

Bulletin

NUMÉRO 36 | Novembre 2014



**Vaincre la Sclérose en Plaques
par la recherche**

LE MOT DU PRÉSIDENT

Chaire Charcot



La sclérose en plaques (SEP) est actuellement l'une des maladies neurologiques les plus étudiées. Une vingtaine de publications la concernant paraissent chaque jour dans la littérature scientifique et près d'une réunion internationale par mois rassemble des centaines et parfois des milliers de chercheurs.

La plupart de ces réunions sont sponsorisées par

l'industrie pharmaceutique devenue un partenaire indispensable pour passer de la recherche fondamentale aux études cliniques extrêmement onéreuses. Les recherches cliniques concernant les traitements officiellement approuvés ou au stade de phases cliniques préliminaires, ainsi que les recherches fondamentales y associées, sont financées par les firmes pharmaceutiques. Ces dernières donnent forcément une orientation «thérapeutique» prédominante à ces réunions. Trouver le traitement définitif de la SEP est évidemment le but essentiel de la recherche. La Fondation Charcot s'inscrit dans cette optique, puisque le Fonds Charcot soutient de préférence des recherches fondamentales pouvant aboutir à une amélioration de nos traitements.

Mais il existe des lacunes dans nos connaissances de certains domaines «orphelins» de la SEP. La SEP chez l'enfant en est un exemple, nous en avons parlé récemment. Il y a donc un besoin pour les neurologues

belges de pouvoir organiser des réunions sur des sujets qui les intéressent plus spécifiquement et qui sont peu abordés dans les réunions internationales et cela en toute indépendance financière. D'autre part, la dernière décennie a vu la mise sur le marché de nouveaux traitements et il n'est pas toujours facile de choisir celui qui convient le mieux pour chaque malade ni d'apprécier à leur juste valeur la fréquence et la gravité des effets secondaires. Les neurologues belges ont acquis une expérience dans ce domaine et se posent certaines questions. Ils apprécieraient de pouvoir en discuter avec des collègues étrangers confrontés aux mêmes problèmes. Pour des raisons budgétaires, les universités belges n'ont pas la possibilité d'organiser ce genre de réunions.

C'est la raison pour laquelle le conseil d'administration de la Fondation Charcot a décidé de créer une «Chaire Charcot». Elle permettra aux services de neurologie universitaires belges d'inviter chaque année un chercheur européen pour traiter d'un problème particulier de la SEP pour lequel il possède une expertise reconnue sur le plan international. Tout en poursuivant ses activités dans le cadre de la recherche clinique et fondamentale, la Fondation Charcot, conformément à ses statuts, souhaite faciliter l'information scientifique des neurologues belges dans le domaine de la sclérose en plaques. Grâce à vous, la Fondation Charcot disposera d'un nouvel outil pour la recherche: la Chaire Charcot.

Prof. Richard E. Gonsette

Président

Visitez notre nouveau site: www.fondation-charcot.org

THÉRAPIES

Les traitements immunomodulateurs des formes avec poussées de sclérose en plaques

Durant l'année 2015, on peut s'attendre à voir apparaître sur le marché, et donc disponibles pour des traitements chroniques, trois nouvelles molécules.

Le nombre de traitements immunomodulateurs dans cette forme la plus fréquente de sclérose en plaques est en augmentation constante, ce qui résulte d'un nombre élevé d'essais cliniques menés à terme. C'est ainsi que durant l'année 2015, on peut s'attendre à voir apparaître sur le marché, et donc disponibles pour des traitements chroniques, trois nouvelles molécules: le Teriflunomide qui sera commercialisé sous le nom d'Aubagio ; le diméthyl fumarate qui sera commercialisé sous le nom de Tecfidera, et enfin un interféron bêta modifié pour augmenter sa durée d'action, commercialisé sous le nom de Plegridy.

Il paraît donc important de refaire une synthèse de ces différents traitements en fonction de leur mode d'action. En fait, on peut distinguer 4 types de traitement immunitaire dans la sclérose en plaques:

1. la modulation du fonctionnement des cellules immunitaires,
2. l'inhibition du trafic lymphocytaire,
3. la destruction de certaines sous-populations de lymphocytes,
4. l'inhibition de la réplication, c'est-à-dire de la prolifération, des lymphocytes.

MODULATION DU FONCTIONNEMENT DES CELLULES IMMUNITAIRES

Dans le premier groupe, apparaissent des produits bien connus et utilisés depuis plus de 20 ans comme les interférons bêta commercialisés sous différents noms (Bêtaféron, Extavia, Avonex, Rebif). Il en va de même pour le glatiramer acétate ou Copaxone. Tous ces produits nécessitent des injections sous-cutanées ou intramusculaires. Ils sont dépourvus d'effets secondaires graves à long terme. Ils ont une efficacité partielle sur le cours de la maladie, en diminuant la fréquence des poussées de 30 à 50% suivant que l'on soit un bon ou un médiocre «répondeur». Ils freinent aussi partiellement l'accumulation de nouvelles lésions en résonance magnétique cérébrale, et la fréquence de lésions actives inflammatoires. Un interféron modifié vient d'être mis au point qui permet une plus longue durée d'action. Cet interféron ne doit être injecté qu'une seule fois toutes les deux semaines en sous-cutané. Son efficacité est comparable aux



interférons classiques avec une diminution de la fréquence des poussées de 35% par rapport à un groupe placebo. Il en résulte donc un plus grand confort pour le patient vu la nette réduction du nombre d'injections. Il pourrait être disponible durant l'année 2015 sous le nom de Plegridy.

Le Tecfidera fait partie aussi de ce premier groupe avec cependant un mode d'action tout à fait nouveau qui consiste à stimuler des voies métaboliques antioxydantes. Ce produit se prend sous forme de 2 comprimés par jour, un le matin et un le soir. En début de traitement, il peut provoquer des troubles gastro-intestinaux ainsi que des phénomènes de «flush» ou bouffées de chaleur. Son efficacité est vraisemblablement supérieure aux premiers médicaments cités avec des diminutions dans la fréquence des

“ LE NOMBRE DE MÉDICAMENTS UTILISABLES DANS LA SCLÉROSE EN PLAQUES AVEC POUSSÉES EST DONC EN PLEINE EXTENSION AVEC DE NOUVEAUX PRODUITS DONT IL FAUDRA DÉTERMINER L'EFFICACITÉ MAIS AUSSI LA TOXICITÉ ÉVENTUELLE SUR UNE PLUS LONGUE PÉRIODE QUE LES DEUX ANS HABITUELS DES ESSAIS THÉRAPEUTIQUES.

poussées de 50 à 60%. Le nombre de nouvelles lésions en résonance magnétique cérébrale ou de lésions inflammatoires actives est diminué de l'ordre de 80%. Il a été accepté par l'Agence européenne du médicament dans cette indication et il a reçu l'autorisation de la mise sur le marché. Son dossier est actuellement soumis à la commission de remboursement des médicaments à l'INAMI. Notons que ce produit est un dérivé d'une médication déjà utilisée dans le passé contre le psoriasis, particulièrement en Allemagne.

L'INHIBITION DU TRAFIC LYMPHOCYTAIRE

Le 2^e type de traitement consiste à bloquer la circulation normale des lymphocytes du sang en les empêchant d'entrer dans le cerveau, et donc en les empêchant de traverser la barrière hémato-encéphalique. Le premier médicament de cette famille est le Tysabri, un anticorps monoclonal qui doit être injecté à raison de 300mg par voie intraveineuse toutes les 4 semaines. Le Tysabri agit directement sur la barrière hémato-encéphalique en bloquant la molécule nécessaire aux lymphocytes pour traverser cette barrière. Le Tysabri est donc un traitement très efficace qui peut réduire la fréquence des poussées de 80 à 90%. Il supprime cependant la surveillance immunologique normale du cerveau, ce qui peut conduire dans des cas relativement rares, après deux ans de traitement, à une encéphalite provoquée par un virus latent dans l'organisme et qui infecte secondairement la cellule productrice de la myéline. Cette encéphalite se nomme leuco-encéphalite multifocale progressive (LEMP). Un patient qui n'a jamais rencontré ce virus, et qui n'a donc pas d'anticorps contre ce virus appelé «JC» ne court donc pas le risque de cette complication.

Le 2^e médicament de ce groupe est le Gilenya, qui lui, bloque les lymphocytes dans les ganglions lymphoïdes et réduit donc le nombre de lymphocytes circulant dans le sang d'environ 70%. Il a une efficacité similaire au Tysabri. Ces deux médicaments sont considérés à l'heure actuelle comme des traitements de 2^e ligne, utilisés après échec des traitements de première ligne, c'est-à-dire échec des médicaments du premier groupe. Avec ces deux produits, on peut obtenir ce que l'on appelle une «tolérance zéro» chez environ 35% des personnes traitées: ceci signifie l'absence de nouvelles poussées, l'absence de nouvelles lésions en résonance magné-



tique cérébrale, l'absence de progression du handicap induit par la maladie.

DESTRUCTION DE CERTAINES SOUS-POPULATIONS DE LYMPHOCYTES

Le 3^e type de médicaments consiste en des anticorps monoclonaux dirigés contre des sous-groupes de lymphocytes et provoquant leur destruction. Un de ces produits, l'alemtuzumab, sera bientôt disponible et commercialisé sous le nom de Lemtrada. Il s'agit d'un produit très puissant, détruisant un grand nombre de lymphocytes, utilisés anciennement dans des leucémies résistantes, et pouvant induire des rémissions de longue durée et de bonne qualité chez les patients présentant une forme agressive et évolutive de la maladie. Cette médication se donne par voie intraveineuse durant 5 jours consécutivement la première semaine de traitement, puis après un an sans traitement, à nouveau durant 3 jours consécutivement. Les re-traitements se feront en fonction d'éventuelles nouvelles poussées. 80% des patients étaient sans activité de la maladie durant la 3^e année et n'avaient donc plus besoin de traitement. Ce produit peut cependant provoquer l'apparition de maladies auto-immunes de type thyroïdite ou de chute des plaquettes sanguines suite à la fabrication d'anticorps anti-plaquettes. Il faut donc une surveillance biologique de longue durée (4 ans) après un tel traitement. Il pourrait cependant induire une rémission de la maladie de longue durée sans traitement complémentaire chez une majorité de patients. Le 2^e produit dans ce groupe est toujours à l'étude: il s'agit d'un anticorps monoclonal dirigé contre les lymphocytes B appelé ocrélizumab. On est en attente des résultats des essais cliniques de phase 3.

L'INHIBITION DE LA RÉPLICATION OU LA PROLIFÉRATION DES LYMPHOCYTES

Enfin, les médicaments du 4^e groupe, qui inhibent la réplication lymphocytaire, sont plus généralement considérés comme des immunosuppresseurs que comme des immunomodulateurs. Certains de ceux-ci ont été utilisés dans la sclérose en plaques dès les années 70 (azathioprine ou Imuran ; cyclophosphamide ou Endoxan, Méthotrexate ou Ledertrexate). Dans les années 90, la mitoxantrone

(Novantrone) a été utilisée dans les formes les plus actives et les plus agressives de la maladie, avec un succès certain. Malheureusement, les effets secondaires sont significatifs tant sur le plan cardiaque que sur un risque accru de leucémies. Un dérivé de la mitoxantrone, le pioxantrone, vient d'être testé grâce à la Fondation Charcot, avec des résultats initiaux très intéressants, et en principe, avec moins d'effets secondaires vu la différence de formule chimique. Ils devraient cependant être confirmés dans une étude plus large.

Le dernier produit de ce groupe est le Teriflunomide ou Aubagio, qui sera commercialisé d'ici peu, ayant été approuvé par la commission de remboursement de l'INAMI. Il s'agit d'un médicament immunosuppresseur inhibant la multiplication des lymphocytes activés par inhibition d'une enzyme de la mitochondrie. C'est un dérivé d'un autre médicament déjà utilisé dans la polyarthrite rhumatoïde, l'Arava. Ses effets secondaires sont surtout intestinaux, avec possibilité de légères diarrhées, de lenteur de digestion, de perte de cheveux toujours cependant légère et réversible, et d'une éventuelle hépatite médicamenteuse durant les premiers mois de traitement, rare mais qu'il faut détecter et qui est totalement réversible à l'arrêt de la médication. Aubagio a une efficacité comparable aux médicaments actuels de première ligne que sont les interférons et la Copaxone. Il se prend par voie orale à raison d'un seul comprimé par jour.

Le nombre de médicaments utilisables dans la sclérose en plaques avec poussées est donc en pleine extension avec de nouveaux produits dont il faudra déterminer l'efficacité mais aussi la toxicité éventuelle sur une plus longue période que les deux ans habituels des essais thérapeutiques. Il faudra aussi apprendre à hiérarchiser l'utilisation de ces produits en fonction du mode évolutif de la maladie propre à chaque patient. Des études comparatives entre ces divers produits doivent être menées pour mieux connaître les points forts et les points faibles de chacun d'entre eux en pratique quotidienne, «sur le terrain». Ces études prospectives dites de phase 4 seront en partie menées grâce à un registre national organisé et contrôlé par le Groupe Belge d'Etudes de la Sclérose en Plaques, et ce, avec l'appui de la Fondation Charcot.

Les formes progressives de la maladie ne sont pas oubliées, car des essais thérapeutiques sont actuellement en cours avec le Tysabri, le Gilenya, et l'ocrelizumab dans cette indication particulière. Quoi qu'il en soit, ces nouveaux traitements montrent que la recherche dans la sclérose en plaques est dynamique et qu'elle se traduit maintenant et à moyen terme, par l'apparition de nouveaux traitements de plus en plus adaptés et de plus en plus spécifiques de la maladie.

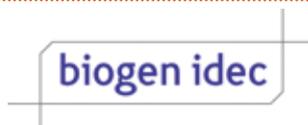
Prof. Christian Sindic

Président Groupe Belge d'Étude de la SEP

SOUTENEZ LA RECHERCHE EN SCLÉROSE EN PLAQUES

- **Faites un don** à la Fondation Charcot sur le compte: **BE34 6760 9000 9090**.
84€ = 1 jour de recherche fondamentale
250€ = 1 jour de recherche clinique
- **Donnez un ordre permanent** en faveur de la Fondation Charcot. Vous aiderez la recherche sans alourdir votre budget. Téléchargez le formulaire sur www.fondation-charcot.org.
- Au moment de rédiger votre testament, vous pouvez **faire un legs** en faveur de la Fondation Charcot. Même si vous n'êtes plus là, votre influence perdure. Recevez gratuitement le guide du testament, pour commander: 02/426.49.30 ou info@fondation-charcot.org.
- Si vous organisez une fête, une cérémonie, à l'occasion d'une naissance, d'un mariage, **demandez à votre famille, vos amis, vos collègues de manifester leur sympathie** en faisant un don à la Fondation Charcot. La liste des donateurs vous sera adressée.
- Les dons de 40€ et plus sont **déductibles fiscalement**.

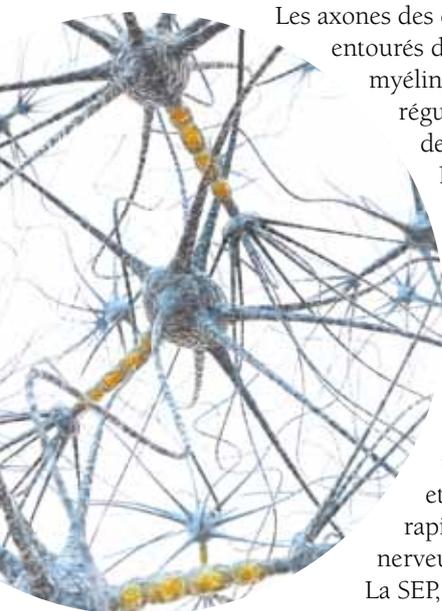
www.fondation-charcot.org • BE34 6760 9000 9090



RECHERCHE

La 4-aminopyridine dans la sclérose en plaques

Les études sur préparations au laboratoire de fibres nerveuses démyélinisées ont démontré la capacité de la 4-AP à améliorer ou maintenir la conduction de l'influx nerveux.



Les axones des cellules nerveuses sont entourés d'une «gaine» isolante de myéline. Cette gaine est interrompue régulièrement, tous les 1-2mm, par des zones appelées «nœuds de Ranvier», lieu de concentration des canaux ioniques. L'influx nerveux est propagé grâce aux déplacements d'ions (potassium et sodium) entre l'intérieur et l'extérieur de la cellule nerveuse au niveau des nœuds de Ranvier. Cette propagation «de nœud en nœud» est dite saltatoire, et permet de transmettre rapidement (50 à 70m/s) l'influx nerveux.

La SEP, affection inflammatoire dysimmune, est caractérisée par une atteinte segmentaire et plurifocale de cette gaine de myéline, responsable d'un ralentissement des vitesses de conduction et/ou de blocs de conduction centraux. Chez les patients atteints de SEP, lorsque la démyélinisation, lors d'une poussée, touche les faisceaux cortico-spinaux, elle résulte en une altération des capacités de marche, avec une claudication, une fatigabilité, voire une parésie des membres.

MÉCANISME D'ACTION DE LA 4-AMINOPYRIDINE (4-AP)

La 4-AP est un agent bloquant spécifique de certains canaux de la membrane des neurones (des canaux potassiques rapides voltage-dépendants). Bien que son mécanisme d'action précis ne soit pas encore complètement compris, les études sur préparations au laboratoire de fibres nerveuses démyélinisées ont démontré la capacité de la 4-AP à améliorer ou maintenir la conduction de l'influx nerveux.

La molécule a ensuite été évaluée «in-vivo» en tant que traitement symptomatique de la fatigabilité à la marche dans la SEP. Afin de pallier les effets indésirables initialement constatés, une forme à libération prolongée (LP) de la 4-AP a été développée (Fampyra ou Dalfampridine), démontrant une meilleure tolérance, en assurant des concentrations plus régulières du médicament dans le plasma.

LES ESSAIS CLINIQUES

Les premières études évaluant la Fampridine LP ont servi à définir la tolérance et l'innocuité du traitement.

Ces études de phase II ont établi que la dose efficace la mieux tolérée était de 10mg matin et soir. A cette posologie, les effets secondaires rapportés étaient sans gravité, et consistaient en des troubles de l'équilibre, des céphalées, des paresthésies, des douleurs, des dorsalgies, de la fatigue et des insomnies. Des convulsions ont été rapportées pour les doses supérieures à 30mg par jour.

La molécule a ensuite fait l'objet de 2 études de phase III, afin d'évaluer son efficacité sur différents paramètres: la vitesse de marche (test chronométré de 25 pieds), des examens de la force et de la spasticité des membres inférieurs, ainsi que des auto-questionnaires sur les capacités de marche. Ces 2 études, incluant respectivement 301 et 240 patients, randomisées en double aveugle, ont démontré une amélioration de 25% de la vitesse de marche, significative contre placebo, chez 35% et 43% respectivement des patients traités par Fampridine LP. Un effet significatif sur tous les autres paramètres évalués était également observé dans ce groupe de patients dits «répondeurs».

Ces effets se maintenaient durant toute la période du traitement dans les études (9 et 14 semaines), et étaient



Même si vous n'êtes plus là, votre influence auprès de la Fondation Charcot perdure. Plus que vous ne l'imaginez.

RECEVEZ GRATUITEMENT "LE GUIDE DU TESTAMENT", RECUEIL PRATIQUE DES LEGS ET DONATIONS AU PROFIT DE LA FONDATION CHARCOT. POUR COMMANDER : 02/426.49.30 ou info@fondation-charcot.org



AJOUTEZ UNE BONNE CAUSE DANS VOTRE TESTAMENT

TESTAMENT.BE

observés indépendamment de l'âge des patients, de leur degré de handicap (score EDSS) ou de la forme (rémittente ou progressive) de la maladie. Sur la base de ces résultats, la molécule a reçu l'approbation des Agences du Médicament américaine et européenne en 2010 et 2011 respectivement, pour le traitement des difficultés à la marche dans la SEP. Les autorités spécifiaient que les patients devaient d'abord bénéficier d'une période d'essai du traitement, afin de déterminer s'ils étaient répondeurs. La Fampridine LP n'est pas encore autorisée en Belgique ; elle est néanmoins utilisée sous la forme d'une préparation magistrale de 4-AP, habituellement entre 15 et 30mg/j, en 3 prises espacées de 4h.

LES DONNÉES POST-COMMERCIALISATION

Depuis 2011, de nombreuses publications rapportent des données concernant l'utilisation de la Fampridine LP à grande échelle. Aucun nouvel effet secondaire inattendu n'a été signalé. Parmi 46.000 patients traités, 86 crises d'épilepsie ont été rapportées au total. Outre l'incidence élevée de l'épilepsie parmi les patients atteints de SEP, d'autres facteurs favorisants ont été retrouvés dans ces cas: antécédents de convulsions, d'insuffisance rénale, contexte de surdosage ou d'association à des médicaments abaissant le seuil épileptogène. Les observations confirment l'efficacité sur les capacités de marche, et rapportent des effets positifs sur d'autres symptômes: troubles de l'articulation, de la motilité oculaire ou de l'équilibre, tremblements.

CONCLUSION

La Fampridine constitue un outil supplémentaire dans l'arsenal thérapeutique visant à améliorer la fatigabilité à

FAIRE UN LEGS EN FAVEUR DE LA FONDATION CHARCOT

Donnez des moyens à la recherche en sclérose en plaques



Soutenez la recherche, faites un don
IBAN BE34 6760 9000 9090 - BIC DEGRBEBB

Fondation Charcot, fondation d'utilité publique
www.fondation-charcot.org

- Dans votre testament, faites un geste utile: soutenez la recherche. Consultez votre notaire, il vous conseillera.

© Caïra Edition - Photo: istock

la marche des patients atteints de SEP, et ainsi à améliorer leurs capacités fonctionnelles et leur qualité de vie. Les données de tolérance confirment la sécurité de cette molécule, quand elle est utilisée avec les précautions recommandées. Des études en cours, cliniques et électrophysiologiques, devraient nous permettre de mieux en comprendre les mécanismes d'action.

Prof. S. El Sankari

Neurologue, Cliniques Universitaires Saint-Luc

www.fondation-charcot.org

- > L'actualité de la recherche
- > Le contenu des bulletins précédents
- > Le détail de tous les travaux subsidiés par le Fonds Charcot
- > Le livre «SEP, maladie, espoirs et réalités». Les versions française et néerlandaise sont intégralement téléchargeables via notre site
- > Des informations générales sur la Fondation et son fonctionnement
- > Des liens utiles

org

Découvrez notre nouveau site internet.
Plus lisible, mieux organisé, davantage d'informations!

Suivez-nous sur Facebook 

