus 32 % pour ceux qui n'en reçoivent pas. Les patients sous interférons n'en recevaient pas plus que ceux sous d'autres traitements de fond.

Quel est le meilleur traitement ?

L'arrivée de nombreuses nouvelles molécules dans le traitement de la sclérose en plaques pose la question de leur efficacité et de leur tolérance relative. En dehors des études peu nombreuses de comparaison directe publiées, les études présentées par les industriels ont tendance à présenter leur produit à leur avantage.

Les études menées par des équipes indépendantes montrent une efficacité équivalente entre le Fingolimod et le diméthyl fumarate sur le plan clinique, un risque plus élevé de lésions actives en IRM sous diméthylfumarate et un taux d'arrêt de traitement lié aux effets secondaires plus élevé avec le diméthylfumarate (AAN 2016 Hersch et al Los Angeles P3.109, Vollmer et al. Aurora.S24.004).

Alemtuzumab une efficacité confirmée

Après deux cures d'alemtuzumab à un an d'intervalle, l'effet thérapeutique se maintient pendant les 4 ans qui suivent la fin du traitement avec 60 % des patients sans activité clinique ni radiologique (AAN 2016 Giovanonni, Londres, P3.054). Une amélioration durable du handicap était notée chez 43 % des patients durant la période 3-5 ans après la première perfusion (Coles, Cambridge UK, P3.022). Le taux d'atrophie cérébrale durant cette même période était proche de celui de la population témoin. Le risque de maladie auto-immune induite était de 39 % pour les pathologies thyroïdiennes, (souvent transitoires et peu sévères), avec un pic durant la 3^e année mais pouvant survenir jusqu'à la 5^e année (AAN 2016 Senior, Edmonton, P2.086). Une thrombopénie (baisse des plaquettes) auto-immune survient dans 1 à 2 % des cas, exceptionnellement précoce (AAN 2016 Pérumal, New-York, P2.066), obligeant une

surveillance biologique attentive et prolongée.

Gestion du risque de LEMP sous Natalizumab

Le natalizumab fait toujours l'objet de débats, notamment sur la balance bénéfice-risque. Des études en vie réelle montrent son impact important sur le risque de poussées et de progression du handicap (AAN 2016 Butzkueven, Melbourne, P2.069). Le taux de l'index des anticorps contre le virus JC domine le risque de développer une LEMP. D'assez nombreuses études ont montré que cet index augmentait avec la durée du traitement, indépendamment de l'âge du patient, mais d'autres avaient montré une certaine stabilité. Une étude a montré que l'index restait le plus souvent stable sur plusieurs années lorsque l'index initial était inférieur à 0,9 (Alroughani, Koweit, P2.102).

Il s'agit actuellement de l'indicateur le plus utilisé.

Nouvelles approches thérapeutiques

Cellules Souches Mésoenchymateuses

Antonio Uccelli, *Communication Orale EAN 2016*

Les cellules souches sont proposées comme approche thérapeutique dans la sclérose en plaques, comme dans d'autres pathologies neurologiques telles les AVC... Elles sont présentes dans différents organes et tissus chez l'adulte. Parmi elles, les cellules souches mésoenchymateuses (CSM) seraient présentes dans la moelle osseuse. Les connaissances sur leurs mécanismes d'action restent à préciser. Il semble se dessiner trois grands axes.

Premièrement, les CSM auraient une interaction complexe avec le système et auraient un effet



immunomodulateur. In vivo, les cellules souches migreraient jusqu'aux tissus lésés, où elles aideraient à la survie de cellules lésées. Dans un modèle animal, plusieurs études ont démontré que les CSM ont un effet inhibiteur direct sur les cellules de l'inflammation, les lymphocytes T et B, et les macrophages.

Deuxièmement, les cellules souches auraient un effet protecteur sur les neurones. Elles secréteraient des molécules anti-oxydantes et anti-apoptotiques. Elles stimuleraient l'activité neuro-protectrice de la microglie, et libèreraient des facteurs trophiques. Elles diminueraient

ainsi les phénomènes de neuro-dégénérescence.

Troisièmement, certains travaux montreraient que les CSM orienteraient les cellules souches neuronales adultes, présentes dans le système nerveux central de l'adulte, vers une différenciation en oligodendrocytes. Les CSM pourraient ainsi promouvoir la neuro-régénérescence locale. Mais ces travaux de neuro-régénérescence ne sont démontrés que chez la souris.

Pour résumer, les CSM agiraient par le biais d'une immuno-modulation, de phénomènes de neuro-protection et possiblement de neuro-réparation.