

*Ecole de la SEP Rhône-Alpes
4ème session – 9 mars 2013*



La sclérose en plaques : une maladie méconnue

Prof. Sandra VUKUSIC

Service de Neurologie A et Fondation Eugène Devic EDMUS sur la Sclérose en Plaques
Hôpital Neurologique Pierre Wertheimer – Hospices Civils de Lyon – France
Université Claude Bernard Lyon 1
Centre de Recherche en Neurosciences de Lyon - INSERM 1028 et CNRS UMR5292
Equipe Neuro-oncologie et Neuro-inflammation

La Sclérose en Plaques : ce n'est pas...

Une maladie de peau !!



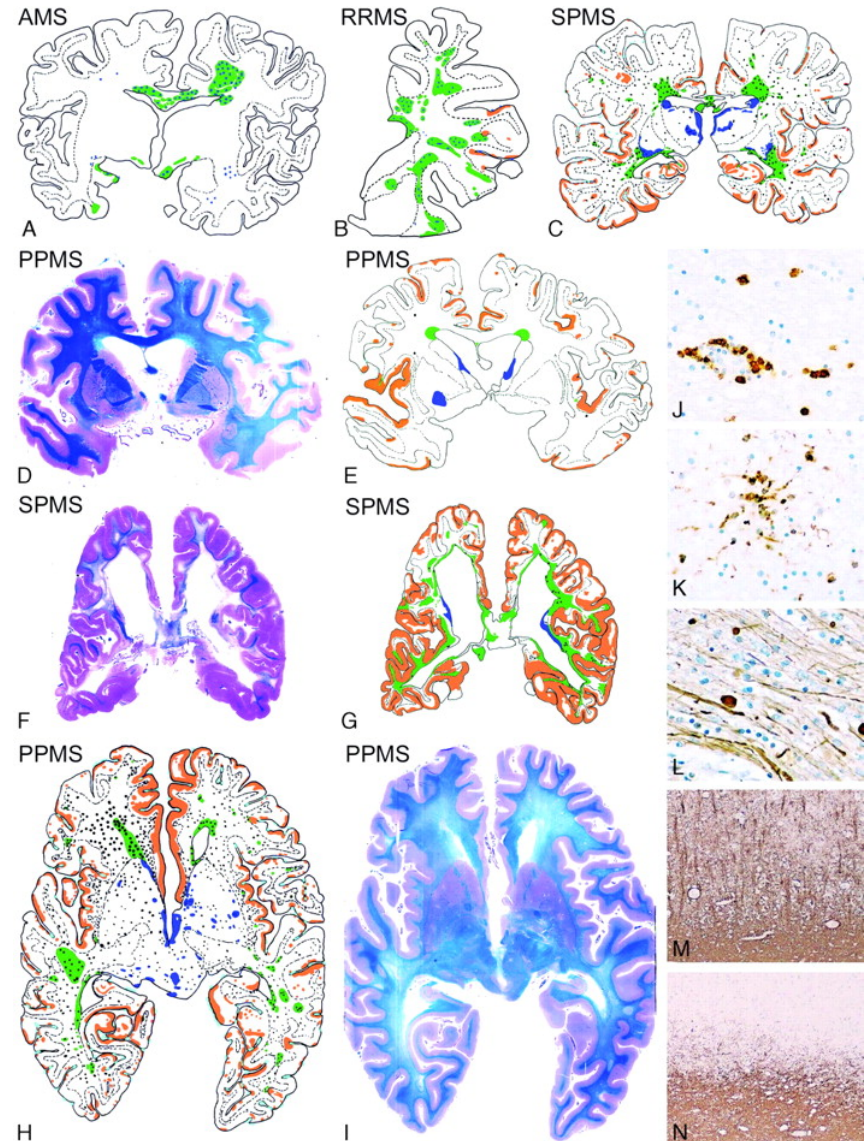
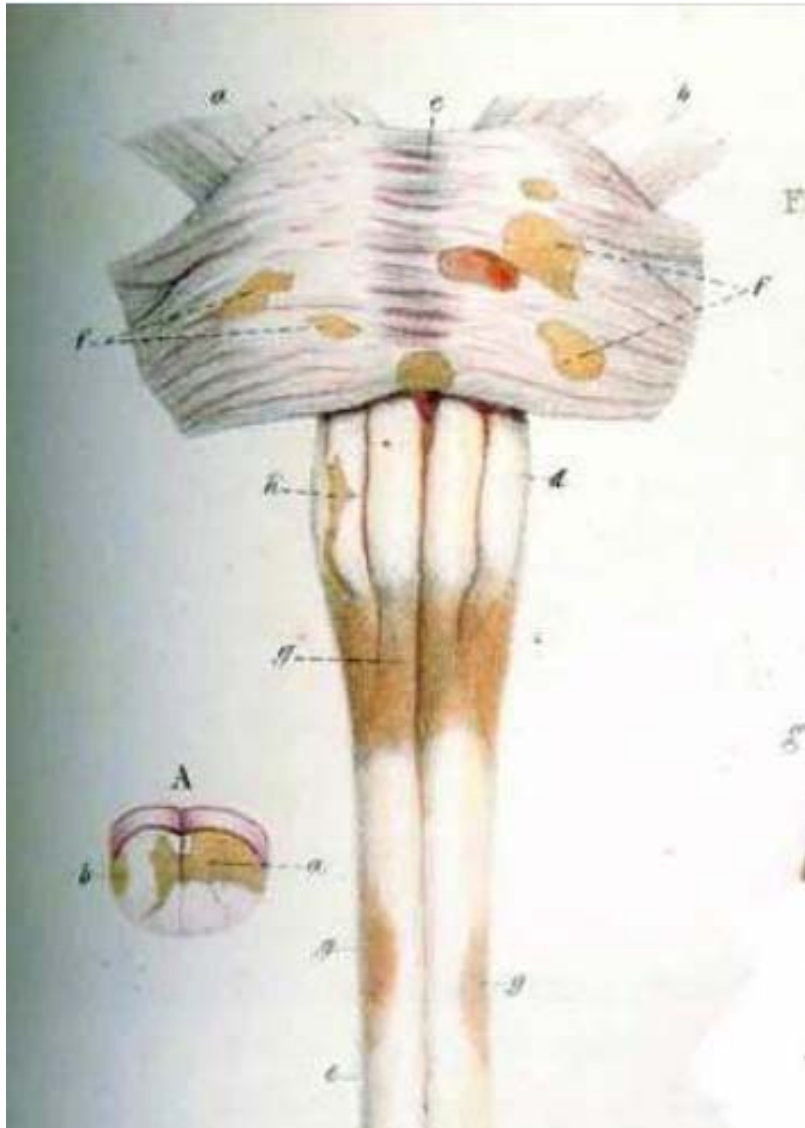
**La Sclérose Latérale
Amyotrophique (SLA)
ou Maladie de Charcot**



La Sclérose en Plaques : CHARCOT aussi !!!

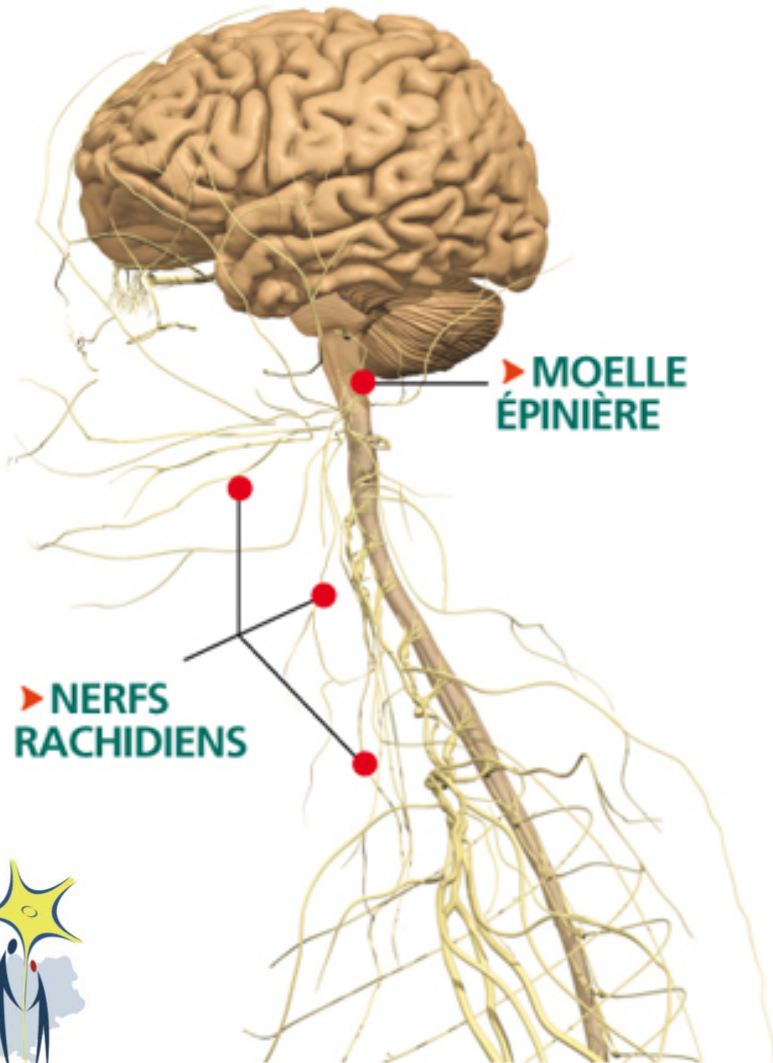


1835 : Première représentation des lésions de SEP par **Cruveilhier**.
1868 : Première description précise des lésions par **Jean-Martin Charcot**.



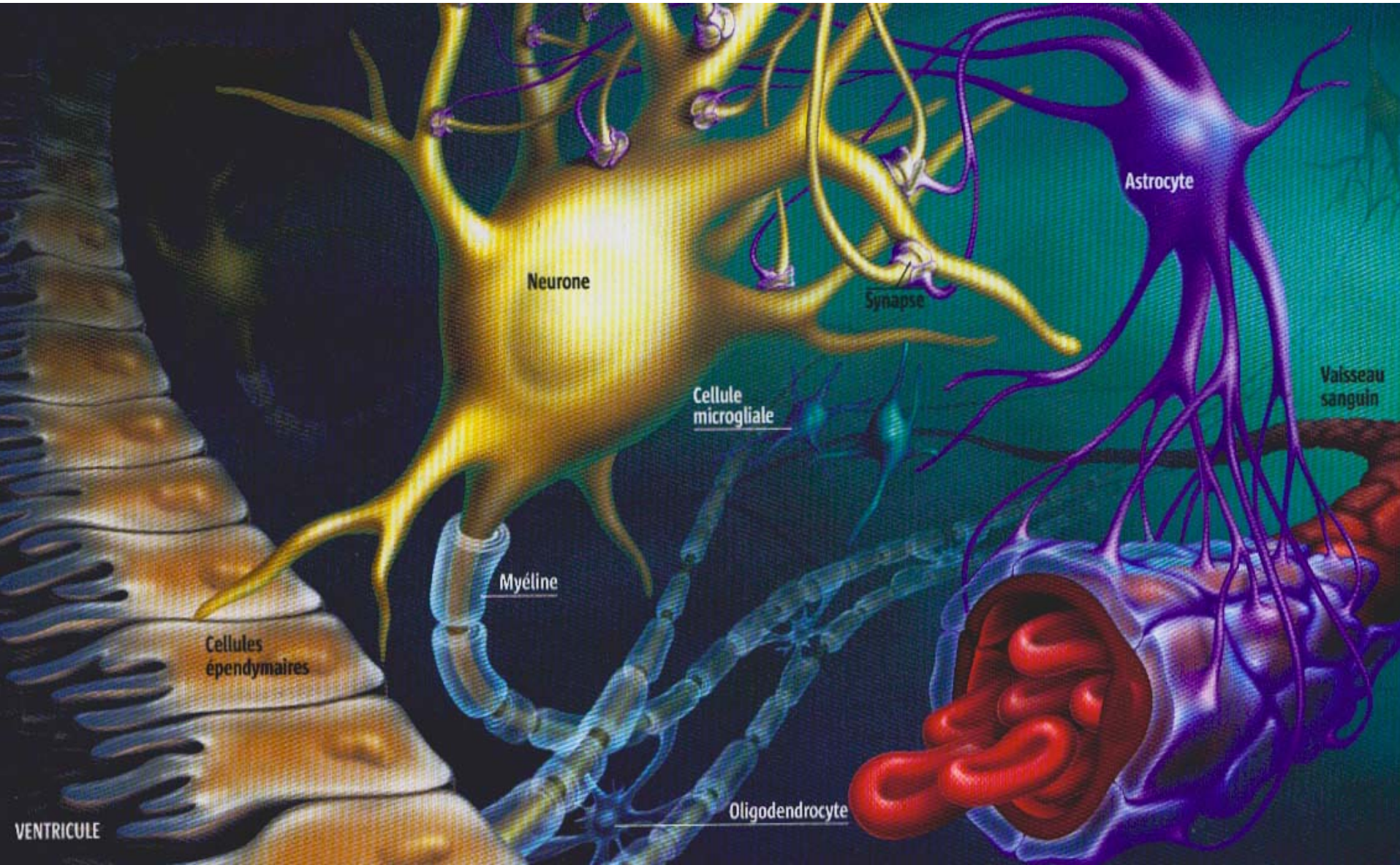
Que se passe-t-il au cours de la SEP ?

Au cœur du système nerveux central...

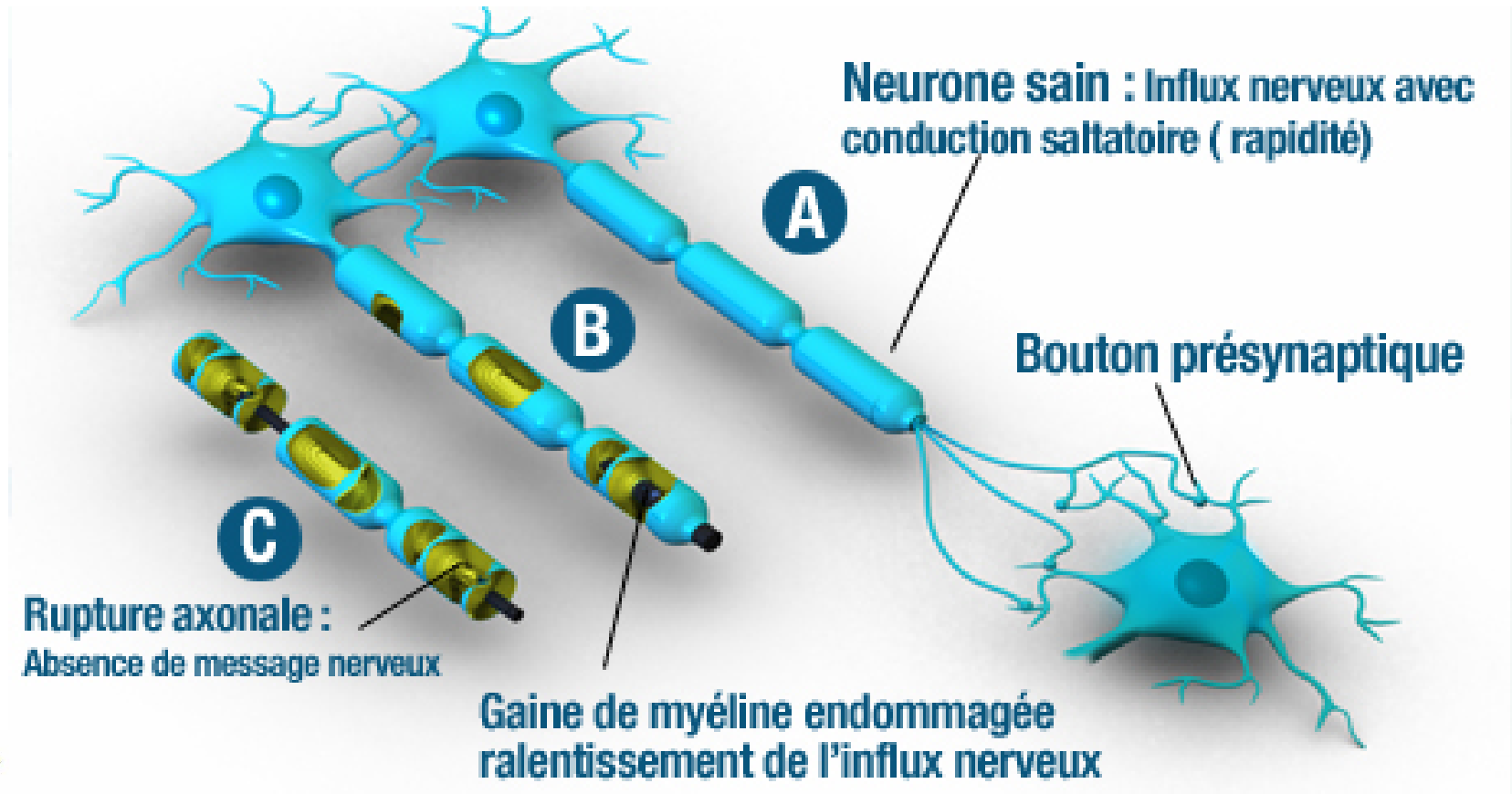


Tissu nerveux

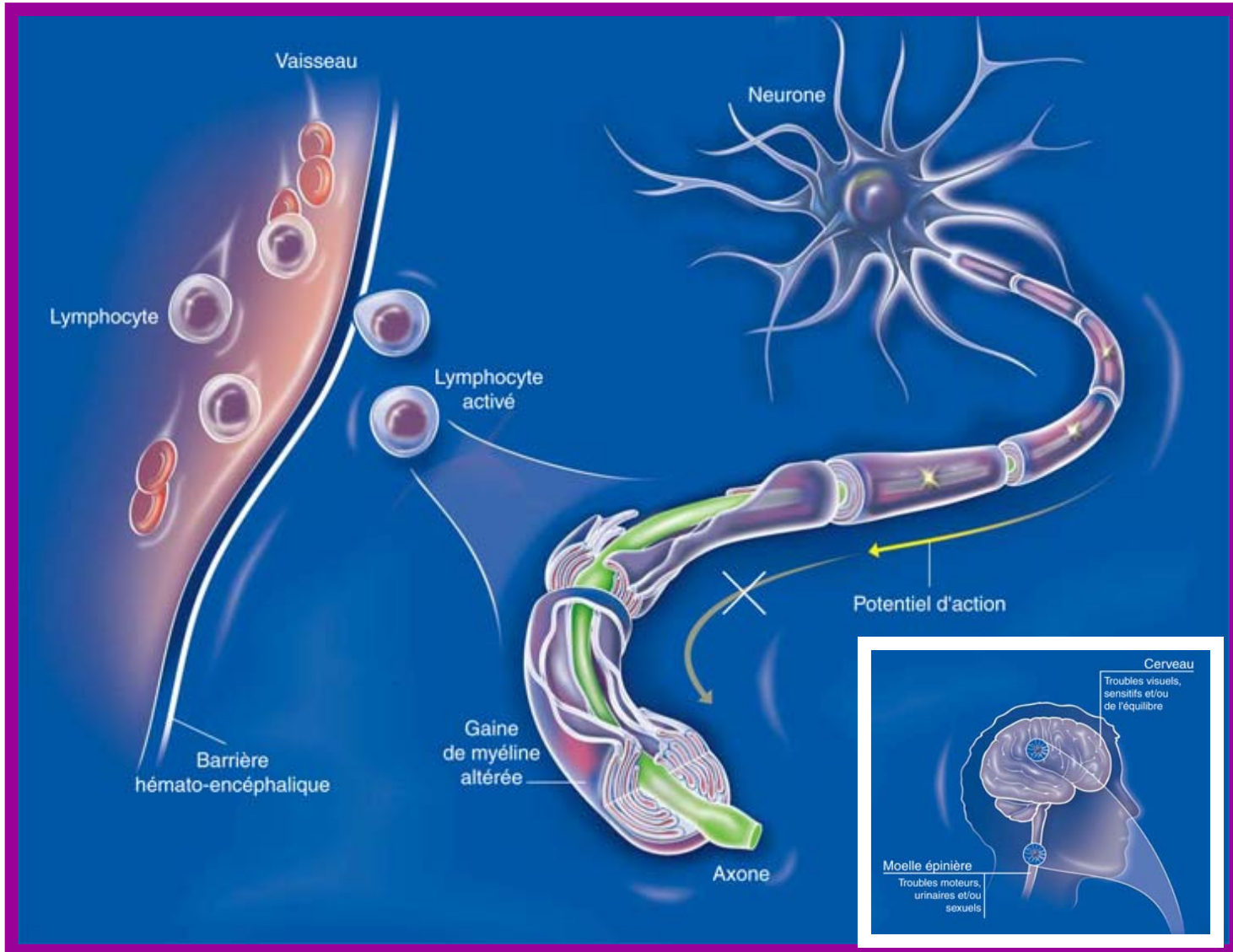
30% de neurones
70% de tissu glial: astrocytes, microglie, oligodendrocytes, cellules épendymaires



Au cœur du système nerveux central...

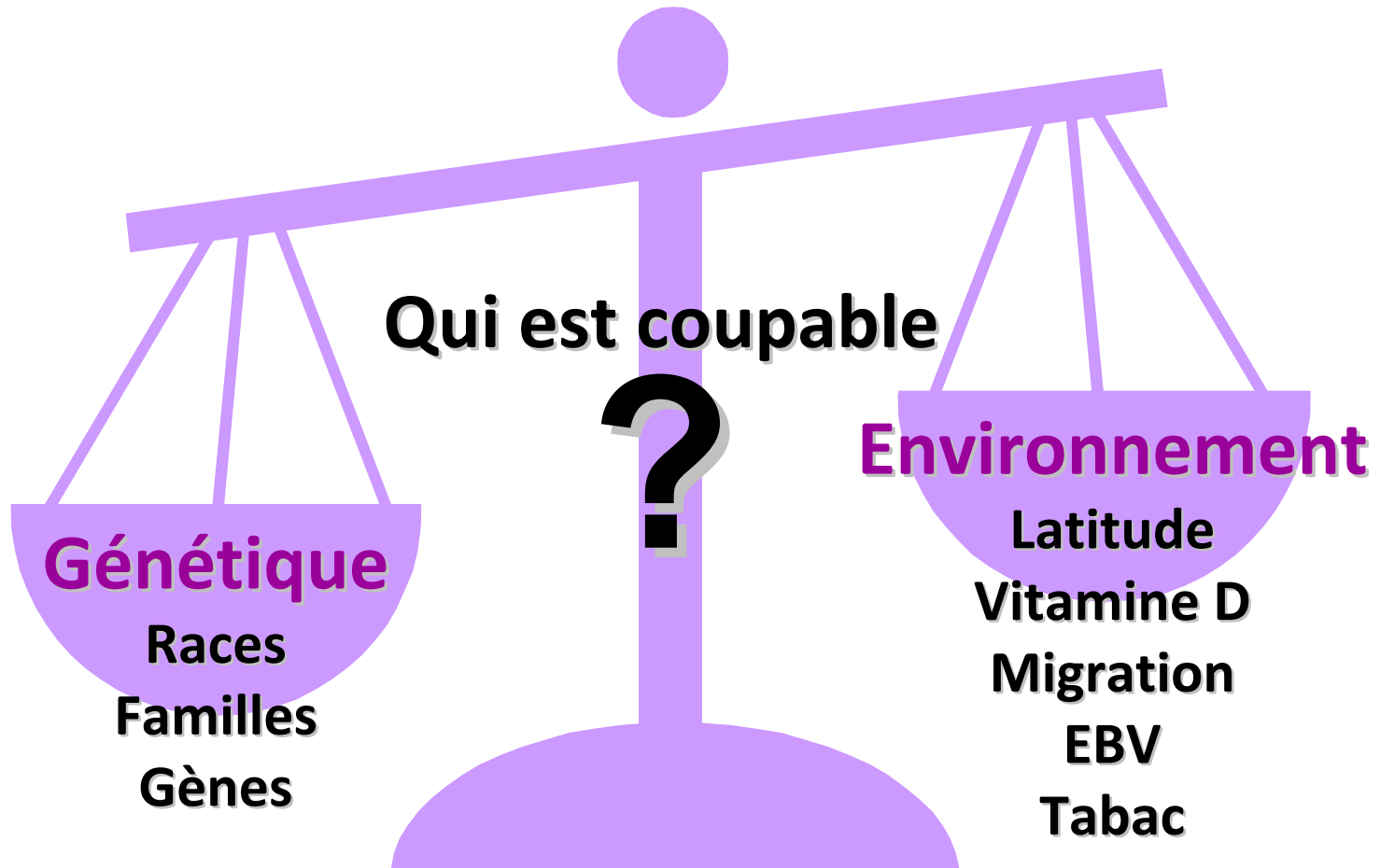


...depuis le système immunitaire



Quelles sont les causes de la SEP ?

Les causes de la SEP



La génétique ?

a. Race

b. Agrégation familiale

5-10%

c. Jumeaux

d. Gènes associés

Concordance :

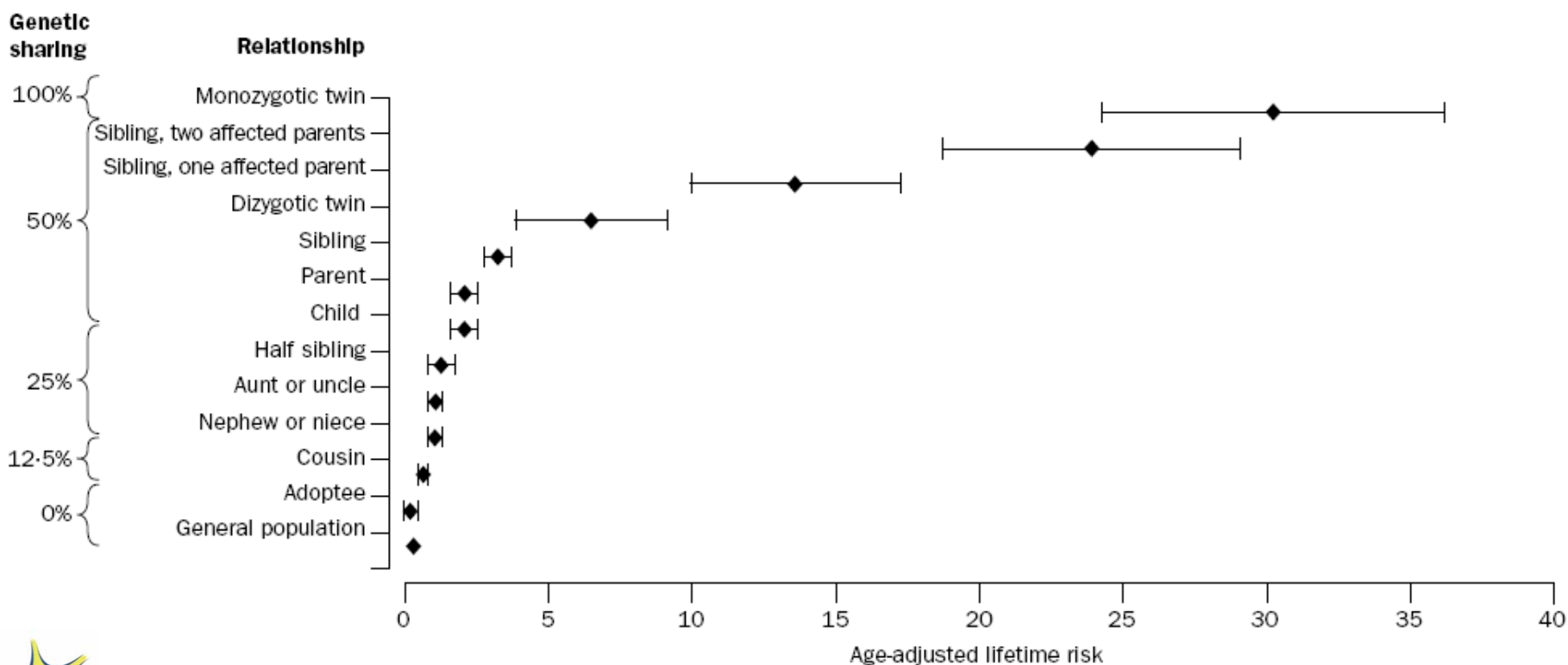
Dizygotes **3%**

Monozygotes **30%**

Facteurs génétiques

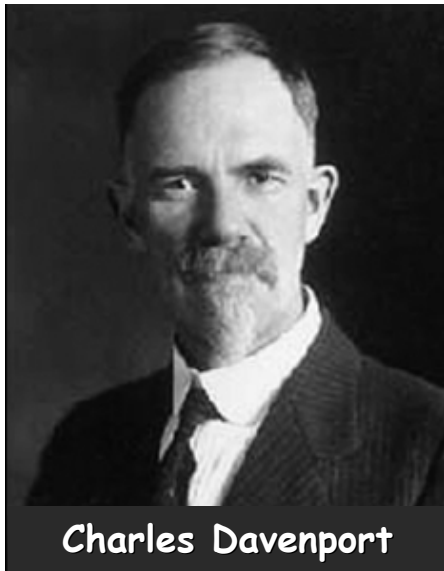
Etudes familiales – selon le lien de parenté

Lancet 2002; 359: 1221–31

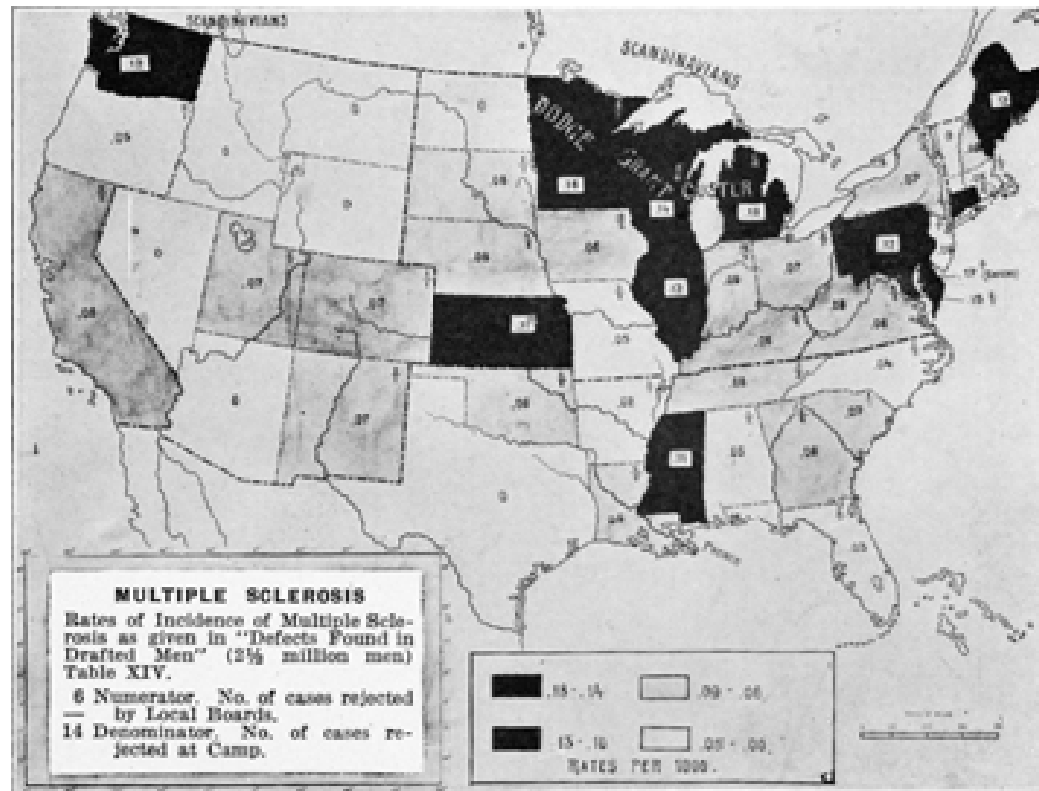


Facteurs environnementaux

Latitude



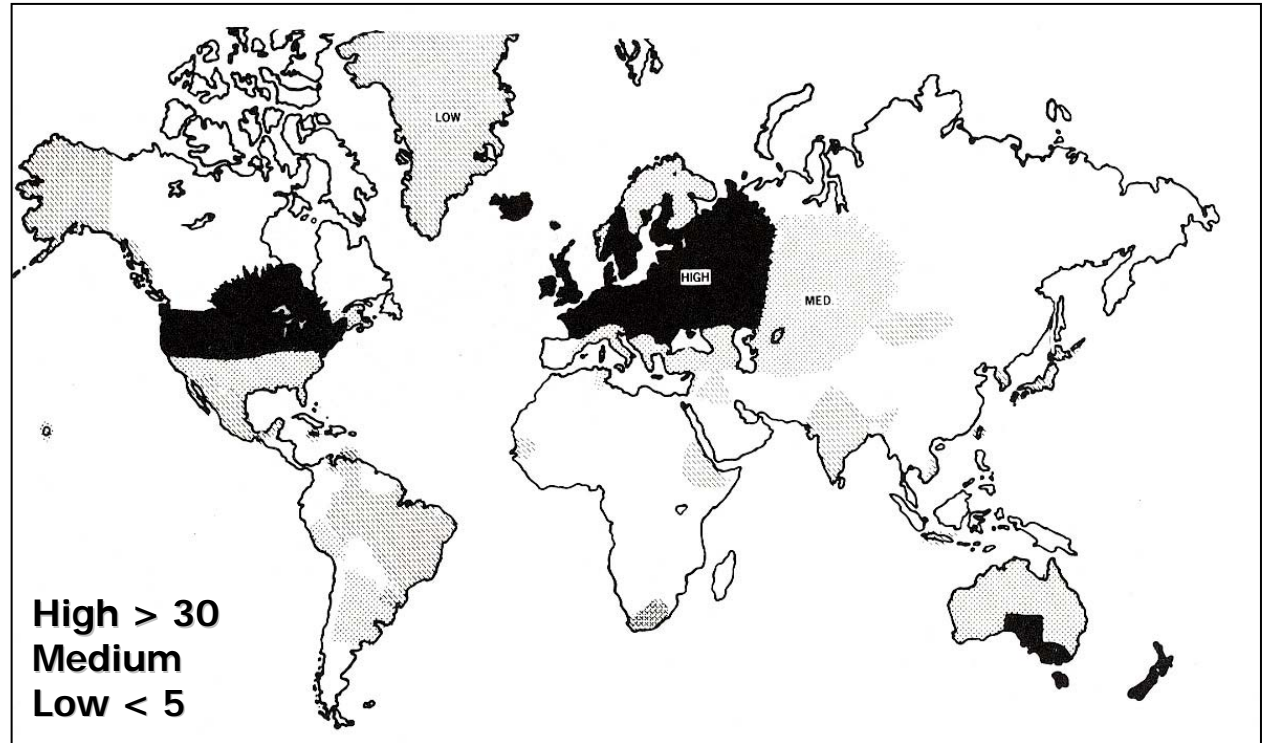
USA
Great Lakes area
1921



Compston. In: "McAlpine's Multiple Sclerosis 4th edition". Compston A Ed. London: Churchill Livingstone Elsevier 2006; 3-68

Facteurs environnementaux

Latitude



Kurtzke. In: "Handbook of Clinical Neurology". Volume 47. Amsterdam: Elsevier Science Publishers 1985; 259-87

Compston. In: "McAlpine's Multiple Sclerosis 4th edition". Compston A Ed. London: Churchill Livingstone Elsevier 2006; 3-68

Facteurs environnementaux

Latitude

PAPER

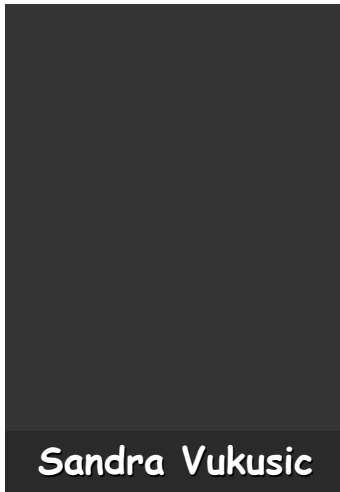
Regional variations in the prevalence of multiple sclerosis in French farmers

Sandra Vukusic, Vincent Van Bockstael, Sophie Gosselin, Christian Confavreux

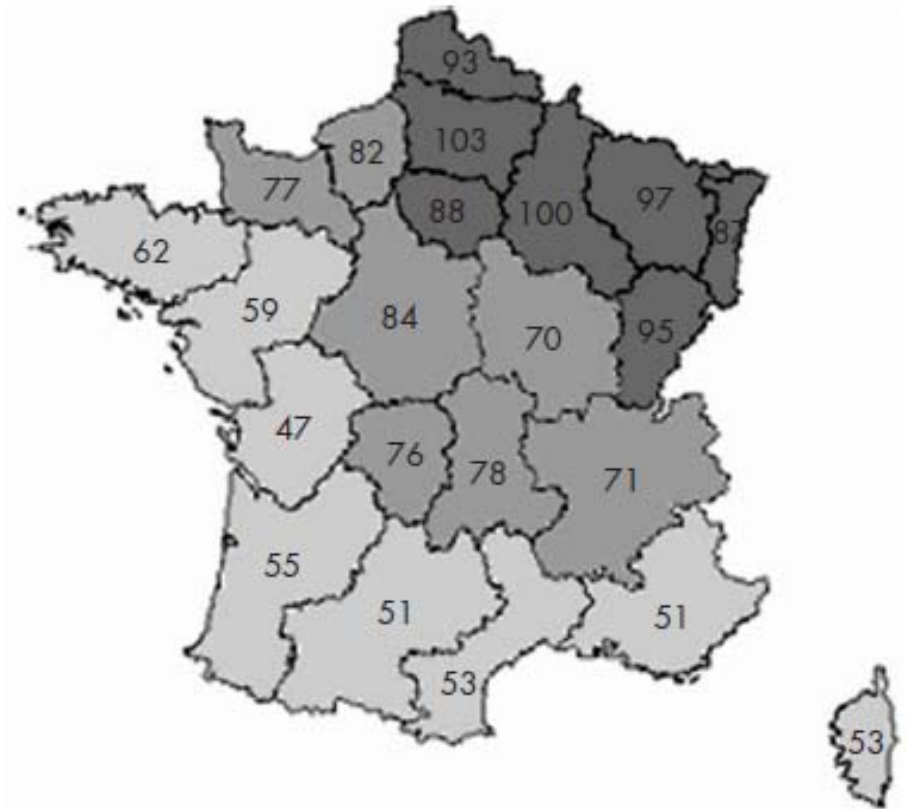
J Neurol Neurosurg Psychiatry 2007;000:1-4. doi: 10.1136/jnnp.2006.101196



Christian
Confavreux



Sandra Vukusic



Facteurs environnementaux

Latitude

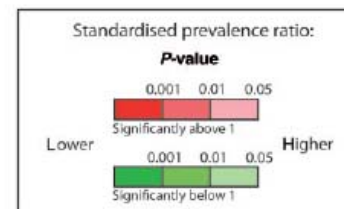
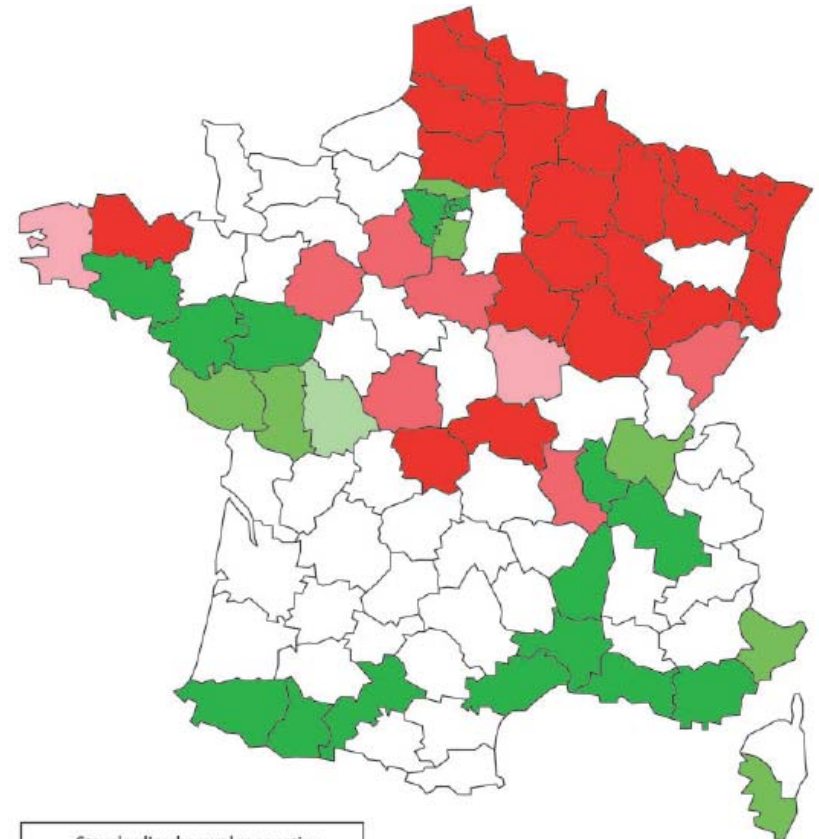
BRAIN
A JOURNAL OF NEUROLOGY

Geographic variations of multiple sclerosis in France

Agnes Fromont,^{1,2} Christine Binquet,³ Erik A. Sauleau,⁴ Isabelle Fournel,³ Audrey Bellisario,³ Johan Adnet,³ Alain Weill,³ Sandra Vukusic,⁶ Christian Confavreux,⁶ Marc Debouverie,⁷ Laurence Clerc,⁸ Claire Bonithon-Kopp³ and Thibault Moreau^{1,2}



Thibault Moreau



Facteurs environnementaux

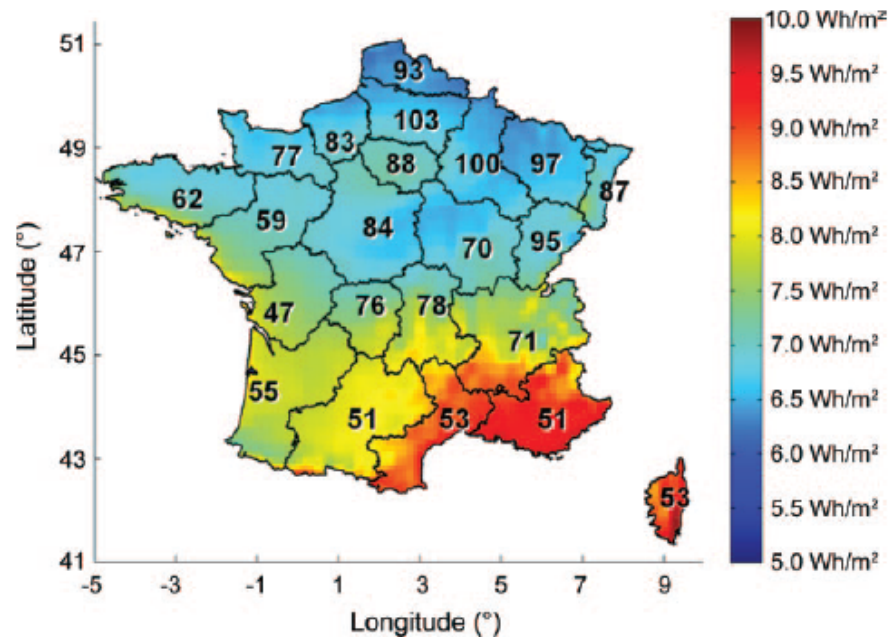
Latitude et UVB

Association of UV radiation with multiple sclerosis prevalence and sex ratio in France

S.-M. Orton, PhD
L. Wald, PhD
C. Confavreux, MD
S. Vukusic, PhD
J.P. Krohn, MSc
S.V. Ramagopalan, PhD
B.M. Herrera, PhD
A.D. Sadovnick, PhD
G.C. Ebers, MD, FMedSci

Neurology® 2011;76:425-431

Figure 1 Annual mean ultraviolet B (Wh/m²) radiation in France



Facteurs environnementaux Vitamine D

BRAIN
A JOURNAL OF NEUROLOGY

Brain 2010; 133; 1869–1888

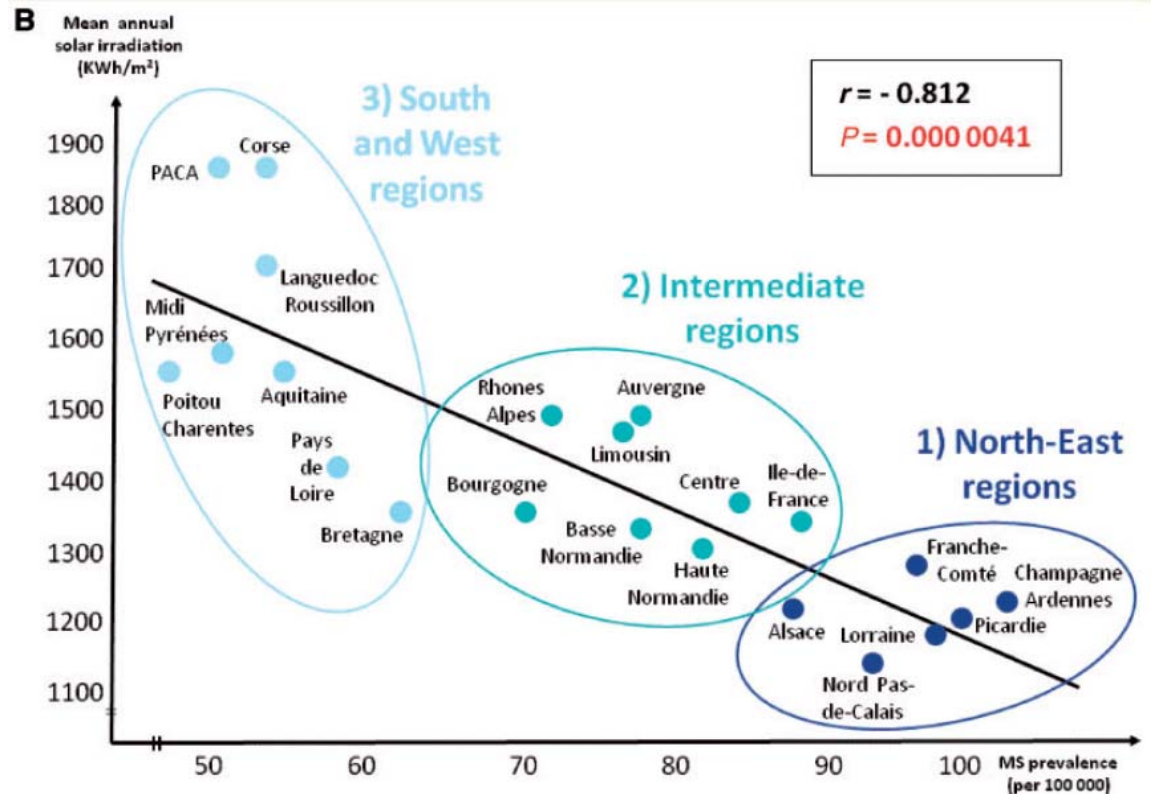
REVIEW ARTICLE

Is hypovitaminosis D one of the environmental risk factors for multiple sclerosis?

Charles Pierrot-Deseilligny¹ and Jean-Claude Souberbielle²



**Charles
Pierrot-Deseilligny**



Facteurs environnementaux Vitamine D

BRAIN
A JOURNAL OF NEUROLOGY

Brain 2010; 133; 1869–1888

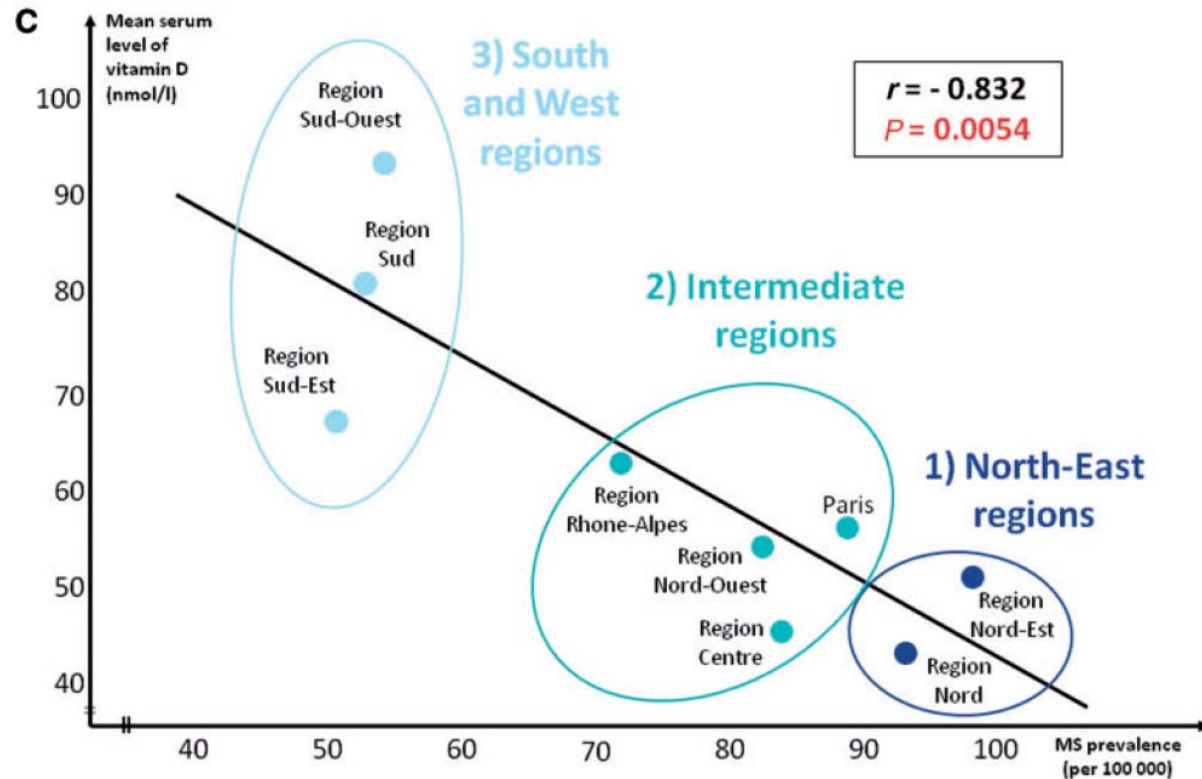
REVIEW ARTICLE

Is hypovitaminosis D one of the environmental risk factors for multiple sclerosis?

Charles Pierrot-Deseilligny¹ and Jean-Claude Souberbielle²



**Charles
Pierrot-Deseilligny**



Facteurs environnementaux

Vitamine D

Vitamin D intake and incidence of multiple sclerosis

K.L. Munger, MSc; S.M. Zhang, MD, ScD; E. O'Reilly, MSc; M.A. Hernán, MD, DrPH; M.J. Olek, DO; W.C. Willett, MD, DrPH; and A. Ascherio, MD, DrPH

NEUROLOGY 2004;62:60-65

Nurses' Health Study I (92.253 femmes suivies entre 1980 et 2000)
Nurses' Health Study II (95.310 femmes suivies entre 1991 et 2001).

Enquête alimentaire prospective, de référence puis tous les 4 ans. Estimation de :

- l'apport total de vitamine D
- l'apport de vitamine D d'origine alimentaire
- l'apport de vitamine D par des suppléments

173 diagnostics de SEP après l'entrée dans la cohorte

Ajustement sur l'âge, le tabagisme et la latitude au lieu de naissance.

Résultats : Tendence pour une association « protectrice » de l'apport total de vitamine D sur le risque de développer une SEP, significative uniquement pour les apports par suppléments ≥ 400 UI/jour.

Facteurs environnementaux Vitamine D

JAMA. 2006;296:2832-2838

ORIGINAL CONTRIBUTION

Serum 25-Hydroxyvitamin D Levels and Risk of Multiple Sclerosis

Kassandra L. Munger, MSc

Lynn I. Levin, PhD, MPH

Bruce W. Hollis, PhD

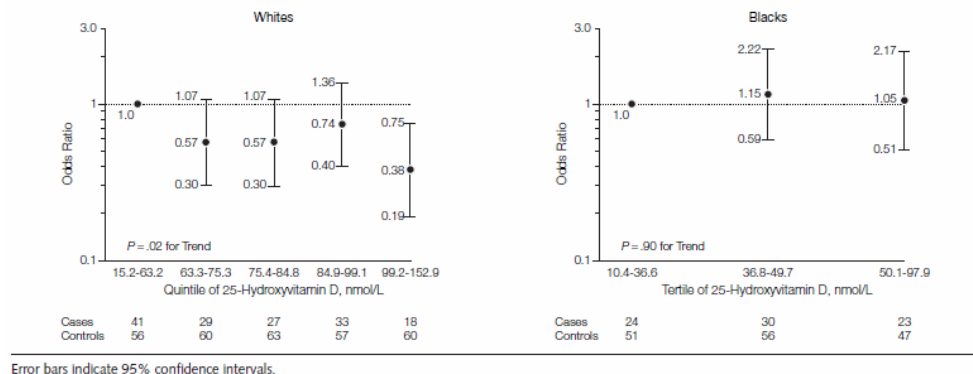
Noel S. Howard, MD

Alberto Ascherio, MD, DrPH

Etude cas/témoin nichée au sein de la cohorte de 7 millions de militaires ayant du sérum stocké dans la Biothèque du Département de la Défense Américain.

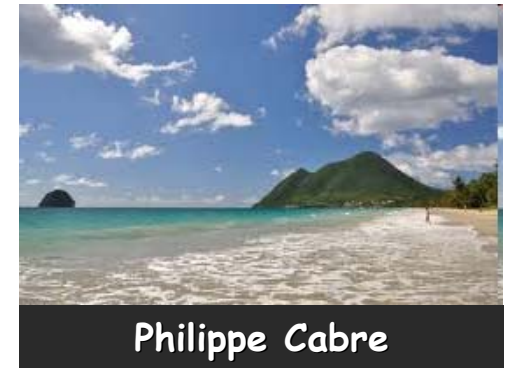
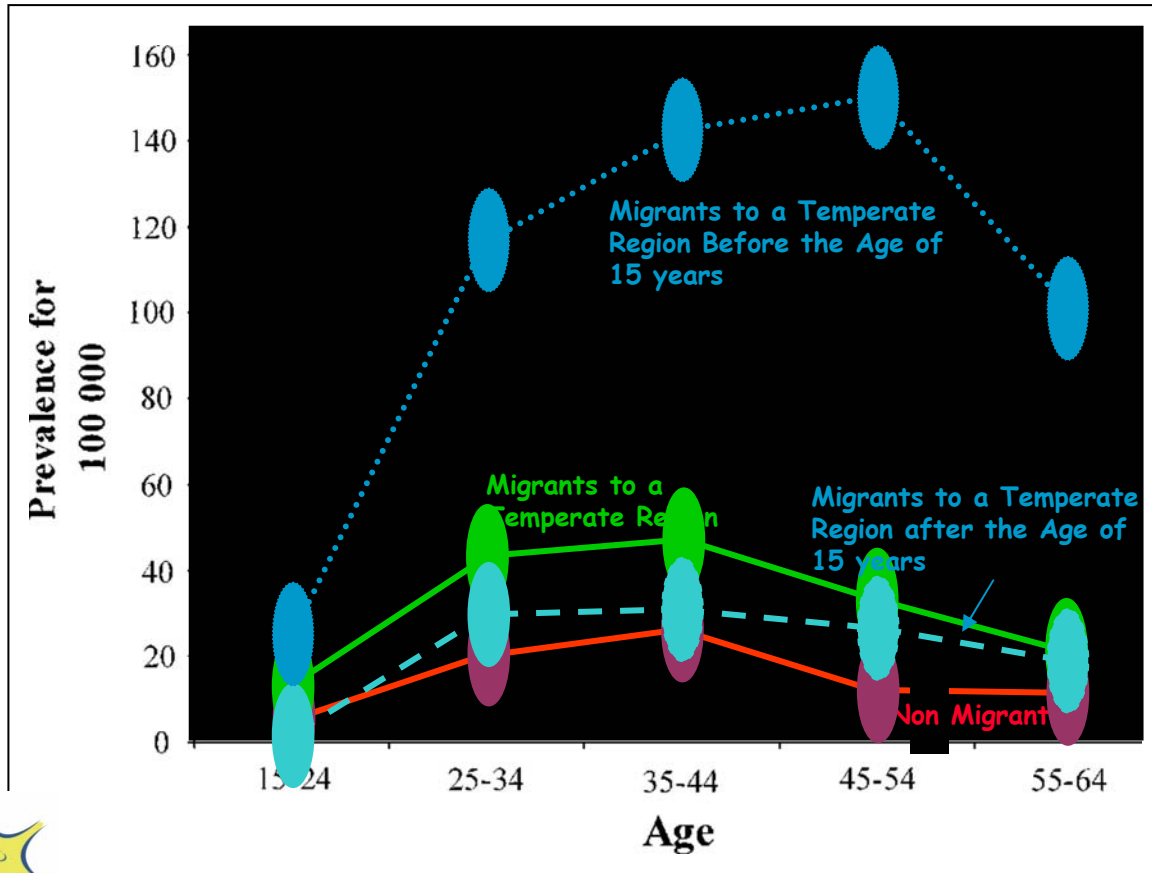
257 SEP, chaque cas apparié à 2 contrôles par âge, sexe, race/ethnie, dates de prélèvements

Figure. Odds Ratios of MS by Quintile of Serum 25-Hydroxyvitamin D Among Whites and Blacks



Résultats : Association « protectrice » significative uniquement pour le quintile le plus élevé de concentration de 25-OH-vitamine (≥ 99 nmol/l)

Facteurs environnementaux Migration



Age-Specific Prevalence of MS in French West Indies

per 100.000 inhabitants, West Indian population, 31 December 1999

Cabre *et al.* Brain 2005; 128: 2899-2910

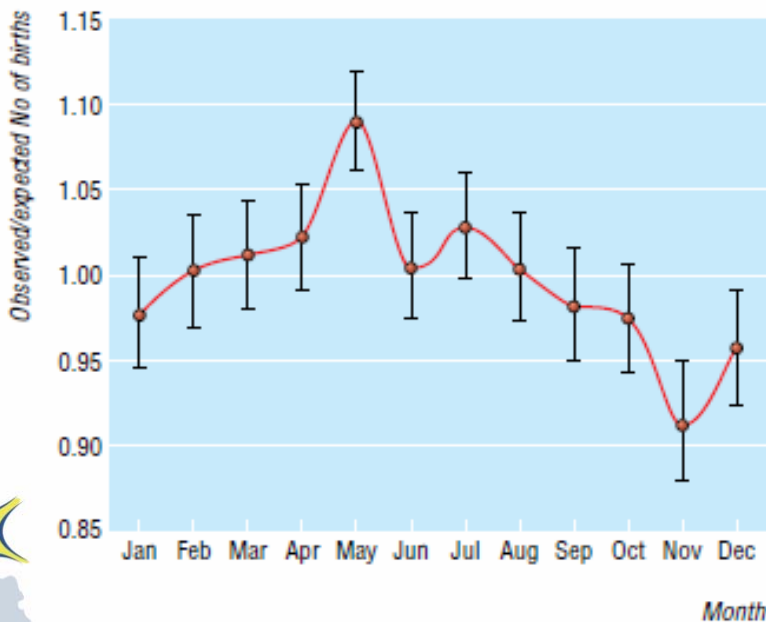
Facteurs environnementaux

Période d'action des facteurs environnementaux

Timing of birth and risk of multiple sclerosis: population based study

Cristen J Willer, David A Dymnt, A Dessa Sadovnick, Peter M Rothwell, T Jock Murray, George C Ebers for the Canadian Collaborative Study Group

BMJ 2005;330:120.

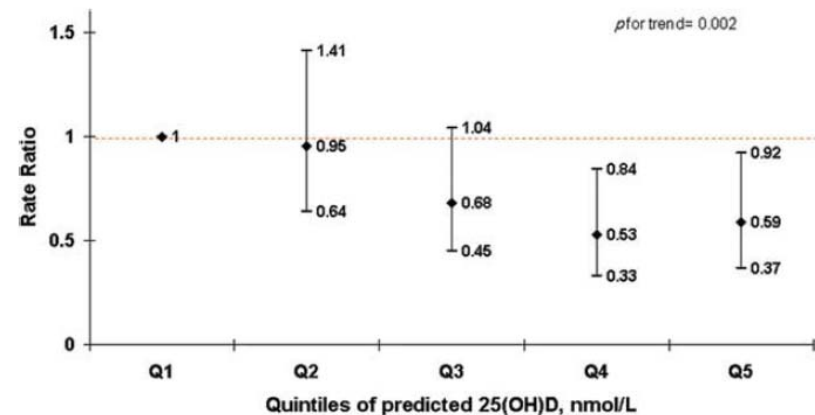


ORIGINAL ARTICLE

Gestational Vitamin D and the Risk of Multiple Sclerosis in Offspring

Fariba Mirzaei, MD, MPH, ScD,^{1,2} Karin B. Michels, ScD, PhD,^{2,3,4} Kassandra Munger, ScD,¹ Eilis O'Reilly, ScD,¹ Tanuja Chitnis, MD,⁵ Michele R. Forman, PhD, MS,⁶ Edward Giovannucci, MD, ScD,^{1,2,4} Bernard Rosner, PhD,^{4,7} and Alberto Ascherio, MD, DPH^{1,2,4}

ANN NEUROL 2011;70:30-40



Facteurs environnementaux Epstein-Barr Virus

- **L'infection par l'EBV est très fréquente** : plus de 95% de la population adulte, plus de 99% des patients SEP.

Cette séro-prévalence très élevée dans la population des cas et des témoins pose des problèmes de puissance statistique pour démontrer une association. En revanche, les personnes séro-négatives auraient un risque environ 10 fois plus faible de développer une SEP (Ascherio et Munger, 2007).

- **La séro-prévalence de l'EBV est moins importante chez les enfants**, ce qui en fait un groupe de choix pour l'étude de l'association entre EBV et SEP.

Pohl et al (2006)

98.6% chez 147 SEP pédiatriques contre 72.1% chez des sujets témoins appariés, sans signe sérologique d'infection récente.

Banwell et al (2007)

86% des SEP et 64% des contrôles avaient des signes biologiques en faveur d'une infection à EBV ancienne ($p=0.025$). Aucune différence pour les autres virus habituels dans l'enfance.

Facteurs environnementaux Epstein-Barr Virus

Infectious Mononucleosis and Risk for Multiple Sclerosis: A Meta-analysis

Evan L. Thacker, SM,¹ Fariba Mirzaei, MD, MPH^{1,2} and Alberto Ascherio, MD, DrPH^{1,2}

Ann Neurol 2006;59:499–503

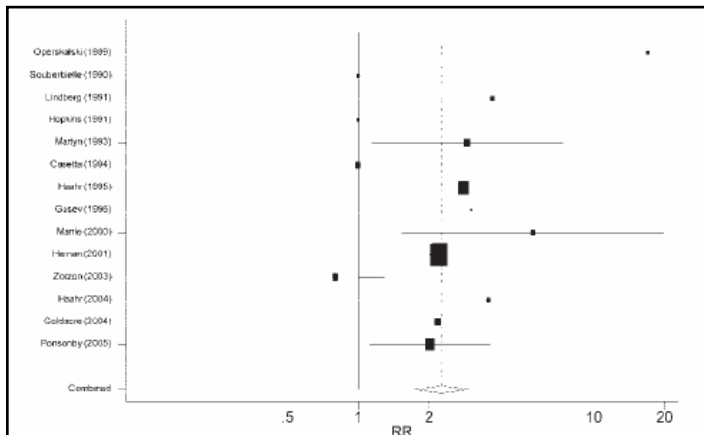


Fig 1. Random-effects meta-analysis of 14 studies of the association between infectious mononucleosis and multiple sclerosis. Confidence intervals are truncated at 20. RR = relative risk.

RR combiné = 2.3 [IC 95% : 1.7-3.0]

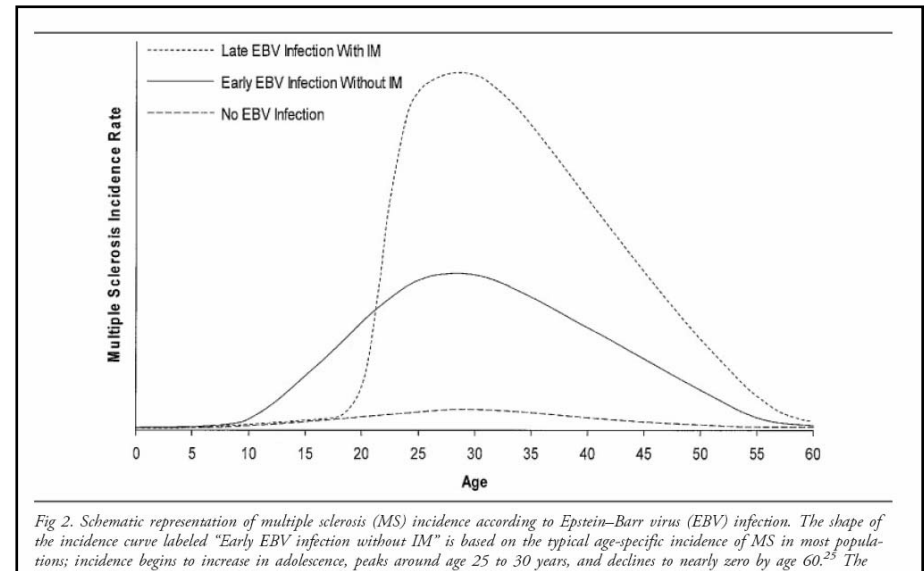


Fig 2. Schematic representation of multiple sclerosis (MS) incidence according to Epstein-Barr virus (EBV) infection. The shape of the incidence curve labeled "Early EBV infection without IM" is based on the typical age-specific incidence of MS in most populations; incidence begins to increase in adolescence, peaks around age 25 to 30 years, and declines to nearly zero by age 60.²⁵ The

Le risque de SEP serait plus important en cas d'infection à EBV tardive (chez l'adolescent ou l'adulte jeune) par rapport au risque d'une infection survenue dans l'enfance.

Facteurs environnementaux

Tabagisme

ARTICLE

Multiple Sclerosis 2007; 13: 610–615

Smoking is a risk factor for multiple sclerosis: a metanalysis

CH Hawkes

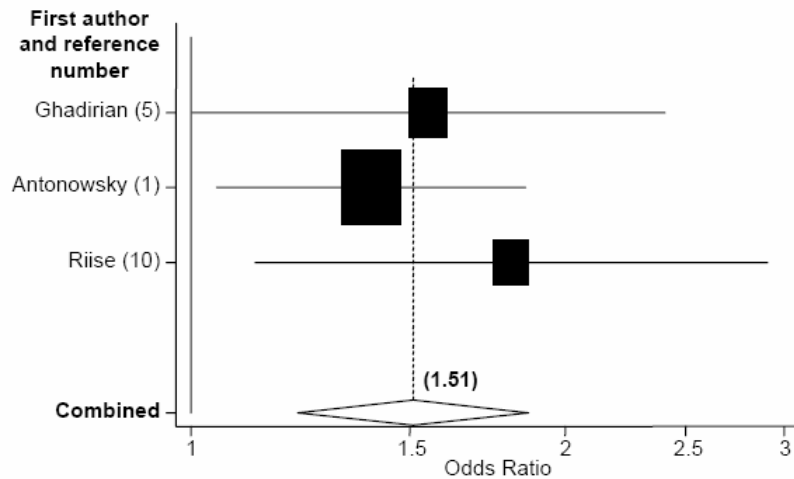


Figure 1 Metanalysis of retrospective studies using ever:n-ever smoking prior to MS onset. The size of the black rectangles is inversely proportional to the confidence interval.

Les mécanismes physiopathologiques pouvant expliquer ce lien restent imprécis.

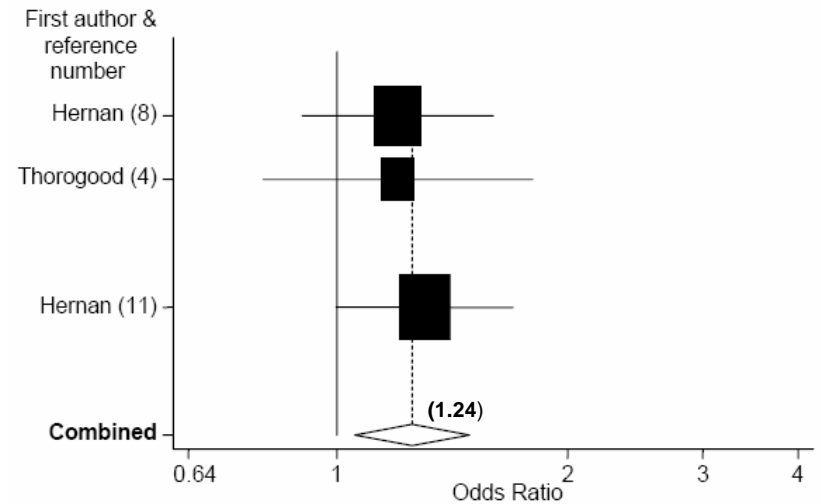
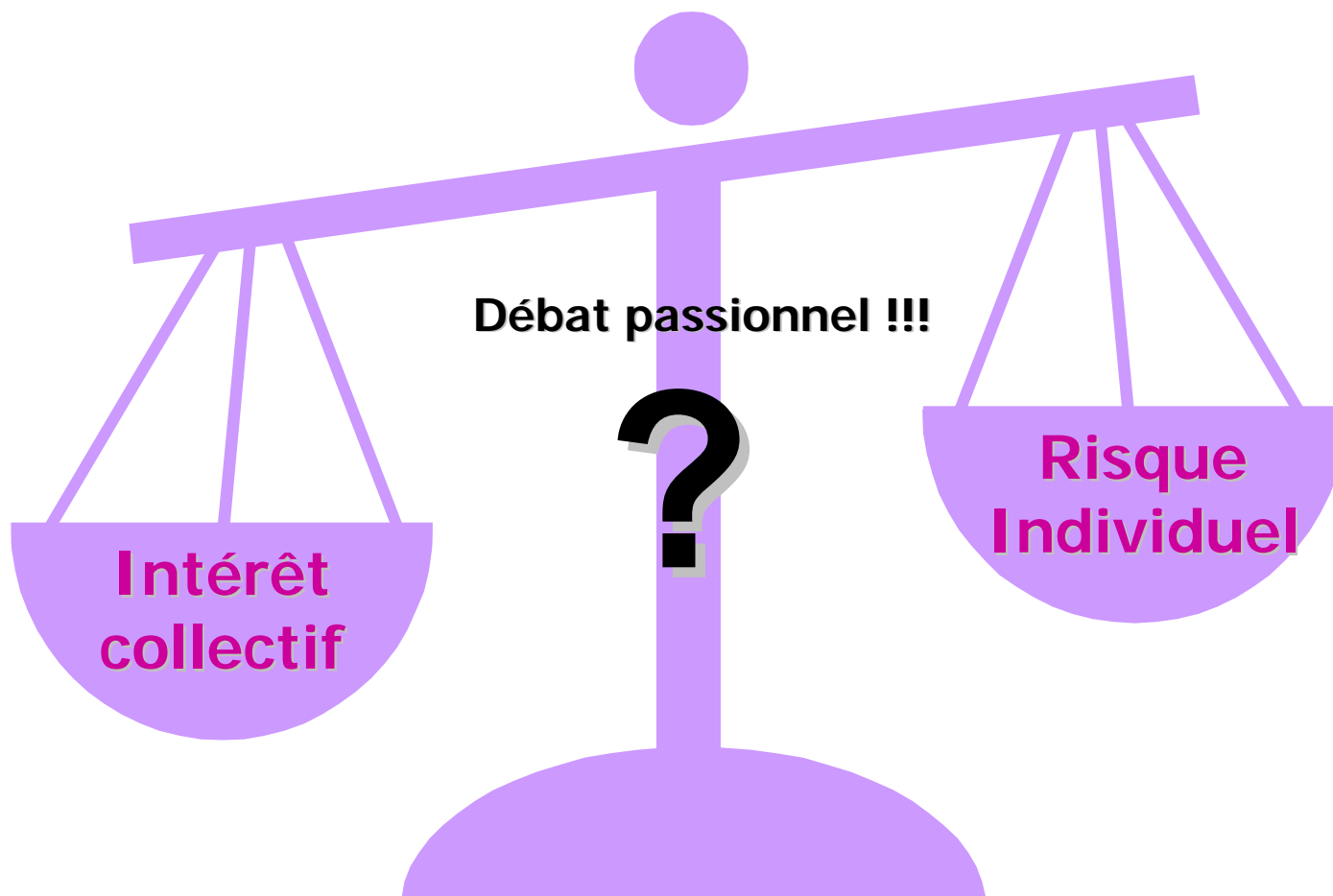


Figure 2 Metanalysis of prospective studies using most conservative analysis. The size of the black rectangles is inversely proportional to the confidence interval.

Facteurs environnementaux

Vaccin contre l'hépatite B



Facteurs environnementaux

Vaccin contre l'hépatite B

- Les vaccinations peuvent-elles **REVELER** une SEP chez des sujets jusqu'alors asymptomatiques ?
- Les vaccinations peuvent-elles **DECLENCHER** des **POUSSEES** chez des sujets atteints de SEP ?

Étude Bénéfices/Risques du RNSP

	Incidence des formes aiguës symptomatiques : 7800 (1994)		Incidence des formes aiguës symptomatiques : 3100 (1996)	
	Hypothèse haute	Hypothèse basse	Hypothèse haute	Hypothèse basse
Nb d'hépatites aiguës fulminantes évitées	29	7	12	3
Nb de cirrhoses et cancers du foie évités	147	29	58	12
Nb de PADC dues à la vaccination	1 à 2			

PADC : Première Atteinte Démyélinisante Centrale

Lévy-Bruhl D. BEH n° 09/1999
www.invs.sante.fr/beh/1999/9909/index.html

Facteurs environnementaux

Vaccin contre l'hépatite B

Aucune preuve épidémiologique d'un risque accru de survenue d'un premier épisode démyélinisant du système nerveux central après vaccination contre l'Hépatite B.

Le risque, s'il existe, est faible.

Conférence de Consensus sur la Sclérose en plaques – Juin 2001

Recommandations du jury

« ... Quatre études récentes n'ont pas montré de lien entre une vaccination, en particulier contre l'hépatite B, et le déclenchement ou l'aggravation de la maladie.

Les vaccinations peuvent donc être proposées dans les mêmes indications (professions exposées, voyages, etc.) et avec les mêmes risques que dans la population générale »

Rev Neurol 2001; 157: 1184-92.

Facteurs environnementaux

Vaccin contre l'hépatite B

« Malheureusement, nous savons de par l'expérience passée qu'il est beaucoup plus facile de créer un doute et nuire à la réputation d'un vaccin qu'il ne l'est de la restaurer... »

Etiologie

Tous coupables !!



Environnement

Génétique

Les causes de la SEP - Synthèse

La susceptibilité à développer une SEP est probablement liée à une **interaction complexe** entre :

- une susceptibilité génétique et
- l'exposition à différents facteurs d'environnement,

qui agissent principalement au cours de l'enfance ou l'adolescence.

Qui est touché par la SEP ?

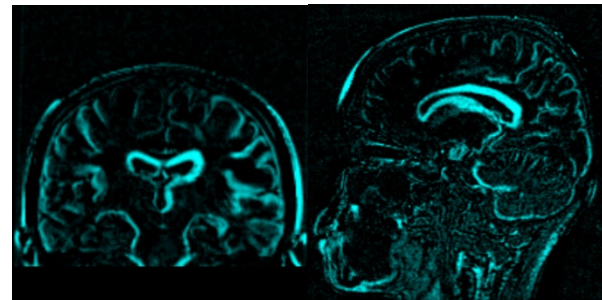
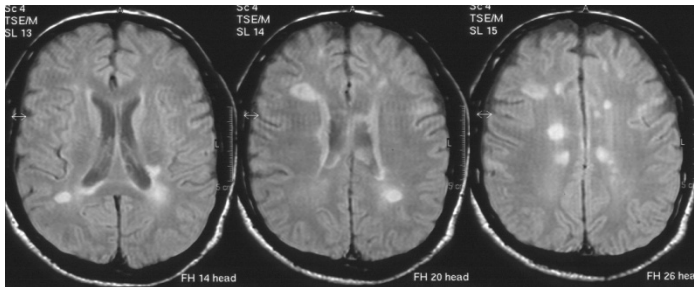
Toutes les 4 heures,
la vie d'une personne

bascule

En France toutes les 4 heures un diagnostic tombe : la sclérose en plaques.
La sclérose en plaques, c'est 2 500 nouveaux cas par an et 80 000 malades.
Faire un don à l'Association Notre sclérose, c'est permettre
aux malades qui souffrent de sclérose en plaques de rompre
leur isolement et de faire sortir leurs maux de l'ombre.

Qui est touché par la Sclérose en Plaques ?

- Prévalence : 1/1000 habitants soit **80 000 Français**
- 1ère cause de handicap chez l'adulte jeune
- Age moyen de début : 30 ans
- Sex-ratio : 2 femmes pour 1 homme



Quels sont les symptômes de la SEP ?

Les troubles moteurs

- **Déficit moteur** = diminution de la force
- **Spasticité** = raideur
- **Troubles de l'équilibre**
- **Troubles de la coordination** = maladresse, tremblements

Les troubles sensitifs

- **Paresthésies** = fourmillements
- Engourdissement, sensation d'engainement, peau cartonnée, double peau...
- **Douleurs**
- **Signe de Lhermitte**

Les troubles génito-sphinctériens

- **Troubles urinaires :**
 - ✓ Urgences mictionnelles, pollakiurie, fuites
 - ✓ Dysurie
 - ✓ Infections urinaires répétées
- **Troubles digestifs et ano-rectaux :**
 - ✓ Constipation
 - ✓ Impériosités fécales, incontinence
- **Troubles sexuels**

Les troubles visuels

- **Névrite optique rétro-bulbaire** : baisse d'acuité visuelle subaiguë, douleurs à la mobilisation du globe oculaire, perturbation de la vision des couleurs
- **Diplopie** = vision double
- **Oscillopsie** = vision instable, qui bouge
- **Phénomène d'Uhthoff**

Les troubles de l'extrémité céphalique

- **Névralgie du trijumeau**
- **Paralysie faciale**
- **Vertiges**
- **Dysarthrie** = gêne à articuler
- **Dysphagie** = gêne pour avaler, fausses routes

Les autres symptômes

- **Fatigue**
- **Troubles de concentration et de mémoire**

Comment évolue la SEP ?

Deux événements de base

- **La poussée**

Apparition de nouveaux symptômes neurologiques, réapparition ou aggravation d'anciens symptômes, de manière subaiguë, pendant plus de 24 heures.

Une poussée tous les deux ans en moyenne

Dissociation anatomoclinique ou clinicoradiologique

« MS never sleeps »

- **La progression**

Aggravation continue des symptômes sur une période d'au moins 6 mois, indépendamment des poussées.

Evolution générale de la SEP

Poussées

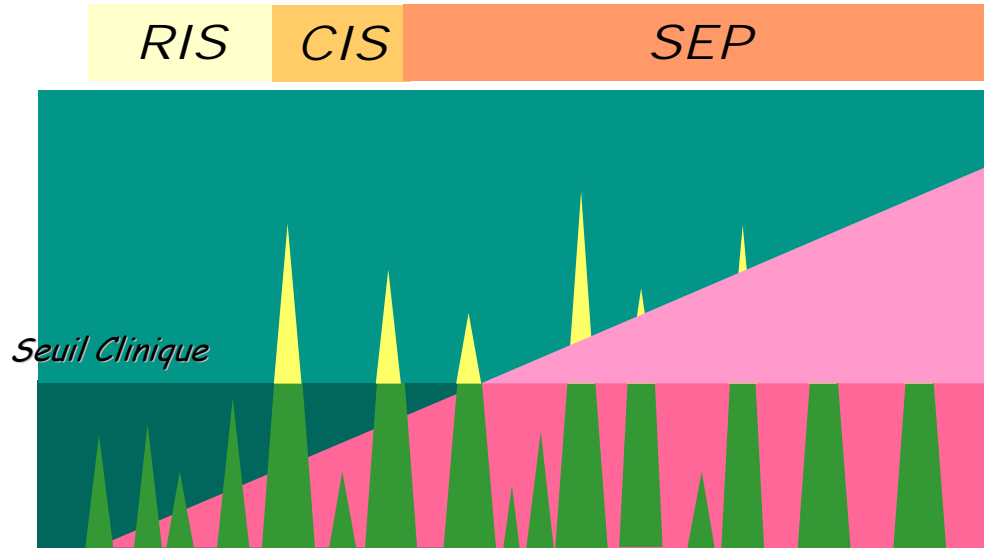
> 24 heures
> 1 mois



Activité IRM
< 1/10

Inflammation

multifocale
aigüe, récurrente



Progression

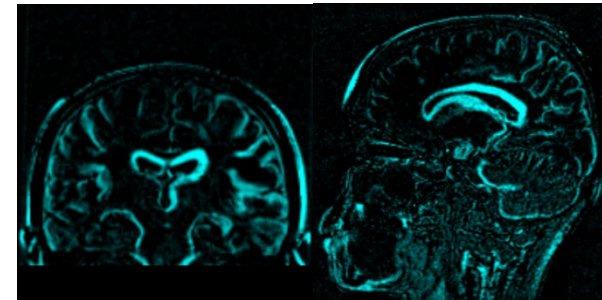
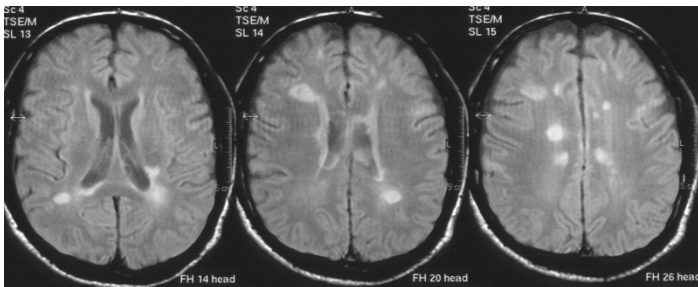
du Handicap Irréversible
> 6 mois



"SBAN"
Atrophie

Dégénérescence

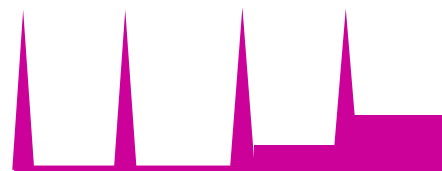
diffuse
précoce, chronique,
progressive



Les formes évolutives de SEP

85%

Forme rémittente



Forme secondairement progressive



15%

Forme progressive d'emblée



Vais-je mourir de la sclérose en plaques ?

Quel est mon avenir si j'ai une SEP ?



Le pronostic de la SEP

DSS 4	DSS 6	DSS 7
8.4 ans	20.1 ans	29.9 ans
[7.8-9.6]	[18.1-22.5]	[25.1-34.5]

Médianes [Intervalles de confiance à 95%] pour la survenue du niveau de handicap irréversible, Kaplan-Meier.

Le pronostic de la SEP

Variabilité inter-individuelle

Formes bénignes / malignes / asymptomatiques

Facteurs prédictifs

- ✓ Âge de début
- ✓ Symptômes de début
- ✓ Type de début (rémittent vs progressif)
- ✓ Délai entre les deux premières poussées
- ✓ Charge lésionnelle sur l'IRM initiale
- ✓ Bandes oligoclonales sur la PL initiale



Comment fait-on le diagnostic de SEP ?

Un diagnostic de probabilité

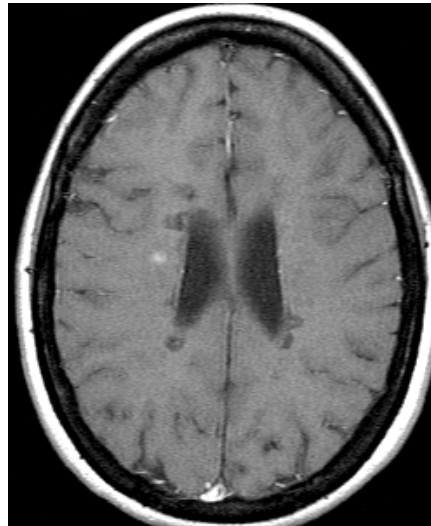
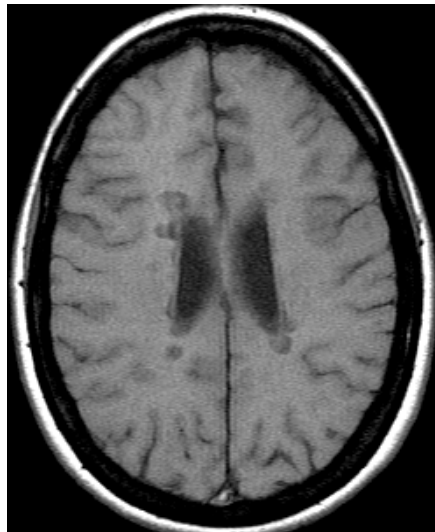
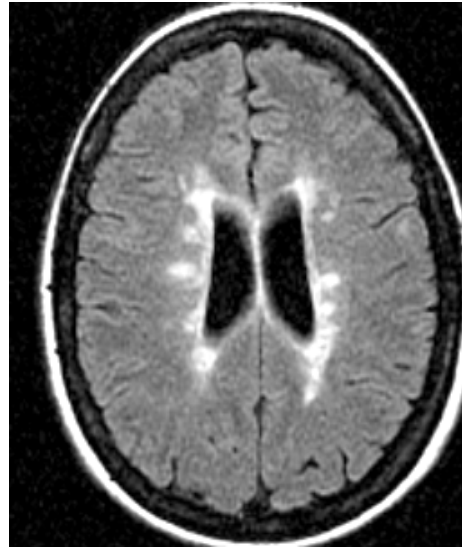
- ✓ **Pas de test qui prouve ou élimine le diagnostic +++**

- ✓ ***Quatre notions fondamentales :***
 - **Dissémination dans le temps**
 - **Dissémination dans l'espace**
 - **Inflammation limitée au SNC**
 - **Absence de meilleure explication**

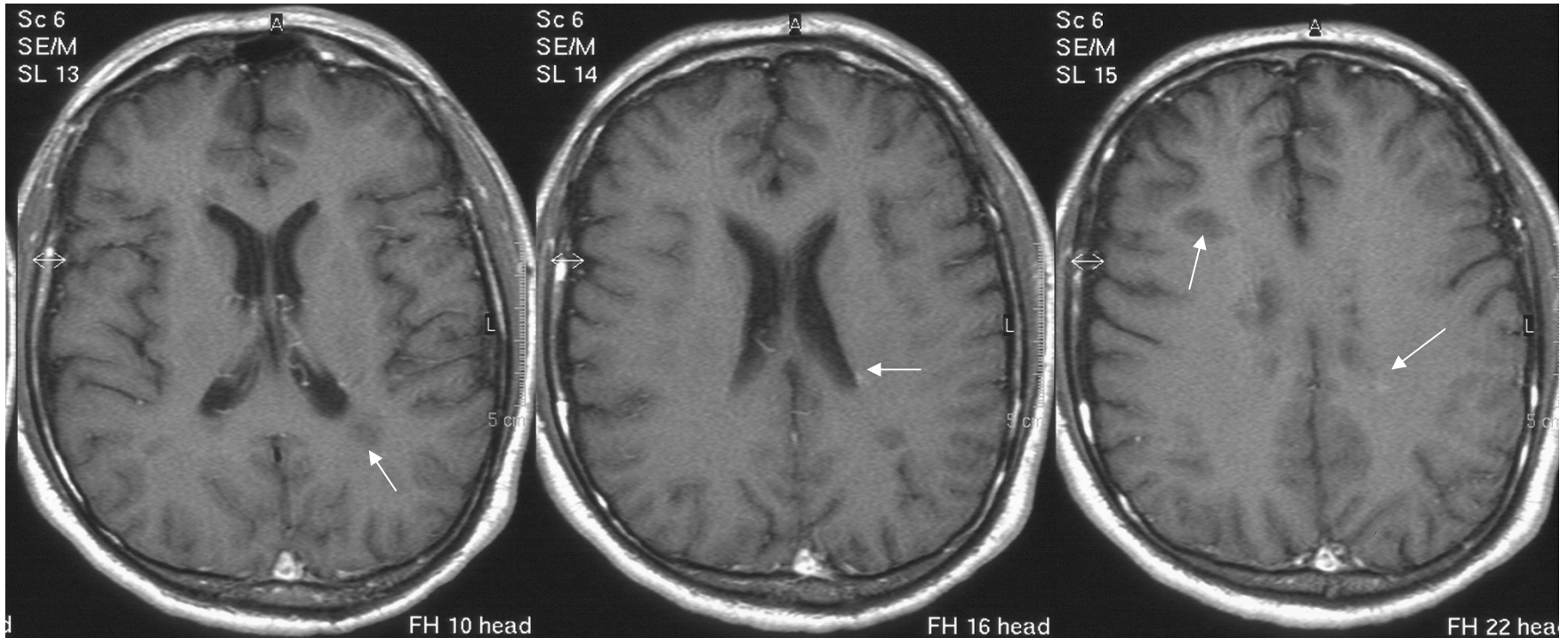
L'Imagerie par Résonance Magnétique (IRM)



L'Imagerie par Résonance Magnétique (IRM)



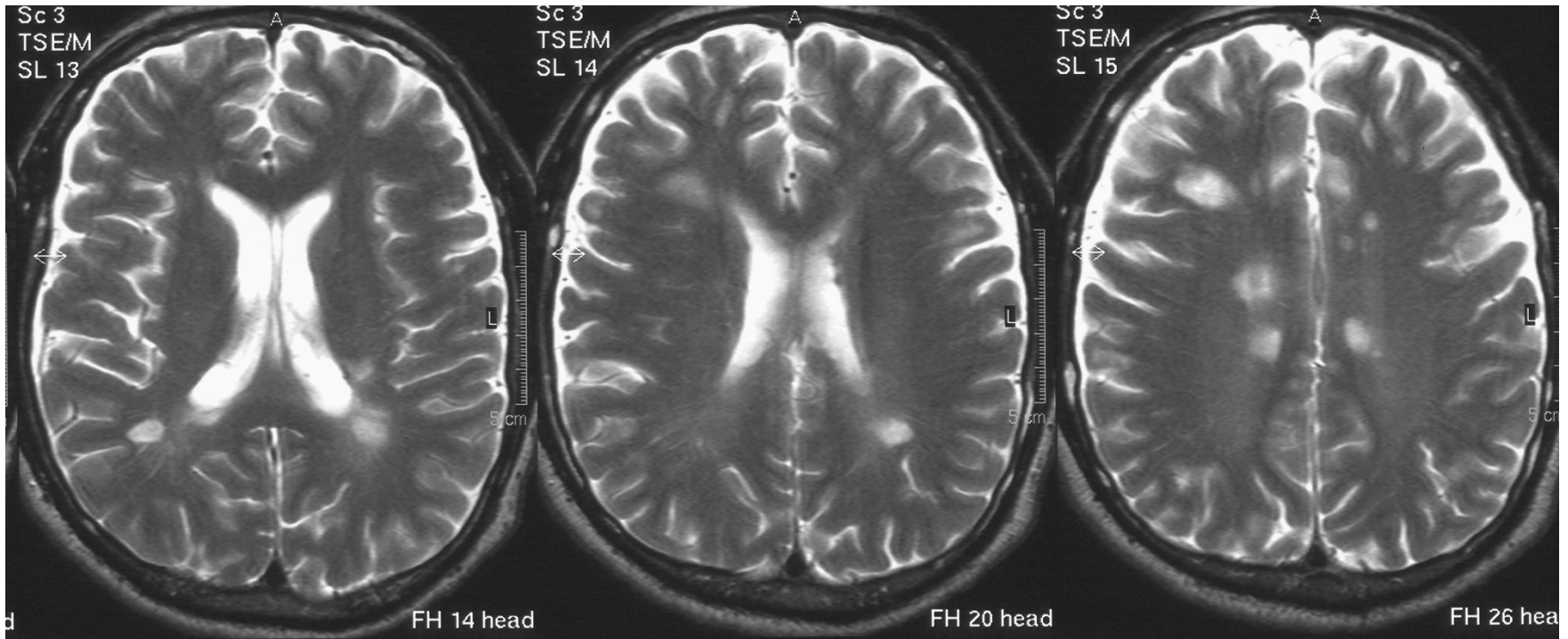
L'IRM dans le diagnostic de SEP



Hyposignal en T1.

Réhaussement par le Gadolinium pour les lésions récentes (actives, moins d'un mois).

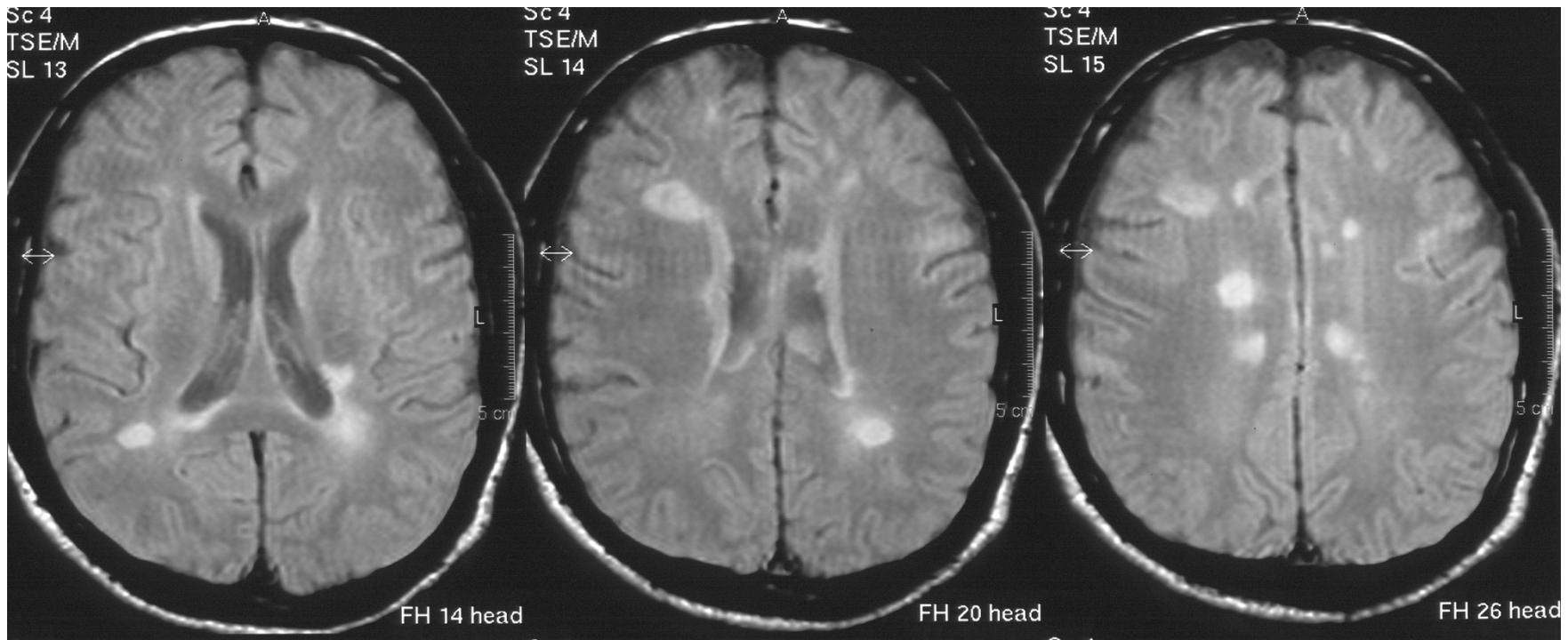
L'IRM dans le diagnostic de SEP



Hypersignal en T2.

Localisation surtout périventriculaire. Lésions ovoïdes, > 5 mm, grand axe perpendiculaire à l'axe des ventricules. Lésions juxta-corticales.

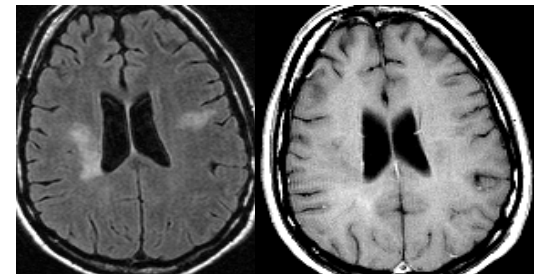
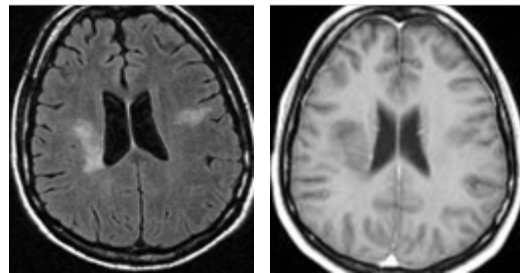
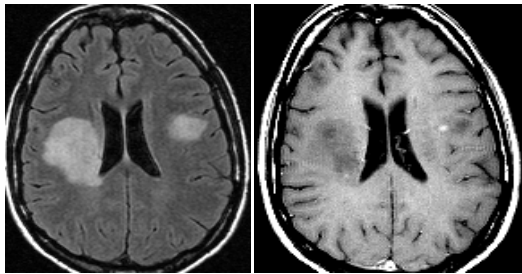
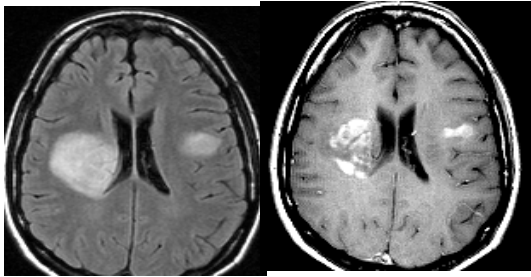
L'IRM dans le diagnostic de SEP

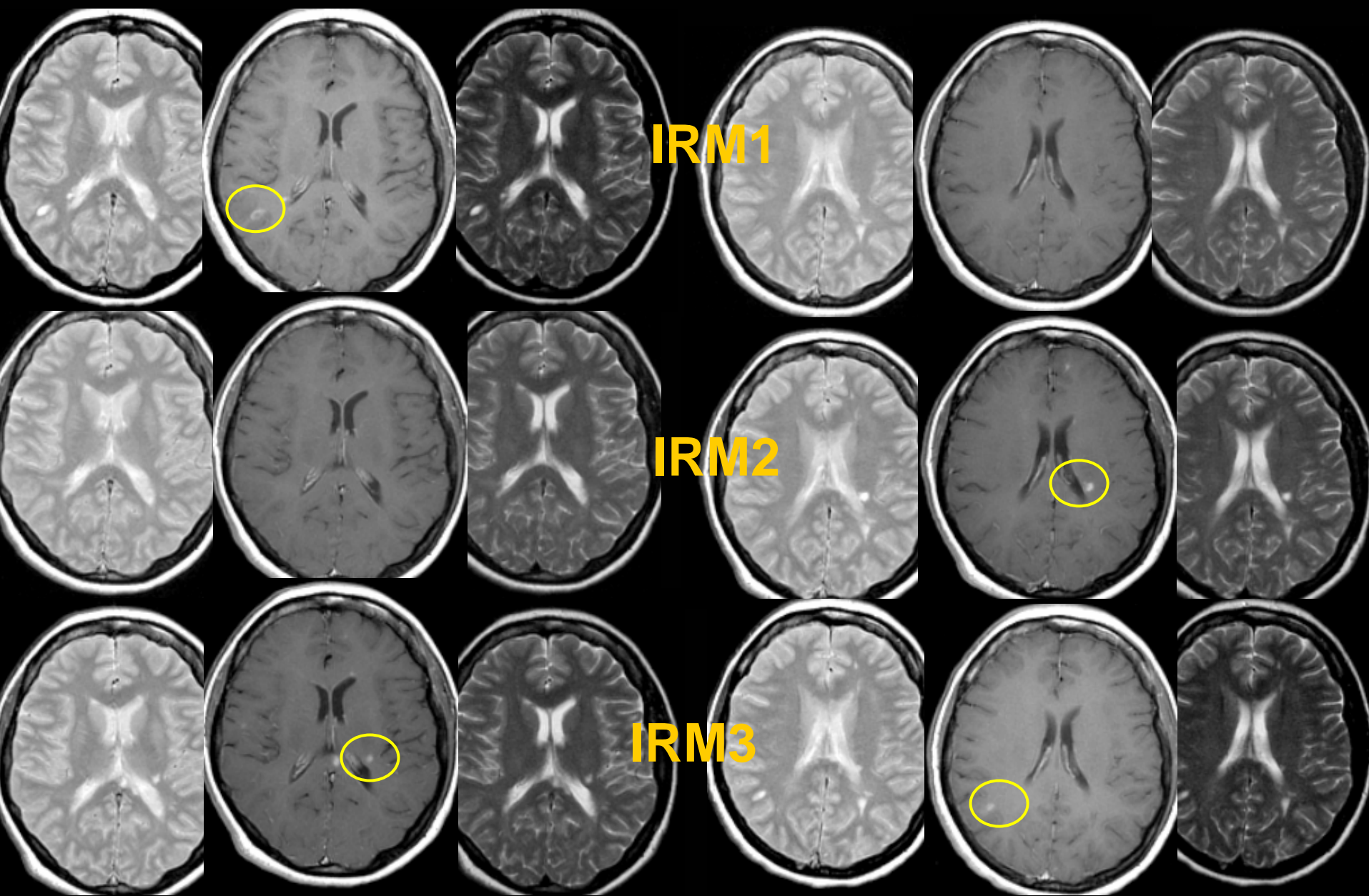


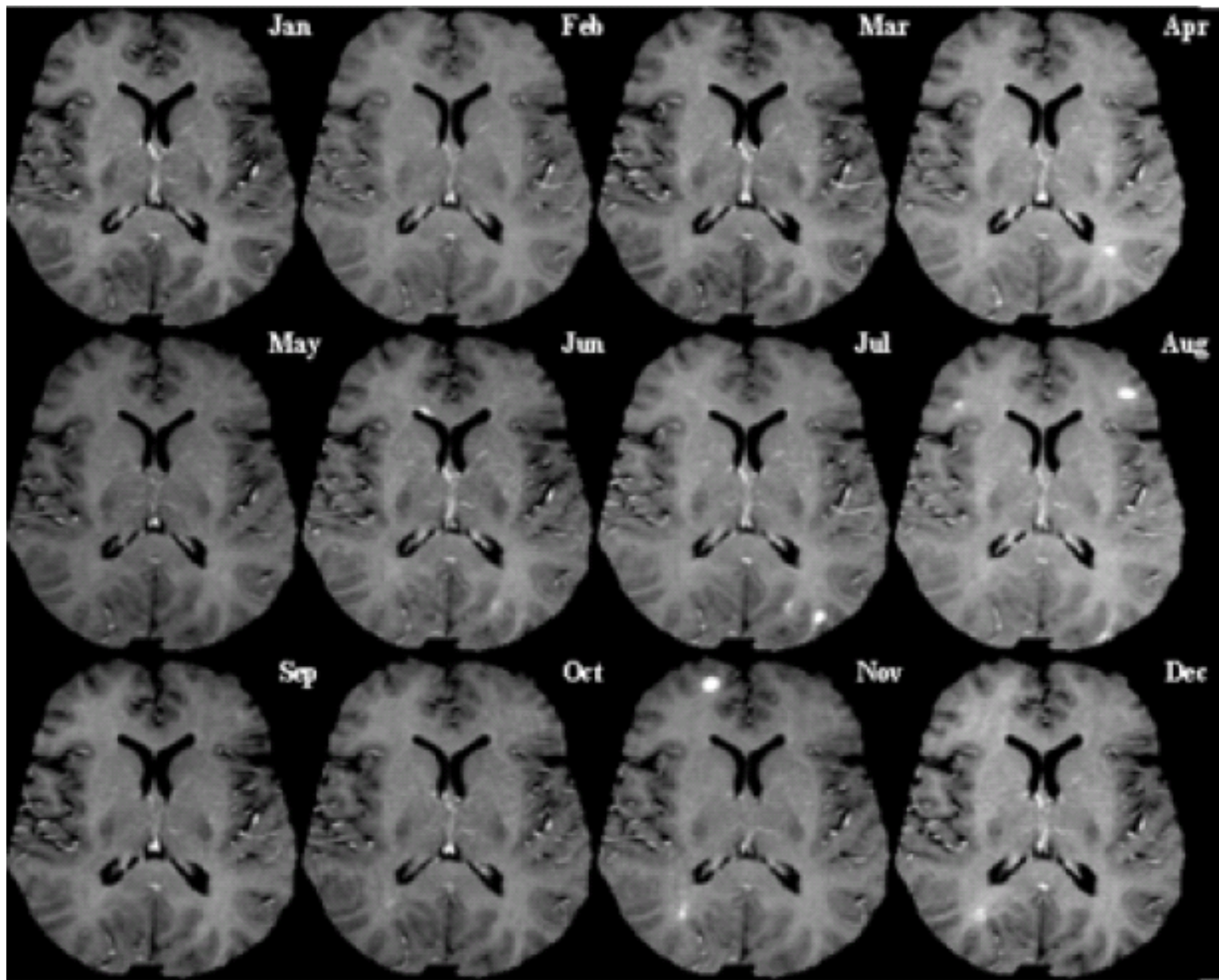
Hypersignal en FLAIR (Fluid Attenuation Inversion Recovery).

Permet de mieux voir les lésions de la substance blanche en supprimant l'hypersignal liquidien du LCR.

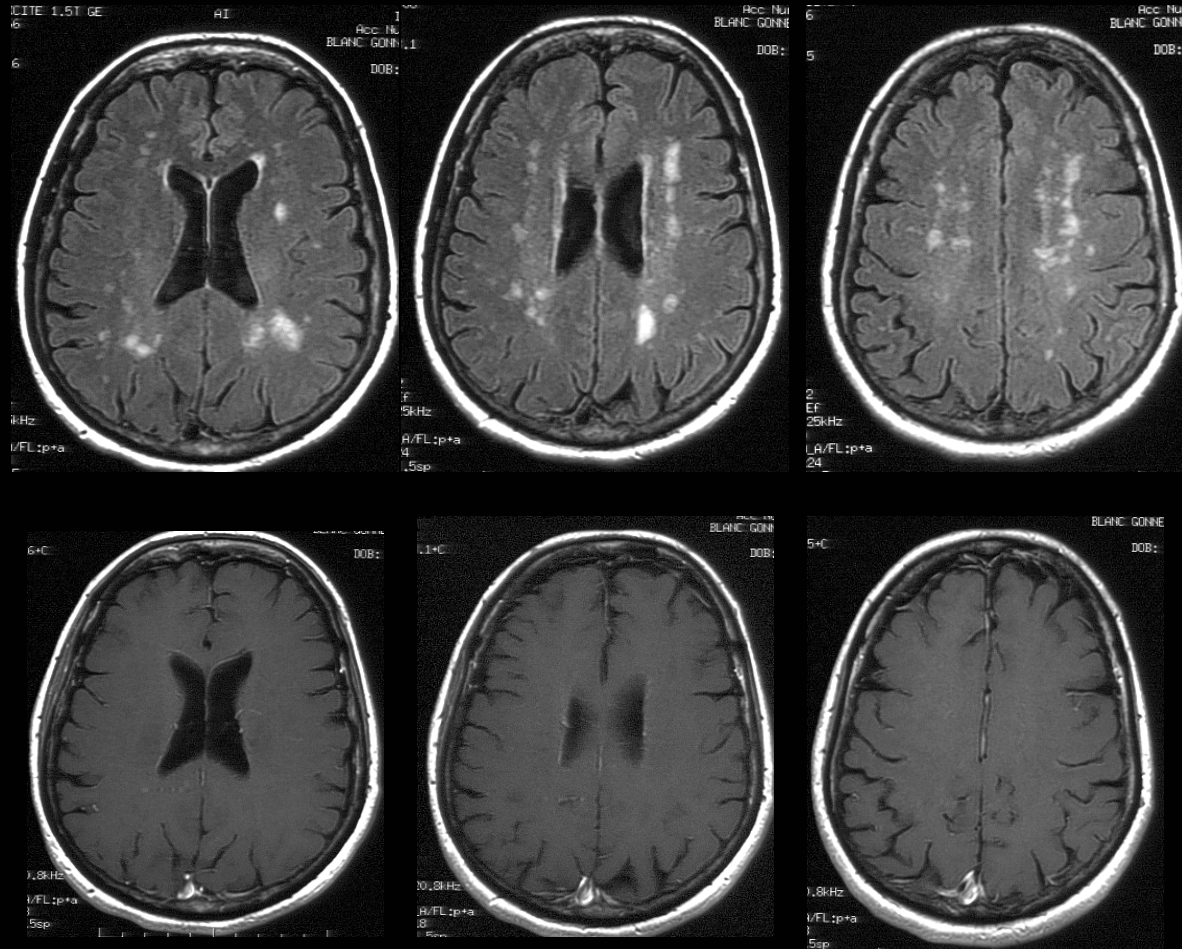
L'IRM dans le diagnostic de SEP



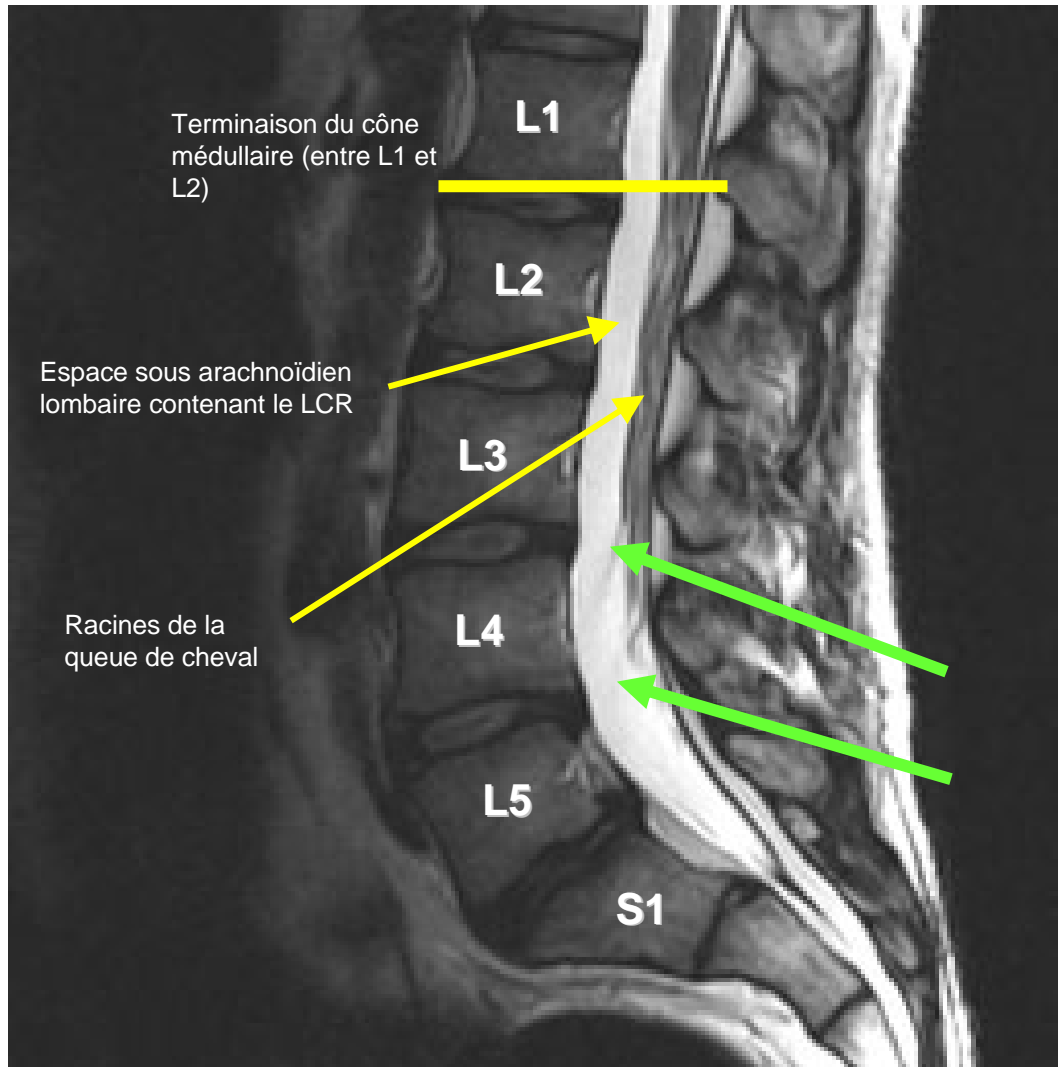




Leucoencéphalopathie vasculaire



La Ponction Lombaire (PL)



**IRM lombaire.
Coupe sagittale
pondérée en T2.**

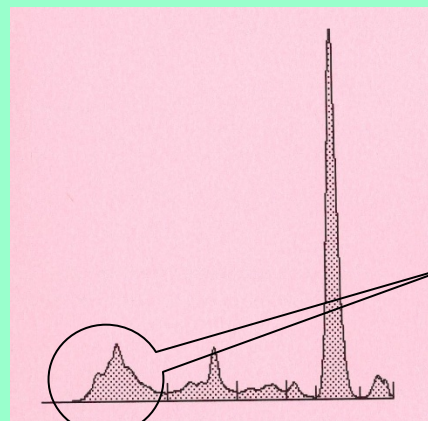
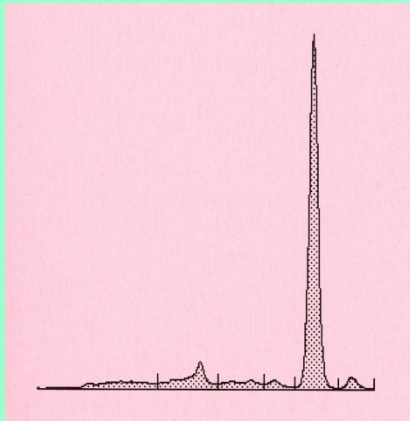
**Trajet de l'aiguille
spinale au cours de
la ponction
lombaire**

L'analyse du Liquide Céphalorachidien

LCR Normal

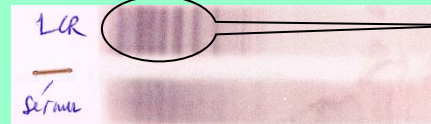
LCR Pathologique

A. Electrophorèse des protéines du LCR



Profil oligoclonal ou restriction d'hétérogénéité de la zone des Ig

B. Iso-électro-focalisation des immunoglobulines du LCR



Profil oligoclonal avec bandes surnuméraires par rapport au sérum

Les Potentiels Évoqués

Place des Potentiels Évoqués dans le diagnostic de SEP

- ✓ **Argument de dissémination dans l'espace**, uniquement quand les critères cliniques et d'imagerie sont insuffisants
- ✓ **Argument de diagnostic positif** pour une NORB si elle n'est pas typique (PEV)
- ✓ (Argument d'organicité parfois)

Les potentiels évoqués ne sont donc pas systématiques dans le bilan diagnostique d'une SEP.

Comment soigne-t-on la SEP ?

Les traitements de la SEP

- 1. Traitement des poussées**
- 2. Traitement des symptômes**
- 3. Traitement de fond**

La recherche clinique sur la SEP en France

L'Observatoire Français de la SEP



PROJET OFSEP



MINISTÈRE
DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR
ET DE LA RECHERCHE
COMMISSARIAT GÉNÉRAL
À L'INVESTISSEMENT

INTITULE DU PROJET	OFSEP
PORTEUR / PARTENAIRE(S) DU PROJET	Université Claude Bernard Lyon 1 Hospices civils de Lyon INSERM
FINANCEMENT	10 341 968 €
TYPE DE COHORTE	Patient
PATHOLOGIE	Maladie chronique
DESCRIPTION	<p>Ce projet vise à consolider et développer la cohorte française de patients porteurs de sclérose en plaque (SEP). Cette cohorte est un instrument unique comportant plus de 30.000 patients, s'appuyant sur 28 centres de référence et 16 réseaux ville-hôpital, et sur un logiciel unique de recueil de données cliniques (EDMUS). Le projet permettra de l'enrichir de données biologiques d'imagerie, et de données socioéconomiques. Il vise aussi à développer, au sein de cette cohorte générique, des cohortes plus ciblées: SEP à début précoce, SEP et grossesse, formes particulières de SEP, suivi pharmaco-épidémiologique des patients traités par natalizumab et suivi de la sécurité de certains traitements.</p>

L'Observatoire Français de la SEP

