

montréal 08

WORLD CONGRESS ON TREATMENT AND RESEARCH  
IN MULTIPLE SCLEROSIS

ACTRIMS + ECTRIMS + LACTRIMS

[www.msmontreal.org](http://www.msmontreal.org)

SEPTEMBER 17-20, 2008 PALAIS DES CONGRÈS DE MONTRÉAL, CANADA

Résumé du **congrès mondial**  
sur les traitements et la recherche  
sur la **SEP**



## La Sclérose en Plaques de l'enfant

Prof. Marc Tardieu  
Hôpital Bicêtre  
nie-enfant.com

La SEP de l'enfant continue d'attirer l'attention. Une session et 25 posters lui étaient consacrée (et deux exposés dans la session pré-congrès organisée par la fédération internationale et la société canadienne, destinée en particulier aux patients et à leur famille).

Un des exposés oraux et plusieurs posters sont revenus sur les **spécificités cliniques** du début de la SEP **à l'âge pédiatrique** en particulier la fréquence des formes encéphalitiques. Les données rapportées sont identiques à celles de la série française décrite en 2006 montrant peu de variations suivant le continent ou, en Amérique du Nord, selon le phénotype génétique (essentiellement la race).

Les données nouvelles sont de trois ordres :

- plusieurs études sur **l'importance des facteurs environnementaux** dans l'augmentation (ou la diminution) du risque de SEP : une infection précoce par l'EBV, un déficit en vitamine D (et un déficit dans l'exposition au soleil) sont des facteurs augmentant le risque (tout comme le tabagisme passif selon l'étude française déjà publiée) tandis que une infection précoce par varicelle est protectrice. Des travaux sur les laits et antigènes alimentaires précoces ne sont

pas encore très « aboutis » mais sont intéressants.

- Les **études radiologiques** (IRM précoces) utilisant différents types de séquences sont nombreuses mais il est encore difficile d'avoir une idée globale sur l'importance de l'atrophie cérébrale précoce ou sur la valeur prédictive sur la gravité de l'évolution, de techniques comme le tracking de fibres ou même le transfert de magnétisation.
- La **maladie de Devic** (neuromyérite optique) est maintenant bien décrite chez l'enfant avec deux points importants : la possibilité d'un début de type encéphalite (avec névrite optique et atteinte médullaire soit d'emblée soit au cours d'une poussée ultérieure) ; la possibilité d'un dosage d'anticorps anti NMO initial négatif qui devient positif au cours de l'évolution.

Enfin deux manques sont frappants : trois posters seulement étaient consacrés au traitement de la SEP (démontrant en particulier l'efficacité de la mise précoce sous interféron) alors que les informations nouvelles sont innombrables pour la SEP de début plus tardif ; trois posters étaient consacrés aux retentissements cognitifs et psychologiques alors que ce sujet est de très grande importance.

## Les avancées de l'imagerie



Prof. Jean Pelletier  
CHU La Timone - Marseille

Les nouvelles techniques d'imagerie permettent depuis quelques années d'approcher la maladie de façon très précise et ciblée. Elles ont été très largement abordées durant le congrès de Montréal.

En particulier, la **tomographie optique par cohérence** (optical coherence tomography) est une méthode non invasive qui **permet d'évaluer la perte axonale et neuronale** au niveau des nerfs optiques. Cette technique est très sensible pour dépister cette atteinte axonale qui apparaît présente de façon très précoce dès le début de la maladie et en particulier en l'absence de toute atteinte visuelle clinique. Elle pourrait avoir un réel intérêt dans les protocoles thérapeutiques.

D'autres techniques, telle que l'**IRM par transfert d'aimantation** permettent d'évaluer l'**atteinte tissulaire diffuse au niveau du cerveau**, notamment dans des zones qui sont indemnes de toute lésion focale en IRM conventionnelle. L'atteinte tissulaire diffuse ainsi individualisée représente un marqueur très robuste du niveau de handicap.

Une autre façon d'aborder certains mécanismes physiopathologiques impliqués dans la maladie consiste à comparer les données issues de

l'analyse neuropathologique de cerveaux et de moelle épinière de patients atteints de SEP avec les techniques d'IRM conventionnelles et non conventionnelles effectuées sur ces mêmes pièces. Cette approche permet en effet de **mieux comprendre la valeur de certains résultats** issus de l'IRM réalisée du vivant du patient et ainsi de développer des séquences IRM dont la sensibilité sera plus forte pour mettre en évidence certaines perturbations difficilement visibles avec les techniques conventionnelles.

Enfin, une des limites de l'IRM réside dans la durée de l'examen, qui reste actuellement importante. Certaines techniques d'acquisition pourraient permettre **dans l'avenir de diminuer le temps d'examen** sans influencer la sensibilité de détection, notamment des lésions. De la même façon, certains modèles animaux de SEP pourraient participer à valider l'utilisation de nouveaux marqueurs utilisés en IRM pour détecter l'activité inflammatoire de la maladie.

## La maladie de Devic



Prof. Olivier Gout  
Hôpital Tenon – Paris

La maladie de Devic ou **neuromyéélite optique** (NMO) est caractérisée par l'atteinte clinique simultanée ou récurrente des nerfs optiques et de la moelle.

L'évolution spontanée est le plus souvent sévère avec une cécité et une tétra ou paraplégie. La présentation clinique de la NMO peut être confondue avec celle d'une sclérose en plaques (SEP) en particulier dans sa forme optico-spinale (caractérisée par des poussées qui atteignent préférentiellement la moelle et les nerfs optiques).

En dépit d'une anatomopathologie différente, ces **deux maladies ont été longtemps confondues**, la NMO était considérée comme une forme rare de sclérose en plaques, jusqu'à la découverte, en 2004, d'un anticorps spécifique de la NMO dirigé contre l'aquaporine 4 (AQP4).

L'aquaporine 4 est un canal aqueux présent à la surface des astrocytes périvasculaires et des cellules épendymaires. La mise en évidence de cet anticorps (anti-AQP4) dans le sérum de patients est très spécifique de la NMO, en revanche près de 50% des

patients NMO ne possèdent pas cet anticorps.

Chez les patients porteurs d'une **névrite optique isolée** ou d'une **myéélite isolée**, la présence de l'anti-AQP4 serait prédictive du risque de rechute ce qui justifierait l'utilisation d'une thérapeutique agressive.

En effet, les **immunomodulateurs** (interféron, acétate de glatiramère) utilisés dans la sclérose en plaques ne sont pas efficaces sur la NMO et la prévention des poussées de neuromyéélite optique repose sur des traitements **immunosuppresseurs** (azathioprine, mycophénolate mofétil, mitoxantrone, cyclophosphamide, ou encore le rituximab) empiriques car leurs utilisation repose sur des études en ouvert qui n'ont inclus que très peu de patients.

Actuellement de **nombreuses études sont en cours pour déterminer** :

- 1) quel est le facteur déclenchant de la réponse anti-AQP4 ;
- 2) quel est le rôle de la réponse immune dans la pathogénie de la maladie ;
- 3) quel est le meilleur traitement.

# La plasticité cérébrale et réparation



Prof. Catherine Lubetzki  
Hôpital de la Salpêtrière – Paris

Cette session de neurobiologie a confirmé le dynamisme de ce domaine de recherche, avec des approches très variées et complémentaires :

Les **nanotechnologies font leur entrée**, avec des systèmes miniaturisés de culture cellulaire permettant de « cribler » l'effet de nombreuses molécules candidates sur les mécanismes qui initient la myélinisation. Les **cellules souches suscitent toujours beaucoup d'intérêt** : les cellules souches neurales d'une part, avec l'identification d'un des mécanismes moléculaires responsable de leur différenciation en neurones ou en cellules gliales. Les cellules souches

mésenchymateuses d'autre part: ces cellules qui proviennent de la moelle osseuse auraient un effet essentiellement immunosuppresseur, induisant une réduction de la réaction inflammatoire intra-cérébrale dans un modèle expérimental de sclérose en plaques.

Enfin, **l'influence de certaines molécules** dites « de guidage » sur le recrutement, vers les lésions démyélinisées, des cellules progénitrices d'oligodendrocytes (cellules immatures qui persistent dans le système nerveux central adulte, et qui seraient les cellules impliquées dans la remyélinisation spontanée des lésions) **se confirme**.

# L'immunologie de la SEP



Dr David-Axel Laplaud  
CHU Nantes – Inserm U643

## 1. La « neurodégénérescence » dans la SEP

Cette "dégénérescence" neuronale ou axonale fait appel à une notion d'atteinte progressive des neurones/axones donc indépendante de l'atteinte inflammatoire. C'est une des grandes questions qui agite le monde des "sépologues" et des patients car cela sous-entend la **présence de mécanismes encore inconnus qui entraîneraient progressivement un handicap** tel qu'on peut le voir dans la forme progressive de la maladie.

En effet, après la re-découverte que la maladie touchait aussi les neurones (Trapp et al, 1998), la question du mécanisme de l'atteinte se pose. Différentes études épidémiologiques ont en particulier soulevé la question d'une atteinte neurodégénérative qui pourrait être secondaire aux phénomènes inflammatoires se déroulant au cours de la maladie. Cette atteinte pourrait s'installer au moment de la phase secondairement progressive de la SEP. L'hypothèse d'une atteinte neurodégénérative primitive expliquant la maladie avec une atteinte inflammatoire secondaire a même été soulevée.

Wolfgang Brück (All) est revenu sur cet aspect de l'atteinte primitive neuronale et axonale dans la SEP en précisant clairement qu'en terme de neuro-

pathologie, il n'y avait pas d'atteinte neurodégénérative indépendante de l'inflammation, telle qu'on la conçoit pour les maladies de Parkinson ou d'Alzheimer. Différents marquages de l'inflammation et de l'atteinte axonale ont ainsi été montrés, soit au sein des lésions aiguës ou chroniques, dans la substance blanche ou le cortex.

En revanche **l'atteinte neuronale peut être primitive** avec une réponse immunitaire ciblée sur les composants axonaux ou neuronaux. Elle est présente à des phases très précoces de la maladie et n'épargne ni le cortex ni la substance grise.

A côté d'une atteinte spécifique neuro-axonale, il est tout à fait concevable de mettre en évidence une atteinte non spécifique secondaire au contexte inflammatoire de la maladie. Wayne Moore est donc revenu sur cet aspect en énumérant les différents facteurs cellulaires ou moléculaires en jeu. En effet **l'atteinte axonale peut être secondaire** à des phénomènes immunitaires (atteinte collatérale) dû à l'action de substances toxiques voire d'anticorps mais cela peut être aussi dû à une diffusion anormale de certaines molécules.

## 2. Cibler les lymphocytes : une promesse thérapeutique.

Stephen Hauser (San Francisco) a présenté les résultats de l'utilisation du rituximab dans la SEP rémittente. Le **rituximab est un anticorps monoclonal** dirigé contre le CD20 (protéine exprimée par les lymphocytes B). Utilisé depuis plusieurs années en Hématologie, cet anticorps permet une diminution quasi complète des lymphocytes B.

Dans une étude multicentrique de phase II, 104 patients traités par rituximab une fois tous les six mois présentèrent une réduction significative des lésions se rehaussant à 12, 16, 20 et 24 semaines, les effets perdurant jusqu'à 48 semaines. Le rituximab permet également la **diminution du taux de poussées** à 24 et 48 semaines. Comme l'a rappelé Stephen Hauser, alors que ces résultats étaient espérés, il était en revanche tout à fait inattendu d'obtenir une efficacité de la molécule aussi précocement : dès 12 semaines de traitement, alors qu'il n'y a pas de destruction des cellules plasmocytaires (produisant des auto-anticorps ayant potentiellement un rôle dans la physiopathologie de la SEP). Ce travail apporte donc une **vision novatrice sur le rôle des lymphocytes B** dans la SEP, qui vont vraisemblablement devenir une cible thérapeutique majeure dans les prochaines années grâce au développement de nouvelles molécules anti-B.

Par ailleurs, un essai multicentrique randomisé de phase II/III avec le rituximab est actuellement en cours afin d'étudier la diminution de la progression du handicap chez 439 patients atteints de SEP de forme primitivement progressive. Les résultats de cet essai ont été présentés et font état d'une diminution significative de la progression lésionnelle en T2 sur un suivi de deux ans chez les patients traités par rapport au

placebo. Toutefois, sur le plan clinique (primary endpoint) il n'y avait pas de différence en termes de progression du handicap à deux ans (Hawker et al.).

En revanche une étude de l'équipe de Stephen Hauser sur les rapports entre la réponse immune humorale dans le Liquide Céphalo-Rachidien (LCR) et la gravité de la SEP (mesurée cliniquement et en IRM) retrouve une corrélation étroite entre ces deux facteurs particulièrement dans la sous-population afro-américaine, renforçant le rôle des lymphocytes B dans cette maladie (Kahn et al.).

Un des **mécanismes d'action du rituximab**, et donc de la fonction des lymphocytes B, a été analysé par l'équipe de Claude Genain (Genain et al.) en particulier leur interaction avec la réponse immunitaire T dépendante. Sur un petit échantillon de malades suivis pour une Neuromyélie Optique (NMO) et traités par rituximab, la prolifération et la sécrétion de cytokines par les lymphocytes T ont été mesurées sous divers facteurs régulateurs. Avec cet anticorps monoclonal, ces différentes molécules régulatrices diminuent considérablement suggérant que l'effet principal du rituximab passe par une inhibition de la réponse immunitaire.

## 3. Nouveautés sur la Neuromyélie optique de Devic

Pour rester dans l'actualité de la maladie de Devic, de nombreux travaux ont concerné l'immunologie de la NMO. Ainsi, Bennett et al (Denver, Montréal, Munich) ont montré que les plasmocytes présents dans le Liquide Céphalo-Rachidien des malades ayant un Devic produisaient des anticorps dirigés contre une protéine spécifique (Aquaporine 4) suggérant un rôle direct dans la physiopathologie de la maladie. Une équipe japonaise quant à elle, rapporte le cas unique d'une patiente de 34 ans



diagnostiquée myélite aigue extensive présentant des anticorps NMO-IgG positifs et ayant fait un don de sang trois mois auparavant. Sur cet échantillon de sang, les anticorps anti NMO étaient déjà élevés, alors que la patiente n'avait pas encore fait d'épisode neurologique. Les résultats suggèrent qu'ils ne sont donc pas un phénomène secondaire à l'atteinte parenchymateuse (membrane entourant l'œil) (Nishiyama et al, P705). Un autre argument pour le rôle pathogénique de ces anticorps provient de l'étude réalisée par Jarius et al (Oxford, Vienne, Innsbruck) sur 8 patients suivis sur plus de 5 ans. Les anticorps NMO ont été dosés à plusieurs reprises et la variation de leur taux était en rapport à la survenue d'une poussée (P337).

#### 4. Quoi de neuf sur les cellules régulatrices ?

Les cellules régulatrices sont des organismes essentiels chargés de

**réguler notre système immunitaire.** Ainsi lorsque qu'elles sont absentes, par mutation d'un gène par exemple cela conduit au développement de maladies auto-immunes diverses. Ces cellules ont été impliquées dans la SEP puisque leur fonction régulatrice semblait altérée chez les patients par rapport à des contrôles sains. Néanmoins, depuis 2004 de **nouveaux marqueurs de ces cellules peuvent être employés**, permettant de les isoler plus spécifiquement. Ainsi l'équipe nantaise (D.A. Laplaud) a utilisé un des nouveaux marqueurs de ces cellules, le récepteur de l'IL7 ou CD127, pour les purifier. Avec ce procédé, aucune altération de fonction n'est observée entre les patients et les témoins, contrairement aux utilisations d'anciens marqueurs. Ce travail suggère donc que les cellules régulatrices auraient une fonction normale dans la SEP contrairement à ce qui a été supposé jusque là.