



FONDATION CHARCOT

VAINCRE LA SCLÉROSE EN PLAQUES
PAR LA RECHERCHE

Numéro 39
Mai 2016

BULLETIN

Fondation Charcot
Fondation d'utilité publique

Sous le Haut Patronage
de Sa Majesté la Reine

Avenue Huart Hamoir, 48
1030 Bruxelles

Tél.: 02/426.49.30
Fax: 02/426.00.70
info@fondation-charcot.org
www.fondation-charcot.org

NN 468 831 484
BE34 6760 9000 9090

© Caïra édition
Editeur responsable: I.Bloem
Av. Huart Hamoir, 48
1030 Bruxelles

Traitement de la sclérose en plaques: en route vers le changement

Les résultats des recherches fondamentales et cliniques dans la sclérose en plaques durant ces 10 dernières années conduisent progressivement à des modifications importantes de son traitement. Nous avons maintenant à notre disposition des médications qui peuvent se donner par voie orale, et non plus par injections, ce qui améliore la qualité de vie et l'adhérence au traitement en évitant ce qui a été appelé «la phobie des aiguilles». Le docteur Dominique Dive fait dans ce numéro un inventaire synthétique de ces nouvelles molécules agissant par voie orale, en suivant l'ordre chronologique de leur développement.

L'efficacité de ces molécules pourra être testée sur le moyen et le long terme en utilisant un nouveau concept appelé NEDA (No Evidence of Disease Activity) ou «absence de signes d'activité de la maladie». Un statut « NEDA » est obtenu chez un patient qui ne fait plus de poussée, dont l'échelle de handicap est stabilisée, et dont l'imagerie cérébrale et médullaire ne montre plus de lésions inflammatoires actives, ni de nouvelles lésions, ni d'augmentation de volume des lésions préexistantes. Le maintien d'un statut « NEDA » au cours d'un traitement, et le pourcentage de patients obtenant et conservant ce statut « NEDA » permettront aussi de comparer l'efficacité de différentes molécules.

Mais le traitement de la sclérose en plaques ne sera plus uniquement dirigé sur un système immunitaire dérégulé et auto-agressif, il devra tenir compte aussi des facteurs de l'environnement susceptibles de favoriser l'apparition de la maladie et susceptibles d'en aggraver l'évolution. C'est le cas du tabagisme et de la déficience en vitamine D.

La lutte contre le tabagisme a été jusqu'à présent sous-estimée dans la population de patients atteints de sclérose en plaques. Pourtant, ce tabagisme aggrave nettement le pronostic de la maladie et entraîne une entrée plus rapide dans la phase progressive. Quant à la déficience en vitamine D, elle est fréquente dans nos régions, là où la prévalence de la maladie est aussi la plus grande. Elle est facilement corrigeable par un traitement substitutif en vitamine D.

Une prise en charge globale du patient atteint de sclérose en plaques nécessite aussi de porter toute son attention sur ces facteurs environnementaux.

Prof. Christian Sindic
Président



MODE DE VIE

Les bienfaits de la vitamine D, les méfaits du tabac

Tabagisme et carence en vitamine D, deux protagonistes néfastes dans la sclérose en plaques.

La sclérose en plaques survient chez une personne porteuse de facteurs génétiques de susceptibilité à cette maladie, inter-agissant avec divers facteurs extérieurs provenant de l'environnement. Le faible taux de concordance entre jumeaux vrais souligne la grande importance de ces facteurs extérieurs. À partir d'un certain seuil non encore défini, la tolérance vis-à-vis d'auto-antigènes du système nerveux central est rompue et le système nerveux central est le siège de lésions focales inflammatoires résultant de l'hyperactivation d'un système immunitaire dérégulé.

De nombreuses recherches concernent les facteurs de l'environnement qui peuvent être des éléments déclencheurs de la maladie chez une personne prédisposée. Parmi ces facteurs, deux ont été maintenant fermement établis et sont susceptibles d'être maîtrisés ou corrigés: il s'agit du tabagisme d'une part, d'une carence en vitamine D d'autre part.

“ La première mesure de neuroprotection du système nerveux en cas de sclérose en plaques est l'arrêt complet du tabagisme.



Protéger son système nerveux

De nombreuses études ont démontré que le fait de fumer dès l'adolescence augmentait le risque de développer une sclérose en plaques et que ce risque dépendait à la fois du nombre d'années de tabagisme et de l'importance quantitative de celui-ci. Ne fumer que 5 cigarettes par jour durant 15 ans multiplie le risque d'un facteur de 1,5, et chez les grands fumeurs (20 à 40 cigarettes/jour), ce risque est multiplié par 2. Le tabagisme passif est lui aussi impliqué, par exemple chez des adolescents de moins de 16 ans développant la maladie.

Une étude suédoise récente a montré que l'excès du nombre de cas de sclérose en plaques dû au tabagisme actif ou passif représente 22 % du total des personnes touchées par cette maladie. Si l'on continue à fumer une fois le diagnostic posé lors de la première poussée, le risque est plus grand de faire plus rapidement une 2^e poussée, d'avoir un plus grand nombre de lésions en résonance magnétique cérébrale, de voir apparaître une atrophie cérébrale, et d'entrer dans la phase secondaire progressive de la maladie. Cette entrée en phase progressive survient en moyenne 8 ans plus tôt chez les fumeurs que chez les non-fumeurs. Au contraire, si l'on arrête de fumer au moment du diagnostic (arrêt total car même une seule cigarette par jour a un impact négatif), les conséquences du tabagisme disparaissent en une dizaine d'années et l'évolution devient alors comparable à celle des non-fumeurs.

C'est la fumée de cigarette qui est toxique, et non le tabac en lui-même. Il en résulte donc que la première mesure de neuroprotection du système nerveux en cas de sclérose en plaques est l'arrêt complet du tabagisme. Pour les enfants de patients atteints de cette maladie, il faut veiller à ce qu'ils ne subissent pas un tabagisme passif et ne commencent pas un tabagisme actif à l'adolescence, puisqu'ils ont déjà un risque plus élevé de développer une sclérose en plaques (un risque de 2,5% alors qu'il est de 0,1% dans la population générale).

Un principe de précaution

L'insuffisance ou la carence en vitamine D est fréquente dans les régions du nord de l'Europe, puisque 90% de cette vitamine D est formé au niveau cutané sous l'effet des rayons ultraviolets du soleil. Un faible taux sanguin de vitamine D dans l'enfance et l'adolescence est un facteur prédisposant à développer la



sclérose en plaques à l'âge adulte. Dans une étude finlandaise publiée en mars 2016, les mères en carence de vitamine D au début de leur grossesse multiplient pratiquement par 2 le risque d'une sclérose en plaques chez leurs futurs enfants. Cette vitamine n'est pas seulement importante pour le métabolisme calcique et osseux, mais aussi pour la maturation du système immunitaire. Elle a des propriétés immunomodulatrices. La prévalence de la maladie est 2 fois plus grande dans le nord et l'est de la France que dans la région Provence-Côte d'Azur, et cette prévalence est inversement proportionnelle à l'irradiation par rayons ultraviolets dans ces régions géographiques, et à la concentration sanguine moyenne en vitamine D des populations concernées.

Chez les personnes déjà atteintes par la maladie, un faible taux de vitamine D est associé à une plus grande activité de la maladie détectée en résonance magnétique cérébrale. Cette relation inverse a été particulièrement observée dans deux études concernant l'interféron bêta1b (Bétaféron), les études BENEFIT et BEYOND. La présence d'un taux de vitamine D sanguin élevé, compris entre 40 et 60ng/ml, diminuait de près de 50% le nombre de lésions actives en imagerie cérébrale. Ces études montraient aussi un effet synergique de la vitamine D et de l'interféron bêta, effets non encore démontrés à l'heure actuelle avec l'acétate de glatiramer ou avec les autres traitements immunomodulateurs utilisés dans la maladie.

Il n'y a pas de toxicité de la vitamine D, même prise à hautes doses, jusqu'à 20.000 unités par jour (une ampoule de D cure

contient 25.000 unités). Dans l'état actuel de nos connaissances, maintenir chez les patients atteints de sclérose en plaques un taux de vitamine D sérique entre 40 et 60ng/ml relève d'un principe de précaution justifié. Il en va de même pour leurs enfants. Deux études scientifiques contrôlées par placebo concernant l'ajout de vitamine D dans le traitement des patients atteints de sclérose en plaques sont en cours ou en voie de finalisation (EVIDIMS et SOLAR). Leurs résultats seront importants pour généraliser l'utilisation de la vitamine D comme traitement d'appoint dans la sclérose en plaques.

Prof. **Christian SINDIC**
Président

**DÉCOUVREZ NOTRE
NOUVEAU SITE WEB**



www.fondation-charcot.org

VOUS Y TROUVEREZ:

- L'actualité de la Fondation Charcot
- Le détail de toutes les recherches subsidiées par le Fonds Charcot
- Le livre «SEP, maladie, espoir et réalité», informations sur la maladie
- Des informations générales sur la Fondation et son fonctionnement
- Comment nous aider
- Des liens utiles

Avec le soutien de:

biogen idec

Degroof
Petercam



Suivez-nous
sur Facebook



RECHERCHE

Les traitements oraux de la sclérose en plaques

La recherche a fait d'énormes progrès en peu de temps... et ce n'est pas fini. Les médicaments par voie orale ouvrent la voie!

Depuis les années '90, le traitement de la sclérose en plaques (SEP) est devenu une réalité. Les premières thérapies, injectables, ont permis d'obtenir des résultats tout à fait significatifs mais parfois insuffisants. Si elles restent d'utilisation courante et bien utiles en première ligne, elles sont néanmoins confrontées à un inconfort certain. Le développement de médicaments par voie orale était attendu de longue date.

Sur le marché

La Cladribine a été la première molécule qui a fait l'objet de deux études internationales multicentriques randomisées en double aveugle. Il s'agit d'un médicament cytostatique (utilisé en cancérologie) qui a montré des résultats très prometteurs. Son développement a été suspendu pour des raisons de sécurité. Une réévaluation est en cours.

Le **Fingolimod (Gilenya®)** est le deuxième médicament par voie orale qui a été étudié. Trois essais internationaux ont été réalisés pour aboutir à une approbation par les autorités européennes en mars 2011. Une efficacité élevée a été démontrée sur la fréquence des poussées et les paramètres IRM. Ce médicament agit sur un récepteur spécifique (S1P1) qui est «absorbé» à l'intérieur des cellules de l'immunité impliquées dans le développement de la maladie (lymphocytes). Ces cellules sont, par ce mécanisme, bloquées dans les tissus lymphoïdes de réserve et leur taux diminue nettement dans le sang circulant. La présence du même récepteur sur les fibres de conduction électrique du cœur et au niveau de la rétine nécessite une surveillance initiale étroite au début du traitement. Il est également nécessaire de vérifier régulièrement les paramètres sanguins (taux de lymphocytes et tests hépatiques). Son utilisation est, pour ces différentes raisons, réservée aux patients en rechute malgré un traitement de première ligne ou dans des situations de SEP agressive.

Le **Teriflunomide (Aubagio®)** est approuvé en Europe depuis août 2013, à la dose de 14mg une fois par jour. Il s'agit d'un dérivé d'un médicament très voisin d'une autre molécule, utilisée depuis plus de 15 ans dans la polyarthrite. Le médicament bloque une enzyme nécessaire à la prolifération des lymphocytes activés. La réponse immunitaire aux infections est ainsi globalement préservée. L'efficacité de ce médicament

a été testée dans trois grandes études internationales, non seulement dans les formes rémittentes de la maladie mais également à la phase précoce, après un premier événement. La réduction du taux de poussée est très proche de celle observée avec les médicaments injectables de première ligne et un effet favorable sur la progression du handicap à court terme a pu être confirmé. Ce médicament est placé en première ligne dans l'arsenal thérapeutique. Sa tolérance est globalement bonne mais une surveillance étroite des paramètres sanguins doit être assurée, en particulier au cours des premiers mois (taux de globules blancs et tests hépatiques). Parmi les effets indésirables les plus fréquents, on retiendra des signes digestifs et un amincissement des cheveux. L'utilisation d'une vitamine

UN LEGS EN FAVEUR DE LA FONDATION CHARCOT POUR FAIRE AVANCER LA RECHERCHE CONTRE LA SCLÉROSE EN PLAQUES



En prévoyant la Fondation Charcot dans votre testament, vous saurez que votre influence perdurera dans le futur. Les progrès sont considérables, de nouveaux médicaments apparaissent et de nouvelles pistes prometteuses s'ouvrent aux chercheurs. La recherche a besoin de votre générosité.

UN LEGS PEUT FAIRE LA DIFFÉRENCE. PENSEZ-Y!

Que vous ayez des héritiers ou pas, vous pouvez prévoir un legs ou une donation pour soutenir la recherche. Plusieurs formules de legs existent. Pour plus d'information, contactez votre notaire ou contactez Isabelle Bloem, responsable des dons et legs à la Fondation Charcot, par téléphone (02/732.74.41) ou par email (isabelle.bloem@telenet.be). Nous sommes là pour vous conseiller et trouver ensemble la formule qui vous conviendra le mieux.

www.fondation-charcot.org
«Le guide du testament» est disponible gratuitement sur demande au 02/426.49.30 ou info@fondation-charcot.org



« Grâce à la recherche, l'arsenal thérapeutique s'enrichit constamment et permettra, à court et moyen terme, de proposer aux patients des thérapies plus ciblées, plus confortables, et plus personnalisées.



est recommandée si cela survient. Le médicament est présent dans l'organisme de façon très prolongée et son utilisation est formellement contre-indiquée pendant la grossesse et la conception. Une procédure d'élimination de la molécule peut être aisément utilisée.

Le Dimethyl Fumarate (Tecfidera®) est approuvé en Europe, comme traitement de première ligne, depuis février 2014, à la dose de 240mg deux fois par jour. Ce médicament est très voisin d'un produit utilisé depuis plus de 20 ans en Allemagne dans le traitement d'une maladie dysimmunitaire de la peau (le psoriasis). Le mécanisme d'action exact n'est pas parfaitement connu mais des données multiples confirment une action immuno-modulatrice et anti-inflammatoire. Des arguments en faveur d'un effet neuroprotecteur par réduction du stress oxydatif ont été démontrés. Deux grands essais internationaux multicentriques ont confirmé un impact très favorable sur la fréquence des poussées et sur les paramètres IRM. Les effets indésirables les plus fréquents sont digestifs et sous la forme d'une rougeur cutanée diffuse («flush») peu après la prise du médicament. Ces effets s'atténuent au cours du temps et sont limités lorsque le traitement est instauré de manière progressive avec une prise au moment des repas. Une surveillance des paramètres sanguins (taux de lymphocytes et tests hépatiques) est nécessaire. Récemment, de manière exceptionnelle heureusement, des cas d'infection cérébrale grave par un virus (leucoencéphalopathie multifocale progressive due à une infection par le virus JC) ont été décrits. Une surveillance régulière est indispensable.

Et d'autres pistes...

D'autres médicaments ont été testés ou sont toujours en cours d'évaluation. Le Laquinimod a montré des effets très intéressants sur les paramètres d'atrophie mais son impact sur la fréquence des poussées n'a pas été jugé suffisant. Des molécules de seconde génération qui agissent sur des sous-groupes des récepteurs S1P sont également à l'étude. On peut également mentionner des essais avec de hautes doses d'hypolipémiants (statines) et un produit (Finategrast) qui exerce un effet de blocage sur l'entrée des lymphocytes dans le système nerveux central, tout comme le Natalizumab (Tysabri®).

Grâce à la recherche, l'arsenal thérapeutique s'enrichit constamment et permettra, à court et moyen terme, de proposer aux patients des thérapies plus ciblées, plus confortables, et plus personnalisées.

Dr. Dominique Dive
CHU de Liège

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

**SOUTENEZ LA RECHERCHE
CONTRE LA SCLÉROSE
EN PLAQUES**

FAITES UN DON



BE34 6760 9000 9090

Déduction fiscale pour tout don à partir de 40€.

Pourquoi ne pas étaler votre aide?

Sans alourdir votre budget, vous pouvez nous aider:

Donnez un ordre permanent

7€ par mois pendant une année
= 1 journée de recherche



LAURÉATS

Les Lauréats du Fonds Charcot 2016

Pour la 28^e fois, la Fondation Charcot a attribué des subsides à des chercheurs belges pour des projets de recherche explorant de nouvelles pistes dans la lutte contre la sclérose en plaques. 200.000€ permettront de développer des projets innovants en immunologie, génétique ou biochimie avec de possibles débouchés vers des innovations thérapeutiques.

1. Biochimie et immunologie:

54.000€ / 2 ans

Prof. Dr. Ghislain Opdenakker et son équipe
Rega Institute for Medical Research,
KULeuven et UZ Leuven

1



2. Immunologie:

27.400€

Prof. Dr. Niels Hellings et Dr. Bieke Broux
Institut de recherche biomédicale (BIOMED),
Universiteit Hasselt

2



3



3. Génétique et Radiologie

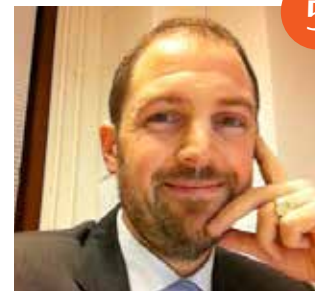
47.490€: Etude clinique

Prof. Dr. An Goris
Laboratoire de Neuroimmunologie,
KULeuven

4



5



4. Immunologie

Nouveauté thérapeutique:

45.000€ / 2 ans

Dr. Judith Fraussen et Prof. Dr. Veerle Somers
Institut de recherche biomédicale (BIOMED),
Universiteit Hasselt

5. Biochimie:

27.000€

Prof. Dr. Giulio Muccioli
Université Catholique de Louvain,
BPBL Research Group

Jury du Fonds Charcot 2016

- Pour la Fondation Charcot: Prof. Christian Sindic (Président)
- Pour le Groupe Belge d'Etude de la SEP: Dr Pierrette Seeldrayers (Présidente), Dr Dominique Dive (ULG), Prof. Alex Michotte (VUB)
- Pour la Société Belge de Neurologie: Prof. Alain Maertens de Noordhout (Secrétaire général), Prof. Jacques De Keyser (UZ Brussel), Prof. Veerle De Herdt (UGent)

25 mai 2016 - Journée Mondiale de la SEP
www.fondation-charcot.org