

Bulletin

NUMÉRO 34 | Novembre 2013



Vaincre la Sclérose en Plaques
par la recherche

LE MOT DU PRÉSIDENT

Quel avenir pour les interférons et le Copaxone® ?



Depuis 1992, les interférons (IFNs) et le Copaxone® sont les traitements prescrits en première intention lorsque le diagnostic de SEP est posé. Jusque 2005, on estime que 80% des patients suivaient l'un ou l'autre de ces traitements. Depuis 2006, six nouveaux traitements ont été approuvés ou le seront prochainement et actuellement, la proportion

de patients sous IFNs ou Copaxone® est descendue à 50%. Les contraintes d'une injection sous-cutanée ou intramusculaire et les effets secondaires interviennent pour 75% dans le souhait des patients de changer de traitement. Or, certains nouveaux traitements présentent l'avantage d'être plus efficaces et surtout de pouvoir être prescrits par voie orale.

Pour palier ces inconvénients, les firmes fabriquant les IFNs et le Copaxone® essaient de rendre leur administration plus confortable en utilisant des auto-injecteurs électroniques. Une autre option est de réduire le nombre d'injections en augmentant les doses. Le Copaxone® procure le même bénéfice clinique avec trois injections de 40mg par semaine, qu'avec la posologie actuelle de 20mg tous les jours.

Les IFNs sont de petites molécules et sont rapidement métabolisées. Pour améliorer leur efficacité, ils ont été fusionnés avec du polyéthylène glycol (PEG-IFNs). Cette molécule plus grosse, circule plus longtemps parce que lentement éliminée par les reins. Les PEG-IFNs α -2a et 2b ont été synthétisés en 1990 pour traiter l'hépatite C. La forme PEG de l'IFN β -1a s'appelle BaroFeron® et celle de l'IFN β -1b BIIB017. Le BaroFeron® fait l'objet d'études cliniques phase II dans la SEP et semble bien supporté. Le BIIB017,

présenté en seringues pré-dosées, est déjà en phase III. Administré tous les 15 jours, il réduit la fréquence des poussées de 35% et, injecté tous les mois, de 27,5%. La progression du handicap est diminuée de 38%. La tolérance est du même ordre que celle des IFNs ordinaires.

Il n'est pas impossible de pouvoir un jour prescrire l'IFN par voie orale. Pour réaliser cette formulation, l'IFN est chargé sous forme de copolymère dans des microparticules contenant du PEG et d'autres molécules. Cette forme maintient un taux d'IFN plus élevé dans le sang que la forme injectable pendant 24 heures.

Une publication récente suggère qu'il est peut-être possible d'accorder des «vacances thérapeutiques» à certains patients. Les auteurs ont arrêté le traitement par IFNs ou Copaxone® chez 40 malades traités depuis au moins 5 ans et restés parfaitement stables, tant sur le plan clinique que radiologique. Surveillés ensuite pendant 4 ans en moyenne, 4 patients seulement ont présenté une récurrence de leurs poussées après respectivement 3,4, 5 et 6 ans. Il s'agit vraisemblablement de formes bénignes. Celles-ci posent problème car le diagnostic ne peut être certain qu'après 15 ou 20 ans. Ayant présenté des poussées parfois fréquentes au début, elles doivent être traitées. Ces observations suggèrent cependant qu'après quelques années de stabilité, il serait possible de leur accorder des vacances thérapeutiques sous stricte surveillance et de leur épargner des injections inutiles.

Enfin, il ne faut pas oublier que les IFNs et le Copaxone® ont fait la preuve de leur bonne tolérance, et qu'une meilleure efficacité des nouveaux traitements se paie parfois par une augmentation des risques non négligeable.

Prof. Richard E. Gonsette
Président

DIAGNOSTIC

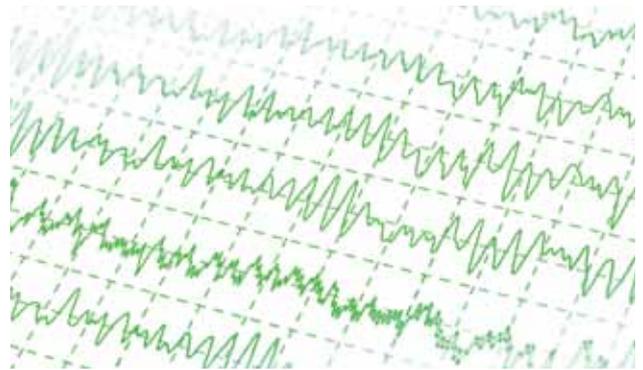
Neurophysiologie et SEP

Les lésions de sclérose en plaques (SEP) s'expriment par des phénomènes complexes qui aboutissent à une altération de conduction des influx nerveux.

Tout comme dans un système électrique domestique, l'information nerveuse chemine le long des fibres à une vitesse élevée (50 à 70m/s). La cellule nerveuse émet un long prolongement (l'axone) qui est entouré d'une gaine (la myéline). Cette gaine a des propriétés biologiques et physiques qui permettent à l'information électrique d'être transmise plus rapidement et avec plus de précision. Lorsque la gaine de myéline est abîmée par une agression inflammatoire, comme c'est le cas dans la SEP, la transmission de l'influx nerveux est ralentie voire complètement bloquée. Les fibres nerveuses sont organisées en faisceaux (qui contiennent un nombre très important d'axones). Certains faisceaux transmettent des informations motrices, d'autres, visuelles, d'autres encore, sensibles, par exemple. Au sein du cerveau et de la moelle épinière, tous les faisceaux sont très précisément organisés et leur fonctionnement est soumis à un contrôle complexe. Ainsi donc, le système nerveux central peut être comparé à une immense centrale électrique où des câbles sont regroupés en voies principales et secondaires.

PROGRÈS DES MÉTHODES D'IMAGERIE

Lorsque les techniques d'imagerie n'étaient pas ce qu'elles sont devenues aujourd'hui, il n'était pratiquement pas possible de visualiser les zones où le tissu nerveux était l'objet des lésions de SEP. Pour que le diagnostic soit posé, il était indispensable de démontrer que le système nerveux central était la cible d'une maladie inflammatoire grâce à l'analyse du liquide céphalo-rachidien (LCR) et que plusieurs épisodes distincts de déficit étaient survenus au cours du temps. Les techniques de neurophysiologie ont permis, grâce à des mesures de conduction des voies nerveuses centrales, de détecter des anomalies alors que le patient ne présentait pas forcément de symptômes dans le domaine exploré. Ainsi, les potentiels évoqués visuels, par exemple, sont devenus un outil très utile pour détecter des anomalies des conceptions optiques alors que le patient n'avait pas plaintes spécifiques. Dans ces conditions, ils ont permis d'apporter des arguments de diagnostic qui ne pouvaient pas être obtenus d'une autre manière. L'avènement de l'IRM, à la fin des années '80, a complètement modifié la situation. Elle a permis de voir certaines lésions et de les caractériser. Les progrès des méthodes d'imagerie ont été essentiels dans la compréhension des mécanismes de la maladie et dans le suivi des patients. Elles ont été, et restent aujourd'hui, un élément clé dans la démonstration de l'efficacité des traitements qui se sont développés et étoffés.



© Fotoserch

UN PARFUM DE FUTUR

Si l'IRM apporte des informations précieuses sur l'anatomie des lésions, elle n'en demeure pas moins un outil qui reste éloigné des conséquences fonctionnelles de ces lésions. C'est de manière indirecte et souvent peu précise, du moins dans des conditions de suivi clinique «classique», qu'elle évalue la perte en fibres (axonopathie).

Les techniques de neurophysiologie sont basées sur un principe simple. À l'aide d'une stimulation, l'examineur modifie les activités électriques de certaines voies nerveuses et peut enregistrer, à distance, un changement de l'activité de base. L'exemple des potentiels évoqués visuels est le plus aisé à comprendre. Le patient fixe un point sur un écran qui va provoquer une stimulation répétée de la rétine de l'œil. L'électroencéphalogramme (EEG) est enregistré au niveau de la région visuelle du cerveau et les modifications des activités sont traitées pour extraire l'activité électrique directement induite par la stimulation. Cette activité électrique induite porte le nom de «potentiel évoqué». Les progrès de l'informatique ont rapidement permis d'obtenir des enregistrements de grande précision qui mesurent des potentiels de quelques millièmes de volt, survenant quelques millièmes de secondes après la stimulation. Initialement développées pour l'étude des voies visuelles, ces techniques ont permis d'explorer d'autres structures: les voies auditives qui se trouvent dans le tronc cérébral, les voies sensibles des quatre membres, qui empruntent de longs faisceaux de la moelle épinière, et les voies motrices. Dans ce dernier cas, la stimulation doit être appliquée au niveau cérébral par un aimant (stimulation magnétique corticale).

De nos jours, les techniques de neurophysiologie ne sont devenues qu'un appoint au diagnostic. Par contre, elles permettent d'obtenir des informations précieuses et quantifiées sur la fonction des différentes voies explorées. Elles peuvent être combinées pour définir des index qui sont beaucoup plus proches de la réalité clinique fonctionnelle que ne l'est l'anatomie des lésions. Les développements récents sont susceptibles d'étudier plus précisément la perte en fibres. Malheureusement, la mise en œuvre de ces techniques requiert une très grande précision de la méthodologie utilisée et est consommatrice de temps. Intégrées à un ensemble de données, les techniques de neurophysiologie apportent donc des informations complémentaires qui permettent de suivre plus précisément les patients. Si elles ont un goût du passé, elles ont pris un parfum de futur.

Dr. Dominique Dive

CHU de Liège

MÉDICATIONS

Où en sommes-nous dans les traitements?

Certains nouveaux traitements sont plus efficaces que la première génération pour diminuer la fréquence des poussées, mais ce bénéfice reste partiel et se paie par une augmentation des risques.

Il n'est pas inutile de rappeler d'où l'on vient. En 1993, pour la première fois, 125 ans après la description de la maladie, un médicament, l'interféron bêta (IFN β), a été reconnu par la FDA comme traitement de la SEP. Cette approbation s'appuyait surtout sur la réduction spectaculaire (80%) du nombre de lésions cérébrales actives en imagerie par résonance magnétique (IRM). Sur le plan clinique, la réduction de la fréquence des poussées était plus modeste, de l'ordre de 33%. Il n'empêche, ces résultats, après plus d'un siècle sans aucun traitement, étaient un progrès historique. Deux ans plus tard, le Copaxone[®] (glatiramer acetate-GA) était reconnu.

NOUVEAUX MÉDICAMENTS APPROUVÉS

Nous avons donc une expérience de 21 ans avec ces deux médications qui constituent les traitements de première intention, à prescrire lorsque le diagnostic est posé. Leur efficacité concerne surtout la fréquence des poussées, car le bénéfice sur la progression du handicap est modeste (~20%). Aucune étude n'a démontré de différences significatives quant à leurs efficacités respectives sur le plan clinique. En dehors de réactions mineures et habituellement passagères, ces traitements ne présentent pas de risque majeur ou vital. Depuis 2006, six nouveaux médicaments sont actuellement approuvés, ou en passe de l'être. Ce sont le natalizumab (Tysabri[®], 2006), le fingolimod (Gylenia[®], 2010), le teriflunimide (Aubagio[®], 2012), le fumarate (Tecfidera[®], 2013), l'alemtuzumab (Lemtrada[®]) et une molécule non encore approuvée par la FDA: le laquinimod.

Parmi cette seconde génération, certains pourraient devenir des traitements de première intention mais la plupart, étant donné les données limitées de leur tolérance à long terme, sont plutôt des traitements de seconde ou même de troisième intention. Parmi eux, quatre peuvent être administrés par voie orale, ce qui est évidemment plus confortable pour les patients mais n'implique pas nécessairement une meilleure tolérance. Il est trop tôt pour émettre un avis définitif sur leur efficacité et leurs effets secondaires. Le plus ancien a été mis sur le marché en 2006 et les autres depuis à peine 4 ans.

Il est en effet difficile d'apprécier à court terme le bénéfice d'un traitement dans une maladie aussi hétérogène quant à son évolution. L'effet placebo et le retour vers une évolution plus normale (regression to the mean) sont deux éléments imprévisibles pouvant constituer un biais dans une étude.



© iStock

Dans cinq essais cliniques concernant les traitements de seconde génération, la fréquence des poussées dans le groupe placebo a diminué de 40 à 70% après deux ans. La plupart des patients inclus dans un groupe placebo bénéficient donc de ces effets.

EFFICACITÉS VARIABLES

Par rapport à d'autres maladies, le bénéfice est relativement faible et nécessite l'inclusion de plusieurs centaines de malades (voir plus de mille) pour obtenir une évaluation statistiquement significative. Toutefois, ces données témoignent de la qualité de l'étude mais ne sont qu'un reflet du bénéfice clinique.

Quoique contestée par les statisticiens, la «médecine basée sur des preuves» (evidence based medicine) donne une bonne idée de l'efficacité d'un médicament. Elle calcule le nombre de malades devant être traités pour que l'un d'entre eux réponde au traitement. Pour les IFNs ce nombre est de 12. Les traitements de la seconde génération s'échelonnent de 3 à 11. Leurs efficacités respectives sont donc assez variables. La réduction du nombre de poussées oscille entre 23% et 69%, ce qui veut dire que le bénéfice du moins efficace n'est pas supérieur aux traitements antérieurs (IFNs, Copaxone[®]) et que celui du plus performant est un peu plus du double. Seuls, deux d'entre eux ont fait l'objet d'études comparatives avec la première génération mais, sur le plan méthodologique, elles n'ont pas été conçues pour démontrer l'«infériorité» d'un des deux traitements. De vraies études comparatives (head

to head) devraient donc être réalisées. Il est important de souligner que ces traitements ne peuvent être prescrits que pour les formes présentant essentiellement des poussées (rechutes et rémissions) et n'ayant pas répondu aux IFNs ou GA., excluant donc les formes progressives secondaires ou primaires. Globalement, on peut dire que ces nouvelles molécules ont permis de doubler le bénéfice des anciens traitements en ce qui concerne les poussées, mais que le bénéfice sur la progression, quoique amélioré, reste modeste.

SURVEILLANCE ATTENTIVE DES PATIENTS

Si tout bénéfice est bon à prendre, étant donné que l'on est parti de rien avant 1992, il ne faut pas négliger la possibilité d'effets secondaires majeurs à long terme. Ces progrès récents, tant sur le plan de l'efficacité que du confort, confirment un adage bien connu en médecine: plus un médicament est efficace plus il présente de risques. Il reste à démontrer si un bénéfice plus important et un meilleur confort valent de prendre certains risques.

Car il apparaît déjà que ces traitements présentent plus de risques que les IFNs et le GA et qu'ils peuvent même être vitaux. Certains traitements modifient profondément le fonctionnement du système immunitaire pendant des mois, voire des années et il peut être difficile de revenir à l'état normal. Lorsque le traitement est interrompu pour l'une ou l'autre raison, la maladie peut être réactivée. Bref, seul l'avenir nous dira quels sont les inconvénients et les risques de complications sévères. Certaines sont déjà connues: infections virales opportunistes (herpes, varicelle, leucoencéphalite multifocale progressive), infections diverses,

toxicité hépatique, troubles cardiaques, affections auto-immunes, troubles gastro-intestinaux...).

Ceci demande une surveillance attentive des patients en fonction du ou des risques encourus. Par exemple, l'administration de l'un d'entre eux ne peut se faire que dans le cadre d'un programme précis, requérant une IRM tous les 6 mois et des dosages d'anticorps avant et après 8 mois de traitement. Pour la plupart des autres, il n'est pas encore possible de définir précisément ce genre de recommandations.

En résumé, certains de ces nouveaux traitements sont plus efficaces que la première génération pour diminuer la fréquence des poussées, mais ce bénéfice reste partiel et se paie par une augmentation des risques. Leur efficacité pour retarder le passage à la phase progressive est plus modeste. Jusqu'à présent, ce devrait être des traitements de seconde intention, réservés aux formes à poussées et rémissions ne répondant plus aux traitements de la première génération. Leur prescription éventuelle en première intention devrait tenir compte des risques, dont les patients doivent être bien conscients. Cette seconde génération n'est donc qu'une étape dans la recherche d'un traitement agissant sur l'aspect dégénératif de la maladie tel que le lingo-1 faisant l'objet d'un article dans ce bulletin.

Prof. Richard E. Gonsette

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

Soutenez les actions de la Fondation Charcot!

- Faites un don à la Fondation Charcot en versant sur le compte: **BE 34 6760 9000 9090**.
- Donnez un **ordre permanent en faveur de la Fondation Charcot**. Cela permet d'étaler votre aide tout en gardant la possibilité de modifier ou d'annuler votre ordre à tout moment. Téléchargez un formulaire de versement sur notre site: www.fondation-charcot.org
- Au moment de rédiger votre testament, vous pouvez faire un **legs en faveur de la Fondation Charcot**. De cette manière vous permettrez à la Fondation de poursuivre son travail sur le long terme. Parlez-en à votre notaire, il vous conseillera. Demandez également notre plaquette explicative.
- A l'occasion d'un événement privé (naissance, anniversaire, mariage, retraite, décès...), 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.
- Votre entreprise cherche à **soutenir un projet solidaire**, la SEP vous interpelle: soutenez un projet de recherche ou organisez la vente de notre jeu de cartes au profit de la recherche. Contactez-nous: info@fondation-charcot.org
- Les dons de 40€ et plus sont **déductibles fiscalement**.

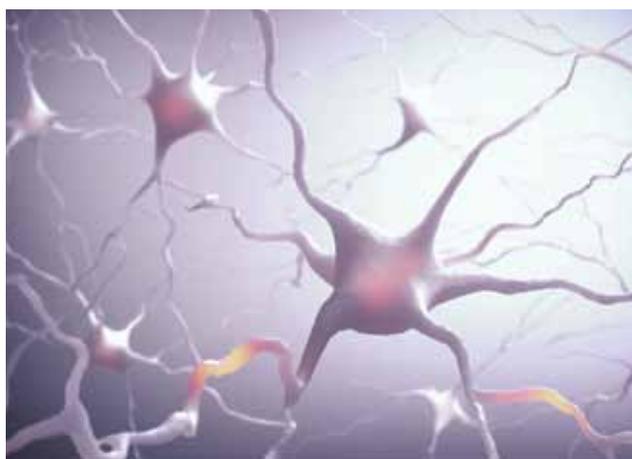
www.fondation-charcot.org
BE34 6760 9000 9090



RECHERCHE

Nouvelle piste thérapeutique dans la sclérose en plaques: l'inhibition de la protéine LINGO-1

A l'heure actuelle, les traitements disponibles dans la sclérose en plaques et ceux qui viennent d'être approuvés par les agences américaine et européenne du médicament sont, essentiellement, des modulateurs de la composante inflammatoire de la maladie. Aucun traitement actuel ne cible spécifiquement le processus de protection de la fibre nerveuse et de sa remyélinisation.



© iStock

Initialement, la démyélinisation provoquée par la réaction inflammatoire est suivie d'une remyélinisation spontanée, c'est-à-dire d'un processus de réparation qui permet de former de nouvelles gaines de myéline. Celles-ci sont généralement plus fines et plus courtes que les gaines initiales. Cependant pour la majorité des patients, ce processus de récupération finit par échouer et une démyélinisation persistante avec une perte secondaire de fibres nerveuses (axones) entraîne des déficits progressifs et irréversibles dans différents circuits neuronaux. La protéine LINGO-1 est composée de 614 acides aminés et son gène est localisé sur le chromosome 15. Elle n'est synthétisée que dans le système nerveux central, c'est-à-dire le cerveau et la moelle épinière. Elle est présente à la fois sur la membrane des neurones et sur la membrane des oligodendrocytes (les cellules qui synthétisent la gaine de myéline).

ANTICORPS HUMANISÉ

Cette protéine est hautement conservée durant toute l'évolution des espèces animales, tant et si bien que la protéine de souris est identique à 99,5% à la protéine humaine. Elle est synthétisée surtout dans la phase foetale et postnatale chez le rat, puis son expression diminue progressivement jusqu'à l'âge adulte. Par contre, cette protéine est à nouveau synthétisée dans des situations pathologiques et en particulier au niveau des plaques de sclérose en plaques. Elle est aussi surexprimée dans le cerveau et la moelle épinière d'animaux chez qui on a provoqué une encéphalite auto-immune expérimentale,

un modèle animal de la sclérose en plaques. Elle est aussi présente lorsqu'on provoque une lésion de la moelle épinière chez le rat, ou lorsqu'on induit une démyélinisation par un produit toxique chez les rongeurs.

En fait, dans ces conditions pathologiques, elle joue un rôle négatif car elle empêche la différenciation des oligodendrocytes, et donc la synthèse de gaines de myéline. Elle joue aussi un rôle négatif en provoquant la rétraction des fibres nerveuses dans les zones lésées, et leur dégénérescence. Un anticorps spécifique anti-protéine LINGO-1 a été développé et testé dans ces différents modèles expérimentaux. Lorsqu'on donne à l'animal l'anticorps anti-LINGO-1 après la lésion initiale ou après le début de l'encéphalite, on observe une moindre destruction des gaines de myéline, une meilleure préservation des fibres nerveuses, une atténuation des signes cliniques, et une remyélinisation plus efficace.

Sur base de ces observations, l'anticorps monoclonal anti-LINGO-1 a été «humanisé» pour pouvoir être utilisé chez le sujet humain sans être reconnu comme une protéine étrangère. Des tests en phase 1 ont été réalisés d'abord chez des volontaires humains en bonne santé, ensuite chez un tout petit nombre de patients présentant

DES MOYENS POUR LA RECHERCHE EN SCLÉROSE EN PLAQUES

84 € = 1 journée de recherche fondamentale
250 € = 1 journée de recherche clinique



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

Fondation Charcot, fondation d'utilité publique

- Consultez la liste des recherches en cours sur www.fondation-charcot.org
Attestation fiscale pour tout don à partir de 40 €

© Cani-Edition - Photo iStock

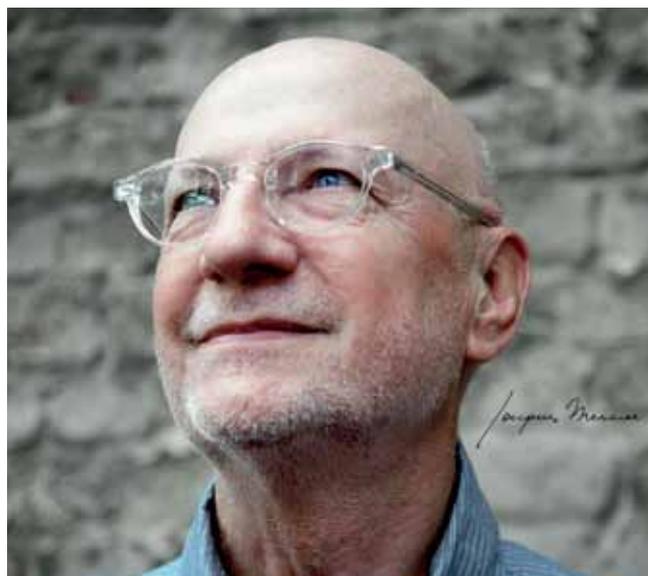
une sclérose en plaques avec poussée ou en progression secondaire. Ces tests de phase 1 sont essentiellement des tests de sécurité. On a donc pu observer que des doses allant jusqu'à 100 mg/kg de cet anticorps étaient bien tolérées chez l'être humain. L'anticorps anti-LINGO-1 est éliminé en deux à trois semaines. Il traverse la barrière entre le sang et le cerveau à une concentration suffisante pour avoir un effet bénéfique en bloquant la protéine LINGO-1 dans le système nerveux central.

PROTÉGER LA FIBRE NERVEUSE

Les études de phase 2, réalisées par la firme pharmaceutique BiogenIdec, viennent de commencer et veulent prouver que le concept d'un traitement anti-LINGO-1 se vérifie chez le sujet atteint de sclérose en plaques. Le cadre clinique qui a été retenu, est celui de la névrite optique aiguë unilatérale comme premier symptôme de sclérose en plaques, ce qui est le cas chez 20% des patients atteints de cette maladie. L'objectif est de traiter d'abord cette névrite optique comme on le fait habituellement par des méga-doses de cortisone, puis de donner au patient soit un placebo soit l'anticorps anti-LINGO-1 à différents dosages.

Le but de l'étude est de voir si l'anticorps est capable d'éviter la dégénérescence des fibres nerveuses optiques et de maintenir une bonne conduction électrique dans ce nerf optique. Nous avons des moyens de mesure, tels que les potentiels évoqués visuels, l'IRM cérébrale centrée sur le nerf optique et plus récemment, la tomographie par cohérence optique qui permet de calculer l'épaisseur de la rétine et donc de voir si il y a une perte des fibres rétinienne après névrite optique. Si le produit est actif et bien toléré, on devrait donc s'attendre à une meilleure récupération des voies visuelles après poussée inflammatoire de névrite optique, une vitesse de conduction nerveuse améliorée, une préservation de l'épaisseur de la rétine...

Du succès de cette étude initiale de faisabilité, dépendra la mise en route d'autres études dans des formes plus avancées ou plus généralisées de la maladie. Une autre voie d'approche pourrait être l'utilisation de fragments de protéine LINGO-1 soluble agissant comme fausse cible et permettant donc d'inhiber la protéine située



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

sur la membrane de l'oligodendrocyte ou du neurone. Il s'agit donc là d'une toute nouvelle approche dans la thérapeutique de la sclérose en plaques avec comme but principal, la protection de la fibre nerveuse et sa remyélinisation. Ce type de traitement pourrait être associé dans le futur aux traitements anti-inflammatoires et immuno-modulateurs actuels.

Prof. Christian Sindic

Président du Groupe Belge d'Etude de la SEP

www.fondation-charcot.org

.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

FONDATION CHARCOT | Fondation d'utilité publique | NN 468 831 484 | Avenue Huart Hamoir, 48 à 1030 Bruxelles
Tél.: 02/426.49.30 | Fax: 02/426.00.70 | info@fondation-charcot.org | www.fondation-charcot.org