



FONDATION CHARCOT

VAINCRE LA SCLÉROSE EN PLAQUES
PAR LA RECHERCHE

Numéro 45
Mai 2019

BULLETIN

Fondation Charcot
Fondation d'utilité publique

Sous le Haut Patronage
de Sa Majesté la Reine

Avenue Huart Hamoir, 48
1030 Bruxelles
Tél. : +32 (0)2 426 49 30
Fax : +32 (0)2 426 00 70
info@fondation-charcot.org
NN 468 831 484

www.fondation-charcot.org
BE34 6760 9000 9090

Photos : iStock & Shutterstock
Editeur responsable : I. Bloem
Av. Huart Hamoir, 48 - 1030 Bruxelles
© Fondation Charcot 2019

DON
ONLINE ▶



Le futur prend forme

En une vingtaine d'années, le nombre de médicaments disponibles pour le traitement de la SEP a fortement augmenté. Dans ce numéro, le docteur Dany Decoo décrit les 3 médicaments les plus récentes utilisées pour les formes graves et évolutives, à rechutes, de la maladie. Le Lemtrada® a été introduit en Belgique en 2015 et il s'agit d'un anticorps monoclonal détruisant différents types de lymphocytes. Le Mavenclad® a été introduit le 1^{er} août 2018 et il inhibe la prolifération des lymphocytes activés. Enfin, l'Ocrévus® a été introduit ce 1^{er} mars 2019 et cet anticorps monoclonal détruit une population particulière de lymphocytes appelés lymphocytes B.

Il existe une caractéristique commune à ces 3 produits : ils ont été tous les 3 utilisés initialement dans les leucémies ou les cancers du sang appelés lymphomes. Ils sont utilisés de manière plus chronique et/ou à des doses plus faibles dans la SEP dans le but de modifier ou de remodeler le fonctionnement du système immunitaire. Les résultats en sont particulièrement encourageants, même si les risques d'effets secondaires sont plus importants.

La reconstitution immunitaire espérée se fait de manière spontanée et nous ne contrôlons pas l'établissement de cette nouvelle immunité dont nous espérons qu'elle ne soit plus auto-immune. Ceci nous impose une certaine modestie. L'autre question est de savoir quand il faut utiliser de tels traitements et chez quels patients. Il est clair que toutes les formes de SEP ne requièrent pas des traitements aussi incisifs. C'est dans ce cadre que des nouveaux biomarqueurs d'activité de la maladie pourraient devenir très intéressants. Le biomarqueur dans lequel les chercheurs et les neurologues mettent le plus d'espoir à l'heure actuelle est le dosage sanguin de la protéine légère des neurofilaments (NFL), une structure spécifique des fibres nerveuses des neurones. Un taux élevé de cette protéine signifie une dégénérescence et une perte des axones soit aiguës lors d'une poussée, soit chroniques lors d'un phénomène de mort cellulaire à bas bruit à l'intérieur du système nerveux. Car il existe toujours une autre face cachée de la maladie, sur laquelle nous n'avons encore que peu de prise, celle qui est responsable de la lente dégradation des réseaux nerveux à l'intérieur du cerveau et de la moelle et donc de la lente progression des symptômes de la maladie. Les médicaments du futur devront également s'attaquer à cet aspect de la maladie qui concerne la neuroprotection et la remyélinisation. Les résultats déjà obtenus incitent à l'optimisme mais le chemin est encore long pour corriger l'ensemble des mécanismes pathologiques de la maladie.

Prof. Dr Christian Sindic
Président



Visitez notre site : www.fondation-charcot.org

RECHERCHE FONDAMENTALE

Lauréats du Fonds Charcot 2019

Les deux grandes pistes de recherche qui pourront changer la vie des personnes atteintes de SEP se confirment. Dans le futur, la sclérose en plaques deviendra une maladie traitable et contrôlable. La Fondation Charcot a distribué plus de 500.000 € à 11 équipes de chercheurs universitaires dans toute la Belgique afin de démarrer dès cette année ces recherches indispensables.

Jury du Fonds Charcot 2019

Prof. Dr Christian Sindic, président de la Fondation Charcot.

Dr Pierrette Seeldrayers, présidente du Groupe Belge d'Etude de la Sclérose en Plaques.

Prof. Dr Alex Michotte, professeur de neuroanatomie à la faculté de médecine de la VUB. Chef du département de neurologie et anatomie / pathologie de l'UZ Brussel.

Prof. Dr Alain Maertens de Noordhout, professeur de neurologie, chef du département de neurologie au CHR Citadelle de Liège.

Prof. Dr Gilles Edan, professeur de neurologie, chef du département de neurologie du pôle de neurosciences de l'université Pontchaillou et de l'hôpital de Rennes (France).

Les projets retenus



Neuroimmunologie
et Immunologie

**Prof. Jerome Hendriks,
Prof. Johan Swinnen
et Dr Jeroen Bogie**
UHasselt - BIOMED
53 000 € / 2 ans

« Les lipides jouent un rôle-clé dans le développement des propriétés fonctionnelles des cellules immunitaires dans les lésions de SEP. Dans le cadre de la présente étude, nous déterminerons si le fait de cibler des enzymes essentielles à la métabolisation des lipides stimule les propriétés bénéfiques des macrophages chez les patients atteints de SEP. »



Neuroimmunologie

**Prof. Tom. Vanden Berghe
et Prof. Peter Vandenabeele**
UGent
54 550 €

« L'objectif de notre recherche : l'exploration thérapeutique de nouveaux inhibiteurs de l'oxydation ferrique dans la sclérose en plaques. »



Neuroimmunologie

Prof. Anne des Rieux
UCLouvain
40 000 € / 2 ans

« Notre objectif est de développer un traitement pour réparer les dégâts neurologiques de la sclérose en plaques basé sur la délivrance non invasive (via un spray nasal) d'une molécule thérapeutique, protégée dans des nanoparticules. »



Neuroimmunologie

**Dr Debbie Le Blon
et Prof. Peter Ponsaerts**
UAntwerpen
43 000 € / 2 ans

« Au cours de nos études précédentes, nous avons pu démontrer que la modulation de la réponse immunitaire de première ligne, y compris les macrophages et la microglie, par l'administration d'interleukine 13, permettait de protéger la myéline dans un modèle animal de SEP. A présent, notre recherche consiste à étudier cet effet dans un contexte humain. »

“ Grâce à la générosité des donateurs, cet apport à la recherche conduira à des progrès significatifs dans la lutte contre la sclérose en plaques dans les 5 prochaines années.

– Prof. Dr Christian Sindic



Immunologie

**Prof. Muriel Moser
et Dr Isabel Vogel**
Université libre de Bruxelles
45 530 €

« Nous examinerons l'effet du récepteur costimulateur CD27 sur différentes cellules immunitaires afin d'explorer la possibilité de réduire l'auto-immunité et de restaurer les mécanismes de régulation. »



Immunothérapie

**Dr Judith Fraussen
et Prof. Veerle Somers**
UHasselt - BIOMED
45 000 € / 2 ans

« Le taux sanguin des « cellules B liées à l'âge » est plus important chez 20 % des personnes atteintes de SEP. Par ailleurs, elles présentent des propriétés pro-inflammatoires. Cela en fait une cible idéale pour une thérapie nouvelle, spécifique et efficace. »



Immunothérapie
et Immunologie

**Prof. Dr Guy Laureys,
Prof. Veerle Somers
et Dr Judith Fraussen**
UZ Gent et UHasselt - BIOMED
42 000 € / 2 ans

« La greffe autologue de cellules souches nous donne une occasion unique de déterminer la façon dont les cellules B peuvent contribuer à régénérer un système immunitaire normal chez les patients atteints de SEP. »



Immunothérapie
et Immunologie

**Prof. An Goris
et Prof. Patrick Mathys**
KU Leuven
40 000 € / 2 ans

« Dans le cadre du présent projet, deux équipes de recherche de la KU Leuven mettent en commun leur expertise afin de comprendre le rôle des sous-populations de cellules B immunorégulatrices dans la SEP et d'utiliser ces données dans la pratique clinique. »



Neuroimmunologie,
Immunothérapie et Immunologie

**Dr Inna Afonina
et Prof. Rudi Beyaert**
VIB-UGent Center for Inflammation
Research
47 424 € / 2 ans

« Il existe un grand besoin de stratégies thérapeutiques nouvelles permettant d'améliorer la remyélinisation chez les patients atteints de SEP. L'objectif du projet est d'étudier le rôle pathologique de l'interleukine 33 dans la SEP et d'analyser l'effet thérapeutique d'un nouvel antagoniste de l'IL-33 dans des modèles expérimentaux de SEP. »



Neuroimmunologie,
Immunothérapie et Immunologie

Prof. Anje Cauwels
VIB-UGent Center for Inflammation
Research
50 000 € / 2 ans

« Les cytokines sont des modulateurs immunitaires puissants, mais ont également des effets secondaires toxiques. Nous développons des AcTakines, c'est-à-dire des cytokines atténuées ciblant des cellules spécifiques, et étudions leur potentiel dans le cadre du traitement du cancer et des maladies auto-immunes. »



Neuroimmunologie
et Neurobiologie

**Prof. Tim Vanmierlo,
Prof. Daniel Van de Hove
et Mme Assia Tiane**
UHasselt
40 000 € / 2 ans

« L'objectif de notre projet est d'identifier des empreintes d'ADN épigénétiques susceptibles d'être utilisées comme marqueurs dans le cadre d'une potentielle remyélinisation chez des patients atteints de SEP-P. »

Les lauréats ont reçu ces subsides lors d'une séance académique le 19 janvier à la Fondation Universitaire à Bruxelles. Plus d'informations sur ces projets de recherche et/ou sur la manière dont vous pouvez soutenir la recherche novatrice sur : www.fondation-charcot.org

DIAGNOSTIC

Un indice dans une prise de sang

À la recherche d'un marqueur sanguin d'évolutivité de la SEP : l'exemple de la protéine légère des neurofilaments (NfL).

Lors d'une poussée inflammatoire de la maladie, on peut observer en résonance magnétique cérébrale ou médullaire des lésions bien circonscrites captant le produit de contraste injecté par voie intraveineuse. L'inflammation provoquant une rupture de la barrière hémato-encéphalique (entre le sang et le cerveau), ces lésions actives captent le produit de contraste. Elles peuvent être associées à des nouveaux signes cliniques et donner donc lieu à une poussée clinique de la maladie, ou apparaître de manière silencieuse dans des zones ne provoquant pas de symptômes extérieurs facilement identifiables.

L'inflammation provoque essentiellement une destruction des membranes et donc de la super-membrane qu'est la gaine de myéline. Cependant, dans de nombreux cas, l'inflammation peut sectionner aussi la fibre nerveuse (axone) présente à l'intérieur de la gaine. Cette fibre nerveuse est donc « transsectée » et son contenu en protéines peut être relargué dans le liquide céphalo-rachidien puis finalement se retrouver dans le sang circulant. C'est le cas particulièrement de la protéine « légère » des neurofilaments (NfL), qui est spécifique des axones.

- Avec des techniques toutes récentes, 1000 fois plus sensibles que celles utilisées dans les années 80, il est possible désormais de doser directement dans le sang circulant cette protéine NfL. Différentes études ont montré que la concentration de NfL dans le sang était directement proportionnelle à celle observée dans le liquide céphalo-rachidien : il n'est donc pas nécessaire de faire une ponction lombaire pour la doser !
- Une étude récente (mars 2019) nous éclaire sur le potentiel très intéressant du dosage systématique de cette protéine NfL chez les patients SEP. Elle a été réalisée sur des prélèvements sanguins obtenus lors de 2 essais cliniques avec un groupe placebo ou avec un groupe traité par interféron, comparé à un groupe traité par fingolimod (Gilenya). Des sujets contrôles ont aussi été analysés simultanément

On peut en retirer 5 enseignements importants :

1. la concentration de NfL dans le sang était quasiment 2 fois plus élevée avant le début de l'essai clinique chez les patients SEP que chez les sujets contrôles.
2. La concentration de NfL dans le sang était corrélée, avant le début du traitement, avec le nombre total de lésions observées en résonance magnétique et avec le nombre de lésions actives prenant le produit de contraste.
3. la concentration de NfL avant le début de l'essai clinique était prédictive de cette concentration à la fin de l'étude, 1 ou 2 ans plus tard.
4. une concentration élevée de NfL en début d'étude était prédictive de la survenue plus fréquente de nouvelles lésions et de nouvelles poussées, d'une atrophie cérébrale plus marquée, et d'une augmentation plus nette du handicap.
5. après 6 mois de traitement et durant la suite de celui-ci, le fingolimod normalisait la concentration sanguine de NfL.

Bien entendu, ce marqueur n'est pas spécifique de la SEP car, dans toute maladie où il y a dégénérescence des fibres nerveuses, telle que la sclérose latérale amyotrophique, les thromboses cérébrales, la maladie d'Alzheimer,... une augmentation des NfL peut être aussi observée. Il n'en reste pas moins vrai que dans le cadre strict de la SEP, ce dosage, dont on peut espérer qu'il sera généralisé dans les 2 ou 3 ans qui viennent, permettra de reconnaître les personnes qui risquent de développer une maladie évolutive et handicapante, et de reconnaître les bons répondeurs à un type spécifique de traitement. Car les « bons répondeurs » devraient normalement voir leur concentration sanguine de NfL se normaliser. Avant qu'un tel test ne soit cependant disponible, il faudra réaliser des mises au point de la technique, contrôler sa robustesse et sa reproductibilité, définir des valeurs de référence. Néanmoins, nous nous rapprochons du moment où il sera possible d'établir un meilleur pronostic individuel de la SEP à partir d'une prise de sang !

Prof. Dr **Christian Sindic**

**7 € PAR MOIS PENDANT
UNE ANNÉE = 1 JOURNÉE
DE RECHERCHE**



En donnant un ordre permanent de 7€ par mois, vous soutiendrez très concrètement la recherche en SEP dans notre pays.

BE34 6760 9000 9090

Tout don de 40 € ou plus vous donne droit à une attestation fiscale.

TRAITEMENT

Extension de notre arsenal thérapeutique dans la SEP

Au cours des 4 dernières années, plusieurs traitements modulateurs sont devenus disponibles. Il s'agit de traitements de deuxième ligne pour les personnes atteintes de SEP récurrente-rémittente.

Le Lemtrada® (alemtuzumab)

Le Lemtrada® (alemtuzumab) est un anticorps monoclonal qui agit contre le CD52, une molécule très présente à la surface des lymphocytes T et B. Il entraîne une destruction d'un grand nombre de ces lymphocytes puis un repeuplement par des nouveaux lymphocytes, ce qui modifie leur nombre ainsi que leurs propriétés.

Le Lemtrada® est administré par voie intraveineuse pendant 5 jours consécutifs la première année et 3 jours la deuxième année. Ensuite, il n'est nécessaire de renouveler le traitement qu'en cas de récurrence de la maladie.

Deux études majeures ont été réalisées afin de comparer son efficacité à celle d'un comparateur actif (IFN β -1a, Rebif® 44 μ g 3 fois/semaine par voie sous-cutanée).

- L'étude CARE-MS I a été réalisée sur des patients n'ayant jamais reçu de thérapie. Une réduction de 55 % du taux de rechute annualisé (Annualised Relapse Rate, ARR) a été constatée sur 2 ans de traitement par Lemtrada®. La différence au niveau de l'aggravation durable du handicap (Sustained Accumulation of Disability, SAD) était statistiquement insignifiante.
- L'étude CARE-MS II concernait des patients présentant des poussées malgré un traitement préalable à l'interféron bêta ou à l'acétate de glatiramère. Par rapport au traitement à l'IFN β -1a, une réduction de 49 % du taux annuel de poussées a été constatée ainsi qu'une réduction de 42 % de l'aggravation du handicap sur 2 ans. On a également noté une augmentation significative du nombre de patients présentant une réduction durable de leur handicap (Sustained Reduction in Disability, SRD), de 29 % sous Lemtrada® et seulement de 13 % sous Rebif®.

Dans les deux études, les données de suivi sur 7 ans ont confirmé le maintien de l'efficacité. Par rapport au score initial, l'échelle EDSS (Extended Disability Scale Score) est restée stable ou s'est améliorée dans 78 % des cas de l'étude MS-CARE I et 73 % des cas de l'étude MS-CARE II.

Les effets secondaires se produisent au cours de l'administration intraveineuse et tardivement sur une base auto-immune. 90 %

des patients ont présenté une réaction à l'infusion, le plus souvent légère à moyenne et traitée par l'administration conjointe de paracétamol, de méthylprednisolone et d'un antihistaminique. Il s'agit surtout de maux de tête, de nausées légères, d'une éruption cutanée avec démangeaisons, d'une sensation de fièvre... Pendant le repeuplement des lymphocytes, des problèmes auto-immuns se sont déclarés, souvent entre la 2^e et la 4^e année après le traitement. Les manifestations les plus fréquentes étaient des problèmes thyroïdiens (36 %), une chute des plaquettes avec risque d'hémorragie (1 %) et des problèmes rénaux auto-immuns (0,3 %). Pour les détecter, un contrôle mensuel du sang et des urines est nécessaire. Enfin, le risque d'infection, entre autres par le zona, augmente au cours du mois qui suit l'administration ; l'administration d'Acyclovir est recommandée.

Le Mavenclad® (cladribine)

Le Mavenclad® (cladribine) entraîne une réduction du nombre des lymphocytes qui persiste longtemps. La dépopulation des lymphocytes B et T est sélective, en raison d'une présence plus importante d'une enzyme activatrice dans ces cellules.

Le Mavenclad® est administré par voie orale et la dose dépend du poids. Il est pris pendant 4 ou 5 jours pendant le 1^{er} et le 2^e mois. Le traitement est renouvelé au bout d'1 an. Il n'est pas nécessaire de prendre des comprimés pendant les années 3 et 4.

- L'efficacité du Mavenclad® a été démontrée par l'étude CLARITY, au cours de laquelle son effet a été comparé à celui d'un placebo pendant 2 ans. Au départ, 2 doses ont été évaluées, de 3,5 mg/kg et de 5,25 mg/kg. Tous les résultats concernent la dose commercialisée, qui est de 3,5 mg/kg.
- Le traitement à la cladribine a réduit le taux annualisé de poussées de 57,6 %. Près de 80 % des patients traités à la cladribine n'ont pas présenté de poussées pendant 2 ans, contre 60,9 % des patients sous placebo. Lors de l'évaluation de l'échelle EDSS au bout de 6 mois, la proportion de patients ne présentant aucune progression avait augmenté de 47 %. Le nombre des patients ne présentant aucune activité de la maladie (NEDA*) était de 47 %.

Le principal effet secondaire de la cladribine est la lymphopénie. Le taux de lymphocytes est donc contrôlé avant le début du



traitement, puis 2 et 6 mois après chaque cycle. Le zona survient également de manière plus fréquente. Les infections doivent faire l'objet de vigilance ; cependant, aucune augmentation des infections rares n'a été relevée au cours de cette étude.

L'Ocrevus® (ocrelizumab)

L'Ocrevus® (ocrelizumab) est un anticorps monoclonal qui cible spécifiquement les lymphocytes B porteurs de la molécule CD20. Ils sont détruits par l'anticorps monoclonal. Par contre, les cellules qui assurent la mémoire immunitaire à long terme sont conservées.

L'Ocrevus® est administré par voie intraveineuse tous les 6 mois. La première administration est cependant donnée en deux demi-doses à 15 jours d'intervalle.

- Deux études de phase III (OPERA I et II) ont évalué l'efficacité par comparaison avec un traitement actif à l'IFN β -1a (Rebif® 44 μ g 3 fois/semaine sc). En ce qui concerne la réduction du taux annualisé des poussées, les résultats des deux études sont analogues (46%/47%). Le nombre de patients (OPERA I et II ensemble) dont le handicap n'avait pas progressé au bout de 6 mois avait augmenté de 40%. Une absence d'activité de la maladie (NEDA*) avait été constatée dans 47,9 et 47,5% des cas respectivement.
- Enfin, il faut mentionner l'étude ORATORIO, au cours de laquelle l'utilisation de l'ocrelizumab dans les formes primaires progressives a permis de réduire de manière significative (25%) le nombre de patients dont le handicap continuait de progresser au bout de 6 mois.

Des réactions peuvent se produire au moment de l'administration intraveineuse et il faut donc donner des médicaments à titre préventif (tout comme dans le cas du Lemtrada®). Ces effets se manifestent surtout au moment de la première administration. Il convient de se montrer particulièrement vigilant en ce qui concerne les infections, notamment l'hépatite B, qui doit être exclue avant le début du traitement. Cependant, les études montrent que les effets secondaires graves et surtout les infections graves se produisent à peu près à la même fréquence que lors d'un traitement par interféron β -1a ou par placebo.

Dr **Danny Decoo**
Neurologue

**NEDA = No Evidence of Disease Activity*

Soit : aucune preuve d'activité de la maladie. Il s'agit d'un nouvel objectif dans le cadre du traitement de la SEP. Les patients atteints de la forme récurrente-rémittente sont traités avec des médicaments modificateurs de la maladie (disease modifying drugs – DMD) afin d'en arriver à un point où :

- *ils ne font pas de poussée*
- *leur handicap n'augmente pas (tel que mesuré par l'échelle EDSS)*
- *aucune lésion nouvelle ou active (captant le produit de contraste) n'apparaît sur les scans IRM*

► *Les références de toutes les études citées sont disponibles sur demande à la Fondation Charcot.*

Rejoignez-nous pour les 20 km 2019



20 km de Bruxelles le 19 mai 2019. Parrainez nos coureurs sur www.fondation-charcot.org

Avec le soutien de



► *La Fondation Charcot respecte la législation sur la protection de la vie privée. Vous trouverez plus d'informations sur la manière dont nous gérons les données personnelles sur : www.fondation-charcot.org*

