



**Ecole de la SEP Rhône-Alpes  
5ème session – 15 mars 2014**



# 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



Hôpitaux de Lyon



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

Une maladie de peau !!



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

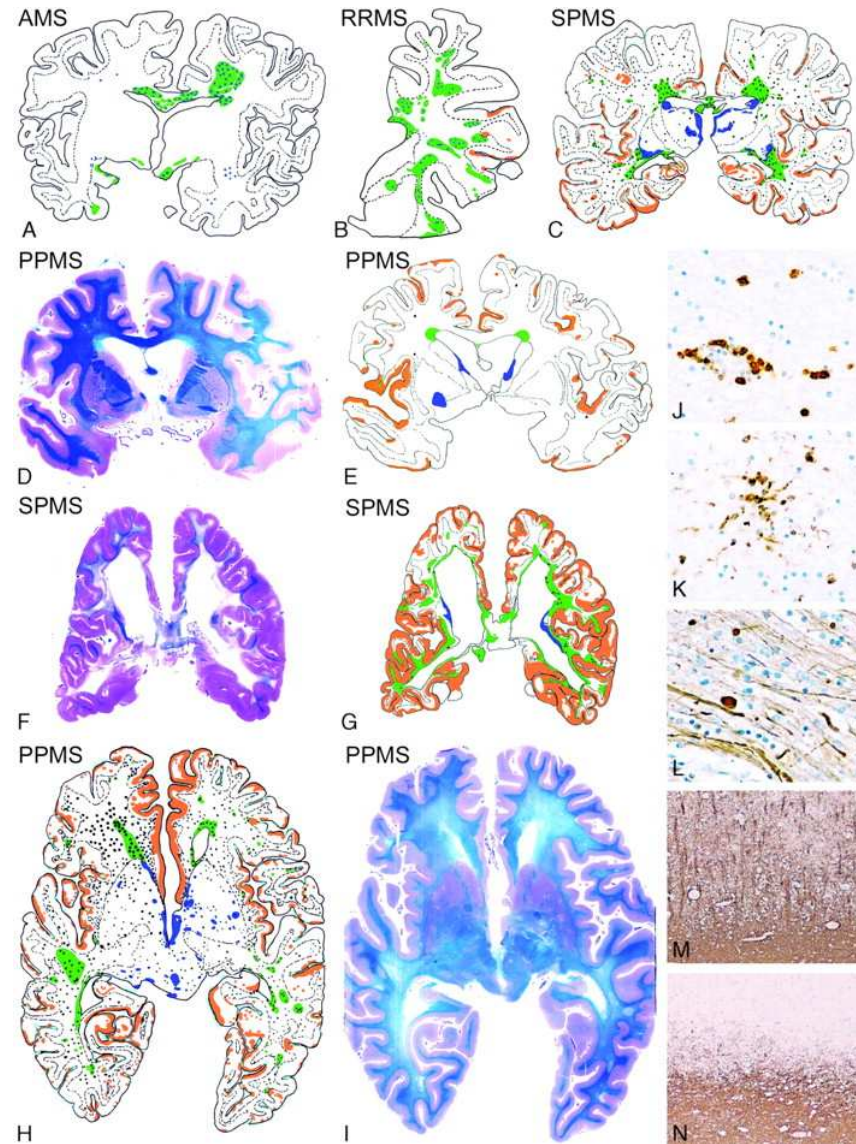


## La Sclérose en Plaques : **CHARCOT** aussi !!!



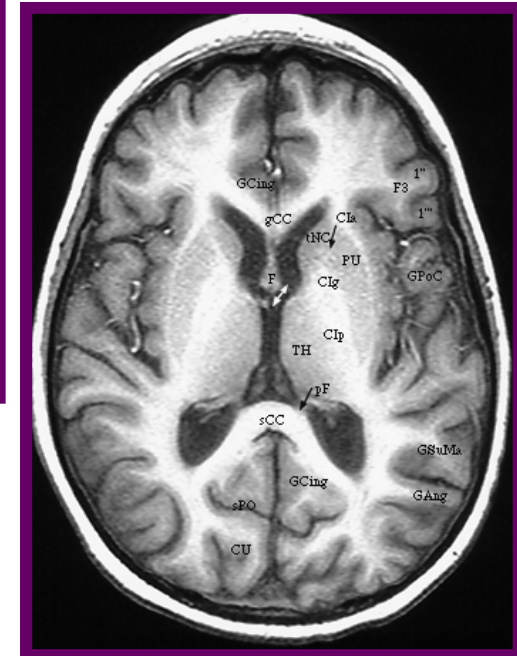
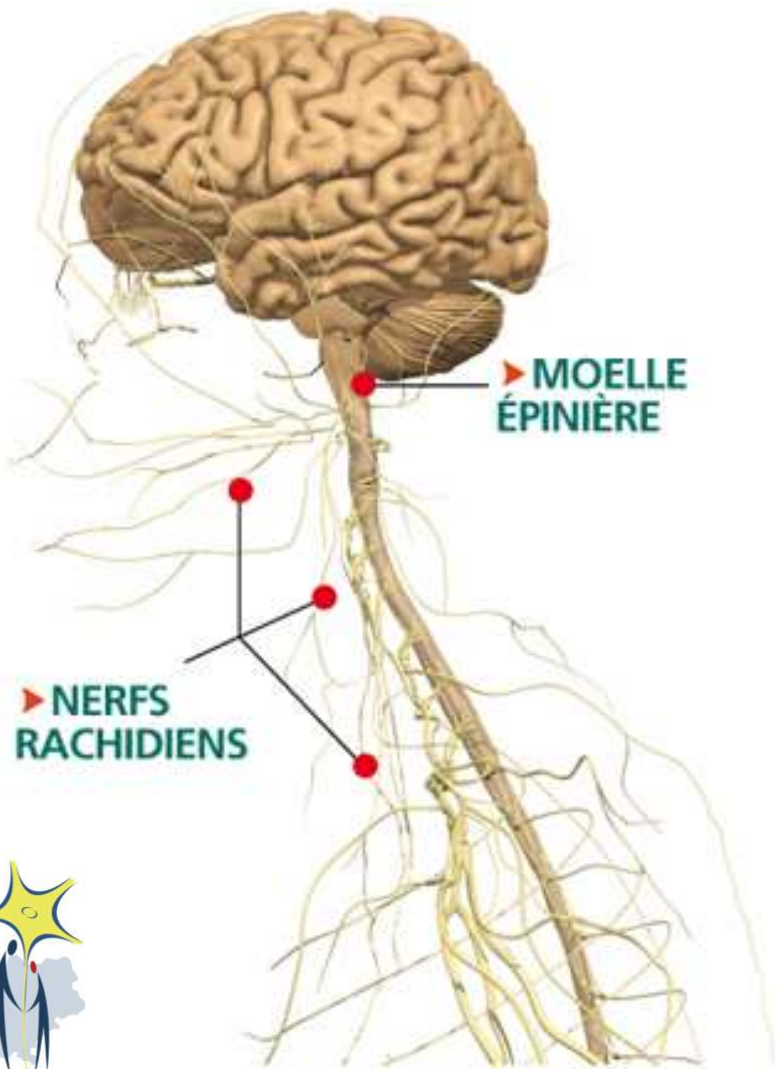
**1835** : Première représentation des lésions de SEP par **Cruveilhier**.

**1868** : Première description précise des lésions par **Jean-Martin Charcot**.



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

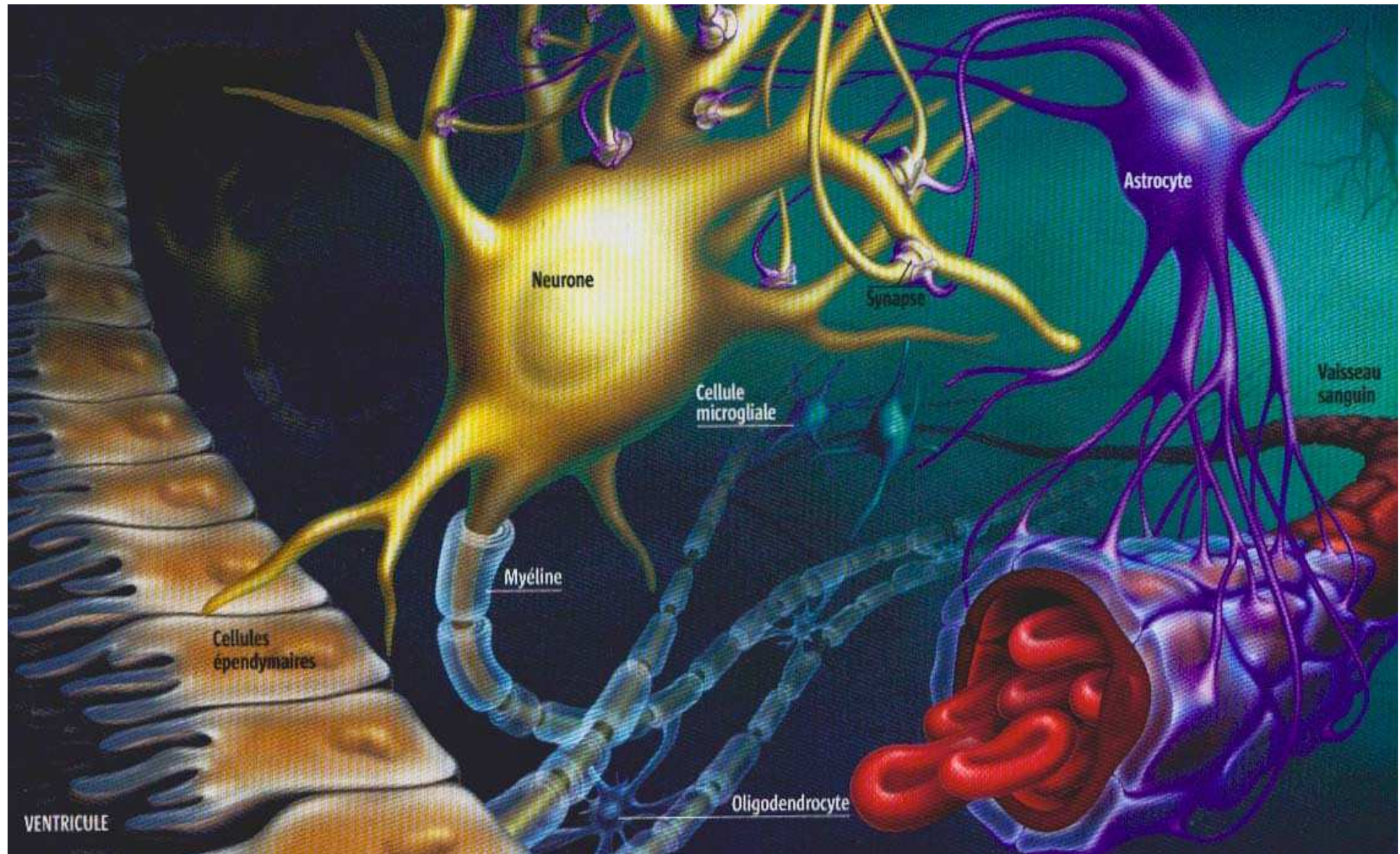
# Au cœur du système nerveux central...



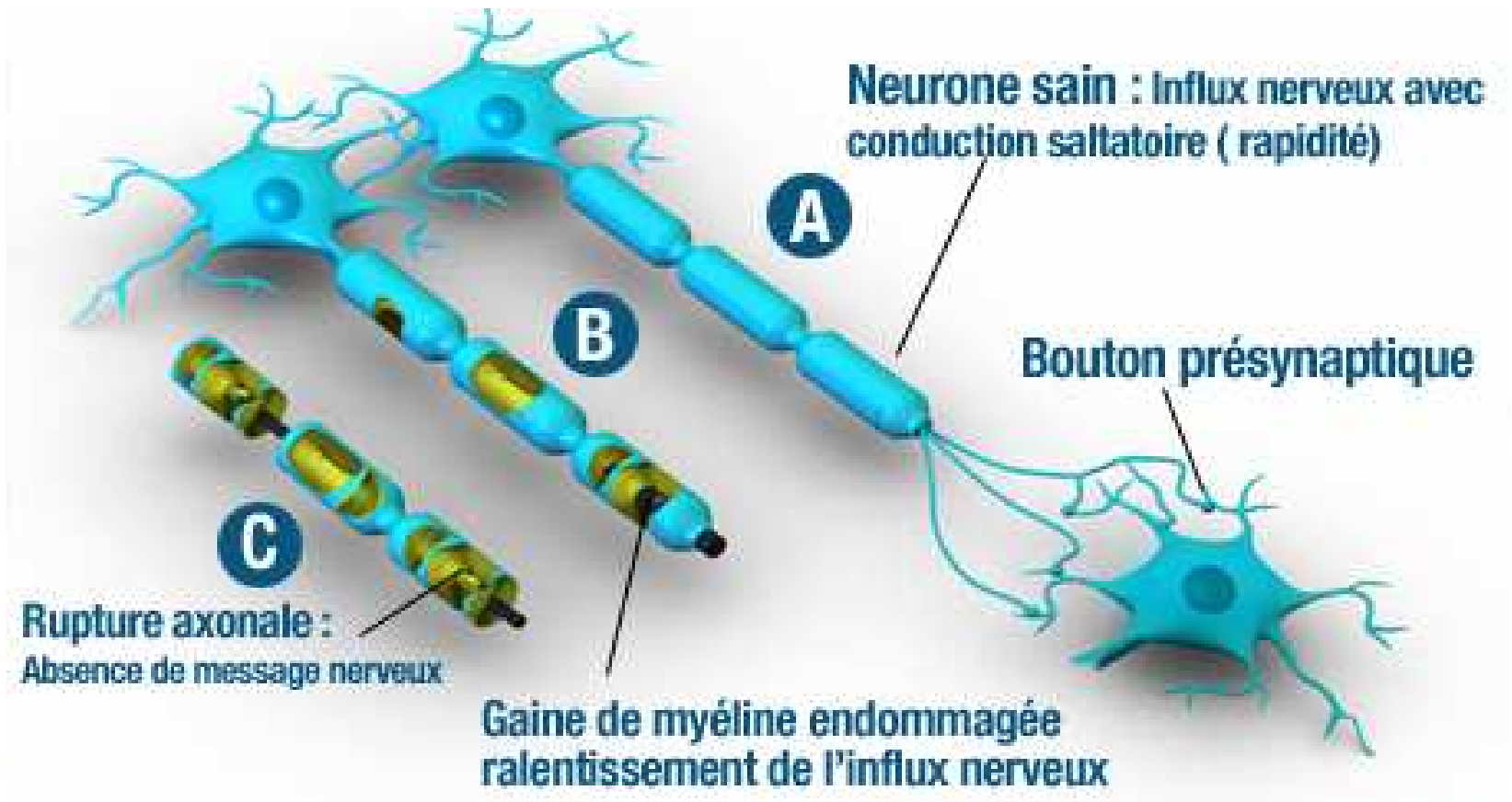
# Tissu nerveux

30% de neurones

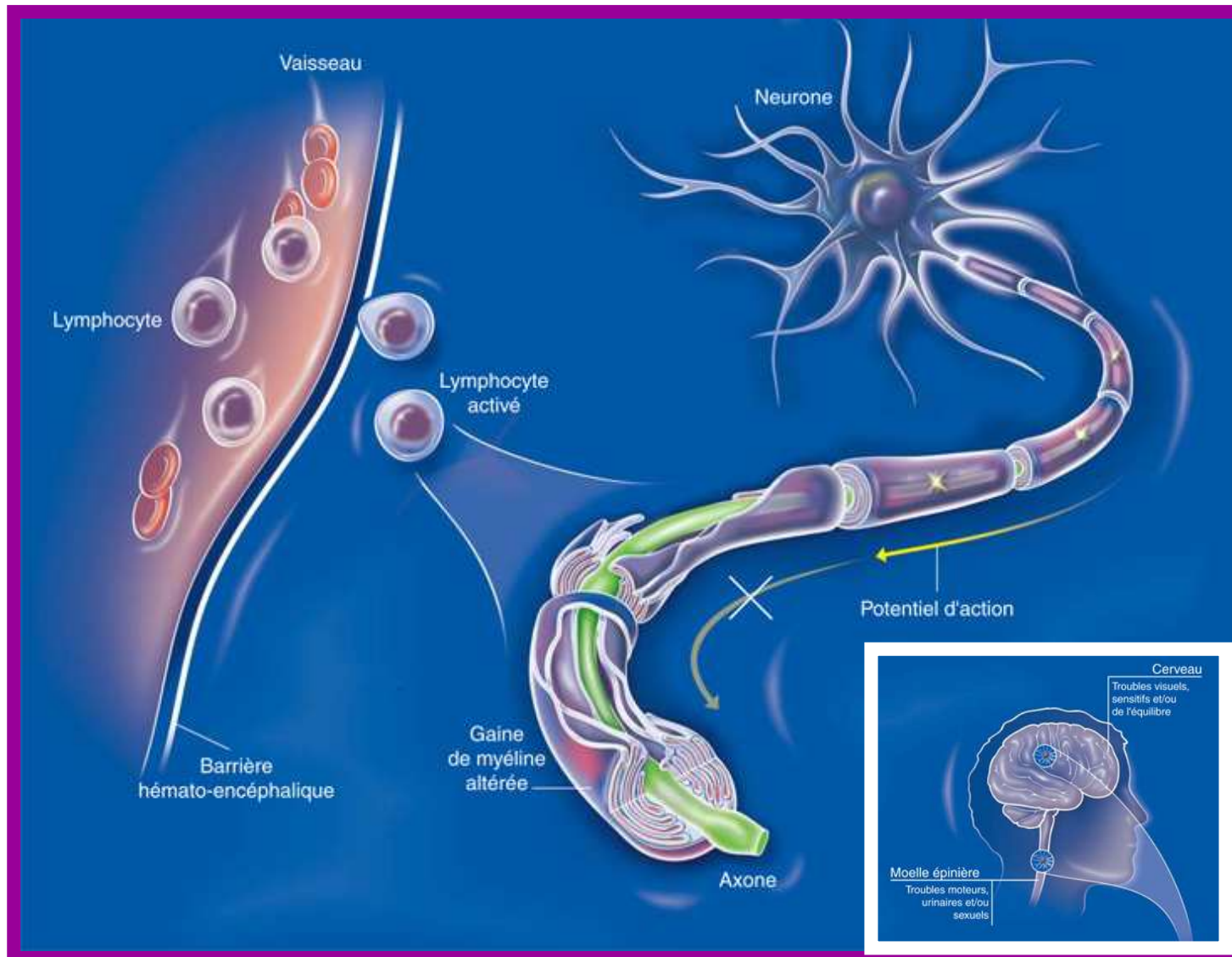
70% de tissu glial: astrocytes, microglie, oligodendrocytes, cellules épendymaires



## Au cœur du système nerveux central...

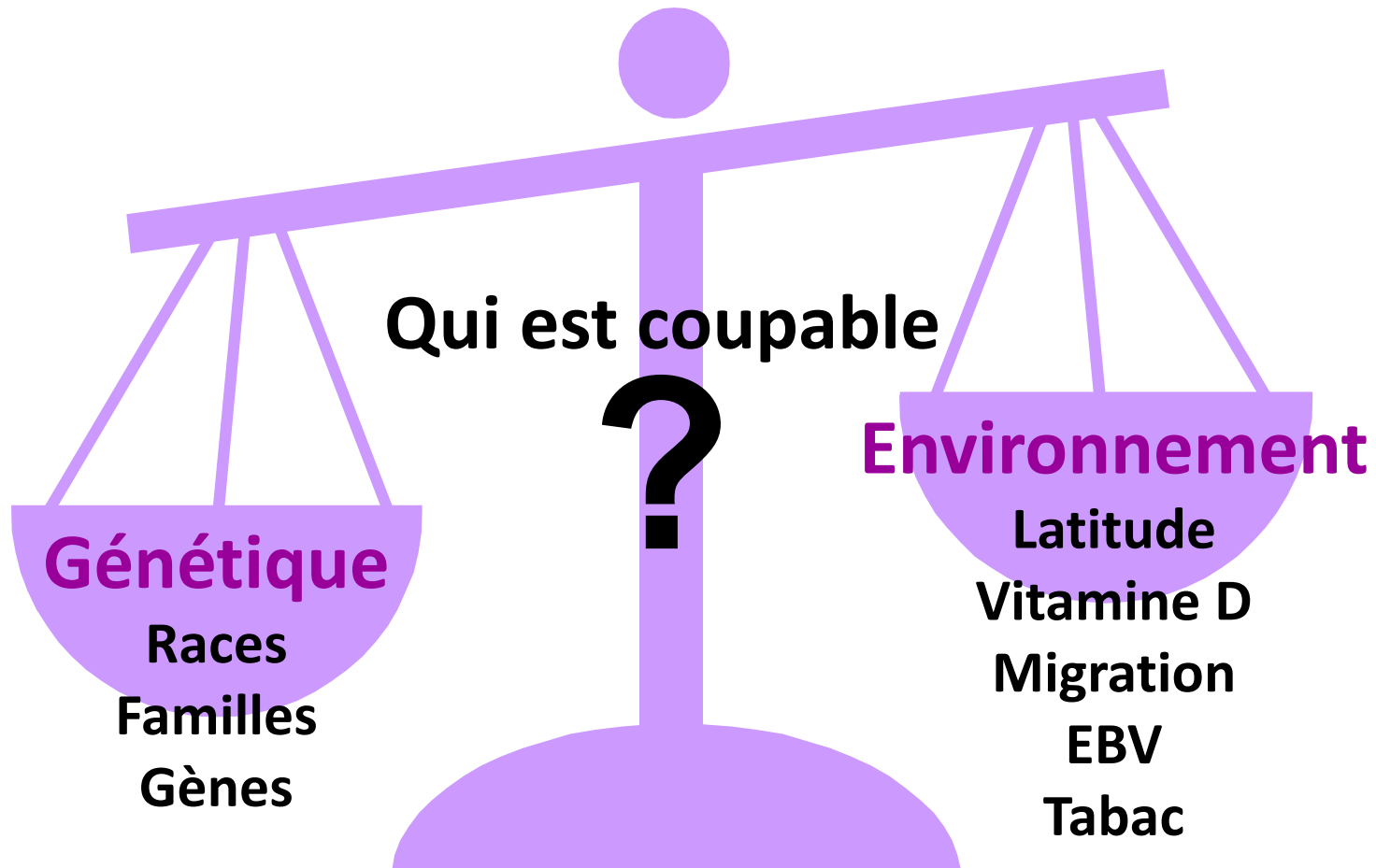


## ...depuis le système immunitaire



# 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%**

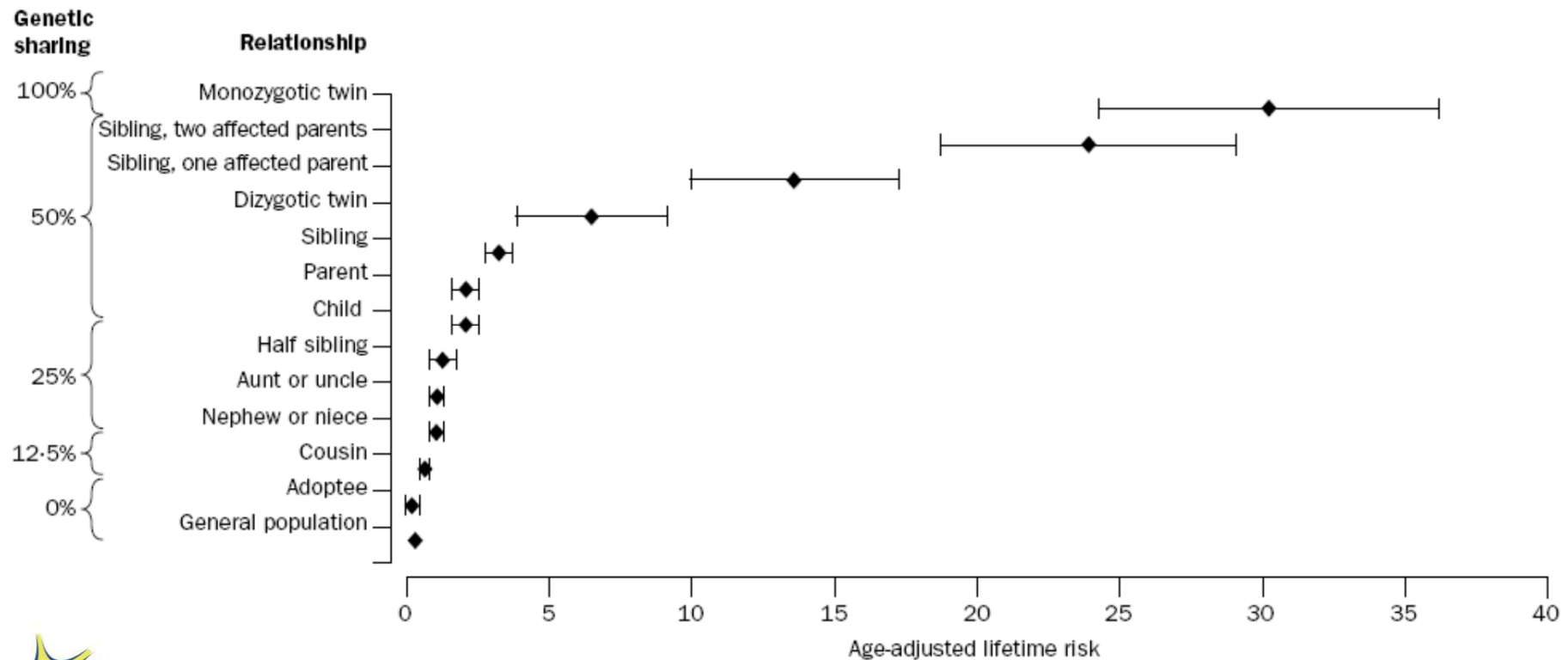
Monozygotes **30%**



## *Facteurs génétiques*

# Etudes familiales – selon le lien de parenté

Lancet 2002; 359: 1221–31





## ***Facteurs environnementaux***

# **Latitude**

### **PAPER**

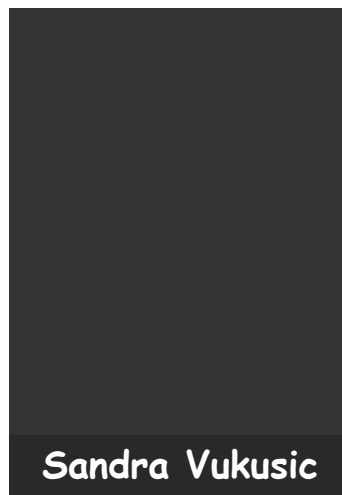
Regional variations in the prevalence of multiple sclerosis in French farmers

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

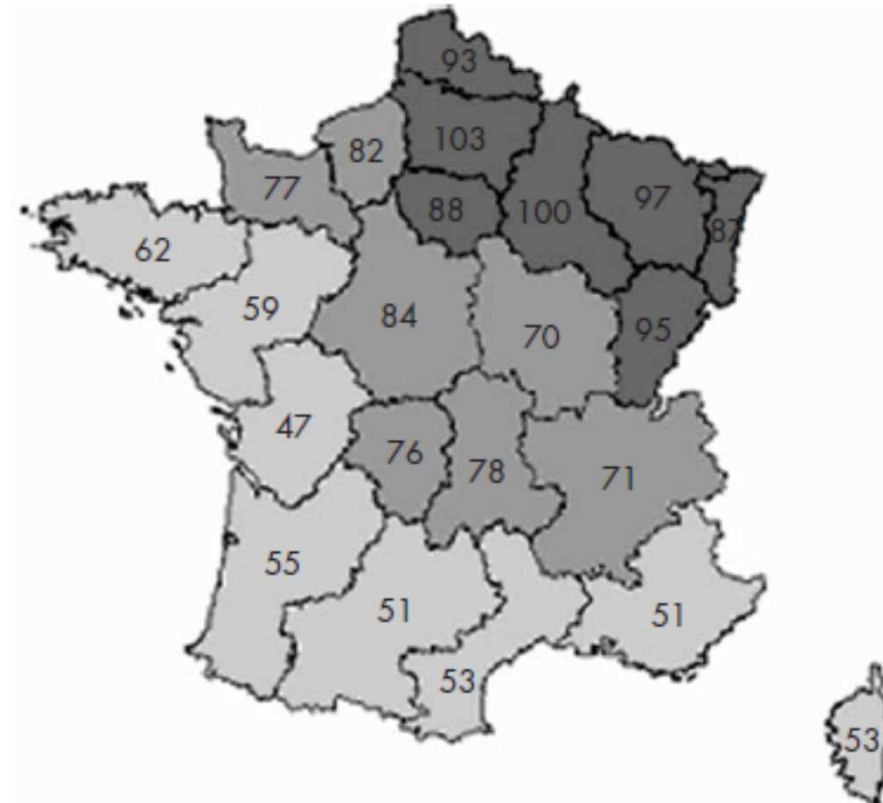
J Neurol Neurosurg Psychiatry 2007;000:1-4. doi: 10.1136/jnnp.2006.101196



**Christian  
Confavreux**



**Sandra Vukusic**





## *Facteurs environnementaux*

# Latitude

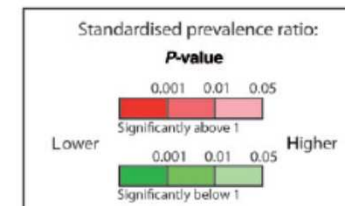
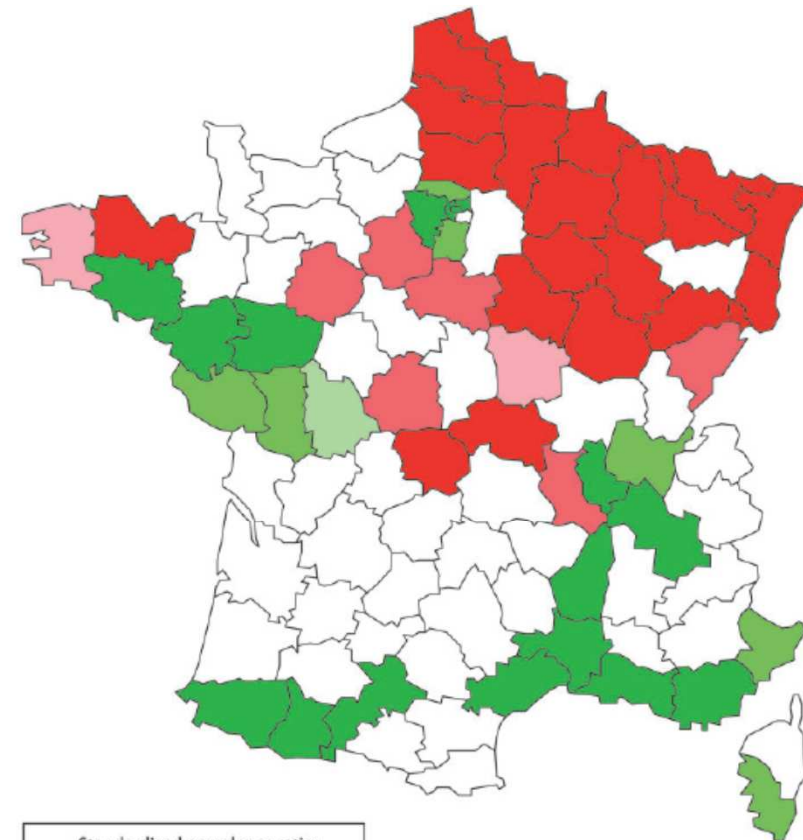
**BRAIN**  
A JOURNAL OF NEUROLOGY

### Geographic variations of multiple sclerosis in France

Agnes Fromont,<sup>1,2</sup> Christine Binquet,<sup>3</sup> Erik A. Sauleau,<sup>4</sup> Isabelle Fournel,<sup>3</sup> Audrey Bellisario,<sup>3</sup> Johan Adnet,<sup>3</sup> Alain Weill,<sup>5</sup> Sandra Vukusic,<sup>6</sup> Christian Confavreux,<sup>6</sup> Marc Debouverie,<sup>7</sup> Laurence Clerc,<sup>8</sup> Claire Bonithon-Kopp<sup>3</sup> and Thibault Moreau<sup>1,2</sup>



**Thibault Moreau**



# Facteurs environnementaux

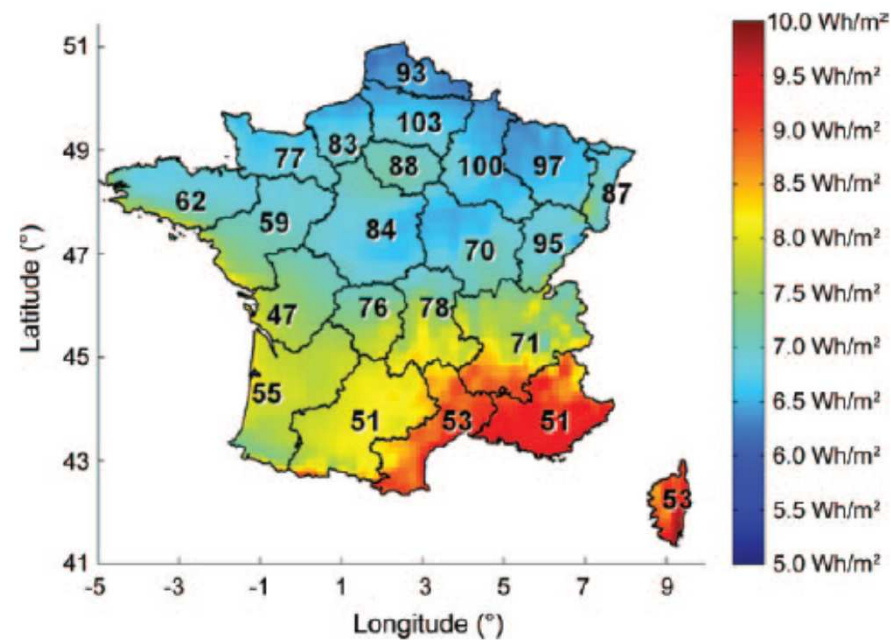
## Latitude et UVB

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/m<sup>2</sup>) radiation in France



# Facteurs environnementaux Vitamine D

**BRAIN**  
A JOURNAL OF NEUROLOGY

Brain 2010; 133; 1869–1888

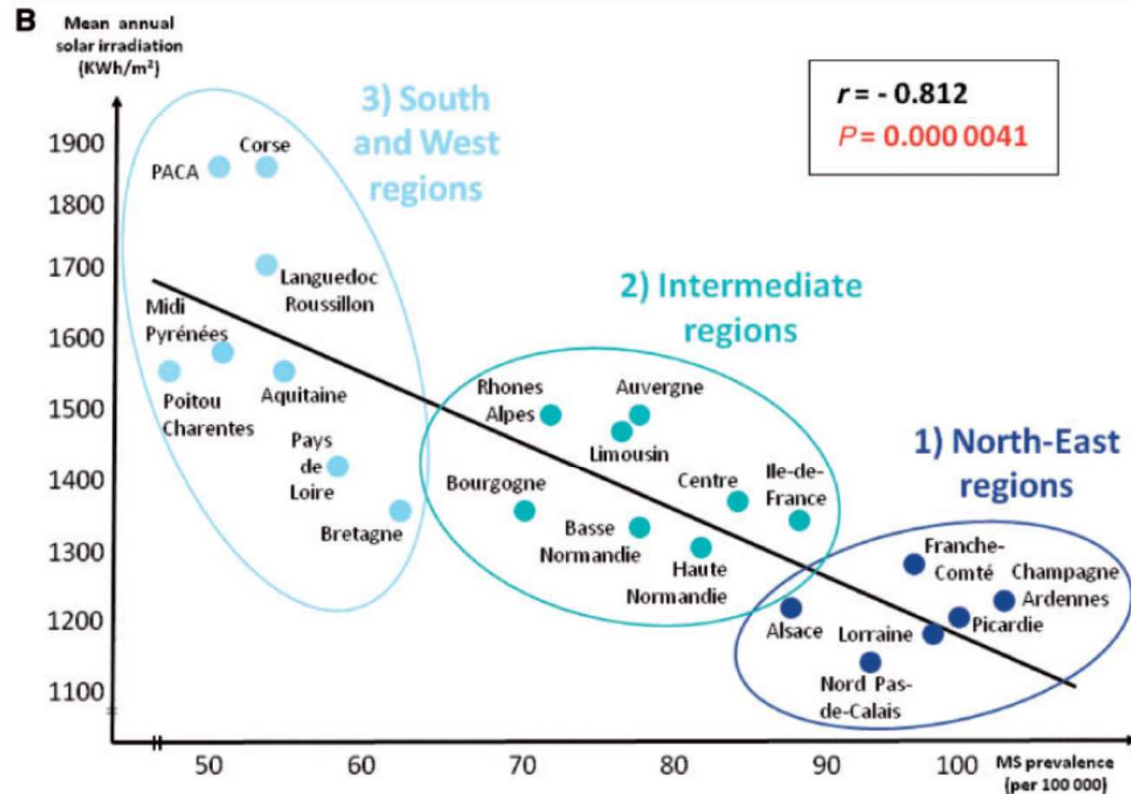
## REVIEW ARTICLE

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

Charles Pierrot-Deseilligny<sup>1</sup> and Jean-Claude Souberbielle<sup>2</sup>



Charles  
Pierrot-Deseilligny



# Facteurs environnementaux Vitamine D

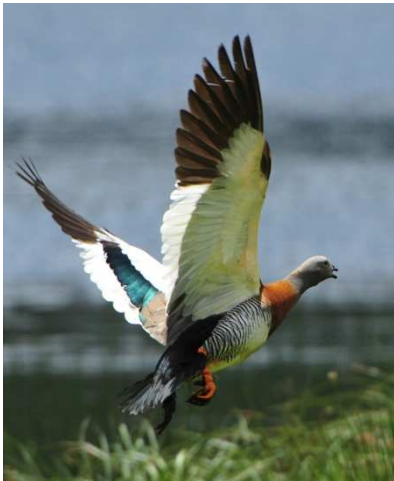
**BRAIN**  
A JOURNAL OF NEUROLOGY

Brain 2010; 133; 1869–1888

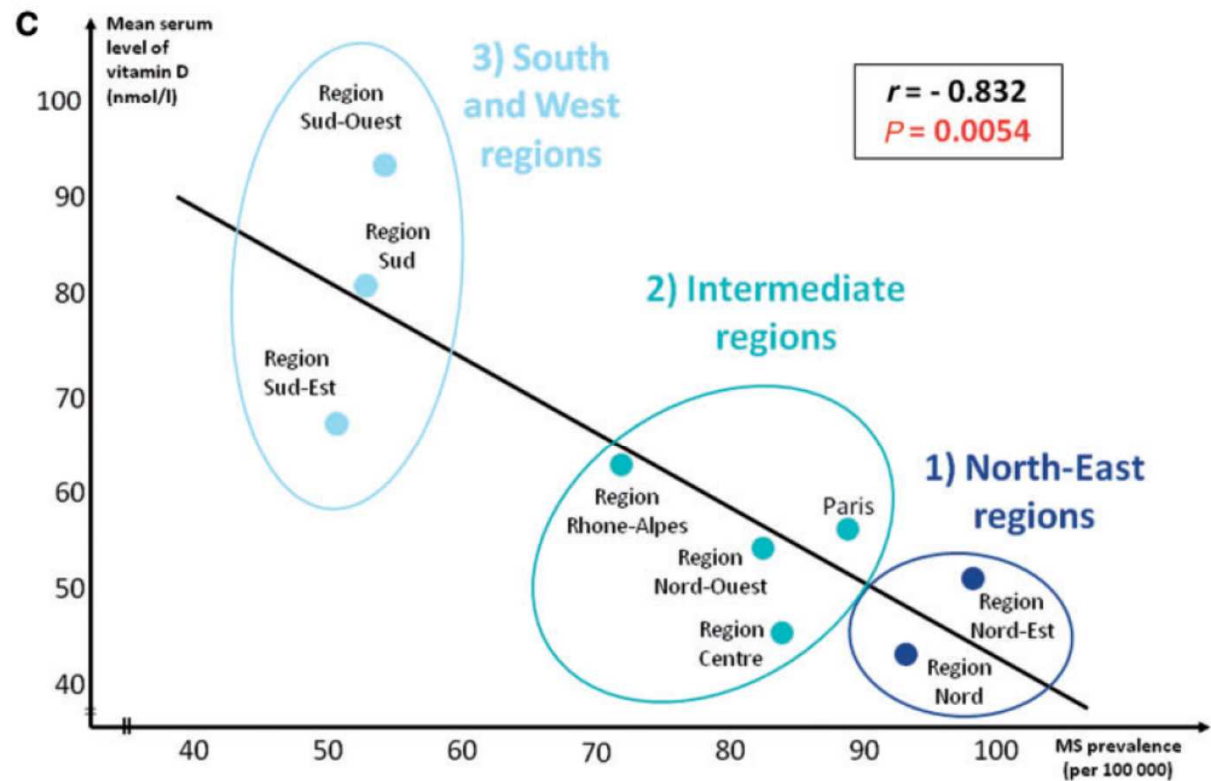
## REVIEW ARTICLE

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

Charles Pierrot-Deseilligny<sup>1</sup> and Jean-Claude Souberbielle<sup>2</sup>



**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 :** Tendance 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  $\geq 400$  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

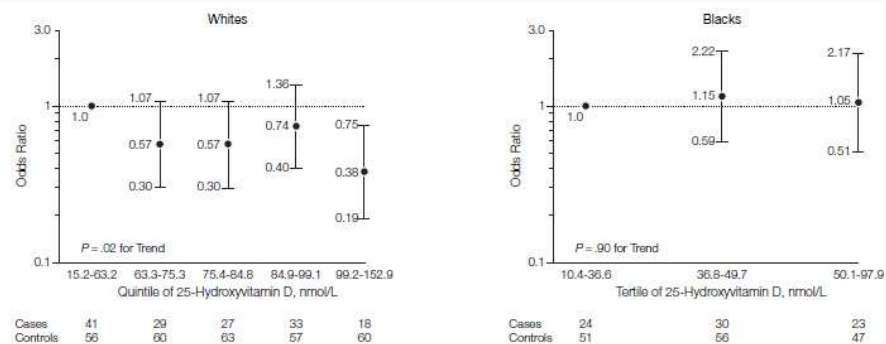
Noel S. Howard, MD

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

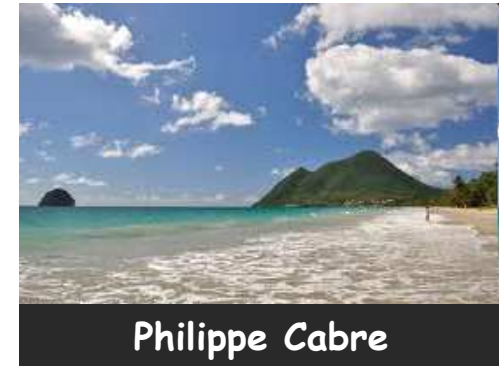
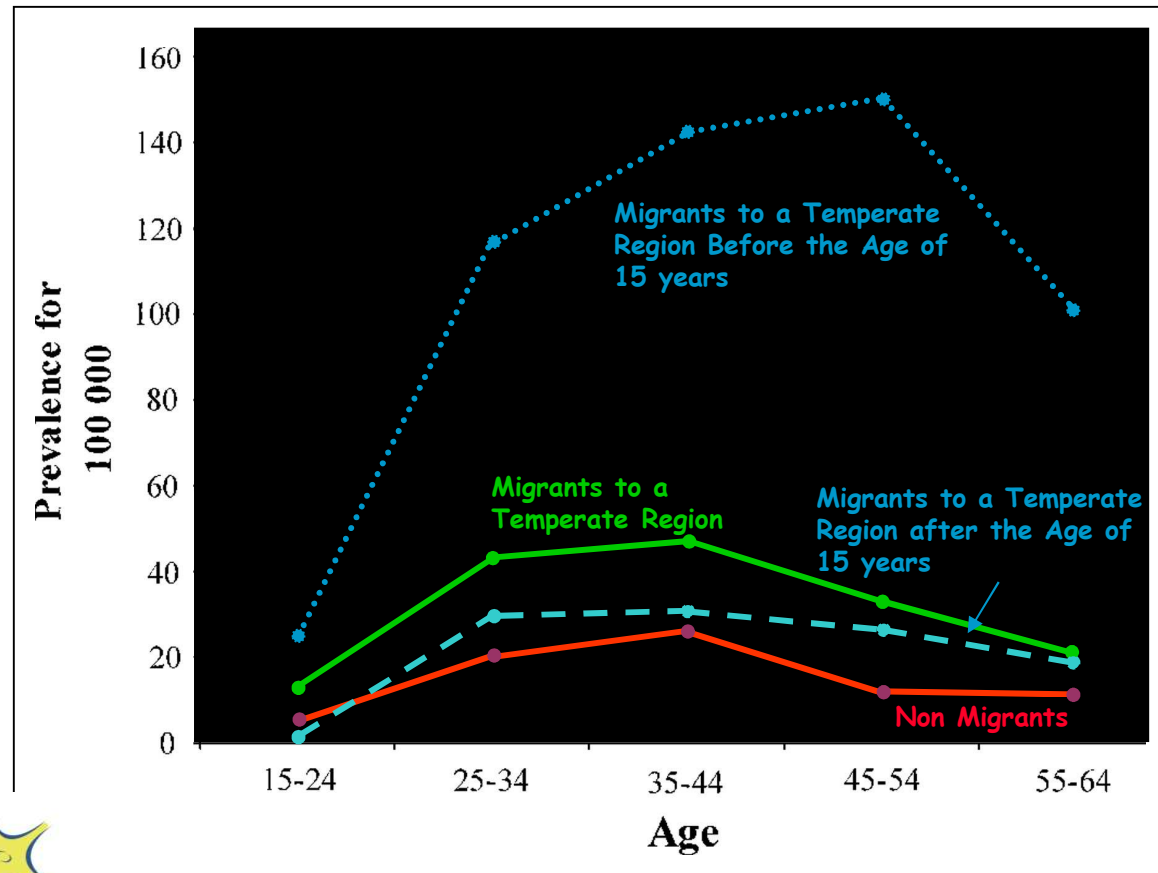


Error bars indicate 95% confidence intervals.



**Résultats :** Association « protectrice » significative uniquement pour le quintile le plus élevé de concentration de 25-OH-vitamine ( $\geq 99$  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



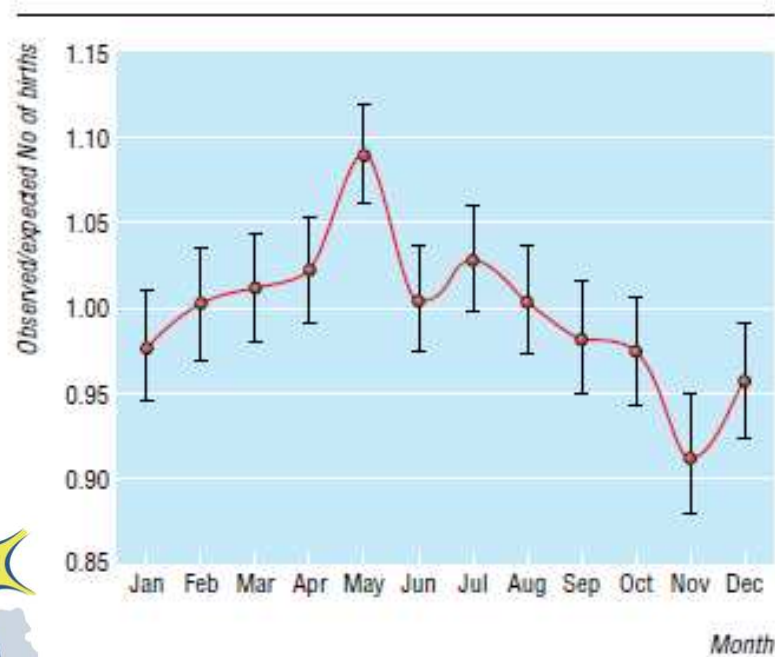
## Facteurs environnementaux

# 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.



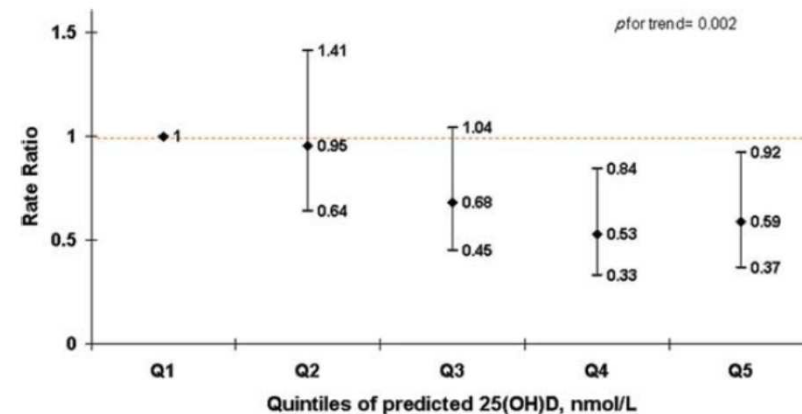
RESEAU  
RHÔNE-ALPES  
SEP

ORIGINAL ARTICLE

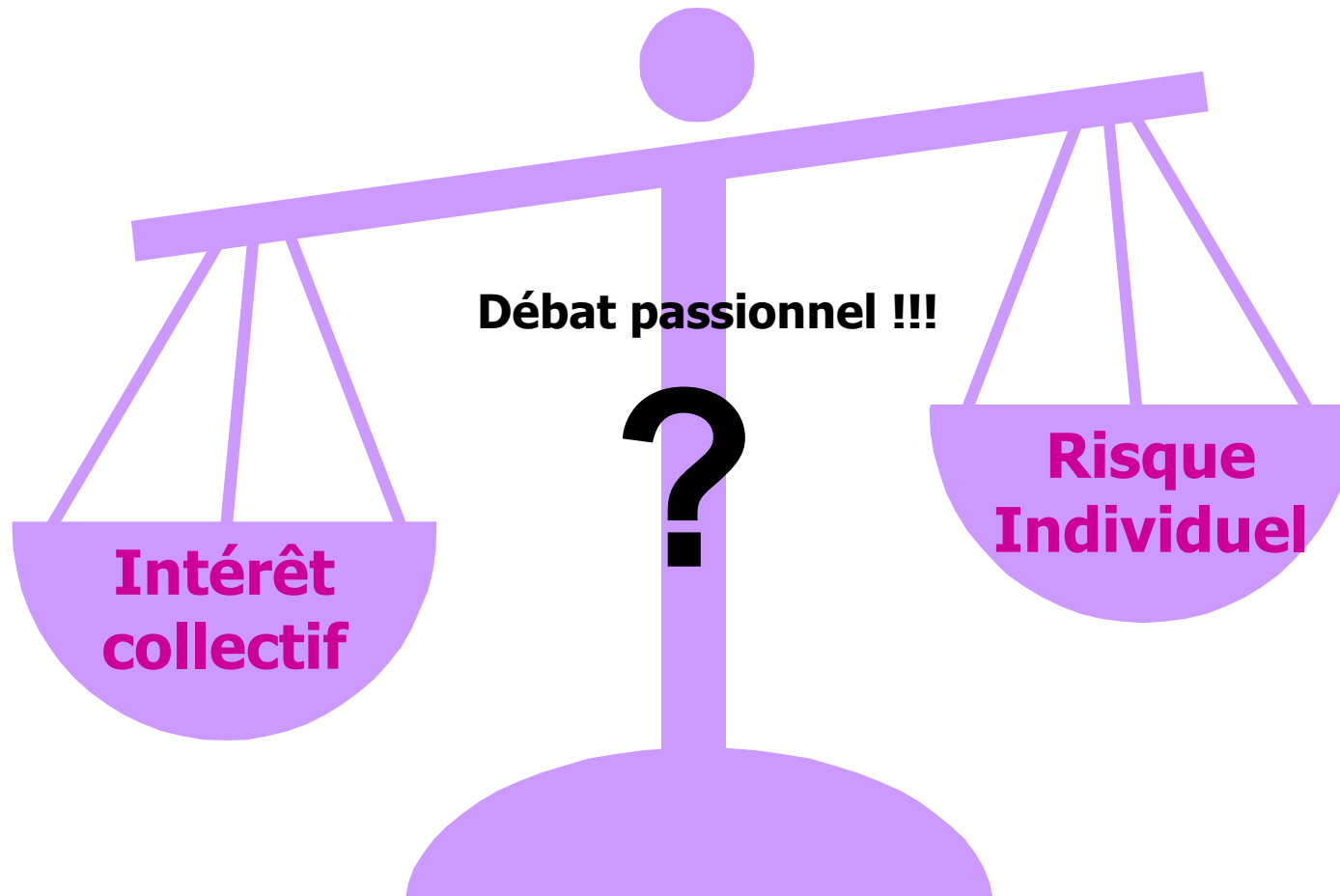
### Gestational Vitamin D and the Risk of Multiple Sclerosis in Offspring

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

ANN NEUROL 2011;70:30-40



*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 ?**



*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.*

# Etiologie



## 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**

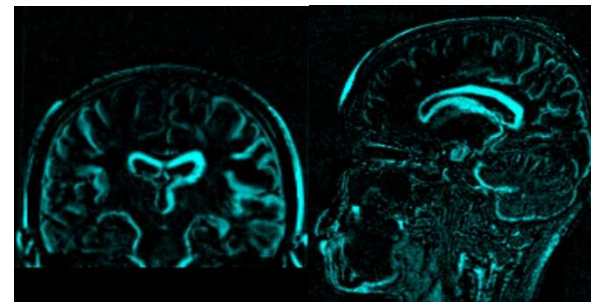
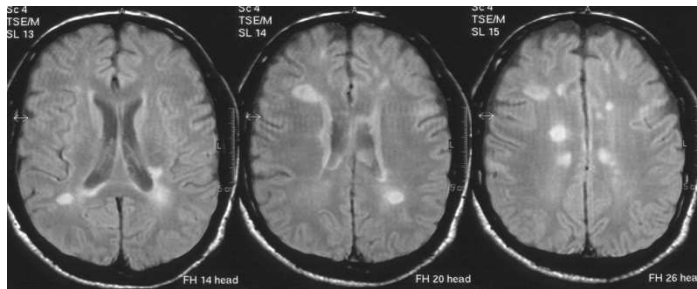
En France toutes les 4 heures un diagnostic tombe : la sclérose en plaques.  
La sclérose en plaques, c'est 2 500 nouveaux cas par an et 80 000 malades.  
Faire un don à l'Association Notre sclérose, c'est permettre  
aux malades qui souffrent de sclérose en plaques de rompre  
leur isolement et de faire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



RESEAU  
RHONE-ALPES  
— SEP —

## 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

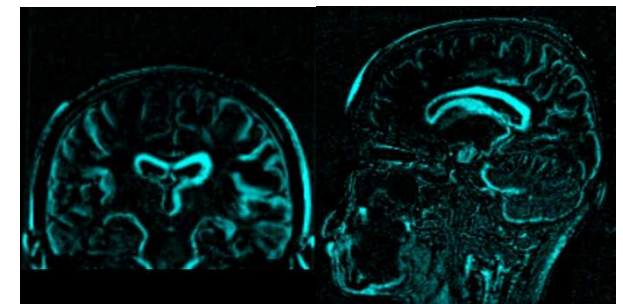
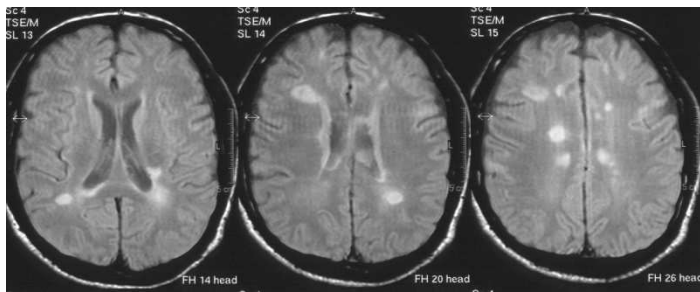
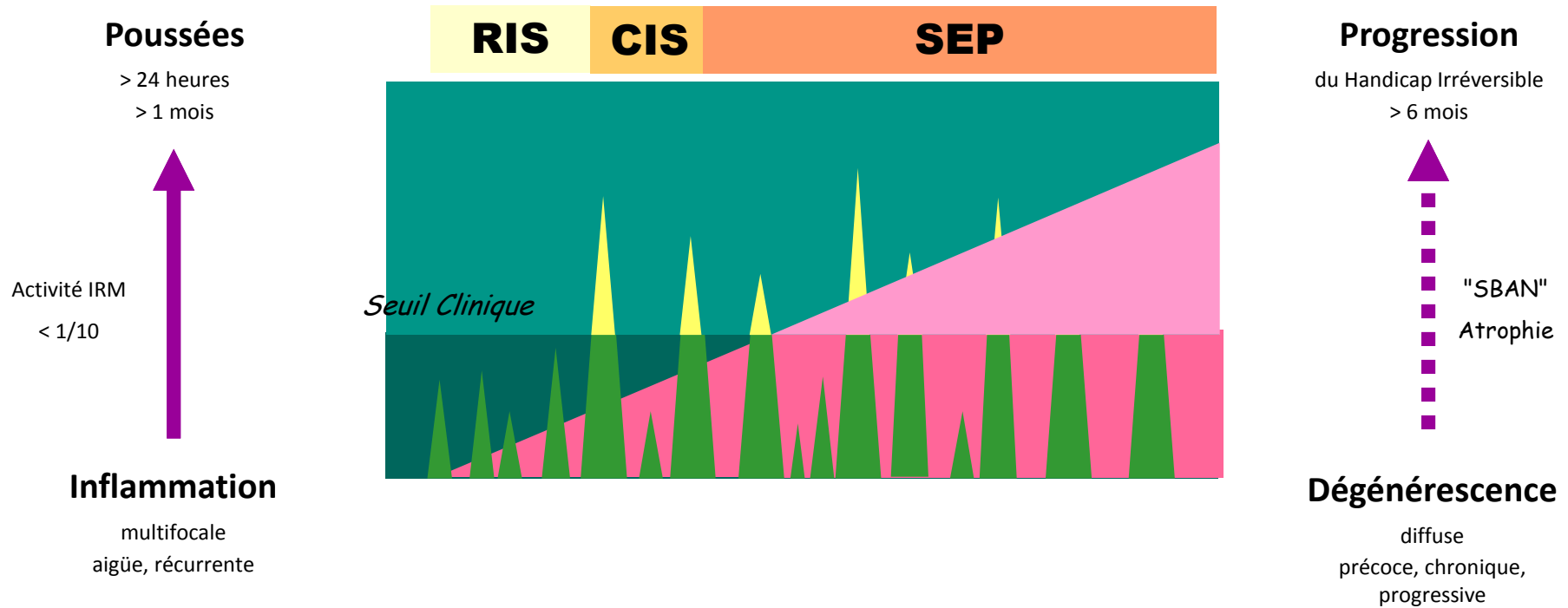
Dissociation anatomoclinique ou clinicoradiologique

*« 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

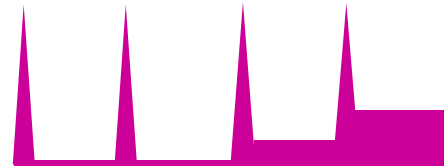




## Les formes évolutives de SEP

85%

Forme rémittente

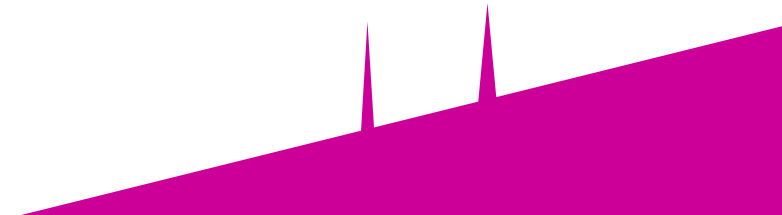


Forme secondairement progressive



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

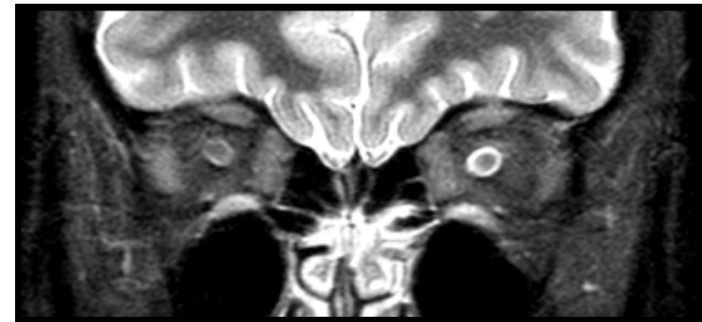
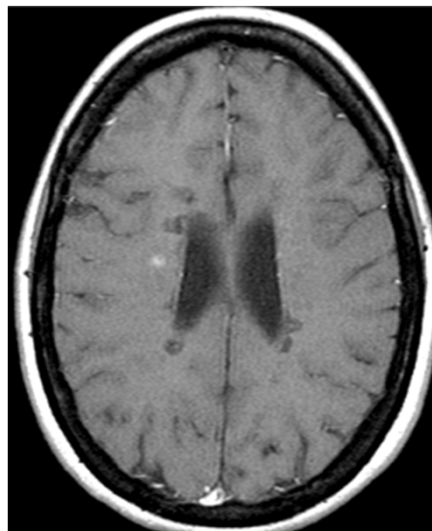
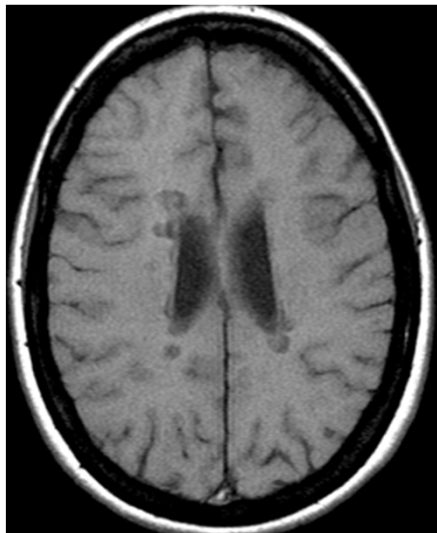
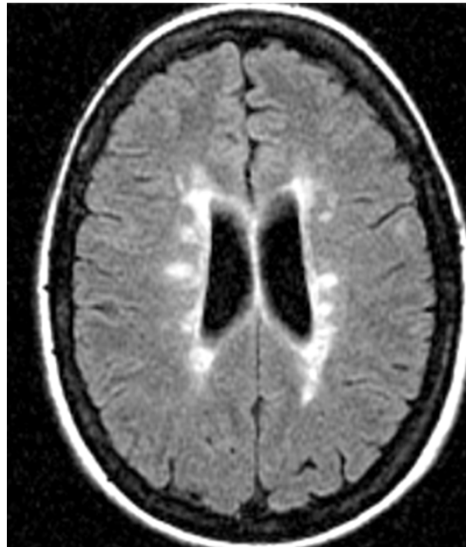
- ✓ **Pas de test qui prouve ou élimine le diagnostic +++**
  
- ✓ ***Quatre notions fondamentales :***
  - **Dissémination dans le temps**
  - **Dissémination dans l'espace**
  - **Inflammation limitée au SNC**
  - **Absence de meilleure explication**



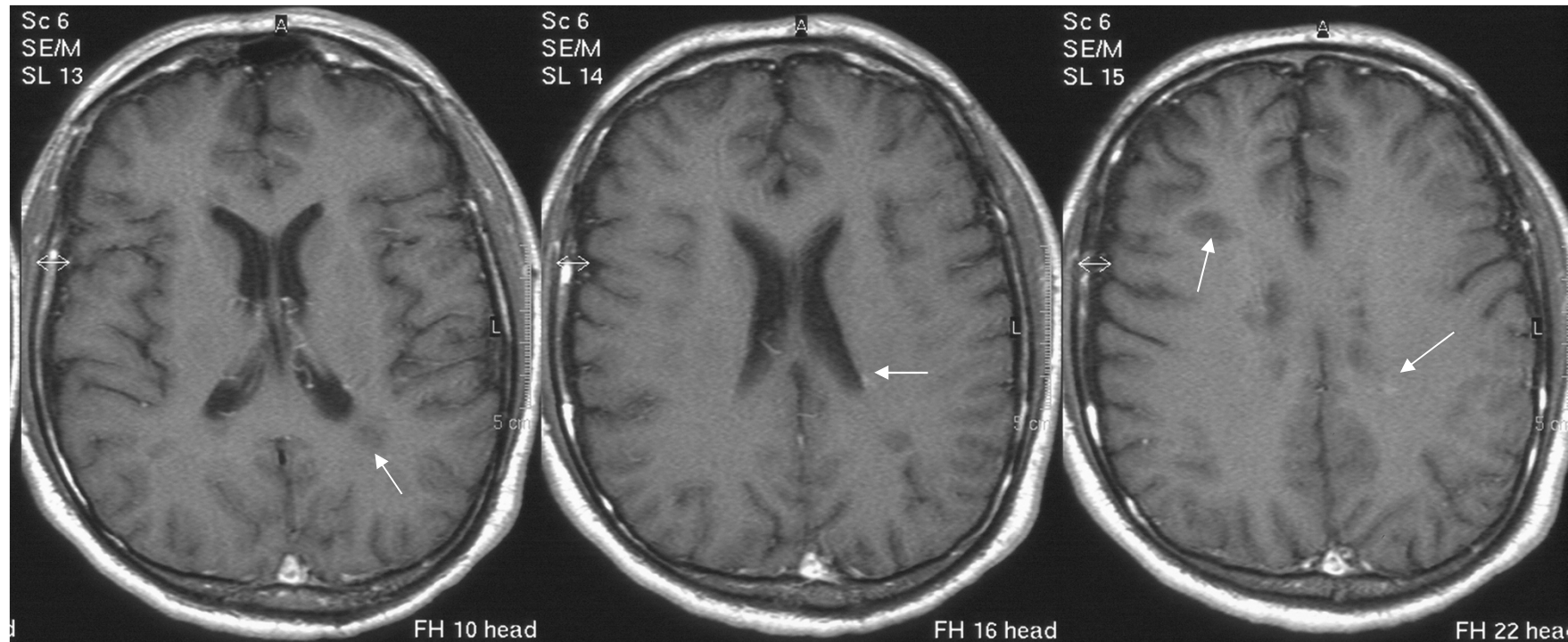
# L'Imagerie par Résonance Magnétique (IRM)



# L'Imagerie par Résonance Magnétique (IRM)



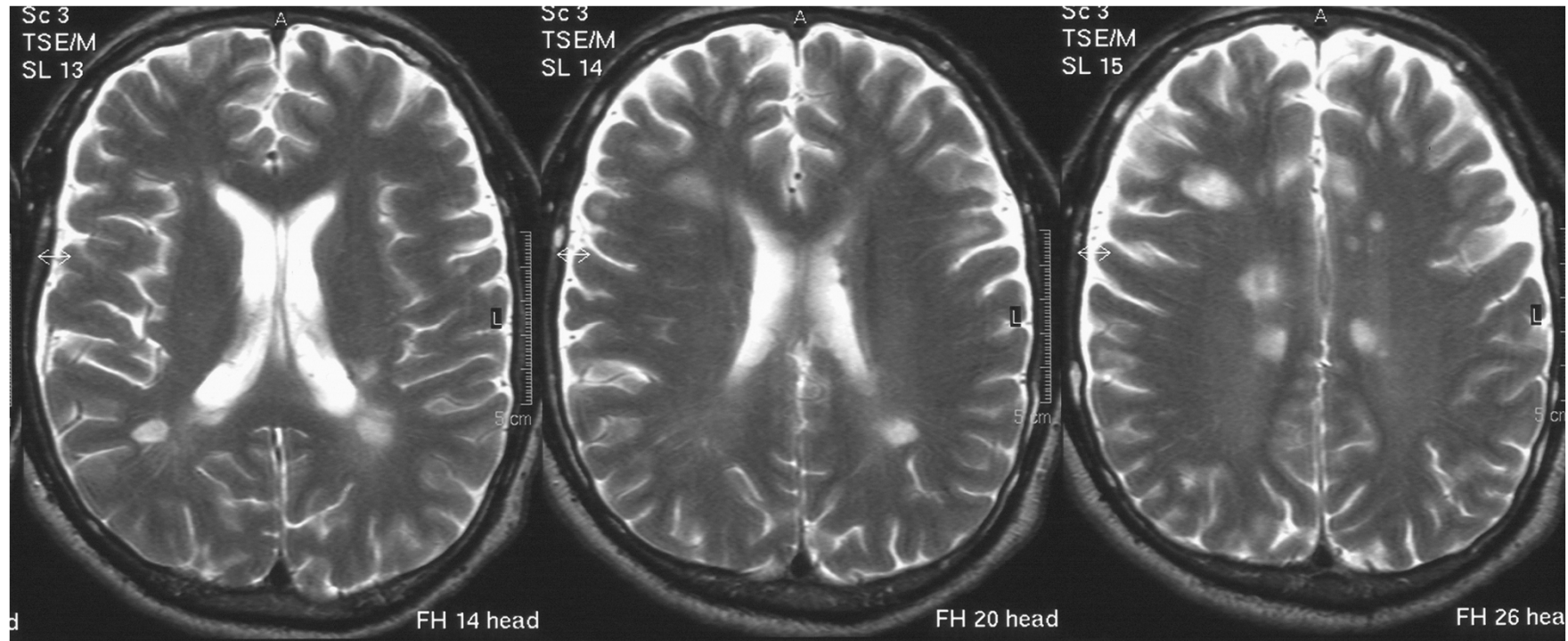
## L'IRM dans le diagnostic de SEP



**Hyposignal en T1.**

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

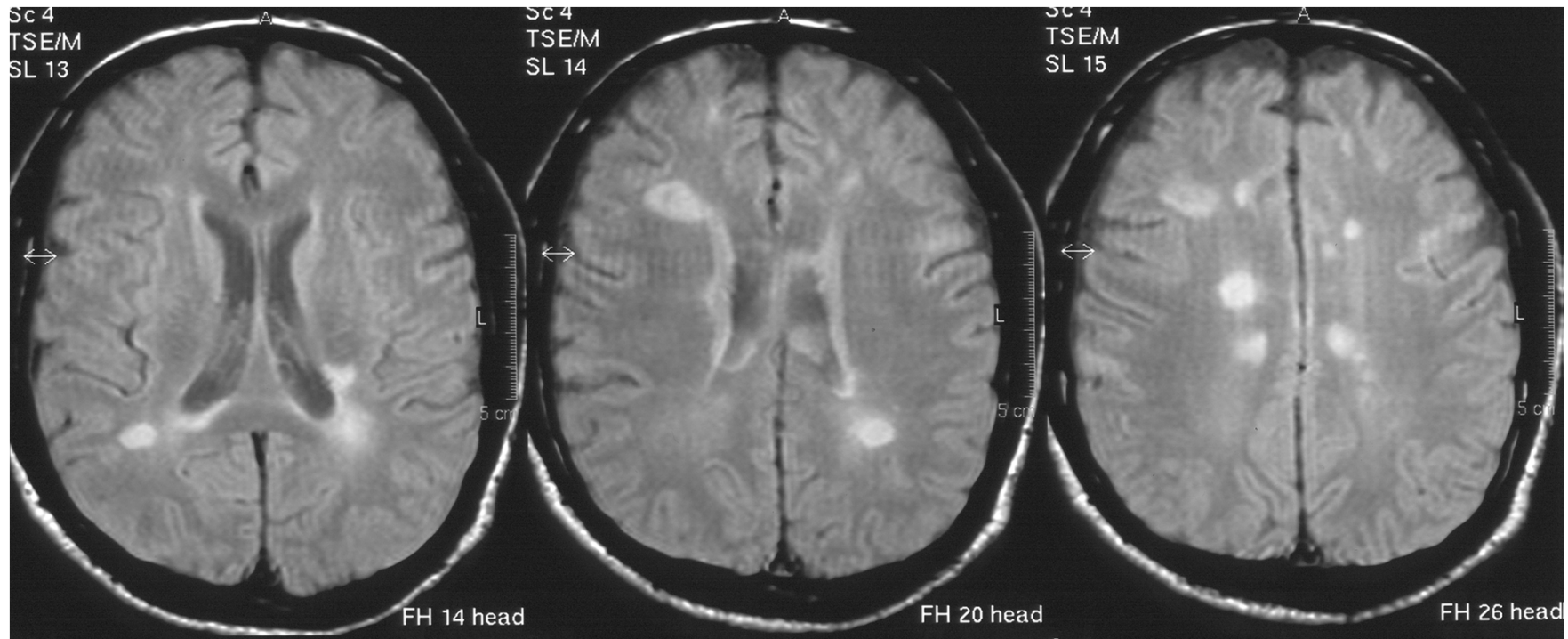
# L'IRM dans le diagnostic de SEP



**Hypersignal en T2.**

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

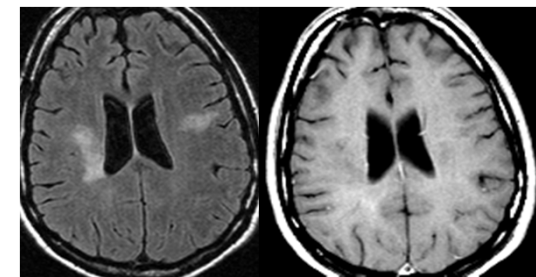
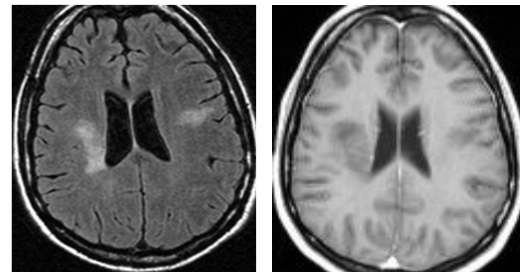
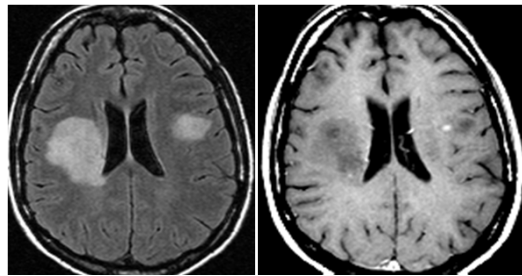
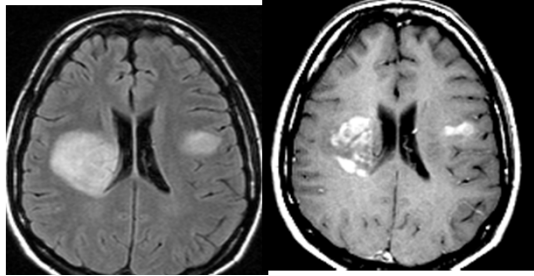
# L'IRM dans le diagnostic de SEP

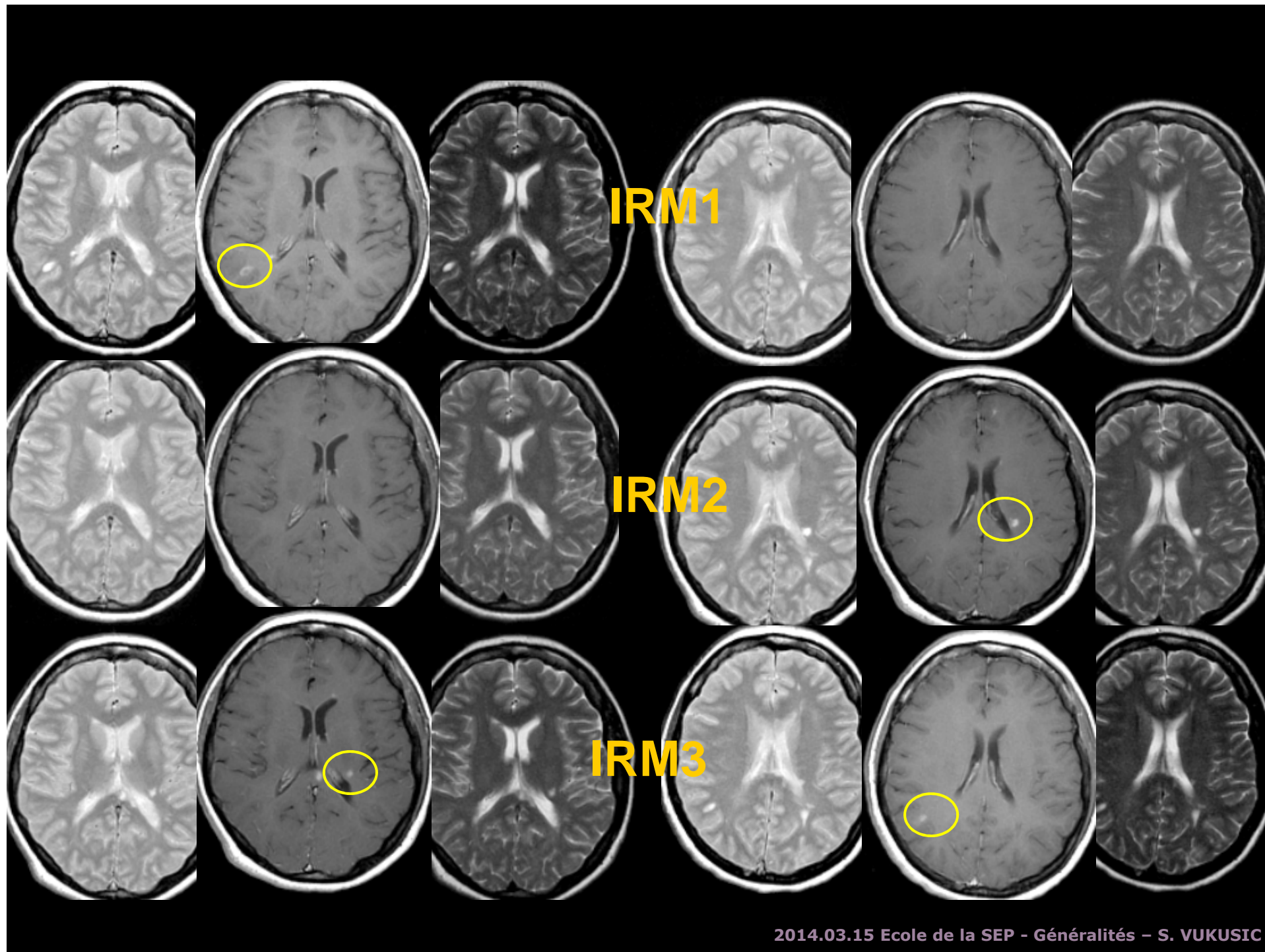


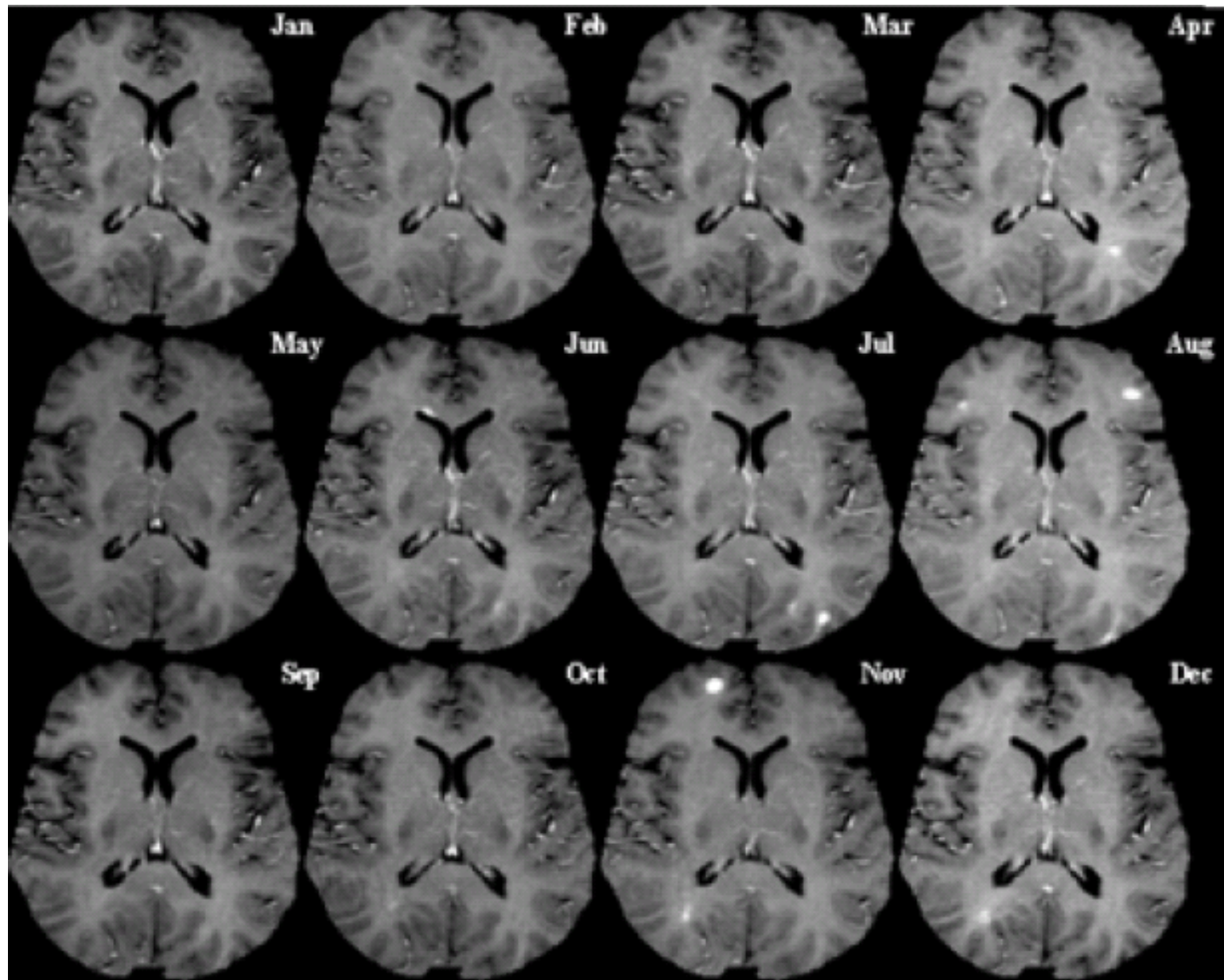
**Hypersignal en FLAIR (Fluid Attenuation Inversion Recovery).**

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

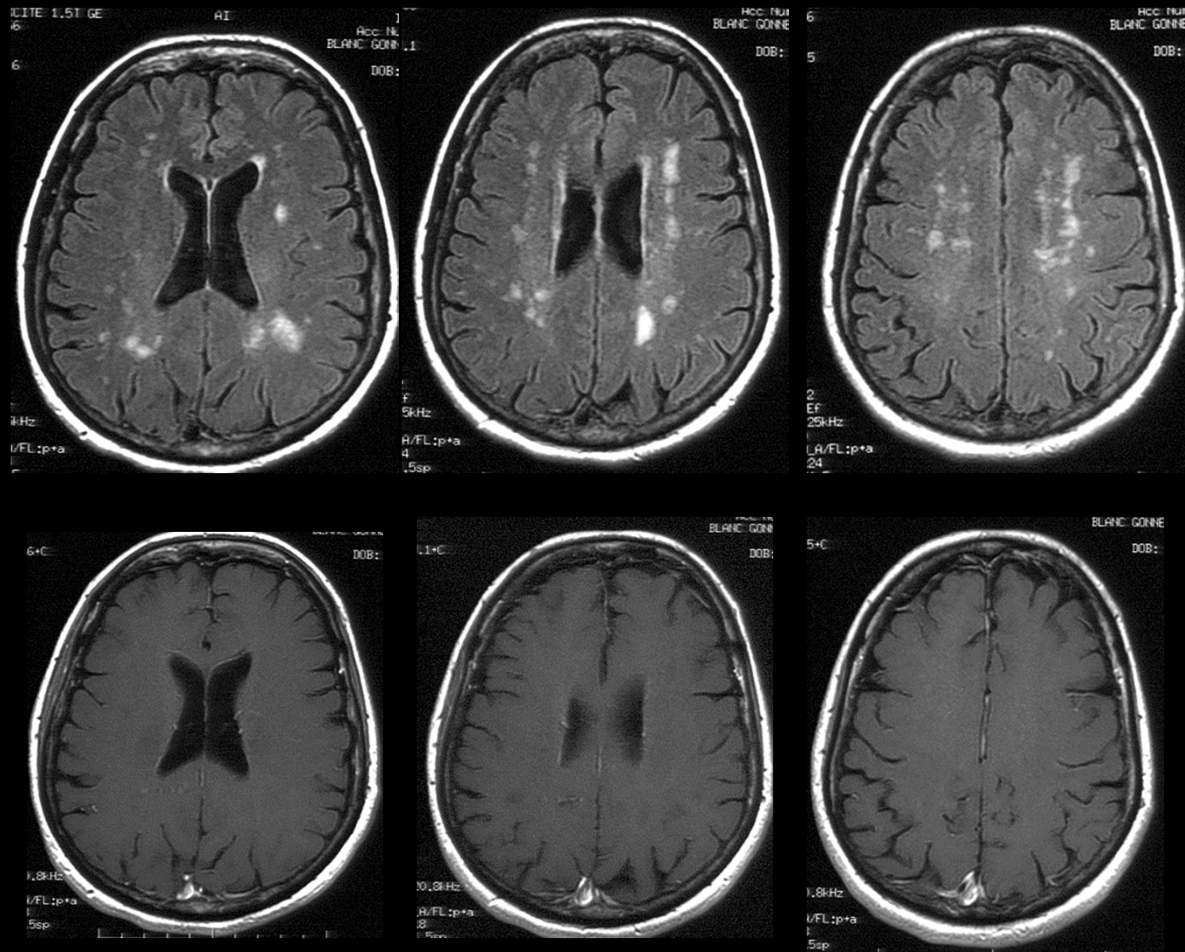
# L'IRM dans le diagnostic de SEP



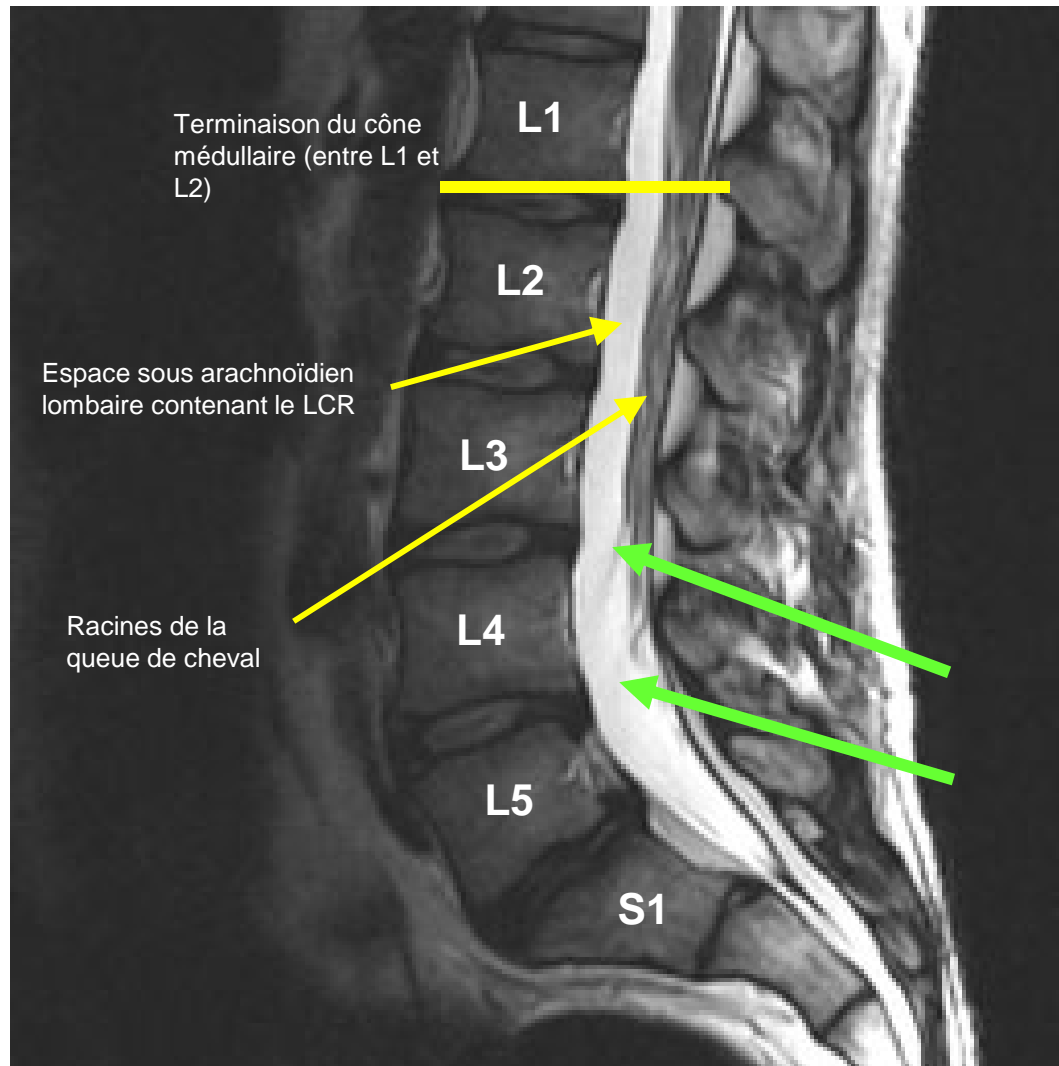




# Leucoencéphalopathie vasculaire



# La Ponction Lominaire (PL)



IRM lombaire.  
Coupe sagittale  
pondérée en T2.

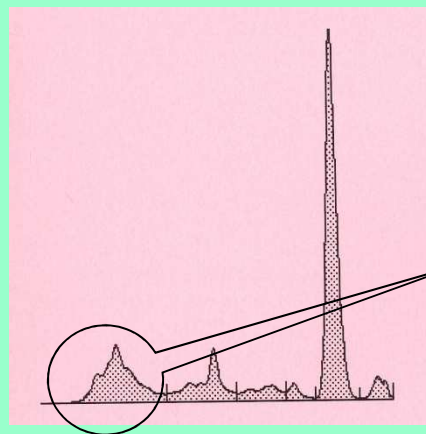
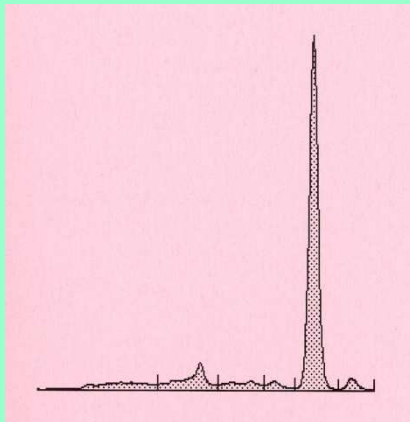
Trajet de l'aiguille  
spinale au cours de  
la ponction lombaire

# L'analyse du Liquide Céphalorachidien

## LCR Normal

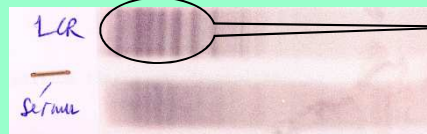
## LCR Pathologique

### 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	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.