

SCLÉROSE EN PLAQUES

▼ ÉDITORIAL

Chères Amies, Chers Amis,

Depuis ses débuts, grâce à votre action collective, la Fondation ARSEP a pu jouer un rôle moteur dans le développement de la recherche sur la Sclérose en Plaques et dans l'essor, aujourd'hui considérable, de l'accès à l'information.

Des congrès toujours mieux adaptés et des moyens de communication plus performants ont constitué des éléments essentiels de ce processus d'amélioration. Les différents partenariats, qu'ils soient nationaux ou internationaux, multicentriques ou inter-associatifs, ont permis de multiplier les possibilités de la recherche, et tout particulièrement de la recherche clinique, comme le déclare le Pr Thibault Moreau dans ces pages. Soyons fiers d'avoir su miser sur cette capacité de chacun, d'apprendre les uns des autres.

Cependant, 4.000 nouveaux patients sont encore diagnostiqués chaque année et la mobilisation des ressources reste nécessaire, d'autant que, plus elle avance, plus la recherche est confrontée à de nouveaux défis. Le manque de moyens ne doit pas être un handicap au progrès ; c'est le message que le monde entier a voulu lancer le 28 mai dernier, en célébrant la journée mondiale de lutte contre la Sclérose en Plaques.

Notre administratrice et membre fondateur, Geneviève Guerlain, connaissait le rôle des compétences humaines, elle qui, durant de nombreuses années, a su mettre les siennes au service de la recherche sur la Sclérose en Plaques. Elle nous a quittés au début de ce mois de juin. Son dynamisme, sa sensibilité et son amitié nous manqueront à jamais. Aujourd'hui, c'est dans un esprit de communion unanime, que nous tenons à dire adieu à cette amie et à lui exprimer, ainsi qu'à tous ceux qu'elle a aimés, notre reconnaissance et la fidélité de notre attachement.

Avec ma chaleureuse estime et mon fidèle dévouement,

Jean-Frédéric de Leusse
Président de la Fondation ARSEP

▼ ACTUALITÉS DU CONGRÈS SCIENTIFIQUE

► Au cours de la SEP chez la femme, les poussées sont liées aux périodes de la vie génitale et en particulier aux **grossesses**. Une étude rétrospective, menée chez des femmes ayant eu 2 grossesses (54 femmes de la cohorte de Lyon et 39 femmes italiennes), compare l'évolution de la SEP après la 1^{ère} ou la 2^{nde} grossesse en retenant comme critères d'évolution la survenue de poussées et/ou de handicap. Seules 7 poussées ont été observées au total, le taux de poussées est un peu plus faible après la 2^{nde} grossesse et il n'y a pas de différence dans l'évolution du handicap. Les résultats de cette étude suggèrent l'absence de corrélation entre la survenue d'une poussée après la 1^{ère} grossesse et le risque d'une autre poussée après la 2^{nde} grossesse. Ces résultats permettent de rassurer les femmes ayant fait une poussée post-partum et de donner le même type de conseil pour la 2^{nde} grossesse que pour la 1^{ère}.

► Un des mécanismes de la SEP pourrait être l'activation des cellules de l'immunité induites par des modifications de la **flore intestinale**. Des études chez la souris ont montré que la démyélinisation spontanée observée dans l'EAE, modèle animal de SEP, dépend de l'intégrité de la flore intestinale. Les animaux sans germes pathogènes sont protégés mais développent la maladie après la colonisation par certaines bactéries. Des modifications de régime ou d'apport salé influencent aussi les risques de survenue de l'EAE chez la souris. Les mécanismes impliqués sont liés à l'immunité innée, les bactéries de la flore intestinale créant un environnement pro-inflammatoire qui induit l'activation pathologique des cellules T auto-immunes. Il faudra identifier les microbes impliqués qui pourront être utilisés comme biomarqueurs ou comme cibles thérapeutiques, la flore intestinale pouvant être modulée par les antibiotiques/probiotiques ou un régime alimentaire approprié.



C'est avec beaucoup de tristesse que nous avons appris le décès brutal de Madame Geneviève Guerlain, administratrice de l'Association de nombreuses années puis membre fondateur de la Fondation depuis 2010. Nous adressons nos sincères condoléances à sa famille et ses proches.

SOMMAIRE

- p.1 Éditorial
- p.2-3 Congrès des patients : intervention du Pr Moreau
- p.4 En direct des régions



Reconnue d'Utilité Publique

45 ANS D'ACTION
1969-2014 CONTRE LA SEP

Retrouvez
l'ARSEP sur :





LES INNOVATIONS ISSUES DES ESSAIS THÉRAPEUTIQUES

2014 est une année importante pour deux raisons :

1. De nouveaux traitements pour les débuts de maladie ont émergé et quelques avancées thérapeutiques pour les formes les plus évoluées ont été constatées. C'est le résultat de 15 ans de travail en recherche clinique pour parvenir au but ultime à savoir l'utilisation des médicaments dans la vie courante.

2. La SEP sera désormais mieux prise en charge en France grâce au plan gouvernemental des maladies neurodégénératives qui a pour objectif l'amélioration de la prise en charge des malades au niveau médico-social, mais aussi celle de la Recherche. La Fondation ARSEP est partie prenante active de la défense des malades et de leurs familles ; le dynamisme montré dans la Recherche fondamentale et clinique est un garant pour que l'ARSEP soit reconnue comme un interlocuteur essentiel de cette défense des malades et de la poursuite de la Recherche.

Pour rappel, la SEP a **plusieurs étapes** :

► Le début de maladie se caractérise par une inflammation du Système Nerveux Central - SNC, s'exprimant par des poussées tous les 12-18 mois pour 85% des malades, dont 2/3 récupéreront. Des séquelles résultent de ces poussées après 10 ans de maladie.

► Pour 50% des malades, une forme progressive s'installe à 15 ans d'évolution, avec des symptômes neurologiques progressifs et parfois des poussées surajoutées. Pour 15% des cas, et souvent après l'âge de 40 ans, la maladie commence d'emblée par une forme progressive, où l'atteinte neurologique s'aggrave au fil des mois.

Des **mécanismes différents** : la phase avec poussées correspond à une inflammation focale où le système immunitaire s'emballe et attaque la myéline. La phase progressive correspond quant à elle à une dégénérescence, une souffrance de l'axone plus lente, progressive. Cette dualité entre ces 2 mécanismes explique la différence de stratégies thérapeutiques : en début de maladie, on privilégiera une action anti-inflammatoire ; à un stade de SEP plus évolué, on tentera de protéger les neurones et les axones.

L'enjeu actuel de la recherche fondamentale et des essais thérapeutiques (ou cliniques) en cours est de découvrir le lien entre l'inflammation qui engendre les poussées et la progression de la maladie. Le traitement de l'inflammation initiale en supprimant les poussées a-t-il un effet probant sur la progression de la maladie ? La SEP est un mélange de plusieurs mécanismes : l'inflammation, la démyélinisation et les lésions axonales, la réparation. Certains traitements seront donc plus efficaces à un moment de la maladie et pas à un autre.

De **nombreuses avancées** ont été réalisées cette dernière année dans les traitements de fond. De toutes les maladies neurologiques, la SEP est la plus dynamique en termes de recherche et de thérapeutiques. Ainsi, un large panel de traitements est désormais disponible et adapté aux différentes phases de la maladie. Mais la difficulté réside dans l'évaluation du bénéfice-risque de ces médicaments et du moment auquel il faut les administrer ; d'où l'intérêt de la recherche clinique.

Ainsi les **traitements** immunomodulateurs, appelés « de 1^{ère} ligne », ont

une action puissante sur le système immunitaire ; des données sont aujourd'hui disponibles grâce aux essais thérapeutiques. Le recul de 25 ans sur l'utilisation des **INTERFÉRONS β** montre qu'il n'existe aucun risque médical à long terme, mais leur injection hebdomadaire sous-cutanée ou en intramusculaire reste contraignante. Un essai clinique avec un interféron β « pégylé » (sur lequel est ajoutée une molécule spécifique) permettrait d'espacer les injections (1 toutes les 2 à 4 semaines) et d'en faciliter l'utilisation. L'**ACÉTATE DE GLATIRAMÈRE** est injecté quotidiennement en sous-cutané : un essai montre qu'en espaçant les injections mais à des doses plus élevées, les résultats seraient similaires. Une autre étude compare les différents interférons, l'acétate de glatiramère et l'association des deux : ces médicaments ont une efficacité globale identique après 7 ans d'utilisation.

Un traitement par voie orale est déjà disponible dans les pharmacies d'hôpitaux, sur prescription du neurologue : le **DYMÉTHYL FUMARATE** (Tecfidera®), immunomodulateur qui a une action anti-inflammatoire et anti-oxydante. En 2 prises par jour, son efficacité a été démontrée : réduction de 53% de la fréquence des poussées, diminution significative du risque de progression du handicap et réduction des nouvelles lésions actives visualisée à l'IRM. Ce traitement est proposé en début de maladie et plutôt bien toléré, avec quelques troubles gastro-intestinaux et des bouffées de chaleur s'atténuant avec le temps.

Autre traitement oral, le **TÉRIFLUNOMIDE** (Aubagio®), qui sera probablement disponible fin 2014, est un immunosuppresseur à prendre 1 fois par jour. Il agit sur la phase d'inflammation et diminue

de 30% la fréquence des poussées à 2 ans de traitement, ainsi que le risque de progression du handicap. Il a peu d'effets indésirables : quelques troubles digestifs, augmentation des enzymes hépatiques, diminution de la densité des cheveux. Une période relativement longue d'arrêt de ce traitement doit être observée avant une grossesse. Des données sur la tolérance à long terme sont disponibles puisqu'un produit similaire a été utilisé dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde. L'effet favorable de ce médicament se poursuit dans la durée avec un maintien à 7 ans de la réduction de la fréquence des poussées ou de la progression du handicap. Une diminution des nouvelles lésions et de l'évolution de l'atrophie du cerveau a également été observée.

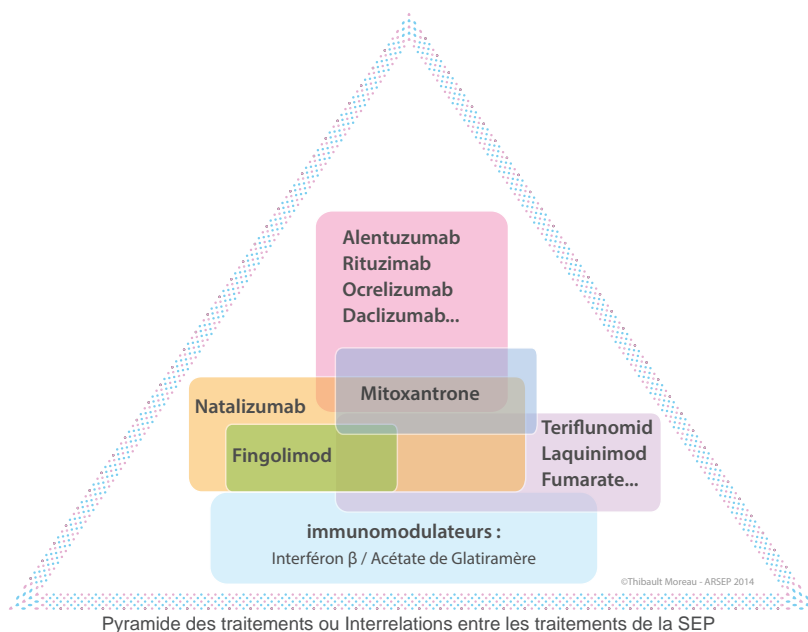
Le **LAQUINIMOD**, en cours d'évaluation à ce jour, est aussi un traitement par voie orale, qui a une action complexe restant encore à définir : à la fois sur l'astrocyte (cellule du SNC), l'inflammation et la protection neuronale. Une réduction de 20% de la fréquence des poussées et une diminution significative (45%) du risque de progression du handicap à moyen terme ont été obtenues à ce jour. Les interrogations actuelles portent sur l'association avec un autre médicament dans le but de protéger l'axone ou le neurone.

Des essais cliniques sont également en cours pour les **traitements « de 2nde ligne »** (immunosuppresseurs) réservés aux formes sévères d'emblée de la maladie ou en cas d'inefficacité des traitements de 1^{ère} ligne.

Une étude porte sur le risque de LEMP (leuco-encéphalopathie multifocale progressive due au virus JC) lié au **NATALIZUMAB** (Tysabri®). Celui-ci, grâce à un anticorps monoclonal, empêche les lymphocytes activés d'entrer dans le cerveau pour détruire la myéline. Les malades susceptibles de déclencher une LEMP seraient aujourd'hui mieux dépistés grâce aux facteurs de risques démontrés : porteur du virus JC, durée de traitement supérieure à 2 ans et utilisation antérieure d'immunosuppresseurs. Ces trois conditions réunies concourent à un facteur de risque de 1%. Une autre étude permet de quantifier le degré d'anticorps contre le virus JC des patients, ce qui permet donc aujourd'hui de minimiser le risque de LEMP et d'utiliser au mieux le Tysabri®.

Une étude évalue actuellement l'efficacité d'un anticorps monoclonal, l'**ALEMTUZUMAB**, qui a pour objectif d'attaquer les lymphocytes T et B, générant leur destruction puis leur reconstitution en cellules saines et moins agressives, limitant ainsi le processus lésionnel. Les résultats sont probants : réduction de 50 à 60% de la fréquence

des poussées, diminution du risque de progression du handicap. A 2 ans de traitement, les résultats sont même plus significatifs qu'avec les interférons, un recours intéressant en cas d'échec des traitements de 1^{ère} ligne. Ce médicament autorisé par les autorités européennes pourrait être disponible prochainement si l'accord d'utilisation est confirmé en France. Il est administré en hospitalisation : 5 perfusions sur une semaine la 1^{ère} année, puis 3 perfusions l'année suivante avec une surveillance biologique très régulière et des précautions à prendre par rapport aux virus et grossesse éventuelle. Des effets indésirables sont observés : peu d'infections ou de déclenchement de cancers mais des maladies inflammatoires auto-immunes surajoutées (hypothyroïdie pour 1/3 des patients), une baisse de plaquettes ou des troubles rénaux. Plusieurs autres molécules de traitements de fond sont testées aujourd'hui à différents niveaux de la cascade pathologique (lymphocytes, SNC ou système de réparation) selon des cibles bien définies.



Dans les **formes progressives**, les résultats des nombreux essais thérapeutiques tardent car ils sont plus difficiles à valider. Des traitements utilisés dans les formes rémittentes (**FINGOLIMOD**, Natalizumab) ou des anticorps monoclonaux sont actuellement testés et les premiers résultats sont attendus prochainement. Les cellules souches sont toujours à l'étude dans le monde entier grâce à une recherche dynamique. L'enjeu est de réparer les lésions grâce à la greffe de cellules externes ou par la réactivation de cellules internes capables d'autoréparation. Les études s'attachent à découvrir les cellules les mieux adaptées et le moyen de les activer ou de les réactiver afin qu'elles aillent réparer la zone lésée. L'augmentation des capacités de remyélinisation est aussi étudiée via notamment la recherche de molécules qui limiteraient le processus démyélinisant.

►► Nous pouvons donc nous réjouir aujourd'hui de la richesse des traitements, de l'enthousiasme des chercheurs et de l'optimisme général même si des zones d'ombre subsistent, notamment pour les formes progressives pour lesquelles il faut encore redoubler d'efforts. Couplées à une rigueur de surveillance et de prescription, de véritables stratégies thérapeutiques existent.

EN DIRECT DES RÉGIONS

ALSACE

18 Oct. | CONCERT à Wintzenheim (67)

BRETAGNE

03 Oct. | CONCERT de Uilleann Pipe - le Gorvello en Sulniac (56)

LANGUEDOC-ROUSSILLON

27 Sept. | CONCERT à Collioure (66)

RHÔNE-ALPES

27 Sept | CONGRÈS du réseau SEP Rhône-Alpes à Villeurbanne (69)

Retrouvez les événements de la Fondation sur www.arsep.org, rub. Manifestations et sur www.facebook.com/ARSEPFondation

SOLIDAIRES EN PELOTON



- 16 Août | COURSE Les Foulées Lindoises à Lalinde (24)
- 06 Sept. | SEMI-MARATHON et 10 km de la Braderie de Lille (59)
- 27-28 Sept. | COURSE des terrils (62)
- 05 Oct. | TRAIL du four à chaux Nandy (77)
- 12 Oct. | COURSE 20km de Paris – inscription au groupe Solidaires en Peloton avant le 30 août
- 19 Oct. | COURSE Zenitram-day Ymeray (28)

Nous tenons à remercier très chaleureusement l'Association Solidarité Espoir Partage (ASEP), partenaire de longue date de notre Fondation. Créée en 2002, l'ASEP regroupe une dizaine de membres atteints de sclérose en plaques et organise des manifestations dans l'Allier en Auvergne, dont les bénéfices sont reversés à la recherche. Ainsi cette année encore, un loto et une pièce de théâtre ont permis de collecter une belle somme !
contact : ASEP - 23, rue du moulin – 03630 Désertines

DÉFI VOILE SOLIDAIRES EN PELOTON

Le tandem Victorien Erussard, Thibaut Vauchel-Camus est particulièrement actif pour mener à bien son projet de courir la Route du Rhum le 2 novembre : « *Le chantier du bateau est un travail aussi passionnant que prenant. Nous avons hâte de nous retrouver sur l'eau avec ce magnifique bateau, tant pour en pousser les performances qu'y partager des moments privilégiés avec les malades. Les invitations sont lancées !* » Thibaut



Venez partager des sensations fortes avec nos marins pour des **sorties en mer de 2h** en baie de St Malo, jusqu'au **30 septembre**. Inscriptions au 01.43.90.39.39 ou solidairesenpeloton@arsep.org

© P.Cantin

MAMAN JE T'AIME un peu, beaucoup ...



Plus de 70 fleuristes ont relayé notre campagne de sensibilisation lancée à l'occasion de la fête des mères sur le thème de la fleur. Les fleuristes mais aussi des commerçants alentour ont affiché fièrement la campagne dans leur magasin, incluant une tirelire sur leur comptoir ainsi que des flyers expliquant simplement la maladie. Malgré une conjoncture difficile, la collecte permettra de contribuer au financement du projet de recherche intitulé « Approche de la vie quotidienne dans la sclérose en plaques par la recherche », qui vise à étudier les conséquences de la maladie sur la vie quotidienne. L'enthousiasme de tous, bénévoles et commerçants, ainsi que le résultat positif de la collecte encouragent la Fondation ARSEP à renouveler, développer et pérenniser sa campagne de sensibilisation dès 2015.

4ÈME RENCONTRE CHERCHEURS-PATIENTS

dans les laboratoires de recherche le **28 novembre** prochain. Prenez date pour aller à la rencontre des chercheurs et dialoguer avec eux sur leurs travaux dans le domaine de la sclérose en plaques. Plusieurs villes françaises seront concernées, renseignements prochainement sur www.arsep.org

L'ÉCOLE, LA SEP ET MOI

3^{ème} journée d'information et d'échanges dédiée aux enfants et adolescents atteints de SEP, le **18 octobre** à Paris, organisée en partenariat avec le Centre national des maladies Neuro-inflammatoires de l'enfant (Nie). Informations et inscriptions au Nie : **01.45.21.31.12.**



La Fondation ARSEP est habilitée à recevoir **legs, donations et assurances-vie** totalement exonérés de fiscalités (droits de succession) ainsi que les **dons ISF**. Plus d'informations sur www.arsep.org

Pour nous joindre : 01.43.90.39.39 - communication@arsep.org - 14, rue Jules Vanzuppe 94200 Ivry-sur-Seine
Recevez l'information de la Fondation en vous inscrivant à notre **newsletter** mensuelle sur www.arsep.org



Membre fondateur
de l'UNISEP et de la FRC
Membre de la MSIF

Dépôt légal: Août 2014 - Copyright Fondation ARSEP - crédits photos : ARSEP G. Kazaz
Directeur de la publication: Jean-Frédéric de Leusse / Membre fondateur: Bruno Lebeuf / Coordinateur scientifique: Pr Jean Pelletier.
Rédactrice en chef: Karine Pouliquen-Hautière / Secrétaire de rédaction: Vanessa Tucci / Rédaction, conception, édition: Fondation Arsep
Information scientifique: Emmanuelle Plassart-Schiess / Impression: Groupe Morault - 189, rue d'Aubervilliers - 75018 Paris
N° de commission paritaire: 1015 G 83772 / N°ISSN: 2114-0952 / Abonnement: 6,10 € par an.
Ce document est imprimé sur un papier issu de forêts gérées durablement.



Avec Ecofolio
tous les papiers
se recyclent.