

Sclérose en plaques chez les patients âgés: Une population de patients ayant des besoins spécifiques



Prof. Gavin Giovannoni

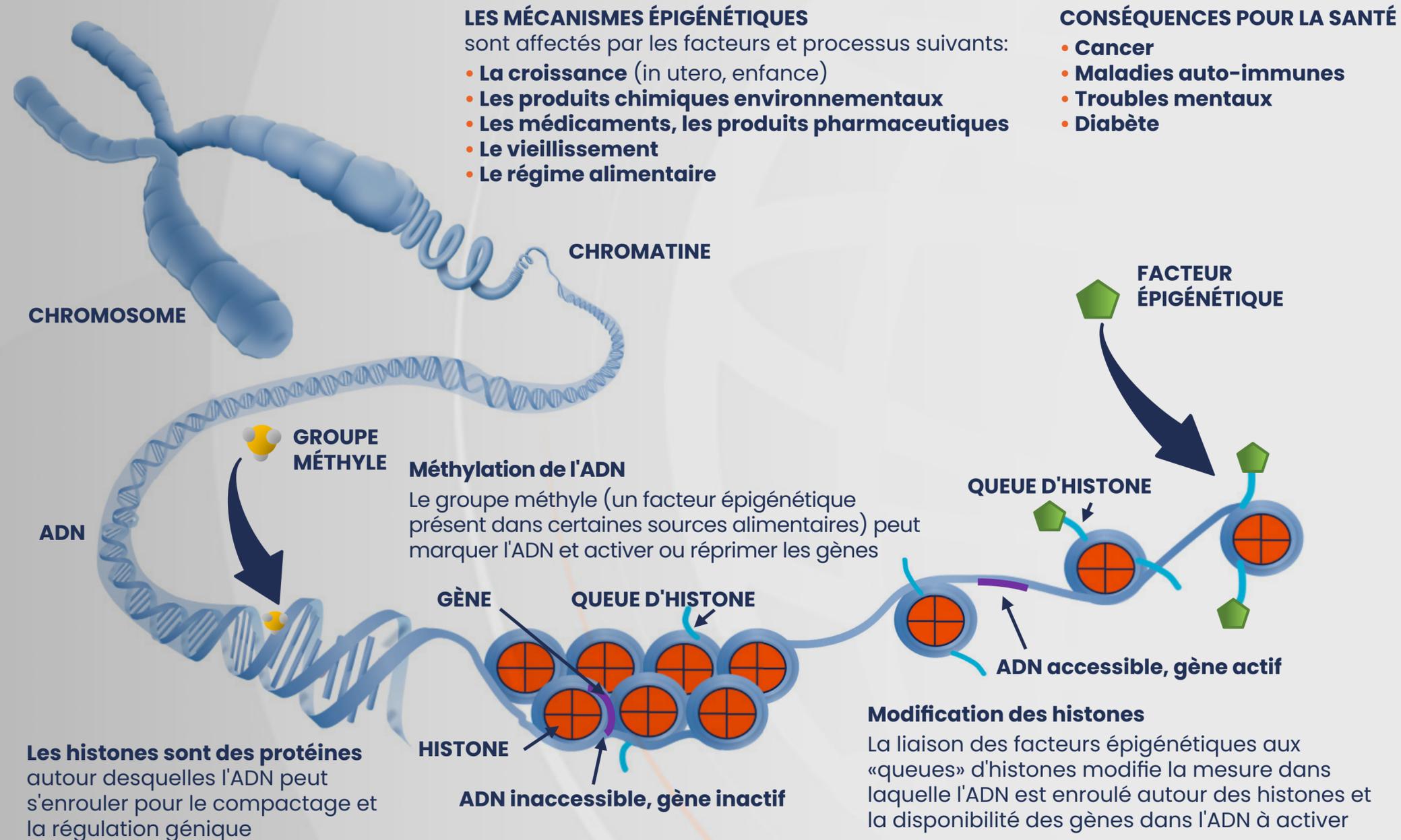
Professeur de Neurologie, Centre for Neuroscience, Surgery and Trauma, Blizard Institute, Barts and The London School of Medicine and Dentistry, Queen Mary University of London, Londres, Royaume-Uni

Avertissement

- *Les produits médicaux non approuvés ou les utilisations non approuvées de produits médicaux approuvés peuvent être discutés par la faculté; ces situations pouvant correspondre au statut d'approbation en vigueur dans une ou plusieurs juridictions*
- *touchIME® a demandé à la faculté responsable de la présentation de veiller à communiquer toute référence faite à une utilisation sans étiquette ou non approuvée*
- *touchIME® ne cautionne explicitement ou implicitement aucun produit non approuvé ou utilisation non approuvée en mentionnant ces produits ou utilisations dans les activités touchIME®*
- *touchIME® décline toute responsabilité pour toute erreur ou omission*

Que sont l'immunosénescence et la neurosénescence et comment affectent-elles les patients âgés atteints de SEP?

Biologie du vieillissement¹⁻⁴



Les changements liés à l'âge affectent plusieurs systèmes¹⁻¹⁰



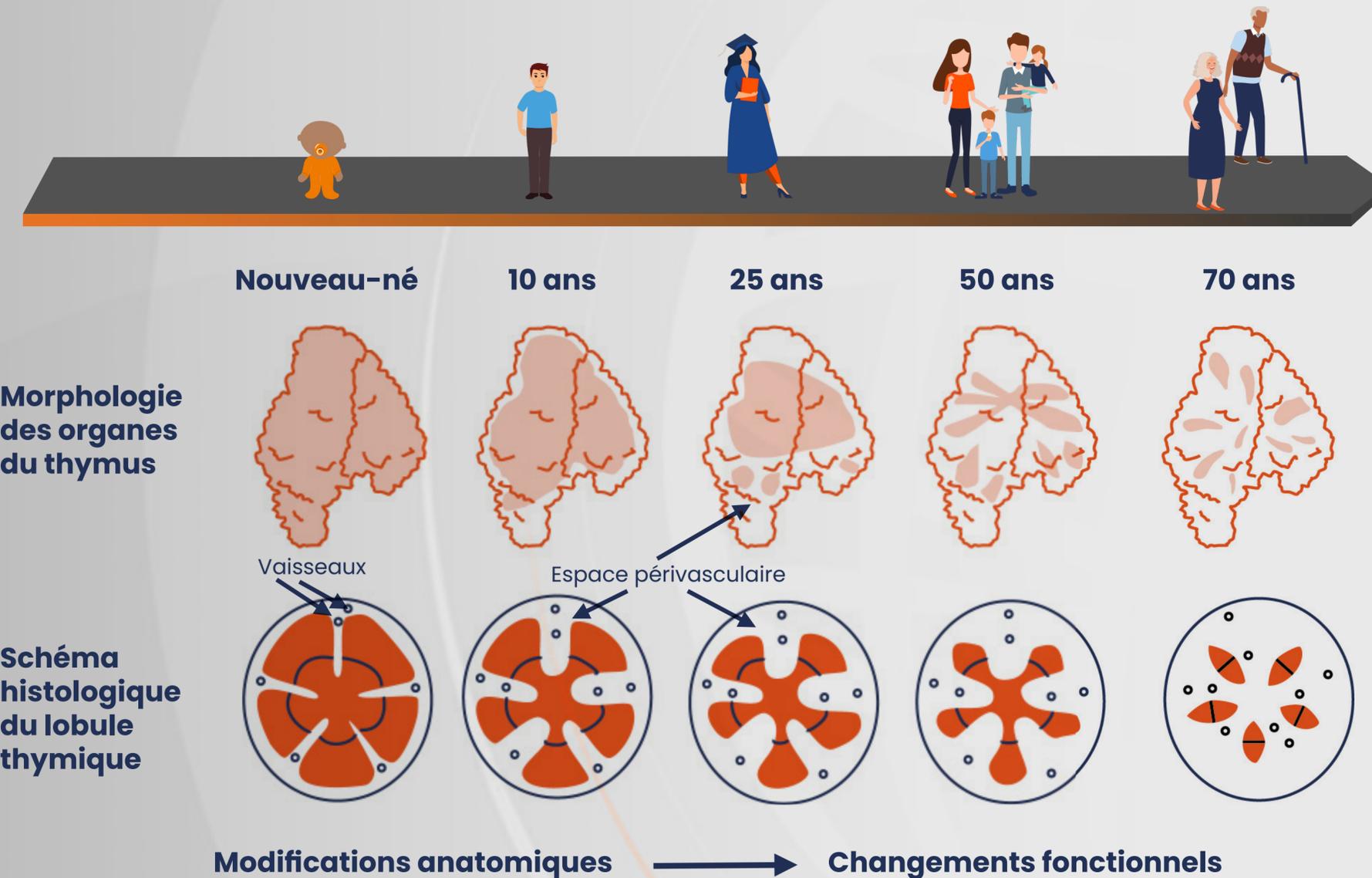
Systemes

Nerveux
Lymphatique / immunitaire
Cardiovasculaire
Endocrinien
Musculaire
Digestif
Reproducteur
Dermatologique
Squelettique

Changements potentiels

Atrophie cérébrale
Immunosénescence
Athérosclérose
Augmentation de l'adiposité
Perte de poids, faiblesse
Augmentation de la sensibilité,
transit intestinal plus lent
Ménopause/andropause
Élastose
Ostéoporose

L'immunosénescence se manifeste relativement tôt¹⁻³

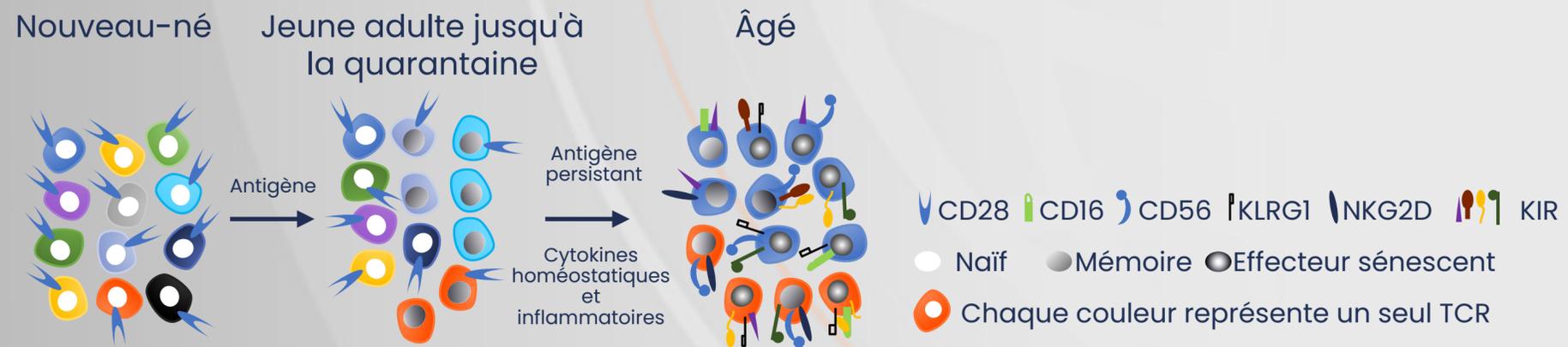
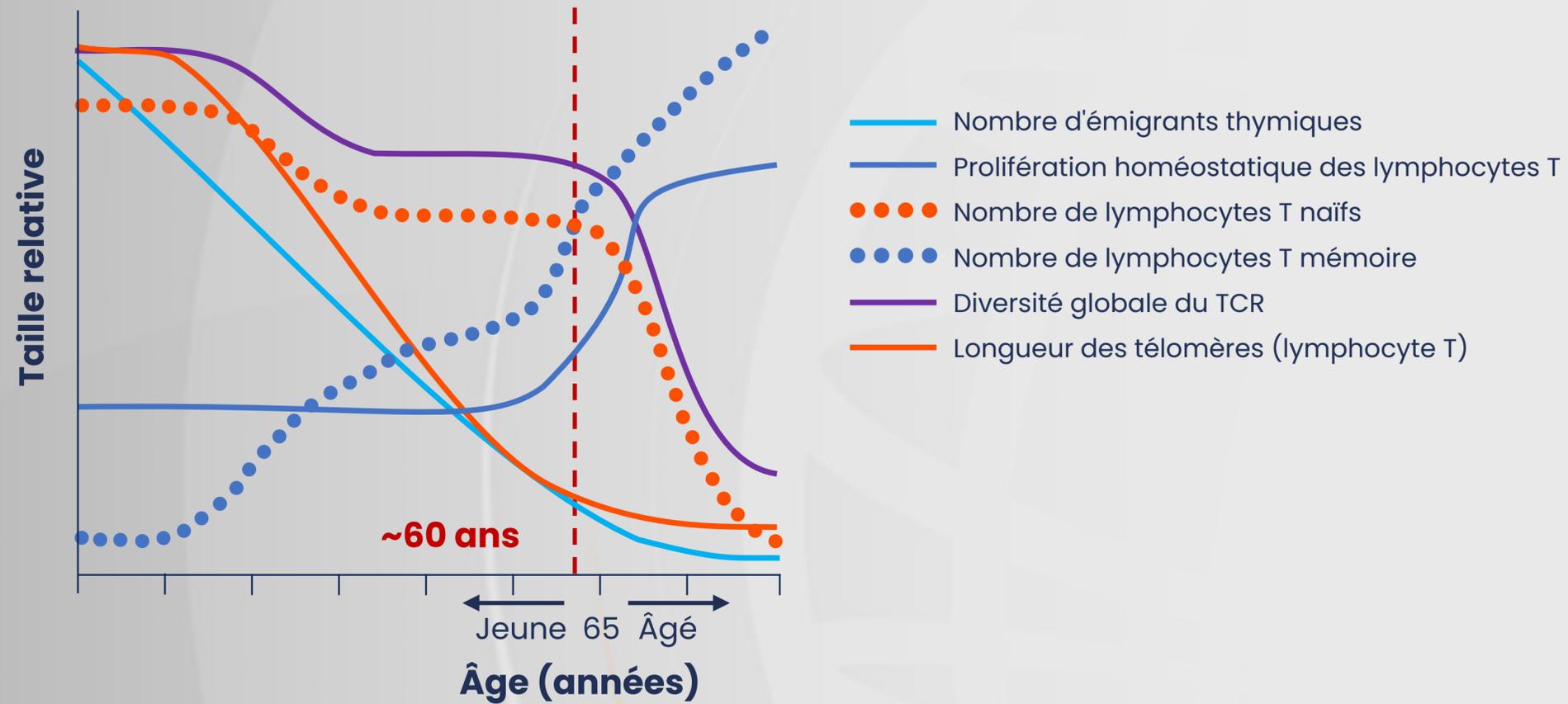


Le déclin de la fonction immunitaire commence tôt dans la vie, augmente jusqu'à la quarantaine et s'aggrave avec l'âge

Résumé des principales modifications du système immunitaire dues à l'immunosénescence

Cellules affectées	Fonctions affectées par le vieillissement
Lymphocytes NK	Élimination des cellules infectées/cytotoxicité Produits de cytokines
Neutrophiles et monocytes/macrophages	Chimiotaxie Élimination de l'agent pathogène/de la fonction microbicide Phagocytose Signalisation TLR
Cellules dendritiques	Phagocytose Présentation de l'antigène
Cellules T	Diminution des lymphocytes T matures naïfs (CD4 et CD8) Augmentation des lymphocytes T expérimentés par l'antigène (CD4 et CD8) Diminution de la diversité des lymphocytes T
Cellules T CD4 et cellules B	Réponses anticorps de haute affinité
Cellules B	Diminution des lymphocytes B matures naïfs Recombinaison de la commutation isotypique, hypermutation somatique Répertoire réduit (réponse au néo-antigène réduite)

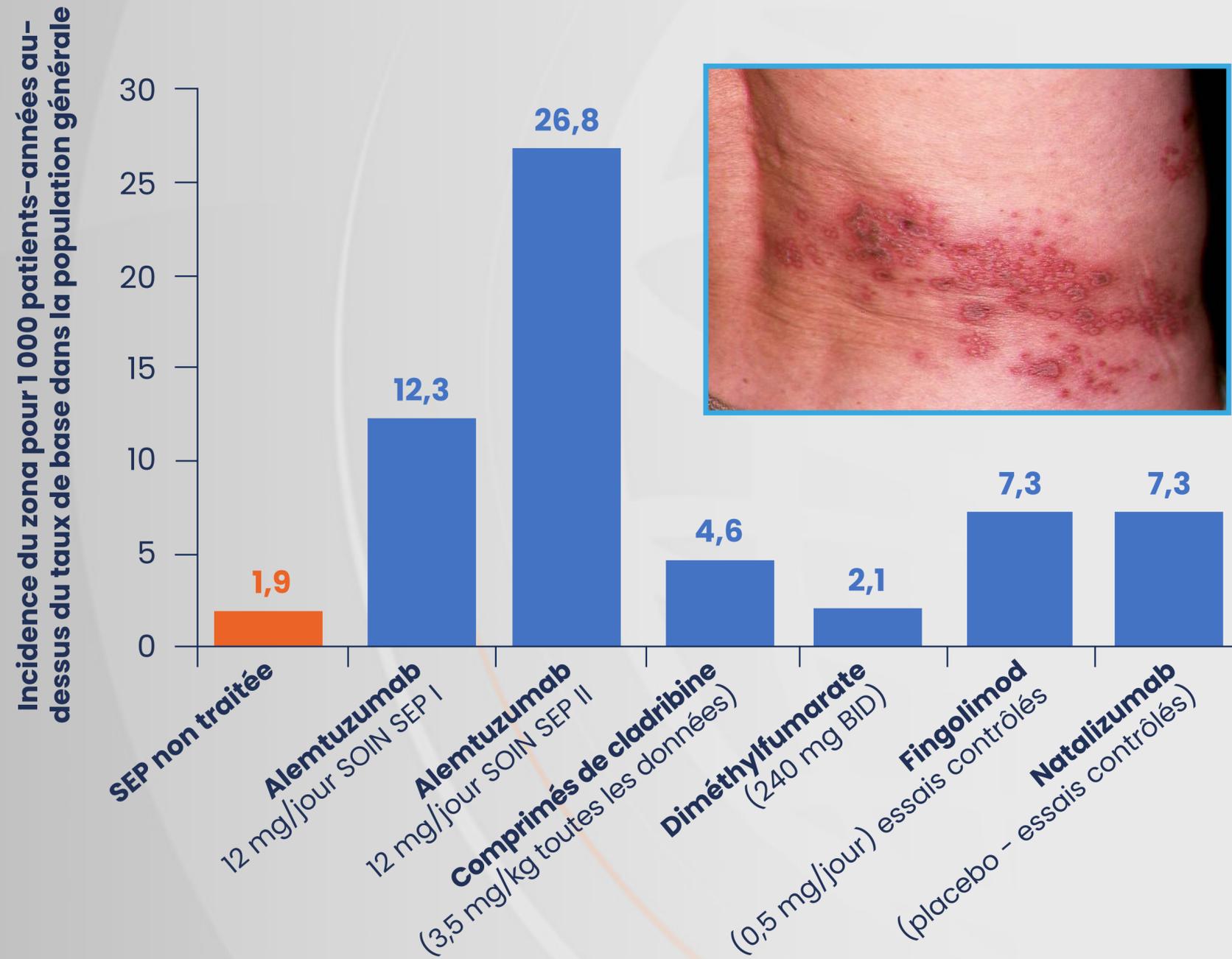
Immunosénescence



Le vieillissement et les modifications lymphocytaires attribuables aux DMT ont un impact sur le risque de LMP chez les patients atteints de SEP

TMM	Cas de LMP	Âge des patients souffrant de LMP (ans)
Natalizumab	763 sur plus de 181 300 patients	15–73
Fingolimod	19 sur plus de 225 000 patients	34–71
Diméthylfumarate	5 sur plus de 270 000 patients	54–66
Ocrelizumab	0 sur plus de 71 000 patients	
Tériflunomide	0 sur plus de 71 000 patients	
Alemtuzumab	0 sur plus de 18 400 patients	

Incidence du zona pour 1 000 patients-années, dans différents traitements de la SEP^{1,2}

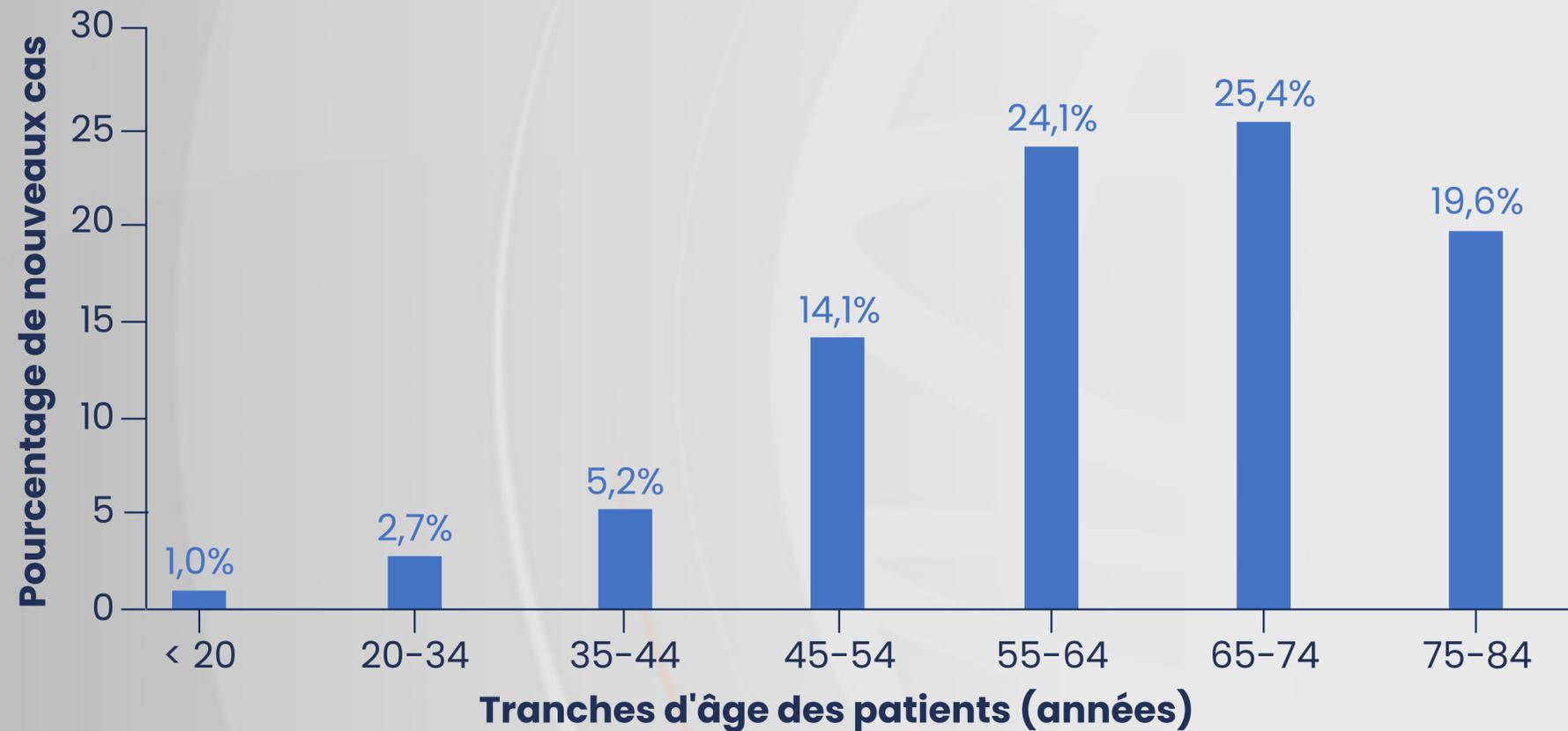


BID, deux fois par jour; SEP, sclérose en plaques.

1. Arvin AM, et al. *JAMA Neurol.* 2015;72:31-9; 2. Cook S, et al. *Mult Scler Relat Disord.* 2019;29:157-67.

Risque accru de tumeurs malignes avec le vieillissement

RÉPARTITION PAR TRANCHES D'ÂGE DES NOUVEAUX CAS DE CANCER (TOUS TYPES) DANS LA POPULATION GÉNÉRALE

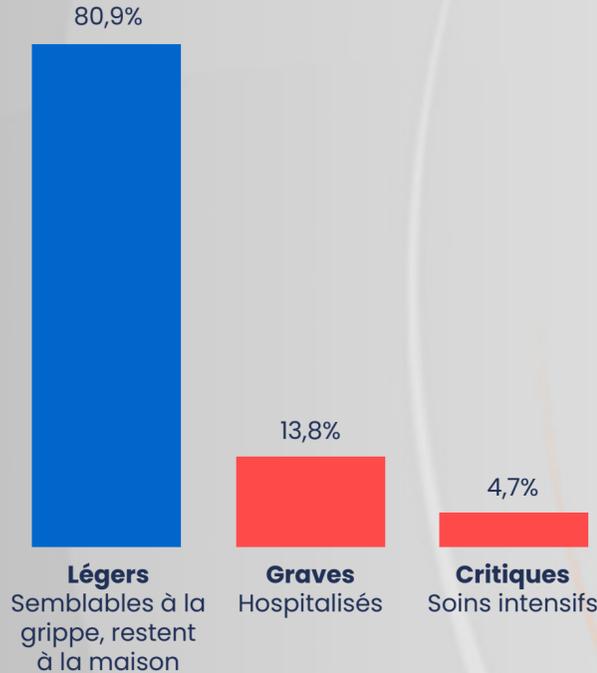


Le grand âge est le facteur de risque le plus important pour le cancer en général et pour de nombreux types de cancer spécifiques

COVID-19: prise en compte de l'épidémiologie de ces facteurs de risque dans la population générale

La majorité des infections sont bénignes

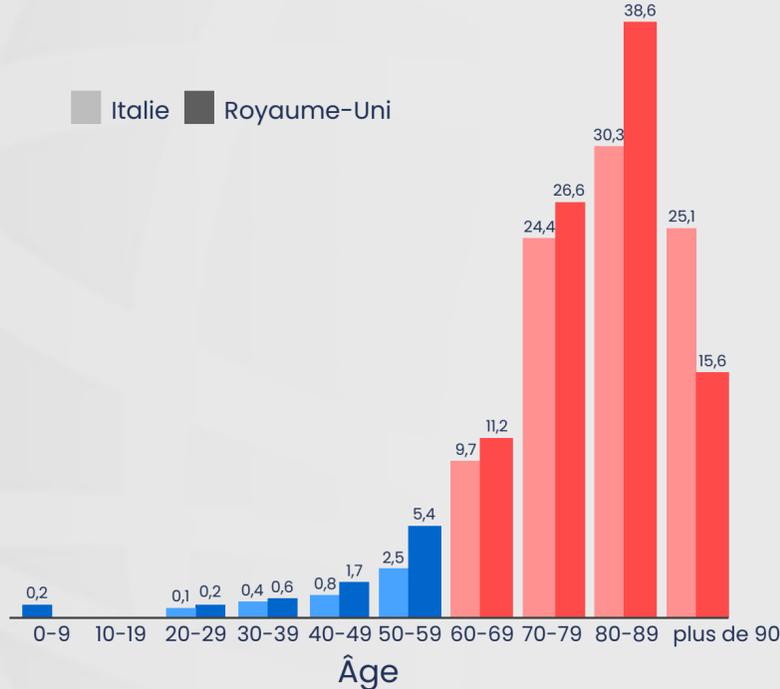
Sources: China Center for Disease Control and Prevention; N=44 672



Gravité des symptômes

Les personnes âgées de 60 ans et plus sont les plus à risque

Sources: Italian Portal of Epidemiology for Public Health, UK Office of National Statistics; N=24 923



Taux de mortalité par tranche d'âge (%)

Fragilité: les patients plus âgés sont plus vulnérables aux lésions pulmonaires et sont globalement moins sujets à un dépistage approprié (par exemple en raison d'une mauvaise réponse à la fièvre, de démence, etc.)

COVID-19: prise en compte de ces facteurs de risque - Épidémiologie Covisep dans la population atteinte de SEP



Étude multicentrique, rétrospective et observationnelle de cohorte menée dans des centres experts de la SEP et des hôpitaux généraux



347 patients (âge moyen [ET], 44,6 [12,8] ans, 249 femmes; durée moyenne [ET] de la maladie, 13,5 [10,0] ans)



Gravité de la COVID-19, données démographiques, antécédents neurologiques, EDSS, comorbidités, caractéristiques et résultats de la COVID-19

Comorbidité	R ² cumulatif
EDSS	0,20
Âge	0,26
Obésité	0,27

Variabilité cumulative de la COVID-19 grave

Dans cette cohorte de SEP, le handicap, l'âge et l'obésité ont été identifiés comme les principaux facteurs de risque de gravité de la COVID-19

Conclusions

Le vieillissement normal ou la sénescence normale sont programmés

- Involution thymique
- Diversité du répertoire réduite
- Perte de lymphocytes T naïfs
- Prolifération homéostatique dérégulée
- Expansion clonale pilotée par le CMV et l'EBV

Avertissement de mémoire de rappel de vaccin

Réponses vaccinales réduites

Sensibilité accrue aux infections

Infections liées à l'âge et infections opportunistes

- Par exemple, les infections pneumococciques
- Par exemple, LMP

Risque plus élevé d'événements indésirables

- Infections
- Tumeurs malignes secondaires

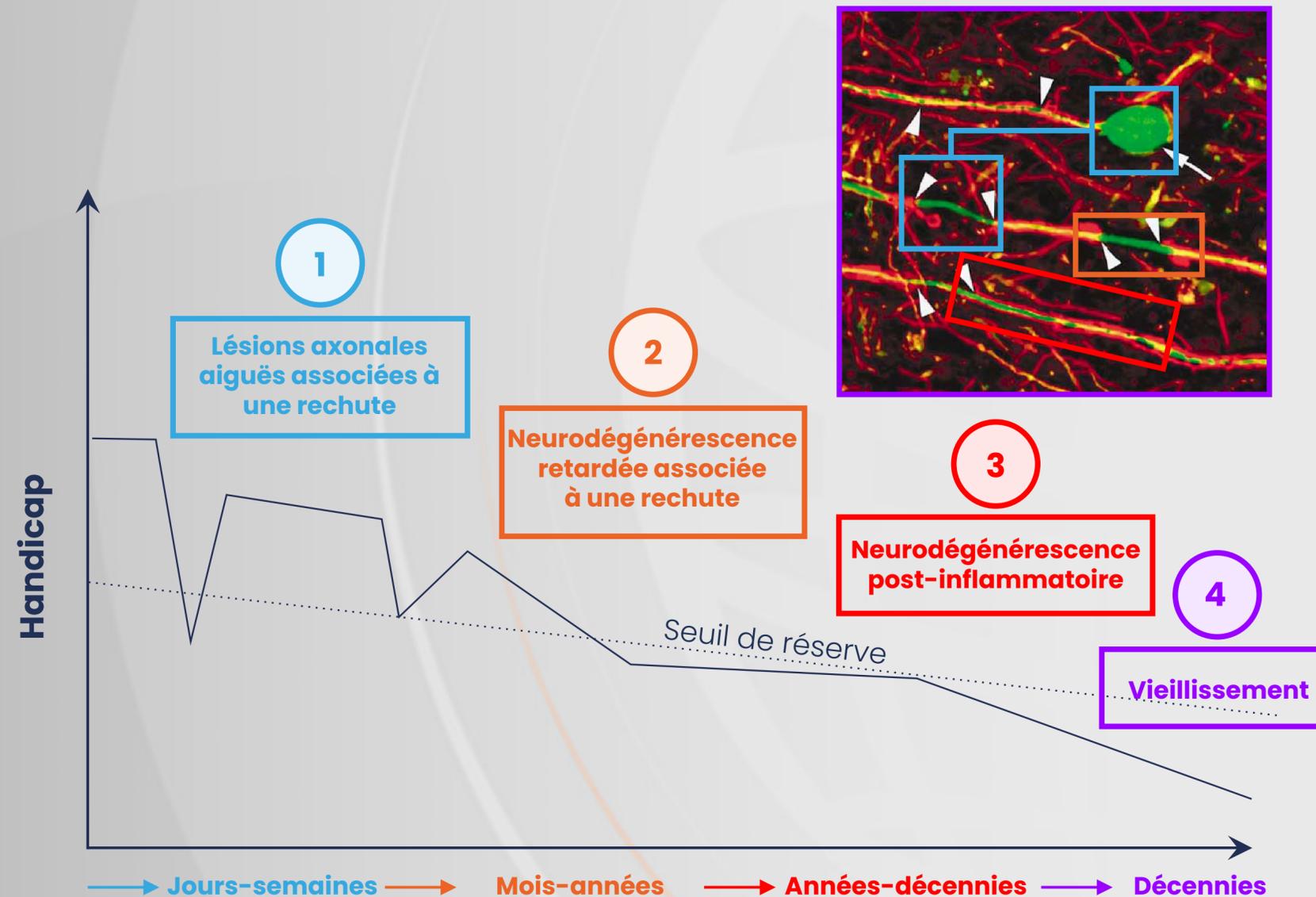
Réserve de thymique et de moelle osseuse réduite

Impact potentiel sur le traitement de la SEP

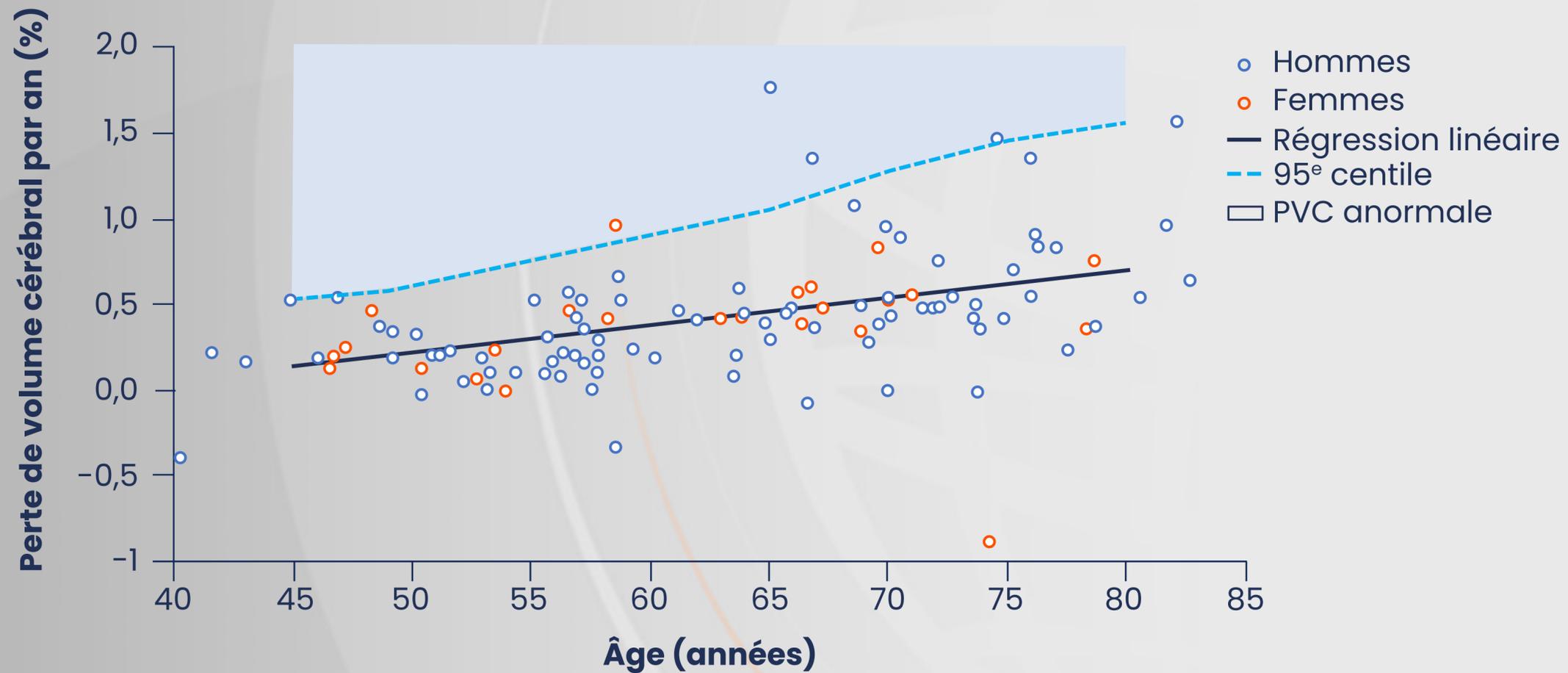
- Facteur de progression de la maladie
- Réponse thérapeutique réduite aux TMM
- Comorbidités qui interagissent avec les TMM

Quel est le rôle des TMM chez les patients âgés atteints de SEP?

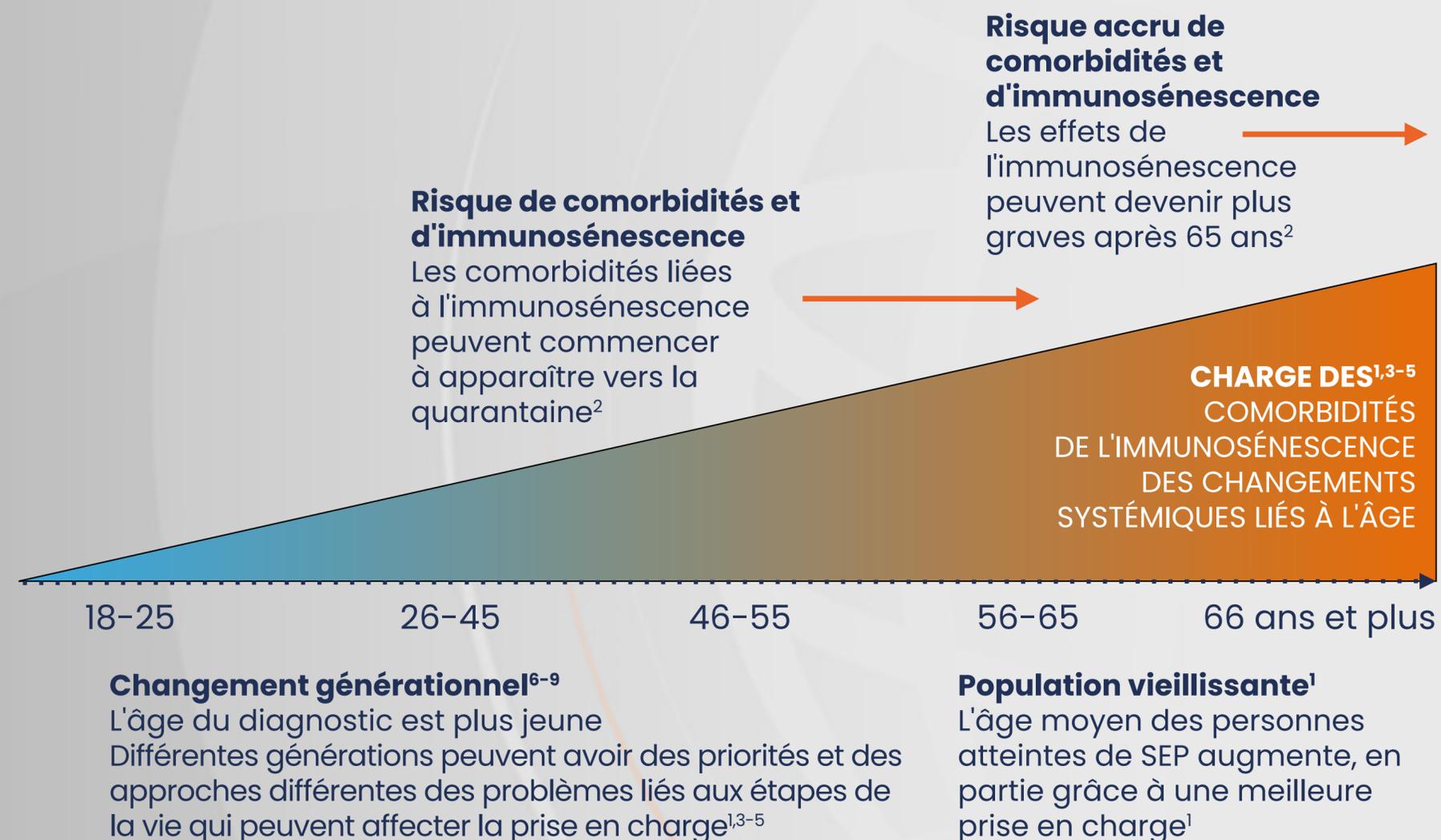
Le vieillissement est l'un des mécanismes qui sous-tendent la progression de la SEP^{1,2}



Estimation de la perte de volume cérébral avec SIENA/FSL: Volumétrie longitudinale du cerveau chez les adultes en bonne santé

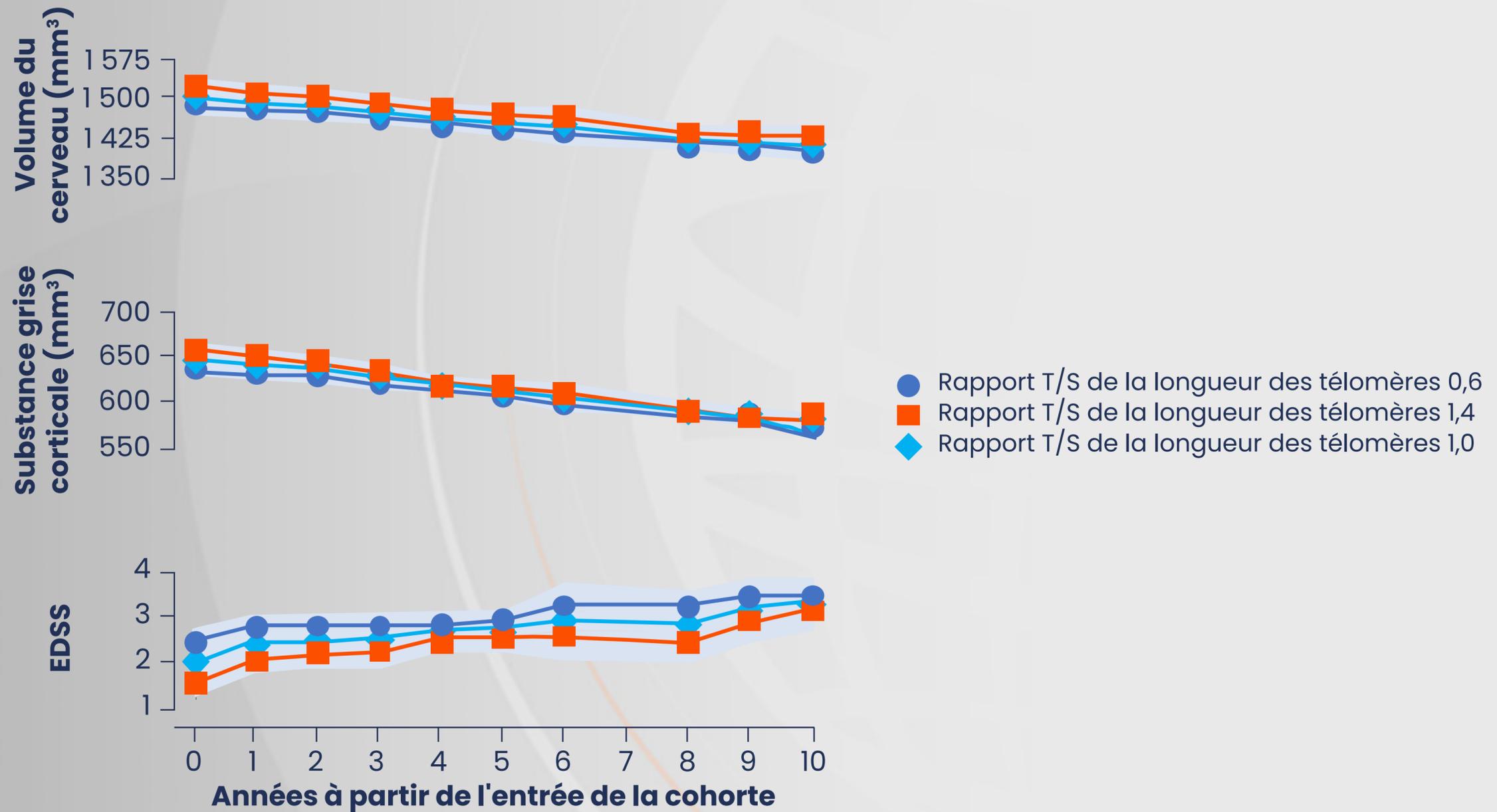


Le vieillissement est un facteur important affectant l'évolution de la SEP

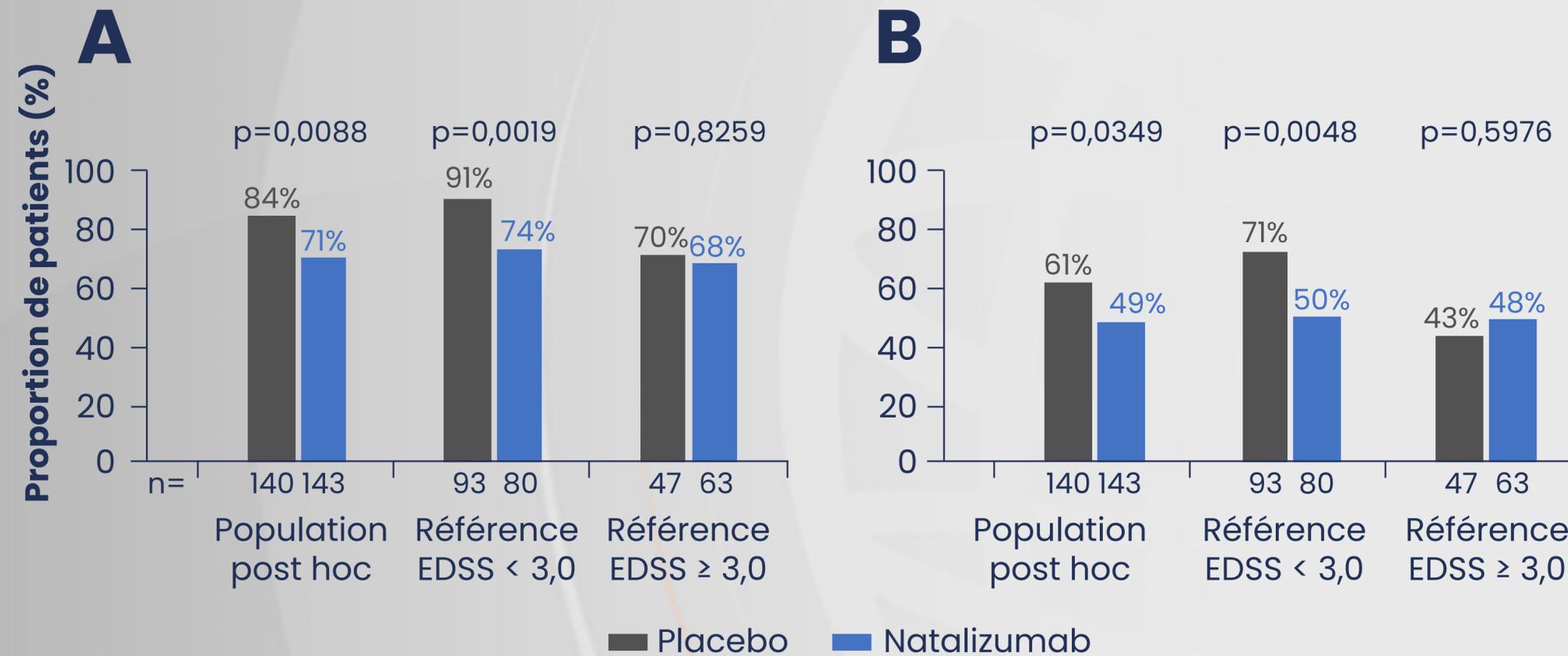


1. Sanai SA, et al. *Mult Scler.* 2016;22:717–25; 2. Farber DL, et al. *Nat Rev Immunol.* 2014;14:24–35; 3. Thomas-Vaslin V, et al. In: Kapur S, Portela MB, Eds. *Immunosuppression – Role in Health and Diseases.* InTech. 2012; 4. Marrie RA, et al. *Neurology.* 2016 86:1279–86; 5. Goronzy JJ, Weyand CM. *Nat Immunol.* 2013;14:428–36; 6. National Multiple Sclerosis Society. Disponible à l'adresse: www.nationalmssociety.org/What-is-MS/Who-Gets-MS (consulté en mars 2021); 7. Multiple Sclerosis Association of America. Disponible à l'adresse: www.mymsaa.org/ms-information/faqs (consulté en mars 2021); 8. Rovira A, et al. *Nat Rev Neurol.* 2015;11:471–82; 9. Bar-Or A, Antel JP. *Curr Opin Neurol.* 2016;29:381–87.

La longueur des télomères est associée à la progression du handicap dans la SEP

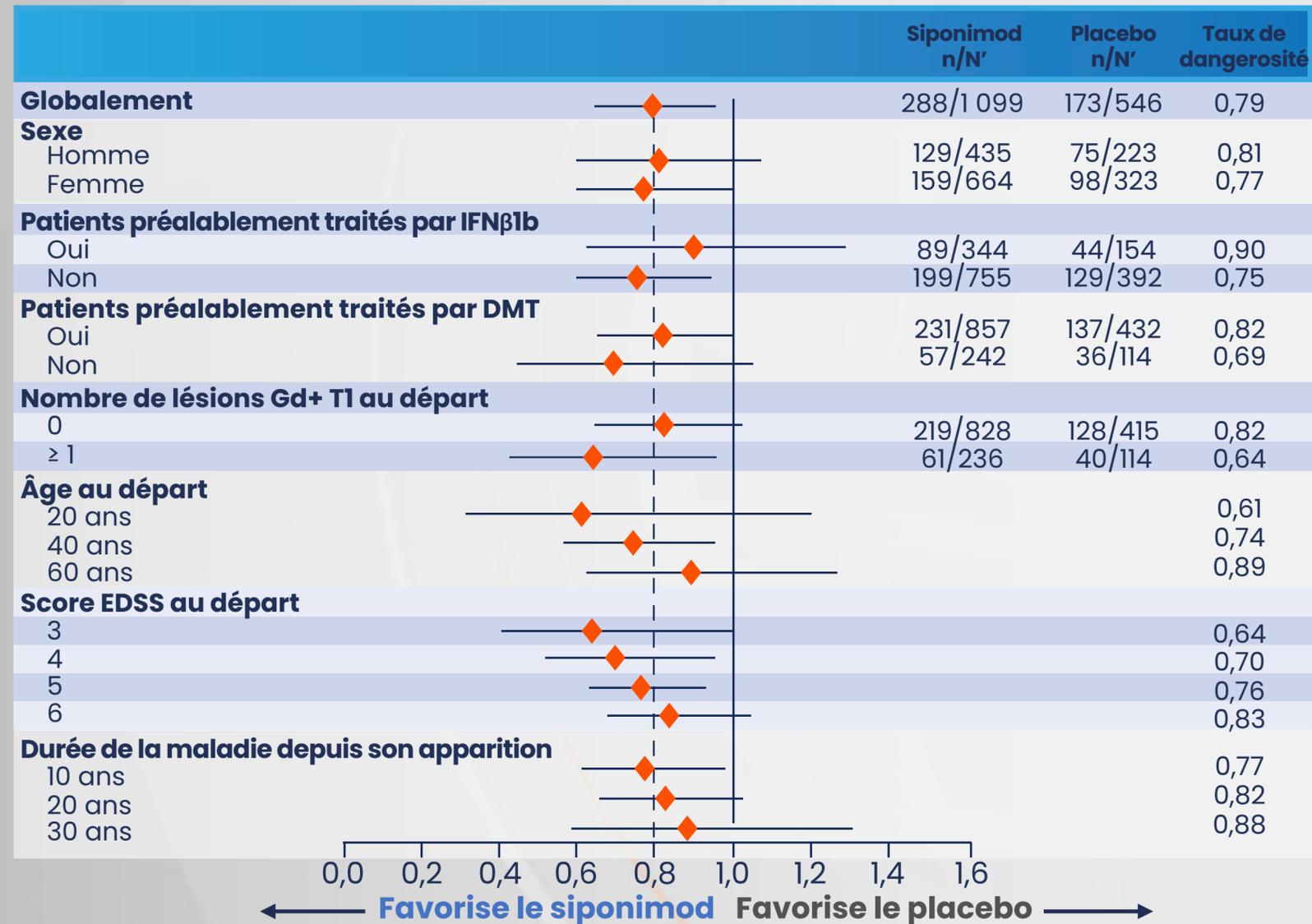


Le natalizumab et la guérison clinique des rechutes

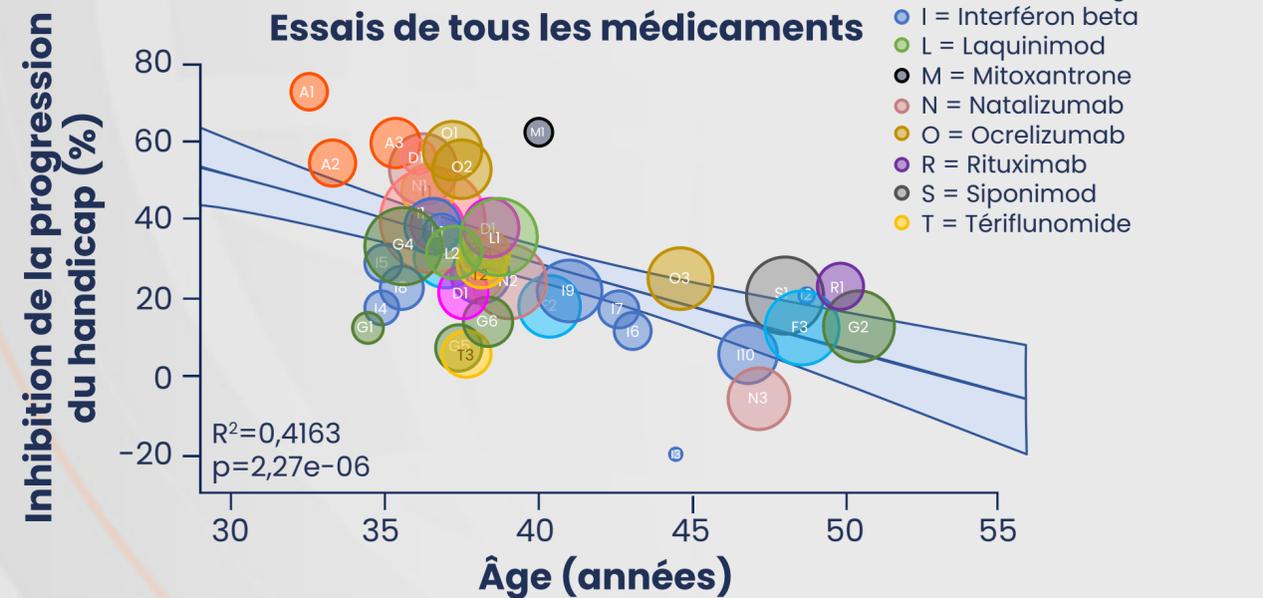
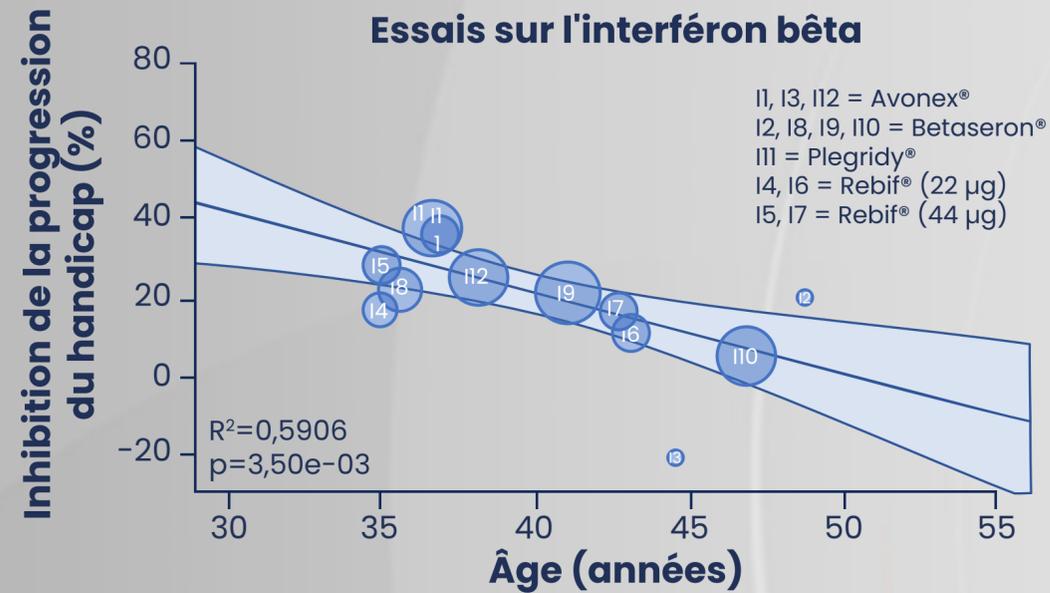


Proportion de patients avec une augmentation ≥ 0,5 point (A) et ≥ 1,0 point (B) du score EDSS de la pré-rechute à la rechute (gravité de la rechute)

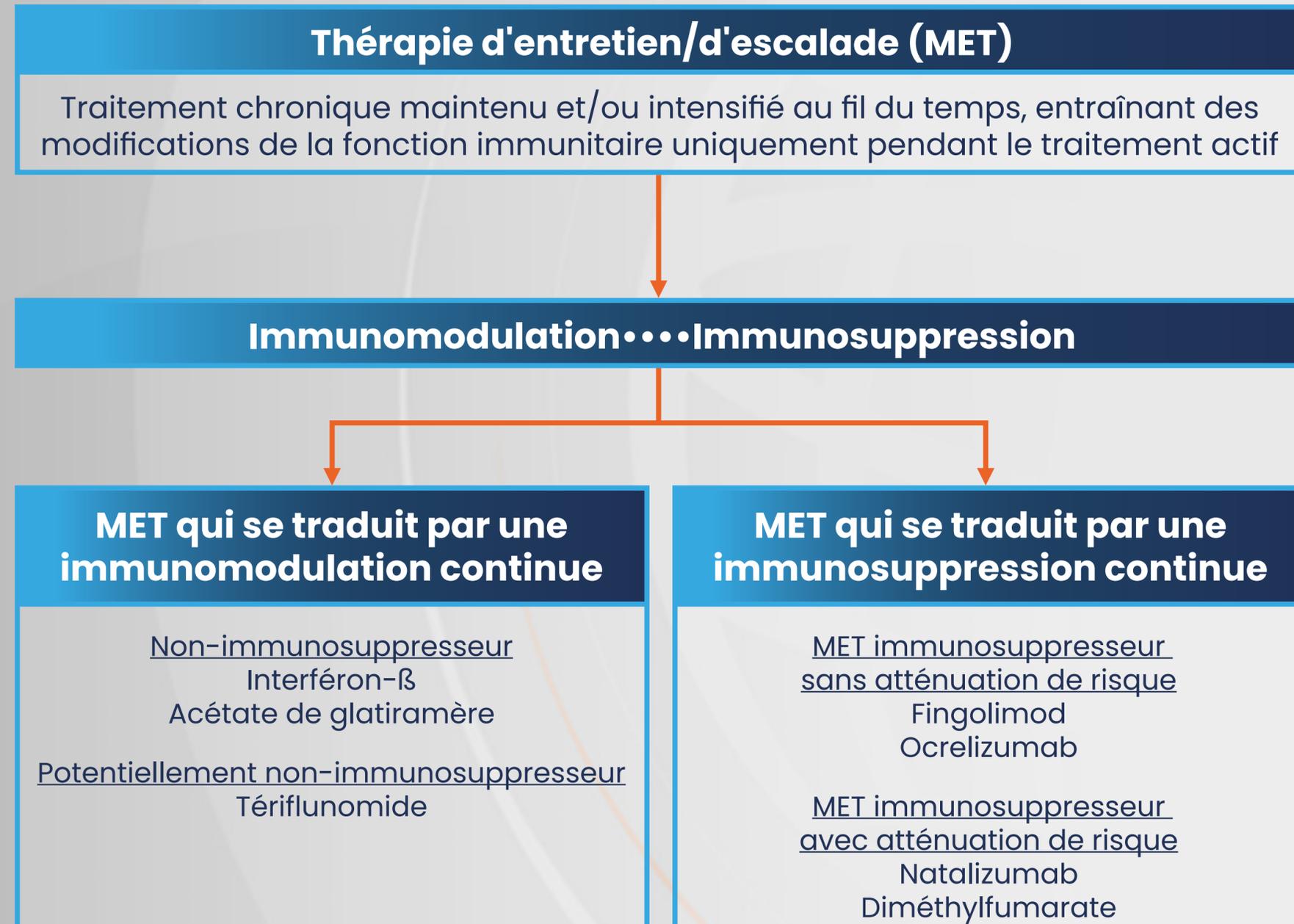
Siponimod par rapport au placebo dans la SPMS (EXPAND): Une étude de phase III randomisée en double aveugle



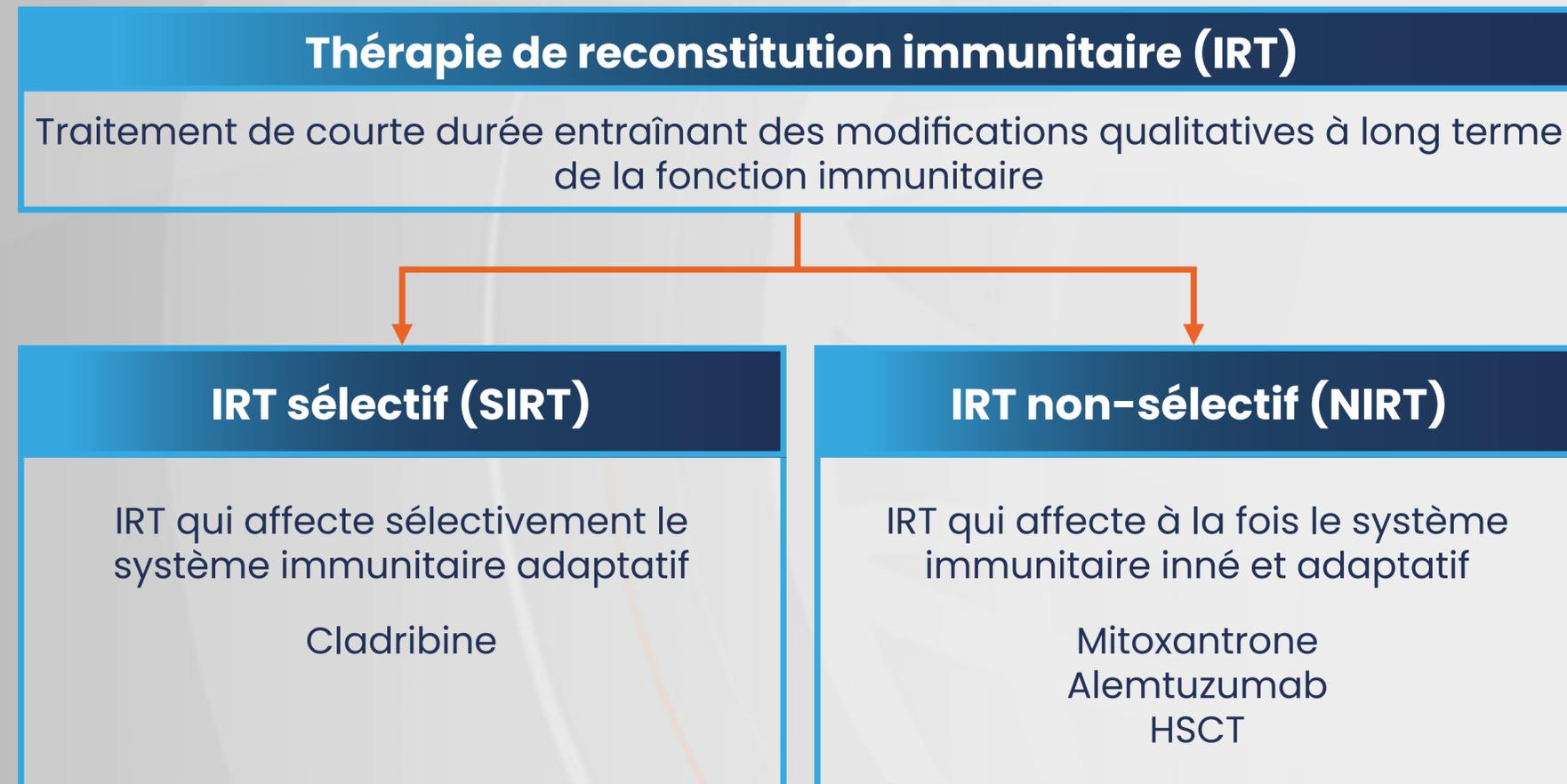
Méta-analyse de l'efficacité des traitements de la SEP en fonction de l'âge



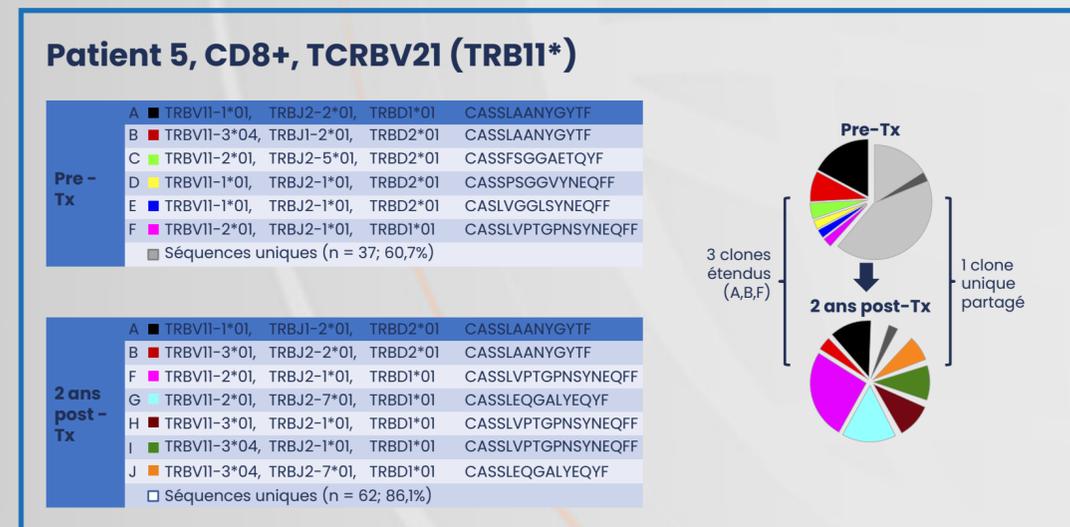
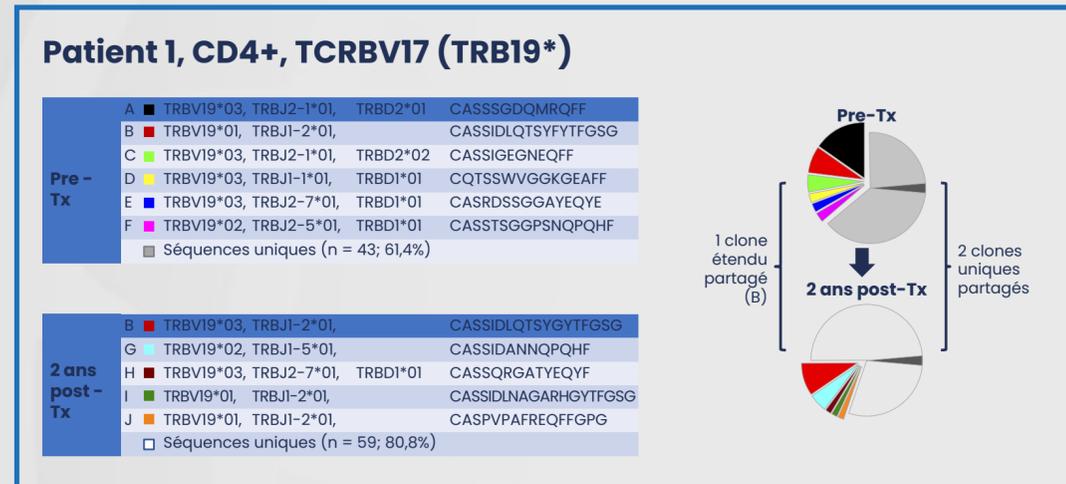
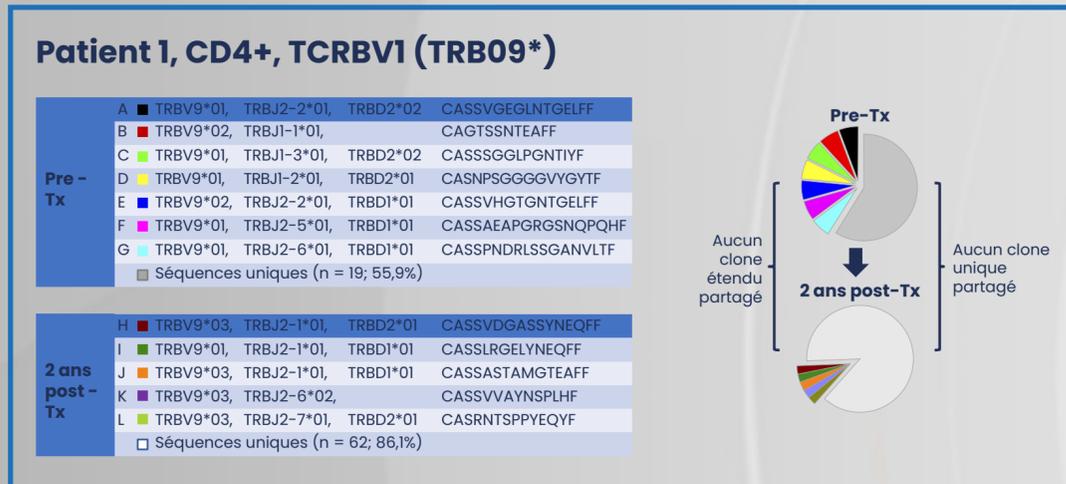
Classification des TMM pour les formes récurrentes de SEP



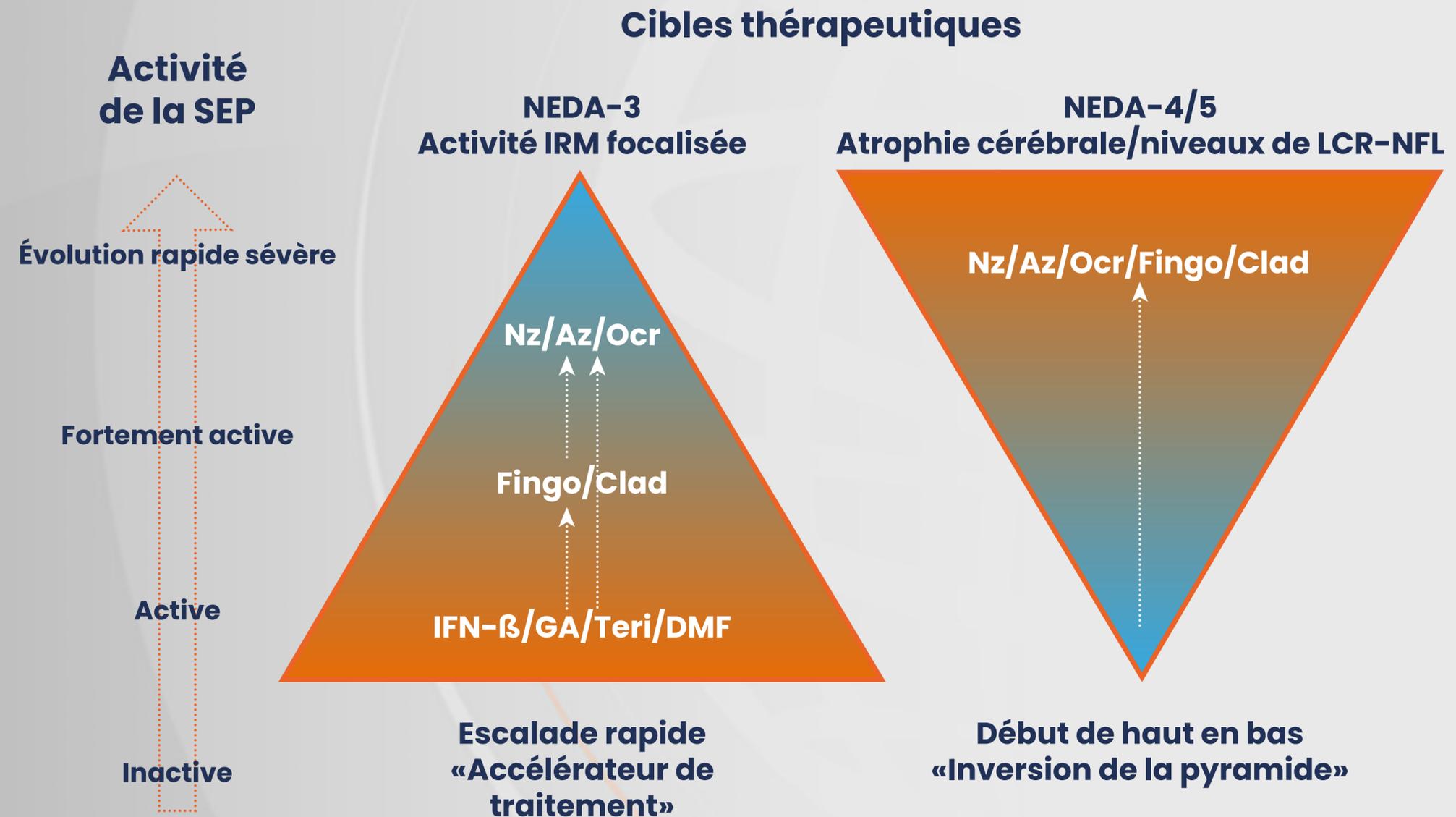
Classification des TMM pour les formes récurrentes de SEP



La sortie thymique génère un répertoire TCR nouveau et diversifié après une ASCT chez les patients atteints de SEP



Différentes approches thérapeutiques de l'utilisation des TMM dans le traitement des formes récurrentes de SEP



Conclusions

Le vieillissement ou la sénescence contribuent à l'aggravation de la SEP

- Réserve cérébrale réduite
- Vieillesse précoce

Les biomarqueurs de la sénescence sont associés à un handicap lié à la SEP

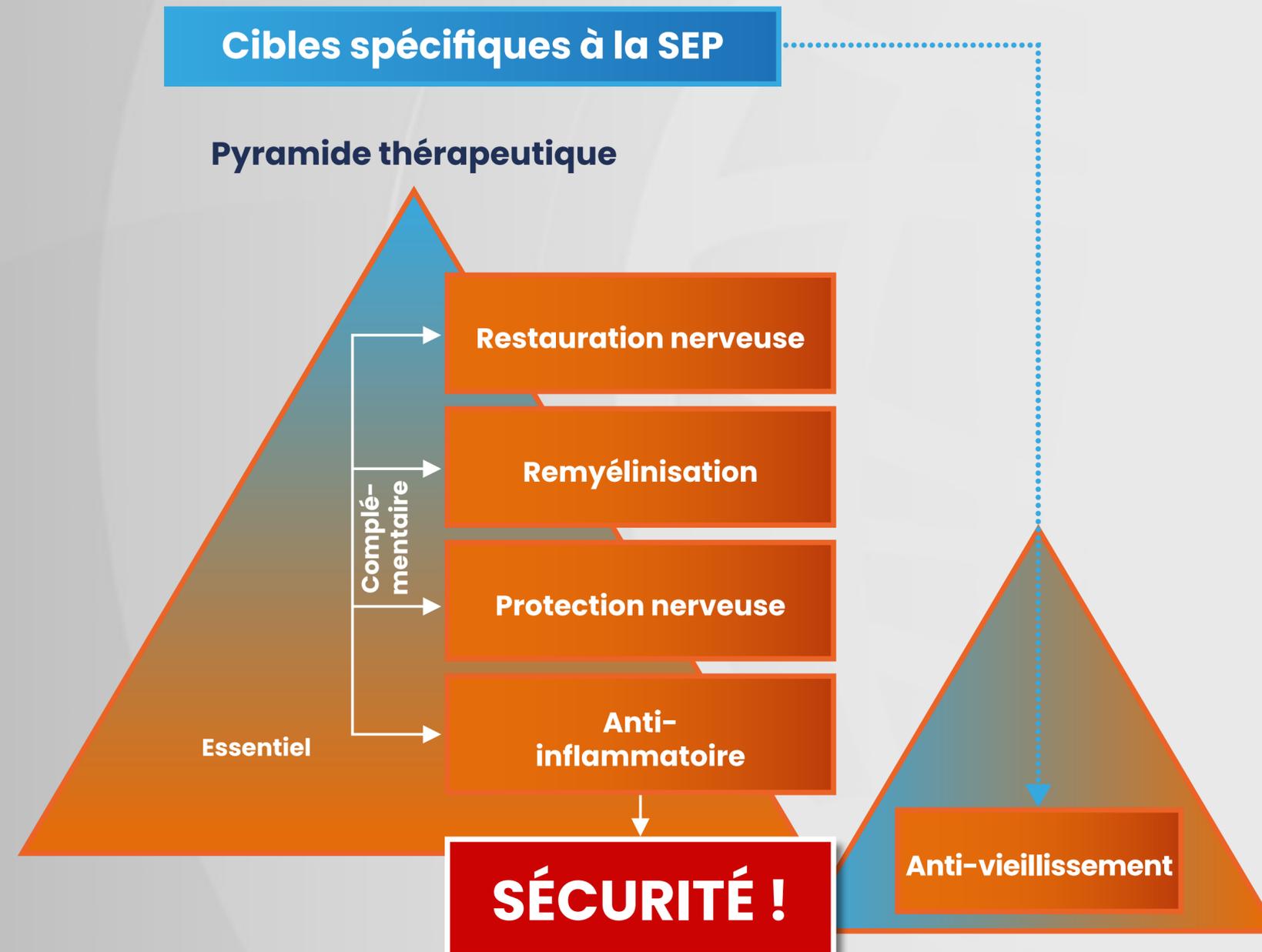
L'activité des maladies liées à la SEP peut accélérer le vieillissement

Le vieillissement est associé à une réponse thérapeutique réduite aux TMM

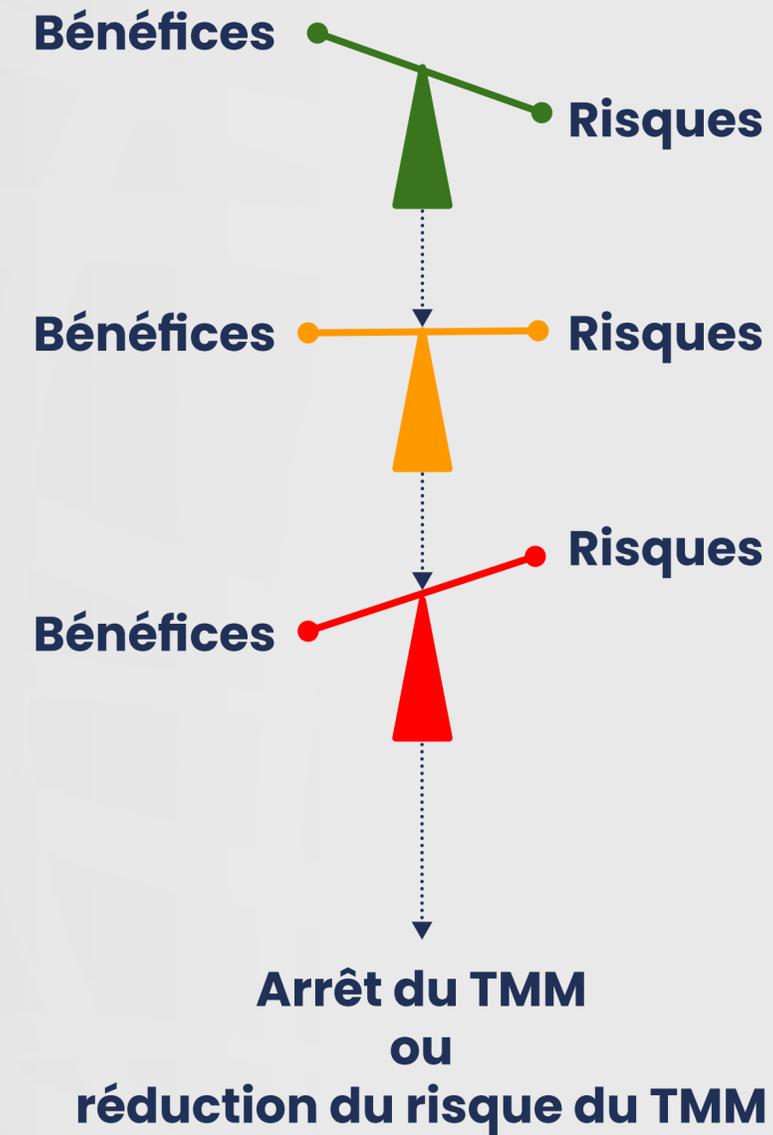
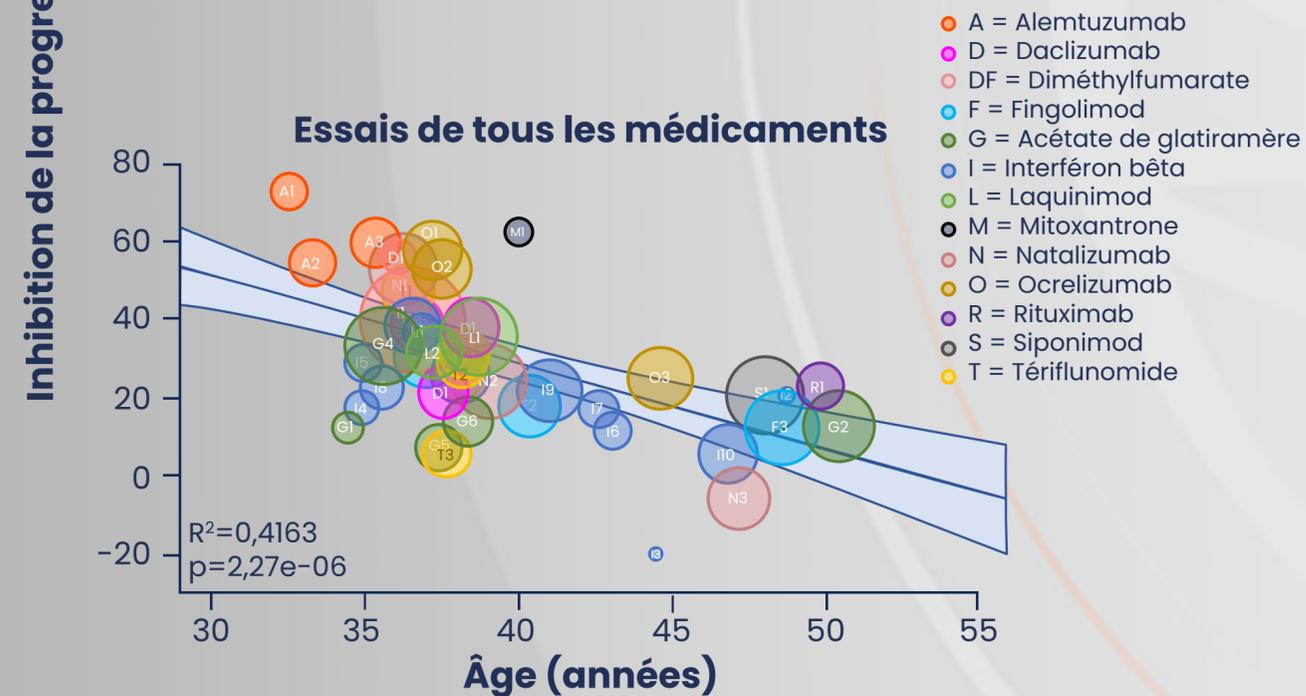
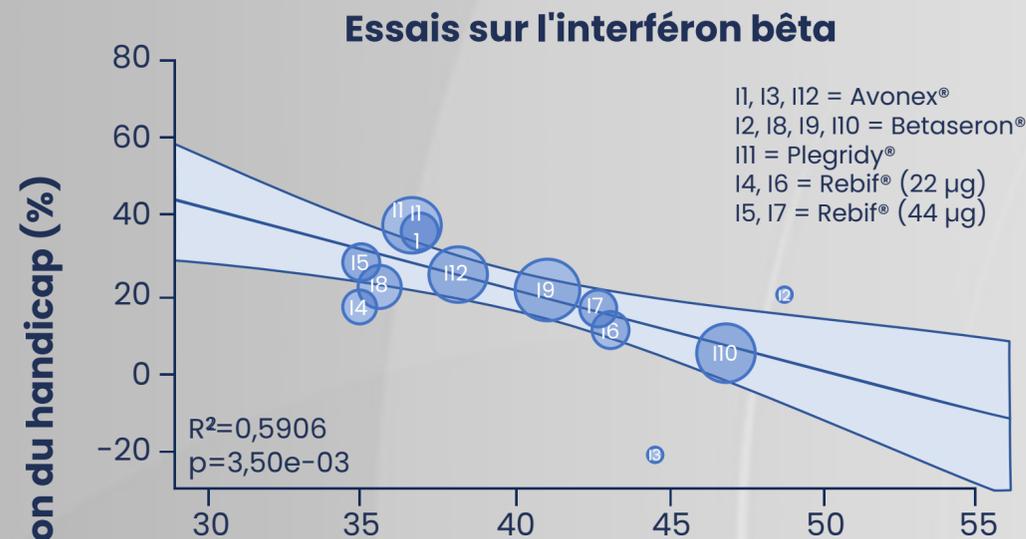
Bien que les principes de traitement de la SEP soient similaires chez les patients jeunes et plus âgés, d'autres facteurs, par exemple la sécurité, doivent être pris en compte lors de l'adoption d'une stratégie thérapeutique spécifique ou du choix d'un TMM spécifique

Comment la pratique changera-t-elle dans un proche avenir pour les patients âgés atteints de SEP?

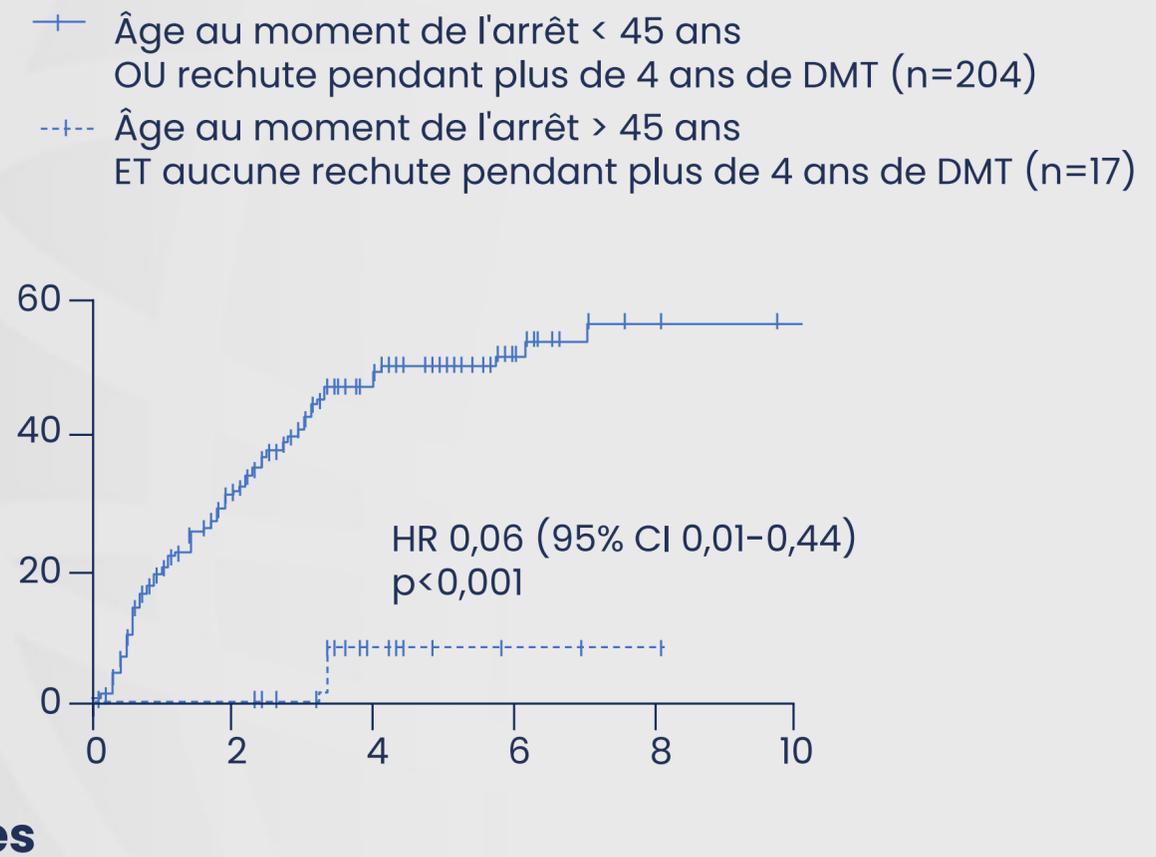
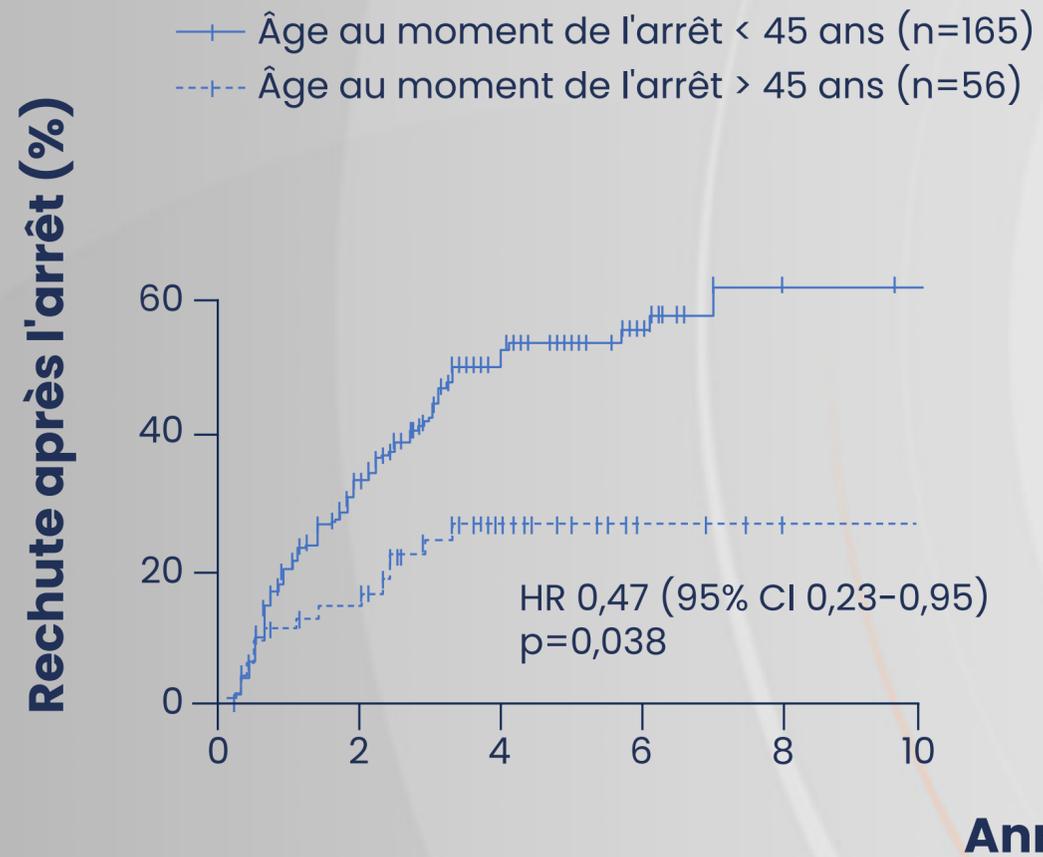
Répondre aux besoins non satisfaits: une stratégie thérapeutique holistique



Méta-analyse de l'efficacité des traitements de la SEP en fonction de l'âge

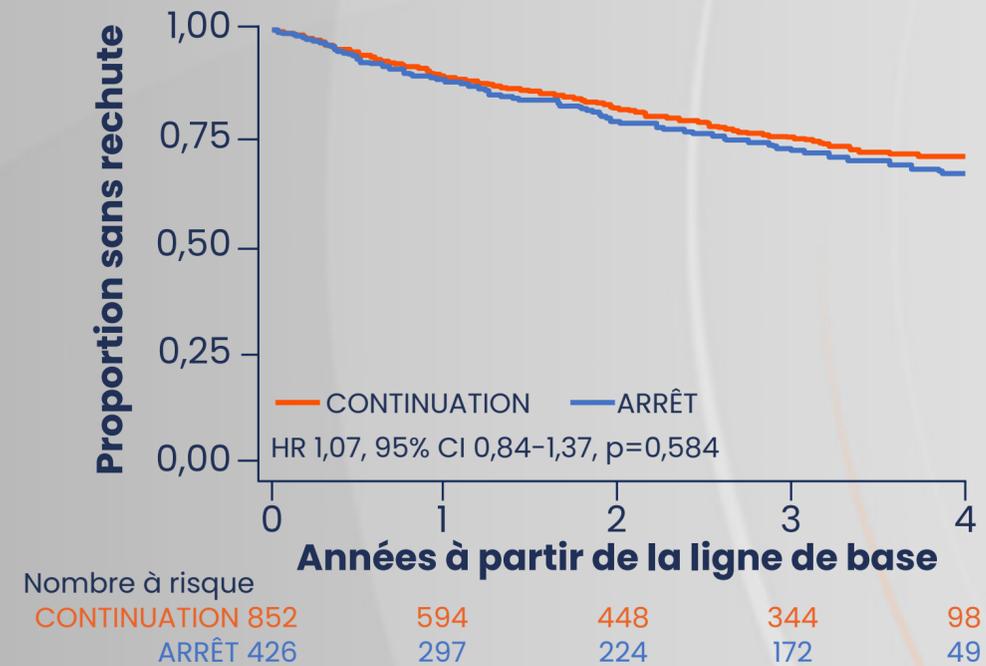


Arrêt des TMM pour le traitement de la SEP

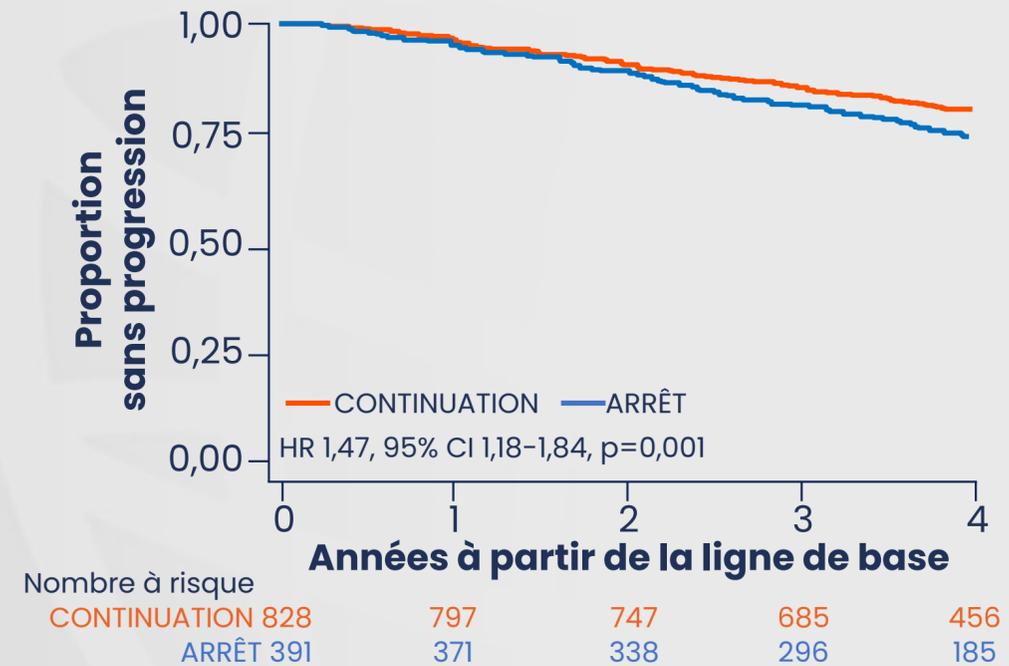


TMM dans la SEP après une période prolongée sans rechute

Première rechute

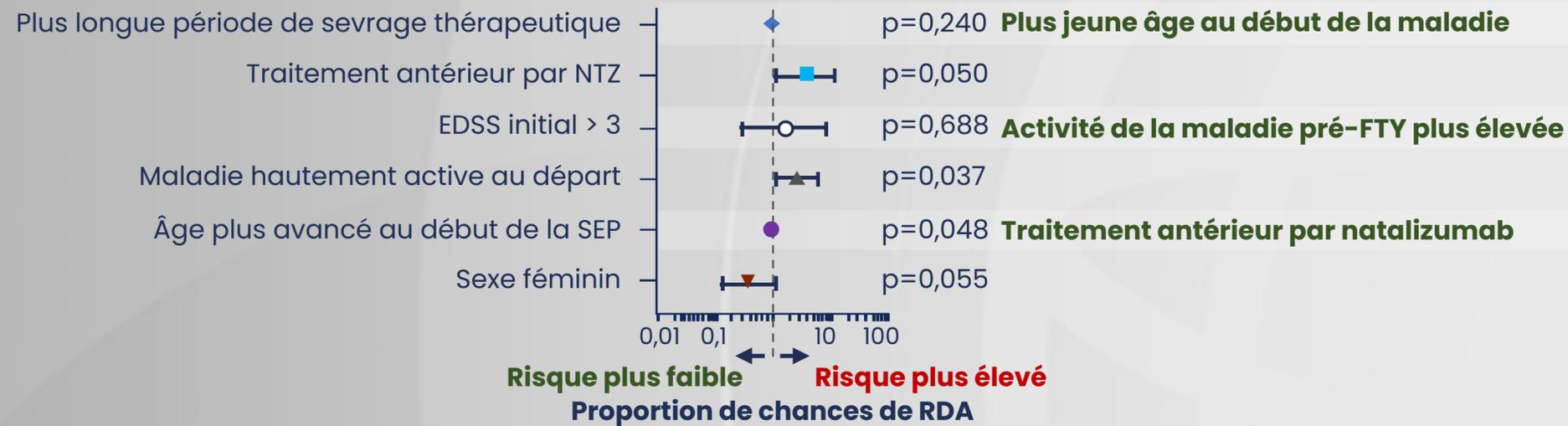


Progression confirmée du handicap



Incidence de la récurrence de l'activité de la maladie après l'arrêt du fingolimod chez les patients âgés

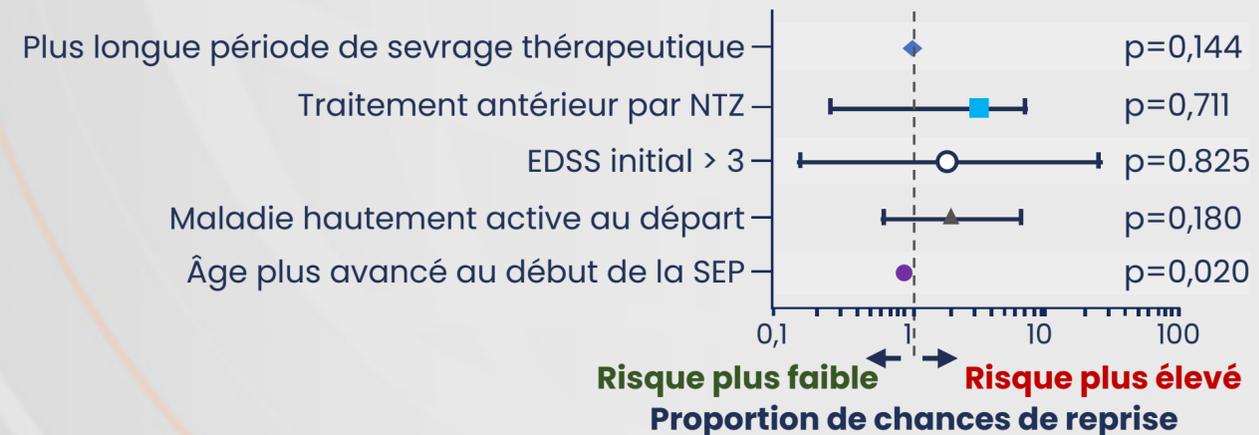
QUELS PATIENTS font l'expérience d'une RDA?



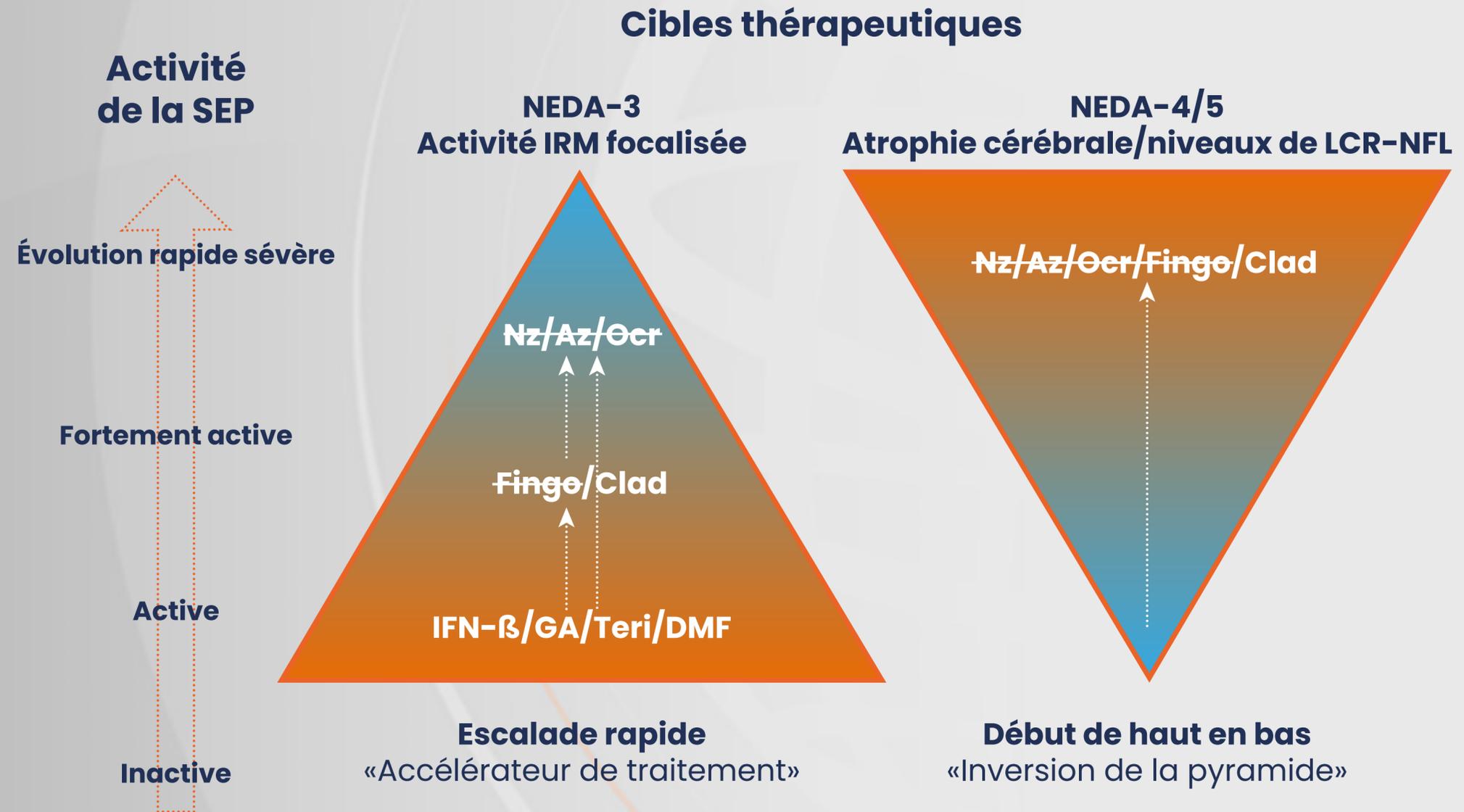
12,5% des patients ont connu une reprise d'activité de la maladie

QUELS PATIENTS font l'expérience d'une reprise?

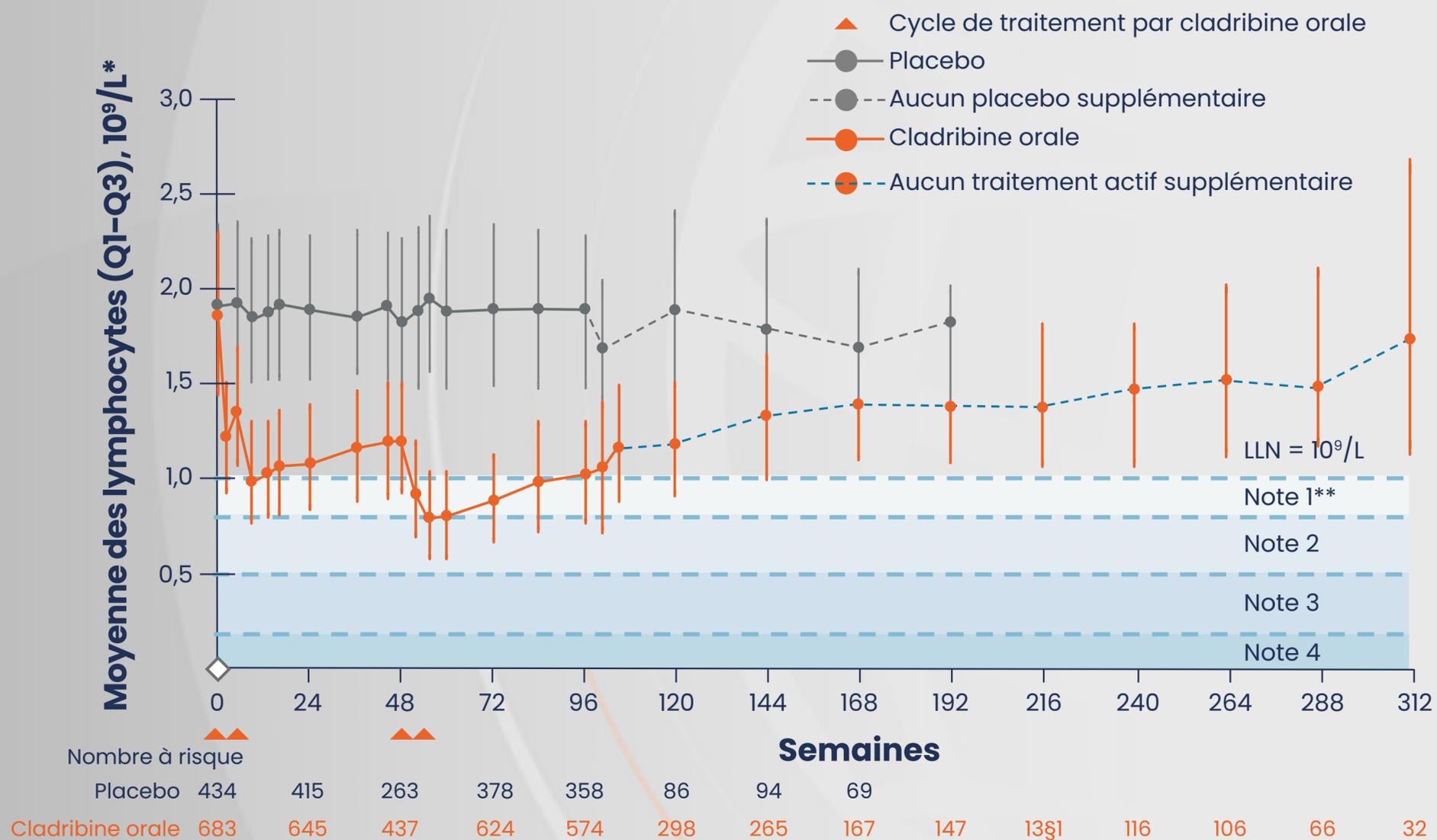
- **62,5%** des patients précédemment stables sous traitement
- **37,5%** des patients n'avaient pas de DMT à la reprise
- **L'activité IRM** plutôt que les rechutes cliniques pré-FTY correspondaient à la reprise



Différentes approches thérapeutiques de l'utilisation des TMM dans le traitement des formes récurrentes de SEP

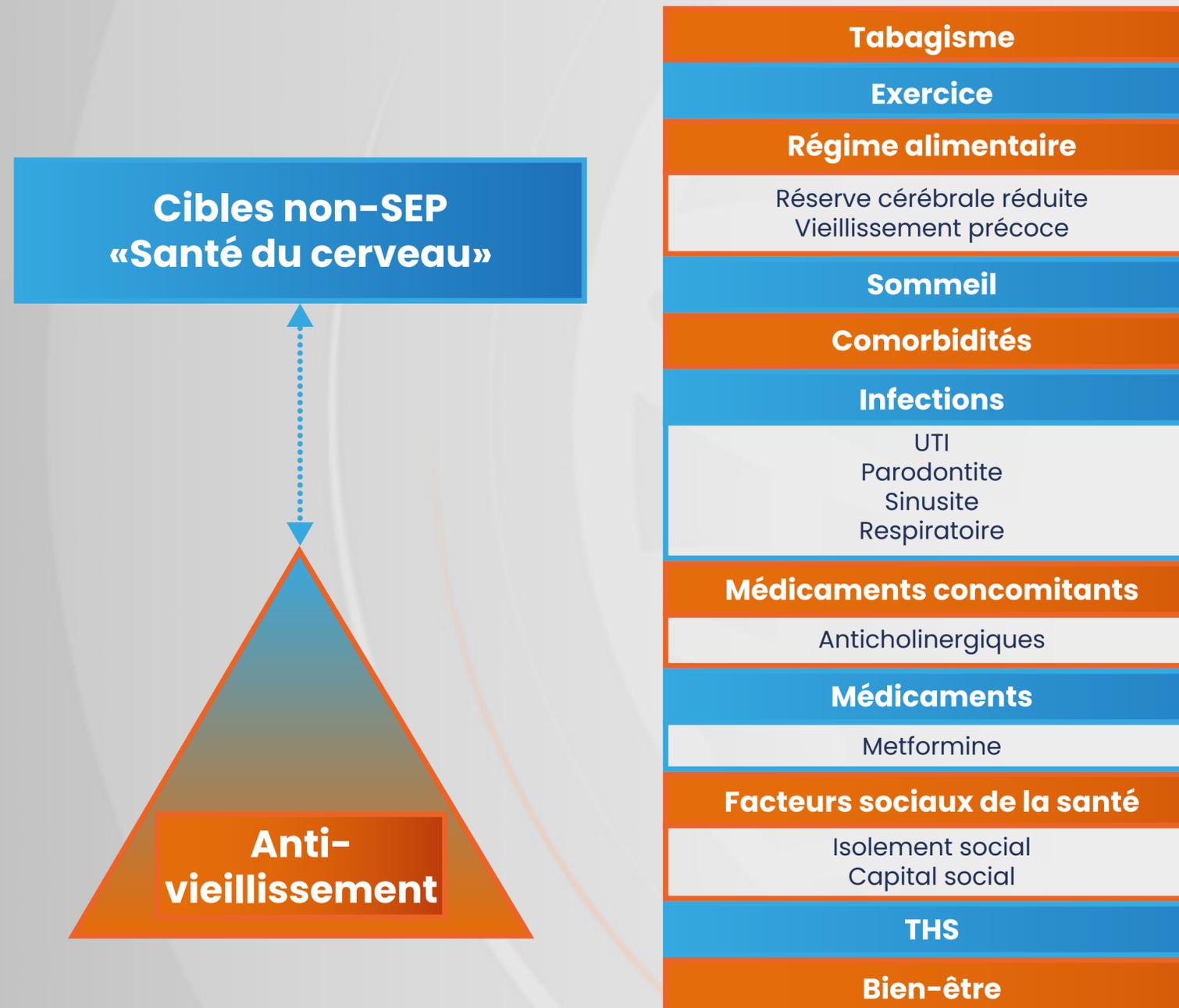


La cladribine orale est associée à une réduction du nombre de lymphocytes

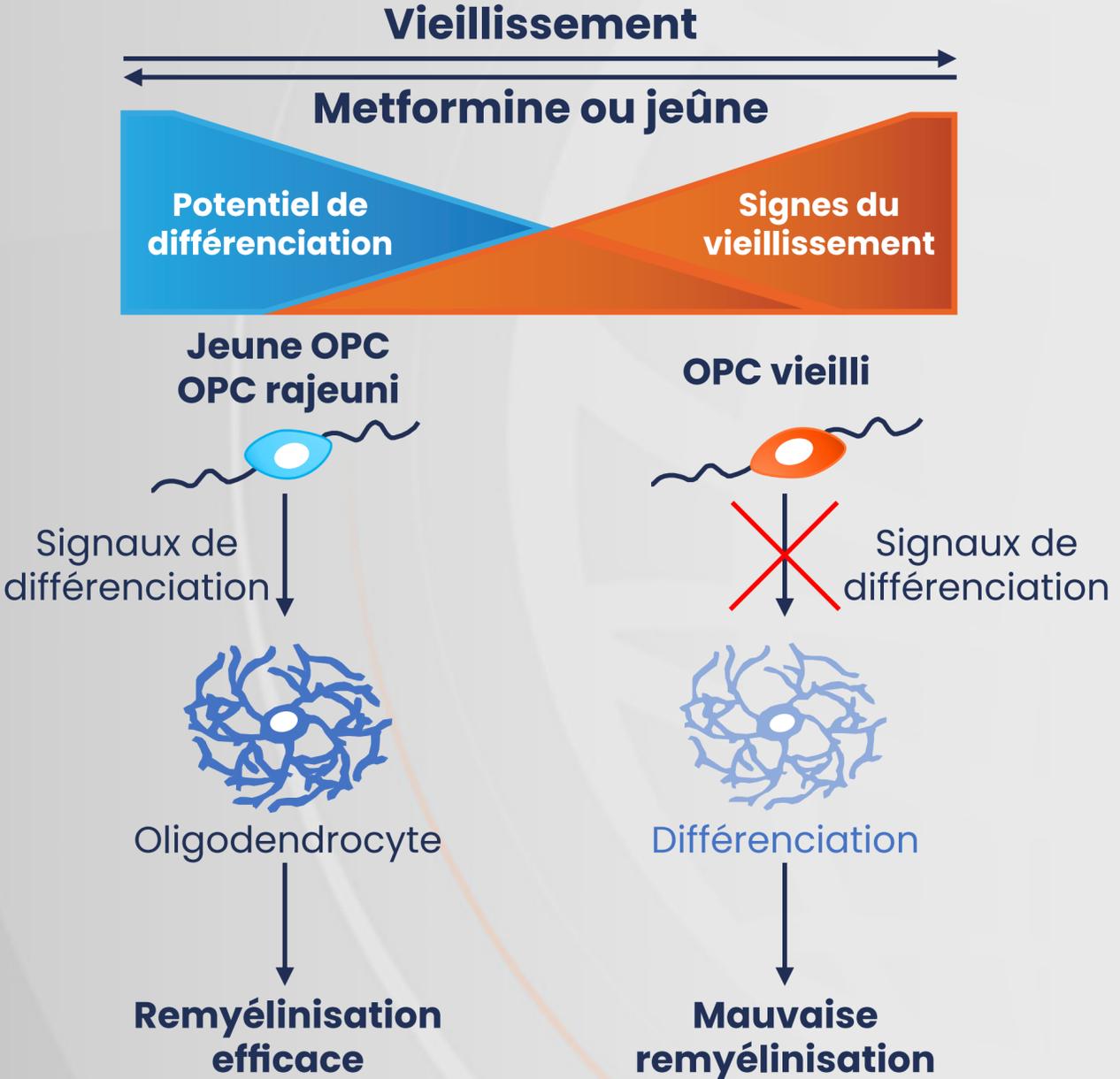


*Données regroupées de CLARITY, CLARITY EXT et PREMIERE. **Note 1: < limite inférieure de la normale (LLN)–800/mm³; note 2: <800–500/mm³; note 3: <500–200/mm³; note 4: <200/mm³.
Giovannoni G. *Neurotherapeutics*. 2017;14:874–87.

Répondre aux besoins non satisfaits: une stratégie thérapeutique holistique

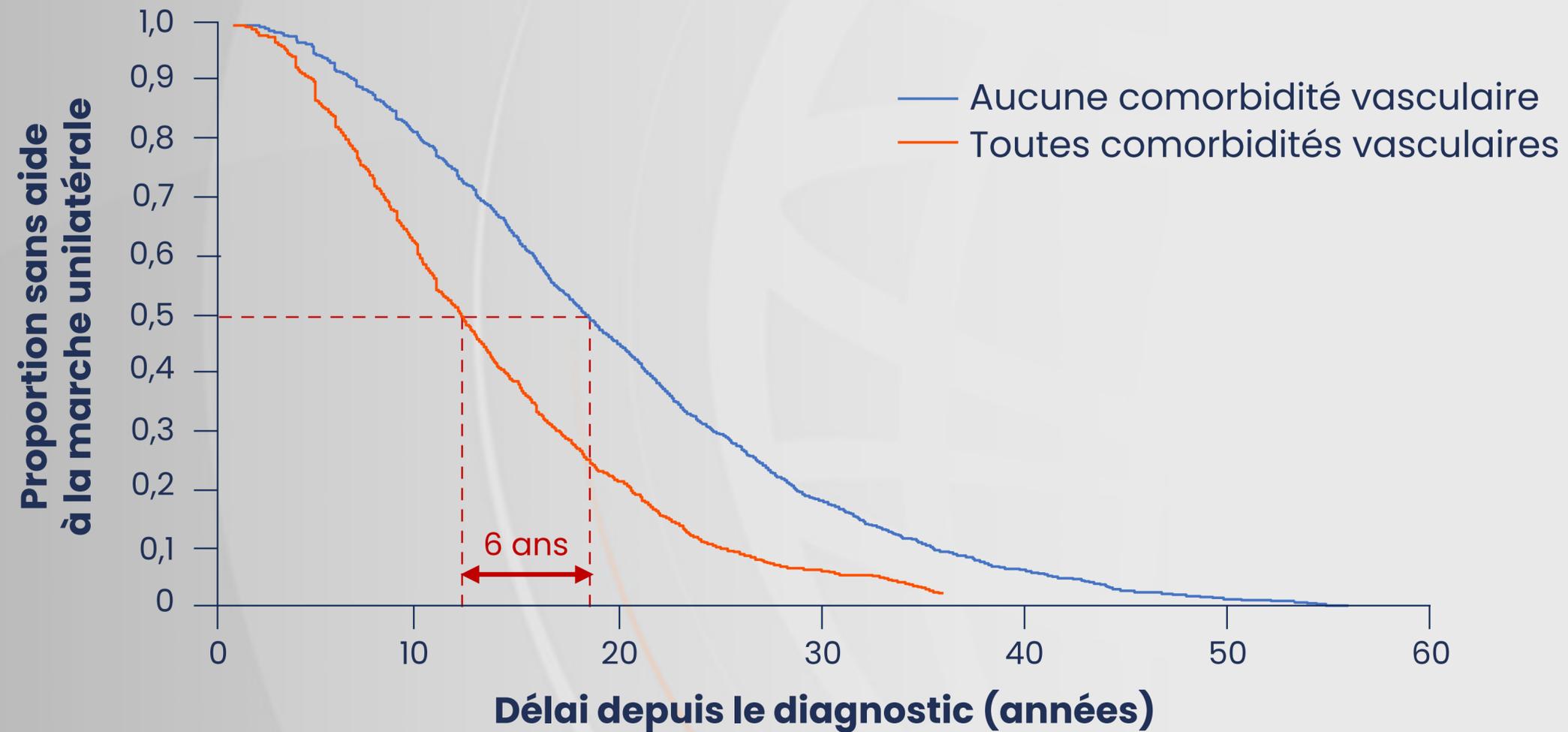


La metformine restaure la capacité de remyélinisation du SNC en rajeunissant les cellules souches âgées

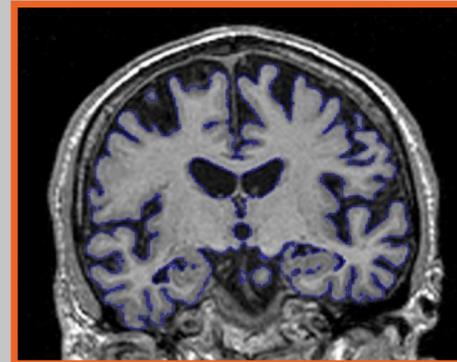
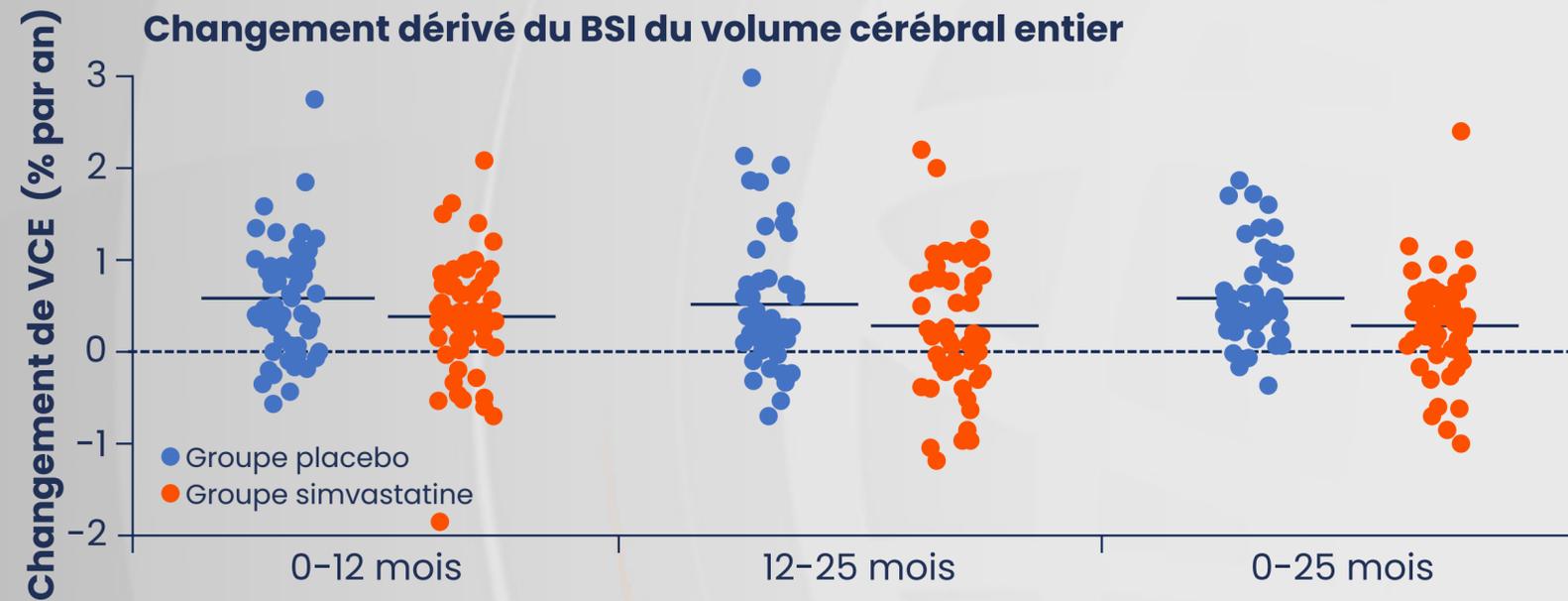


OPC, cellules progénitrices d'oligodendrocytes.
Neumann B, et al. *Cell Stem Cell*. 2019; 25:473–85.

La comorbidité vasculaire accélère la progression du handicap



Simvastatine à haute dose dans la SPMS: essai MS-STAT



BSI (intégrale de
décalage
de frontière)



Conclusions

L'immunosénescence est un aspect naturel du vieillissement et a des implications pour la prise en charge de la SEP

- Arrêt et/ou réduction du risque des DMT immunosuppresseurs
 - Risque de reprise et d'activité récurrente de la maladie
- Hyper-pharmacovigilance
 - Infections et tumeurs malignes secondaires
- Vaccination annuelle

Approche holistique du traitement de la SEP

- Mode de vie et bien-être, y compris régime alimentaire
- Stratégies anti-vieillessement

Approche proactive du dépistage et de la prise en charge des comorbidités et d'autres facteurs ayant un impact sur les résultats de la SEP

Besoin urgent de développer une base de données factuelles pour faire face à ces problèmes liés à la prise en charge de la SEP chez les personnes âgées