

# Actualités sur la SEP

---

**Dr Géraldine ANDRODIAS**  
**Dr Laurence GIGNOUX**

Médecins coordonnateurs  
Réseau Rhône-Alpes SEP  
Lyon



*Journée Rhônalpine d'Information sur la SEP, samedi 8 octobre 2016*

# Actualités sur la SEP

- Epidémiologie**
- Physiopathologie
- Diagnostic
- Traitement

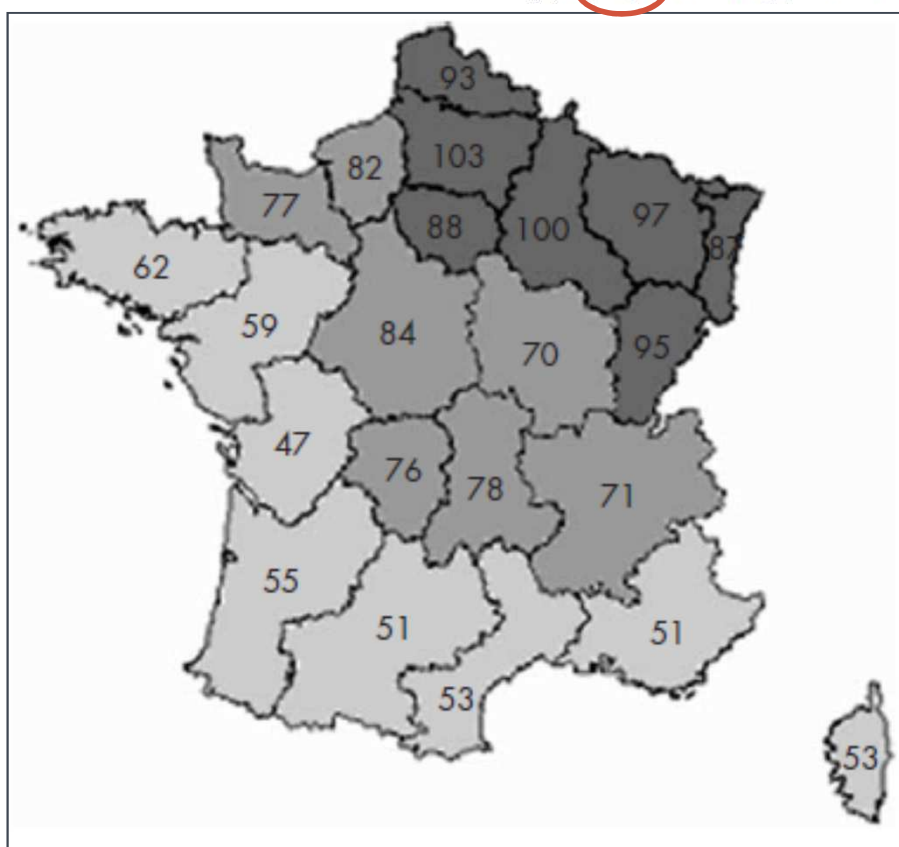
## Facteurs environnementaux : *la latitude*

### PAPER

Regional variations in the prevalence of multiple sclerosis in French farmers

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

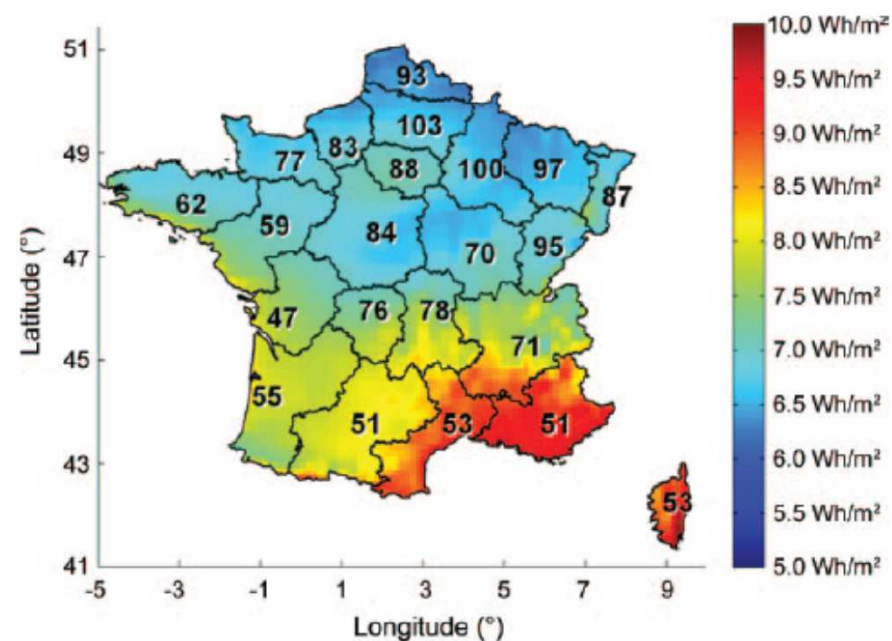
*J Neural Neurosurg Psychiatry* 2007;000:1-4. doi: 10.1136/jnnp.2006.101196



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

*Neurology* 2011;76:425-431

Figure 1 Annual mean ultraviolet B ( $\text{Wh/m}^2$ ) radiation in France



## Facteurs environnementaux : *rôle de la 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.

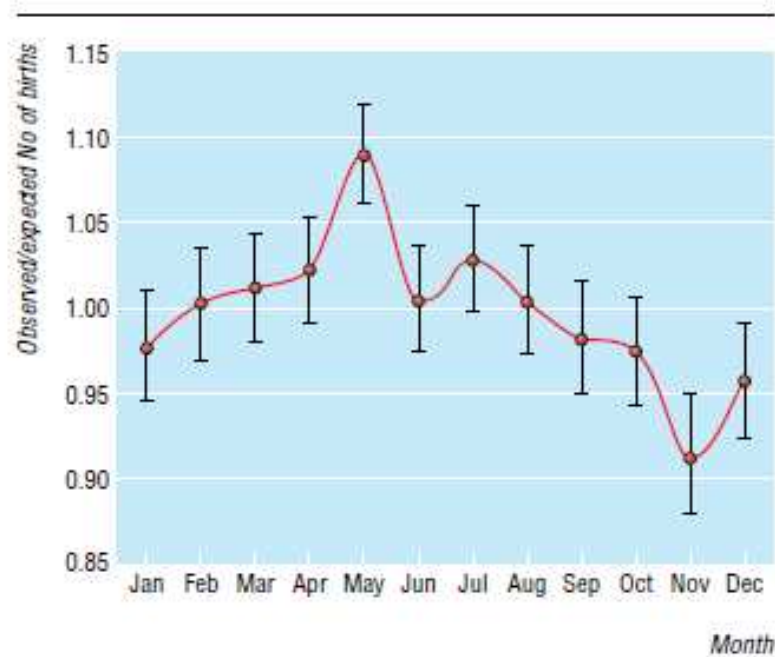
**Résultats :** Tendence pour une association « protectrice » de l'apport total de vitamine D sur le risque de développer une SEP, significative uniquement pour les apports par suppléments  $\geq 400$  UI/jour.

# Facteurs environnementaux : *rôle de la vitamine D*

## 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.

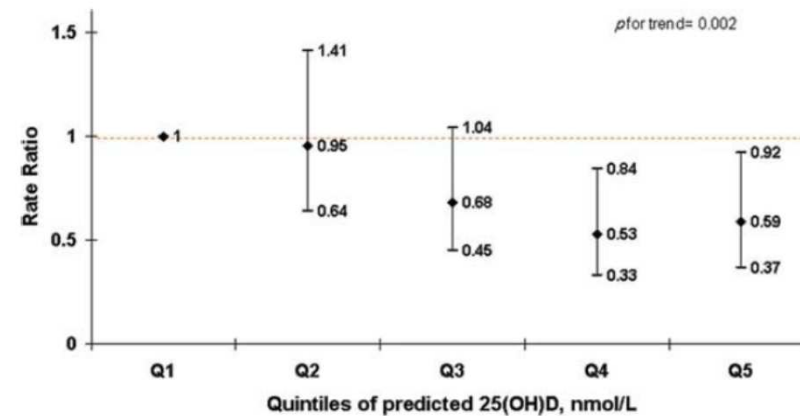


ORIGINAL ARTICLE

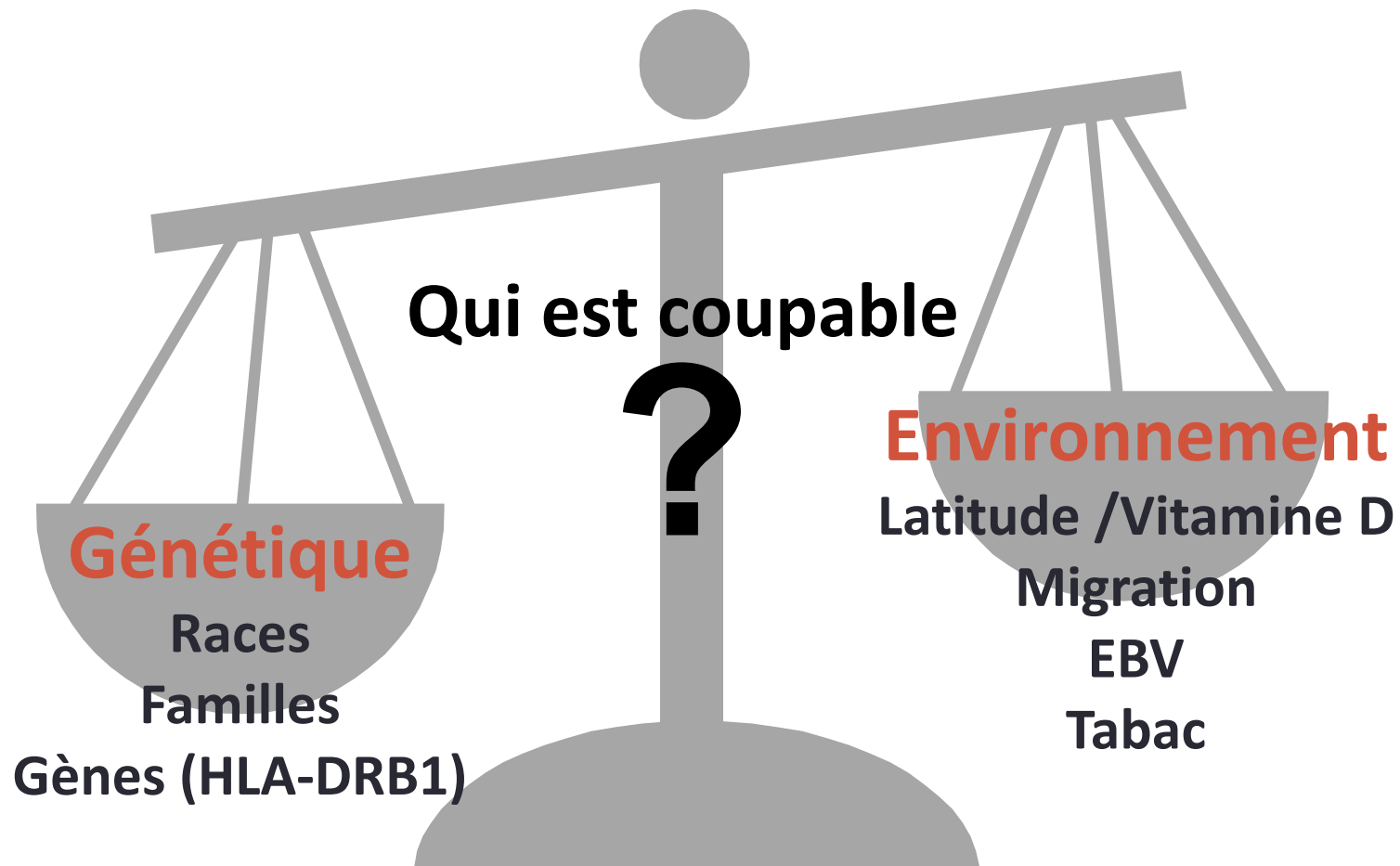
## Gestational Vitamin D and the Risk of Multiple Sclerosis in Offspring

Fariba Mirzaei, MD, MPH, ScD,<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>

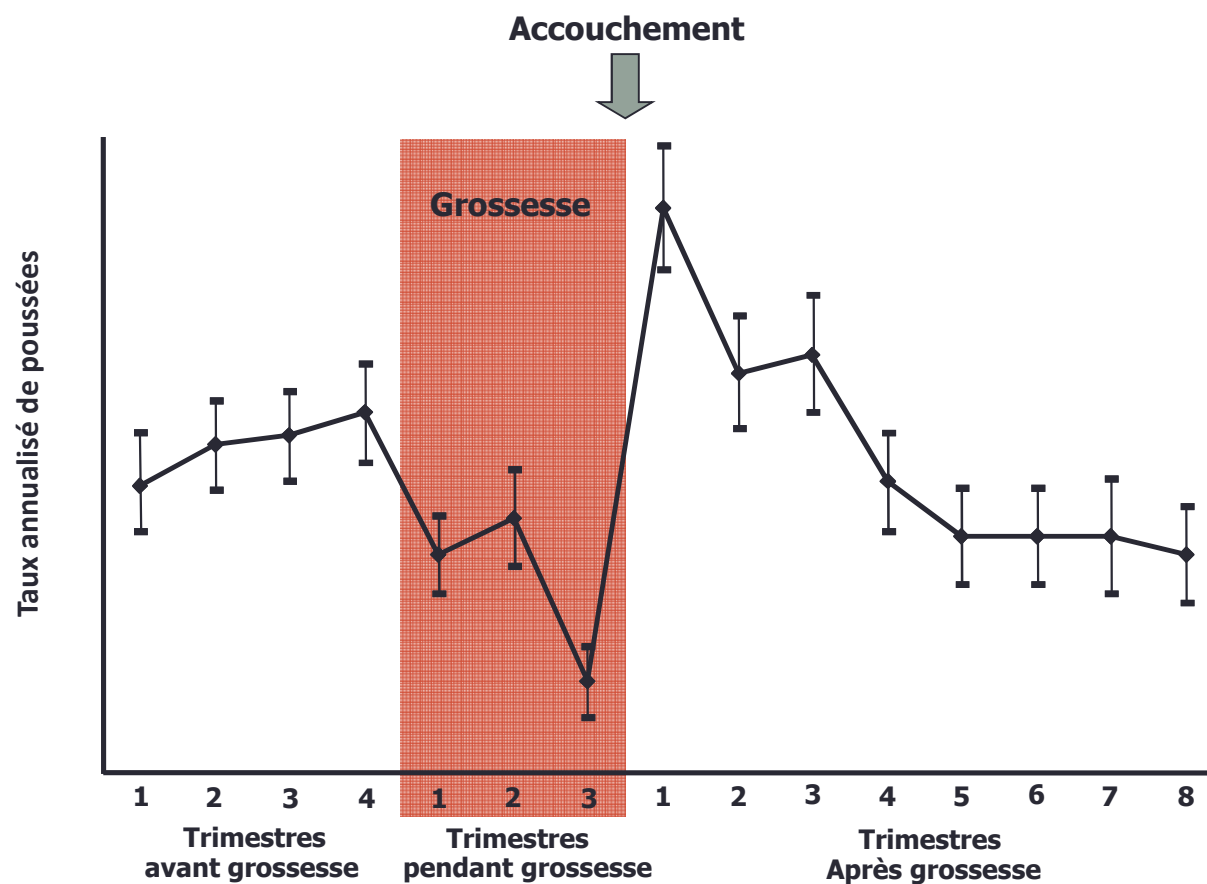
ANN NEUROL 2011;70:30-40



# La SEP : une maladie multifactorielle



# Grossesse



DOI: 10.1093/brain/awh152

Brain (2004), 127, 1353–1360

## Pregnancy and multiple sclerosis (the PRIMIS study): clinical predictors of post-partum relapse

Sandra Vukusic,<sup>1</sup> Michael Hutchinson,<sup>5</sup> Martine Hours,<sup>1</sup> Thibault Moreau,<sup>2</sup>  
 Patricia Cortinovis-Tourmiaire,<sup>3</sup> Patrice Adeleine,<sup>4</sup> Christian Confavreux<sup>1</sup> and the Pregnancy In  
 Multiple Sclerosis Group\*

# Vaccins

## The New England Journal of Medicine

---

© Copyright, 2001, by the Massachusetts Medical Society

---

VOLUME 344

FEBRUARY 1, 2001

NUMBER 5

---



### VACCINATIONS AND THE RISK OF RELAPSE IN MULTIPLE SCLEROSIS

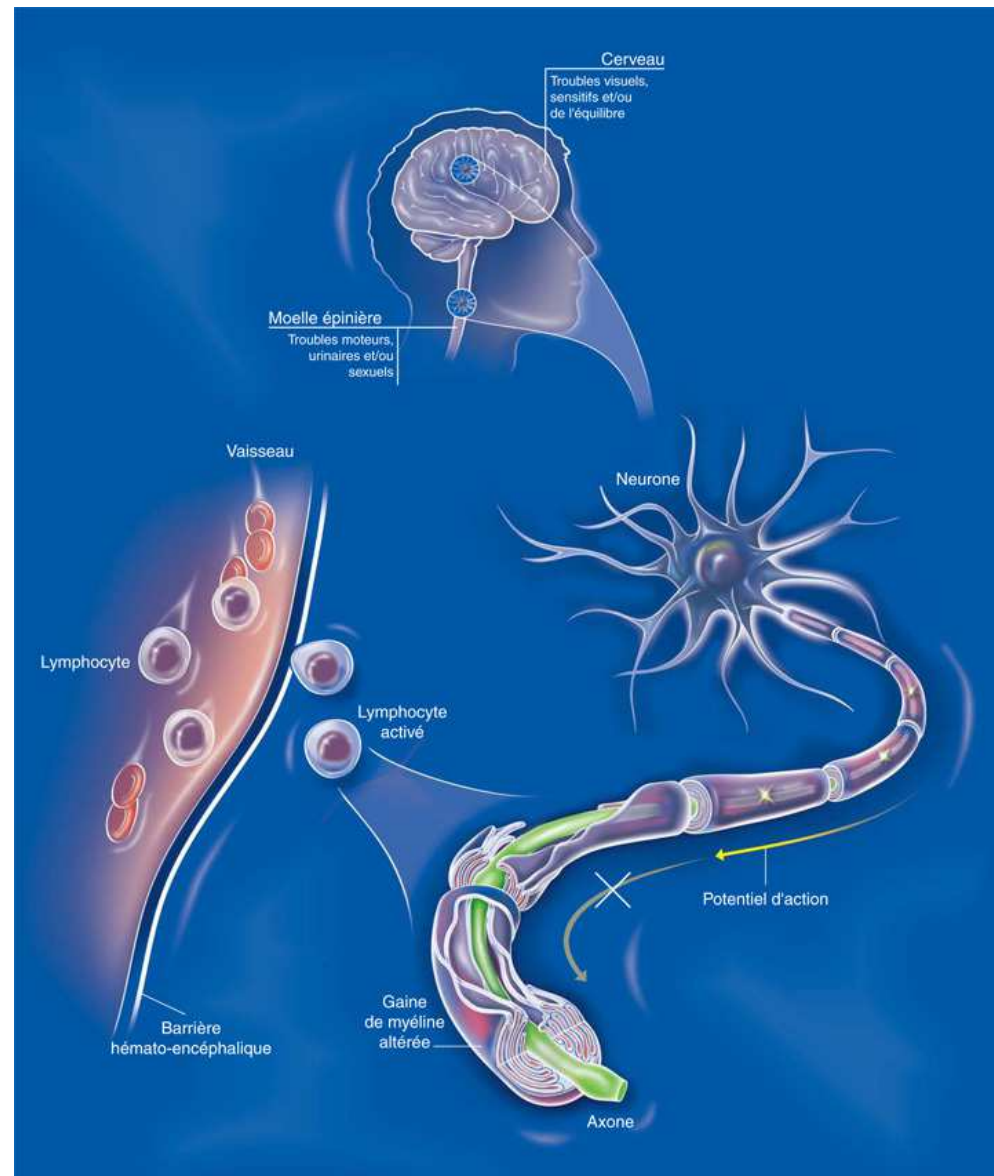
CHRISTIAN CONFAVREUX, M.D., SAMY SUISSA, PH.D., PATRICIA SADDIER, M.D., PH.D., VALÉRIE BOURDÈS, M.D., M.P.H.,  
AND SANDRA VUKUSIC, M.D., FOR THE VACCINES IN MULTIPLE SCLEROSIS STUDY GROUP\*

### HEPATITIS B VACCINATION AND THE RISK OF MULTIPLE SCLEROSIS

ALBERTO ASCHERIO, M.D., DR.P.H., SHUMIN M. ZHANG, M.D., Sc.D., MIGUEL A. HERNÁN, M.D., DR.P.H.,  
MICHAEL J. OLEK, M.D., PAUL M. COPLAN, Sc.D., KIMBERLY BRODOVICZ, M.P.H.,  
AND ALEXANDER M. WALKER, M.D., DR.P.H.

# Actualités sur la SEP

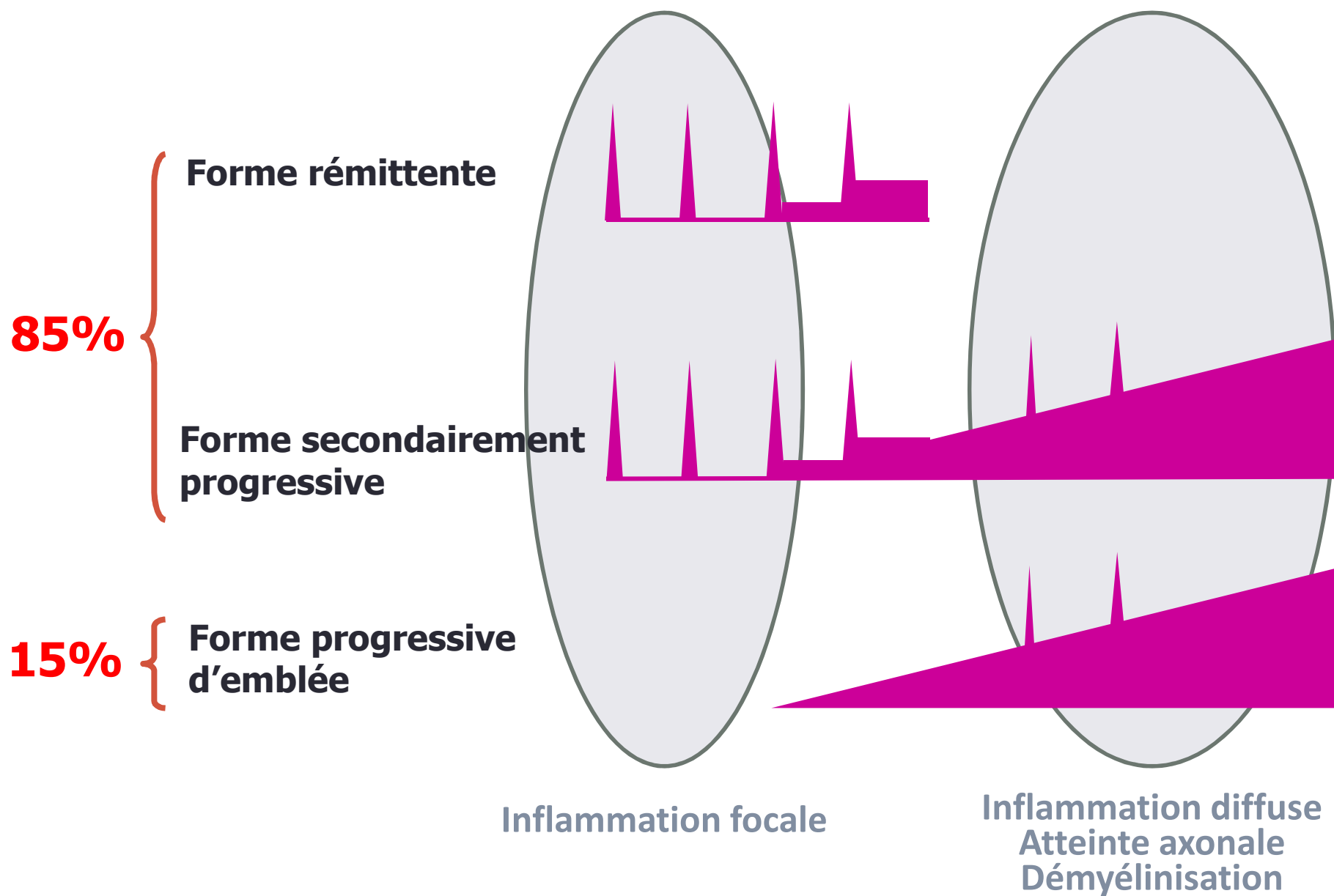
- Epidémiologie
- Physiopathologie**
- Diagnostic
- Traitement



© Inserm, C. Fumat

Journée Rhônealpine d'Information sur la SEP - Espace Tête d'Or Villeurbanne - Samedi 8 Octobre 2016

## Les formes évolutives



# Actualités sur la SEP

- Epidémiologie
- Physiopathologie
- Diagnostic**
- Traitement

## Comment fait-on le diagnostic de SEP en 2016 ?

- ❑ Pas de marqueur diagnostique
  
- ❑ Faisceau d'arguments :
  - ❑ Dissémination dans le temps
  - ❑ Dissémination dans l'espace
  - ❑ Inflammation du SNC (*ponction lombaire*)
  - ❑ Absence de meilleure explication

# Evolution des critères diagnostiques

SPECIAL ARTICLE

## New Diagnostic Criteria for Multiple Sclerosis: Guidelines for Research Protocols

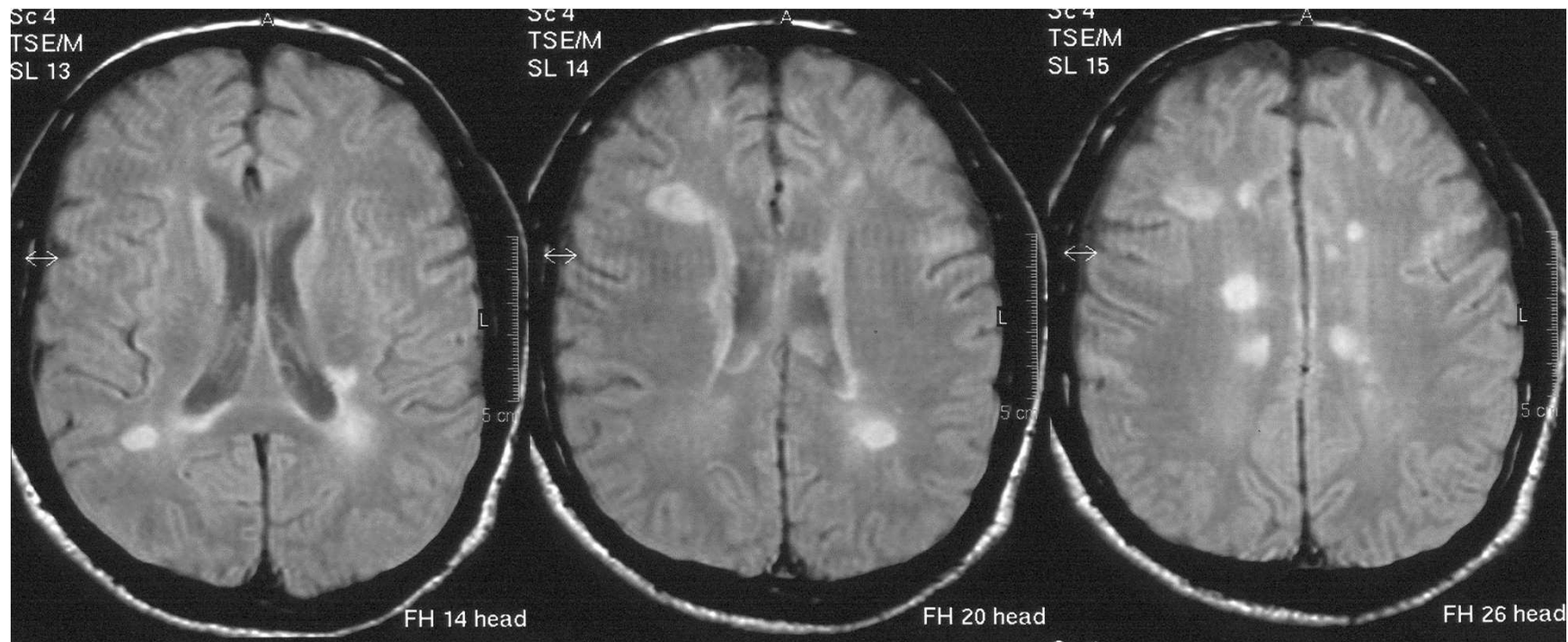
Charles M. Poser, MD,<sup>1</sup> Donald W. Paty, MD,<sup>2</sup> Labe Scheinberg, MD,<sup>3</sup> W. Ian McDonald, FRCP,<sup>4</sup>  
Floyd A. Davis, MD,<sup>5</sup> George C. Ebers, MD,<sup>6</sup> Kenneth P. Johnson, MD,<sup>7</sup> William A. Sibley, MD,<sup>8</sup>  
Donald H. Silberberg, MD,<sup>9</sup> and Wallace W. Tourtellotte, MD<sup>10</sup>

*Ann Neurol, 1983*

	Dissémination dans l'espace	Dissémination dans le temps	Inflammation du LCR
SEP cliniquement certaine	+	+	-
SEP biologiquement certaine	-	+	+
SEP cliniquement probable	+	-	+
SEP biologiquement probable	-	-	-
SEP suspectée	-	-	+

## Apport de l'IRM

- ❑ 1<sup>ère</sup> publication : **Lancet 1981**. Nuclear magnetic resonance imaging of the brain in multiple sclerosis. [Young IR](#), [Hall AS](#), [Pallis CA](#), [Legg NJ](#), [Bydder GM](#), [Steiner RE](#)



# Evolution des critères diagnostiques

## *Dissémination dans l'espace*

### Critères de Barkhof (1997)

Au moins 3 des 4 critères suivants :

- 1 lésion T1 Gado+ ou  $\geq 9$  lésions T2
- $\geq 1$  lésion sous-tentorielle
- $\geq 1$  lésion juxtacorticale
- $\geq 3$  lésions périventriculaires

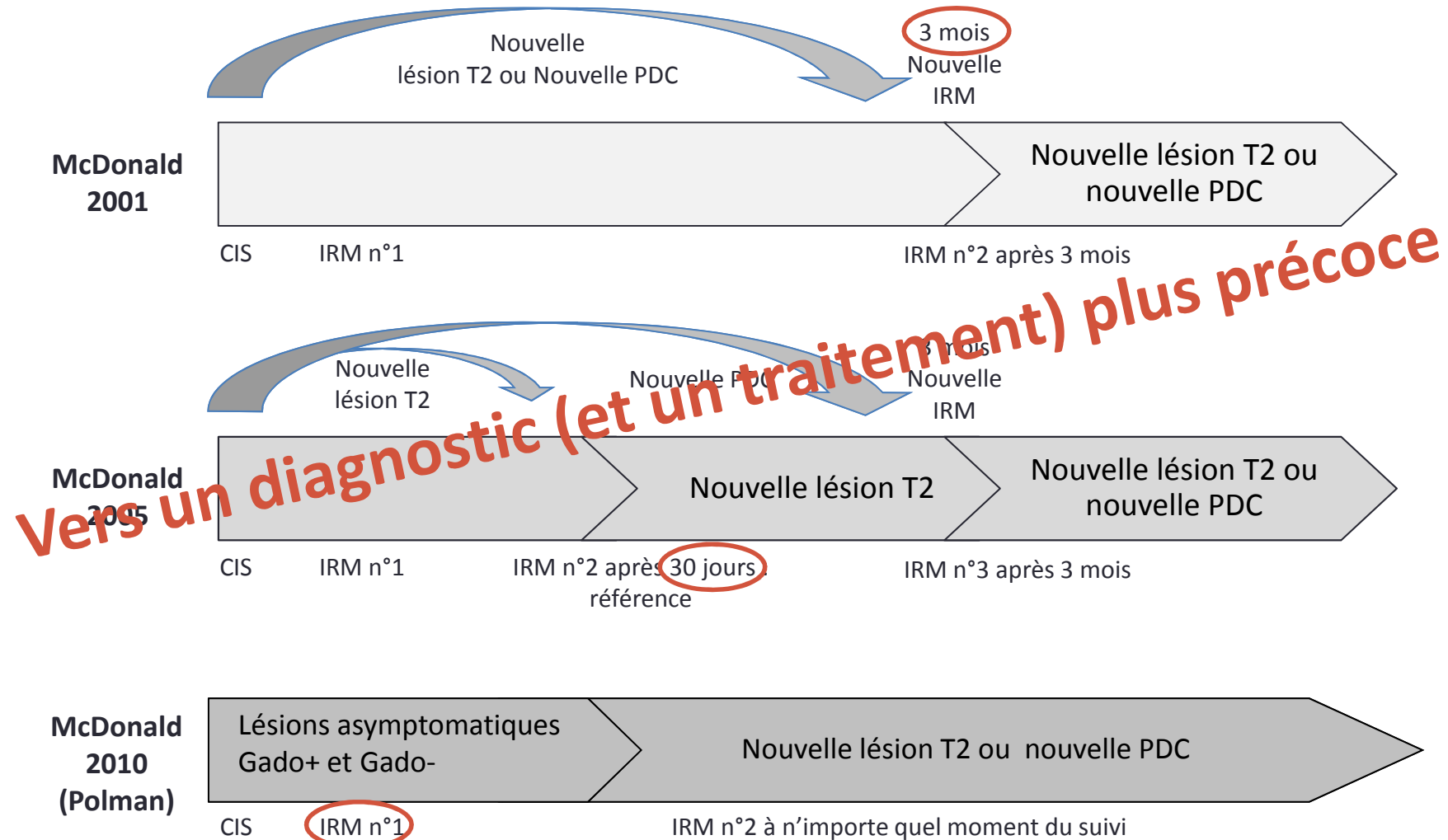
### Critères de Swanton (2006)

Au moins 1 lésion dans au moins 2 des 4 localisations suivantes

- Périventriculaire
- Juxtacorticale
- Sous-tentorielle
- Médullaire

# Evolution des critères diagnostiques

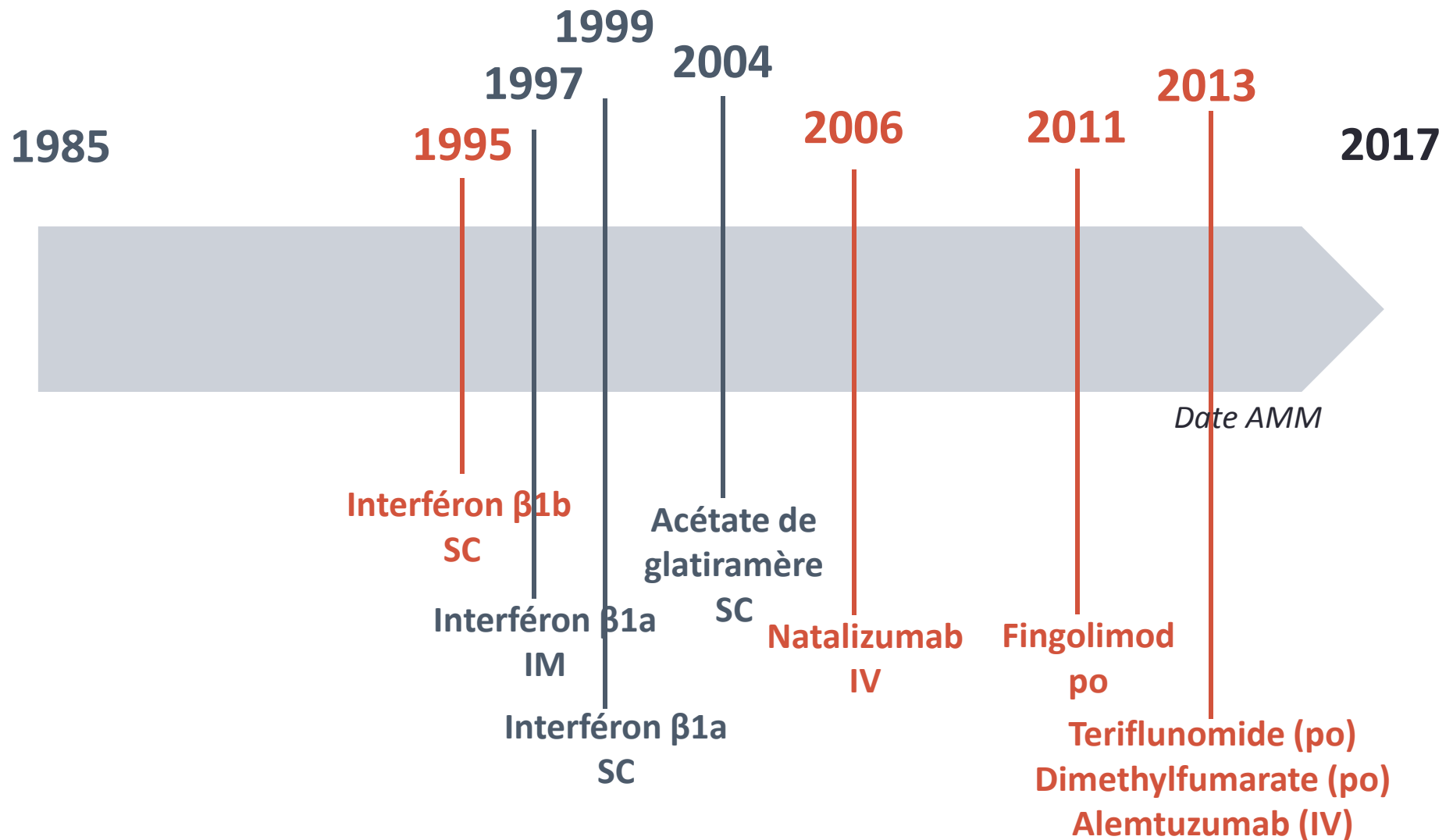
## *Dissémination dans le temps*



# Actualités sur la SEP

- Epidémiologie
- Physiopathologie
- Diagnostic
- Traitement**

## Arrivée des traitements de fond



## Les traitements de fond disponibles aujourd'hui

Formes agressives de SEP RR ou SP	Mitoxantrone
Formes actives de SEP RR	Natalizumab Fingolimod
SEP RR en 1 <sup>ère</sup> intention	Interférons / Acétate de glatiramère Tériflunomide Diméthylfumarate

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

# 1. Traitements des poussées

- Fonction de la gêne fonctionnelle engendrée par la poussée
  - ✓ Soit abstention thérapeutique
  - ✓ Soit « **flash** » de **méthylprednisolone**
    - 1 gramme de SOLUMEDROL® par jour pendant 3 jours
    - Relais per os +/-
      - CORTANCYL® 20 mg, SOLUPRED® 20 mg, MEDROL® 16 mg
      - 3 comprimés le matin pendant 3 jours
      - 2 comprimés le matin pendant 3 jours
      - 1 comprimé le matin pendant 3 jours
- Le flash de corticoïdes permet une récupération plus rapide, mais pas meilleure à moyen ou long terme. Ce n'est pas une urgence thérapeutique.



## 2. Traitements de fond

# Traitements de fond des formes rémittentes

## Objectifs

- ✓ Prévenir la survenue des poussées
- ✓ Prévenir ou freiner la progression du handicap

## Les traitements de 1<sup>ère</sup> ligne

Les immuno-modulateurs : réduction de 30% des poussées

### 1. Les Interférons $\beta$

**BETAFERON**<sup>®</sup> (IFN $\beta$ 1b) : 8 MUI, SC, 1 jour sur deux

**AVONEX**<sup>®</sup> (IFN $\beta$ 1a) : 30  $\mu$ g, IM, 1 fois par semaine

**REBIF**<sup>®</sup> (IFN $\beta$ 1a) : 22 ou 44  $\mu$ g, SC, 3 fois par semaine

**EXTAVIA**<sup>®</sup> (IFN $\beta$ 1b) : 8 MUI, SC, 1 jour sur deux

Plegridy (PegIFN $\beta$ 1a) : 125 mg, SC, 1 inj/15 jours

Réduction de 30 à 40% de la fréquence des poussées à 2 ans

Effets indésirables : syndrome pseudo-grippal, réactions cutanées au point d'injection surtout avec les formes SC. Leucopénie, augmentation des transaminases.

CI : dépression, épilepsie non contrôlées

## Les traitements de 1<sup>ère</sup> ligne

### 2. Acétate de glatiramere (COPAXONE®)

20 mg, sous-cutané, 1 fois par jour

Réduction de 30 à 40% de la fréquence des poussées à 2 ans

Effets indésirables :

réactions cutanées aux points d'injection

lipodystrophie

sensation de striction thoracique (rare)

allergie

## Les traitements de 1<sup>ère</sup> ligne

### 3. Teriflunomide (AUBAGIO®)

14 mg, par voie orale, 1 fois par jour

Réduction du taux de poussées d'environ 30%

Effets indésirables :

- perturbation du bilan hépatique
- amincissement transitoire des cheveux
- nausées, diarrhées transitoires
- réactions allergiques cutanées
- tératogénicité potentielle

## Les traitements de 1<sup>ère</sup> ligne

### 4. Dyméthylfumarate (TECFIDERA®)

120 ou 240 mg, par voie orale,  
1 gélule 120mg 2 fois par jour pendant 7 jours puis 1  
gélule 240 mg 2 fois par jour

Réduction du taux de poussées d'environ 50%

Effets indésirables :

Flush

Troubles gastro-intestinaux

Surveillance lymphopénie : arrêt si inf à 500 /mm<sup>3</sup>

4 LEMP

## Les traitements de 2<sup>ème</sup> ligne

### 1. Natalizumab (TYSABRI ®)

Anticorps monoclonal

300 mg en **intra-veineuse**/4 semaines (uniquement en milieu hospitalier)

Réduction de 60 à 70% de la fréquence des poussées à 1 et 2 ans.

Effets indésirables :

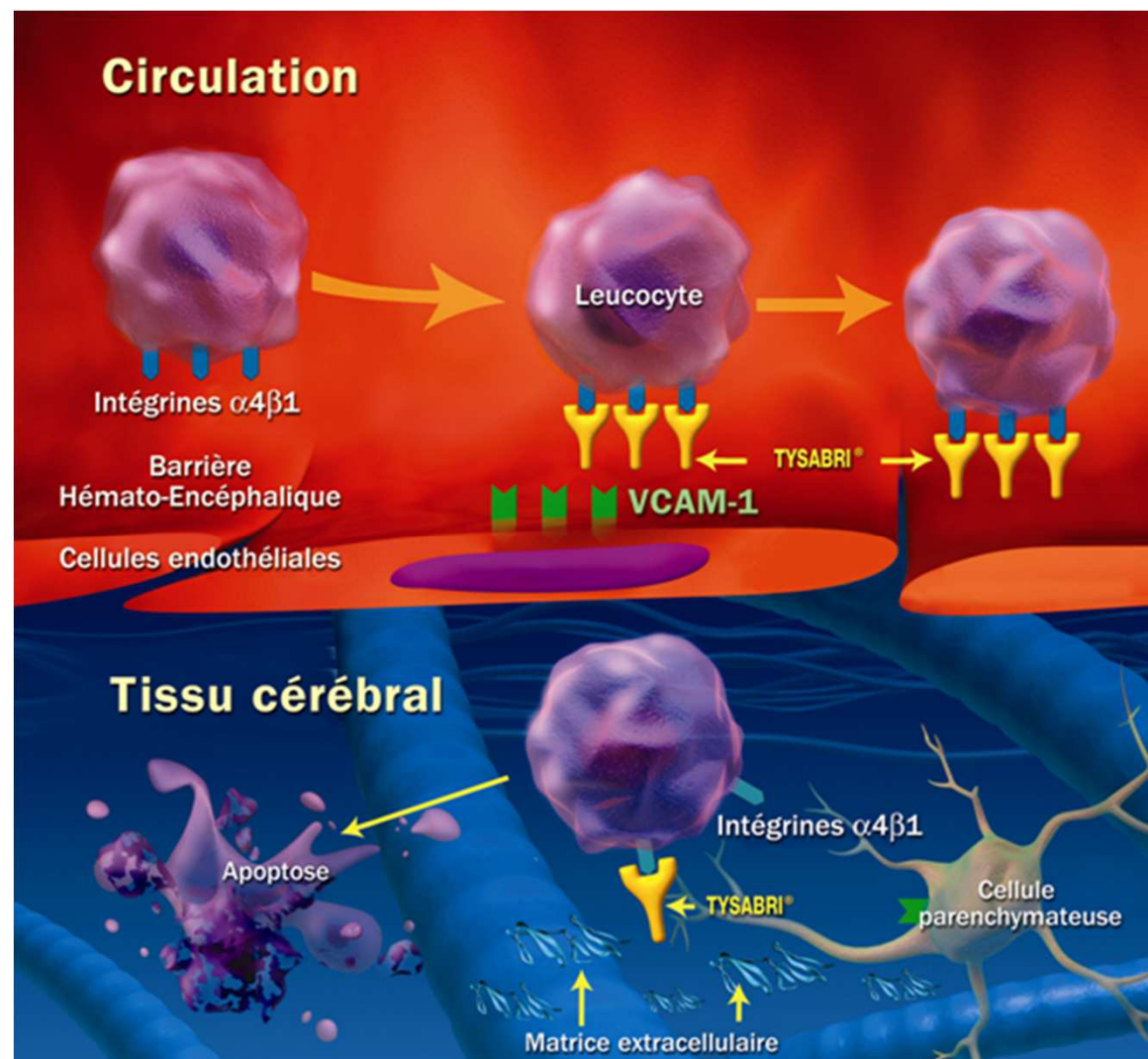
allergies (4%)

anticorps neutralisants persistants (6%)

infections opportunistes (LEMP: 4/1000)

Prescription par neurologue uniquement en service de neurologie

## Natalizumab – Mécanisme d'action



## LEMP et natalizumab

Au 30 juin 2015:

- **142 000 patients traités** dans le monde
- **588 cas de LEMP confirmés** chez des patients traités par TYSABRI, ce qui correspond à une incidence globale de **4 /1000**

- Identification de 3 facteurs de risque de LEMP associés à TYSABRI :

**1. Durée de traitement par TYSABRI**

**2. Traitement antérieur par immunosuppresseur**

**3. Présence d'anticorps anti-virus JC/Index**

Stratification du risque de LEMP en fonction des 3 facteurs identifiés

## Les traitements de 2<sup>ème</sup> ligne

### 2. Fingolimod (GILENYA®)

Molécule qui agit sur les lymphocytes pour empêcher leur passage dans la circulation sanguine.

Les lymphocytes sont alors séquestrés dans les ganglions et la rate.

**Traitement per os:** 0.5 mg soit 1 cp/jour

1ère prise à l'hôpital avec surveillance cardiaque pendant 6 heures

Réduction de 50% de la fréquence des poussées

Effets indésirables :

bradycardie

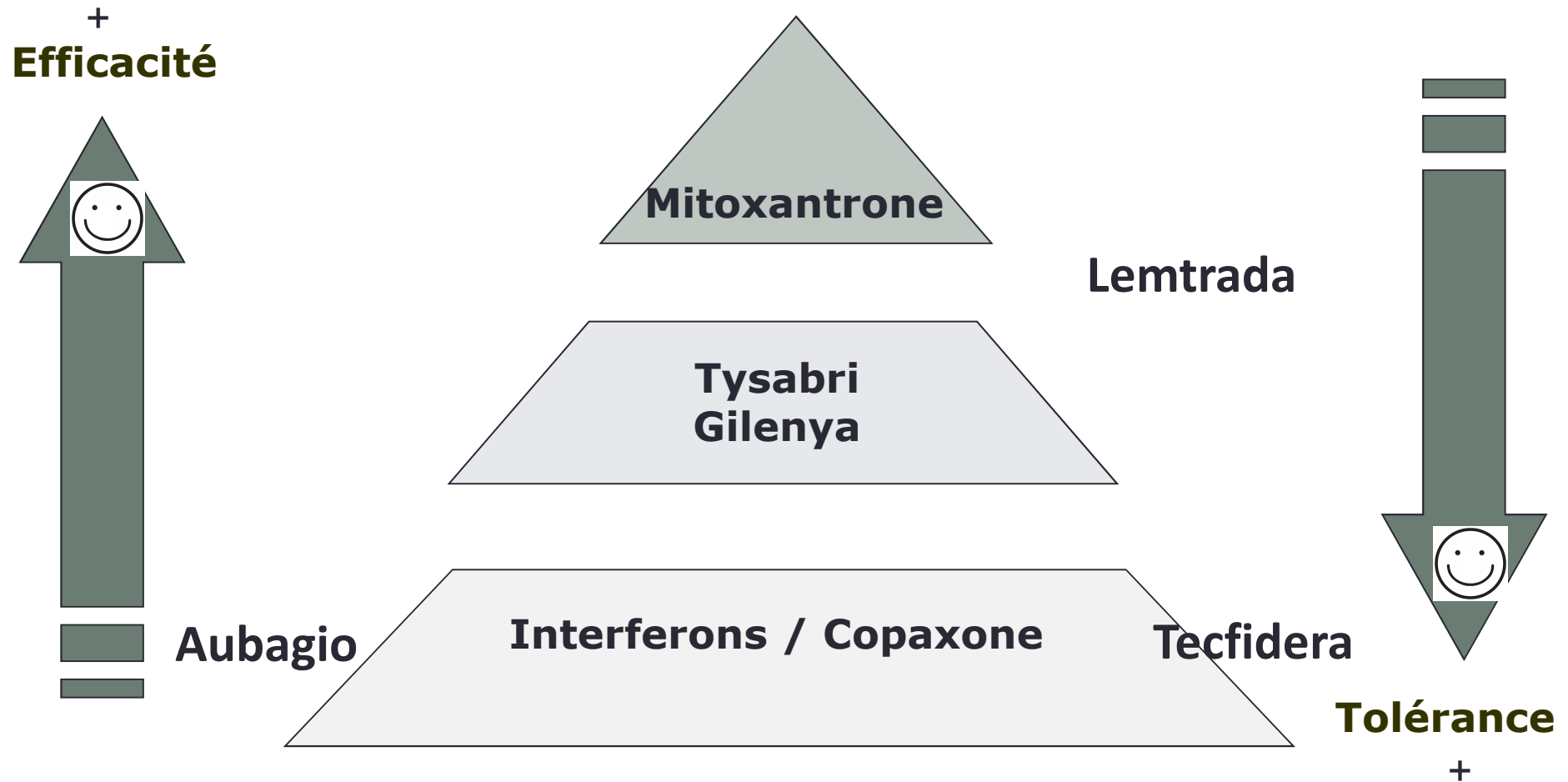
œdème maculaire

infections ( VZV, 6 cas de LEMP, cryptocoques)

### 3. Alemtuzumab (LEMTRADA®)

Ac anti CD 52 : diminution des Lymphocytes B et T	
Efficacité/Essais	Tolérance
<p><b>12 mg IV/jour/5 jours à M0, /3 jours à M12 +/- M24</b></p> <p><b>Réduction des poussées : 45 à 50 % /groupe Rebif 44</b></p> <p><b>LEMTRADA® 12 mg/j sur 5 j puis 3 j à un an</b></p> <p><b>AMM pour le traitement des SEP RR actives</b></p>	<p><b><u>Réactions à la perfusion et syndrome de relargage cytokinique</u></b> (graves chez 1.4% des patients) : céphalées, éruptions cutanées, fièvre...</p> <p><b><u>Infections 50 à 60 %</u></b> (lymphopénie prolongée): Rhino , respiratoire,urinaire, zona(3%) 1 décès par sepsis/pancytopénie</p> <p><b><u>Maladies auto-immunes : 36% retardées</u></b> <b>Troubles thyroïdiens : 25 à 30%</b> Thrombopénie AI Néphropathie,</p> <p>Surveillance biologique rapprochée pendant 48 mois</p>

## Stratégies thérapeutiques



## 2016 : DU NOUVEAU DANS LES FORMES PROGRESSIVES

➤ BIOTINE

➤ OCRELIZUMAB

## SEP d'emblée ou secondairement progressive

**BIOTINE** : Qizenday: vitamine B8

**ATU**

**Une seule étude 100 patients/50 placebo**

Coenzyme agissant dans la synthèse des acides gras

100 mg : 1 CP matin, midi et soir

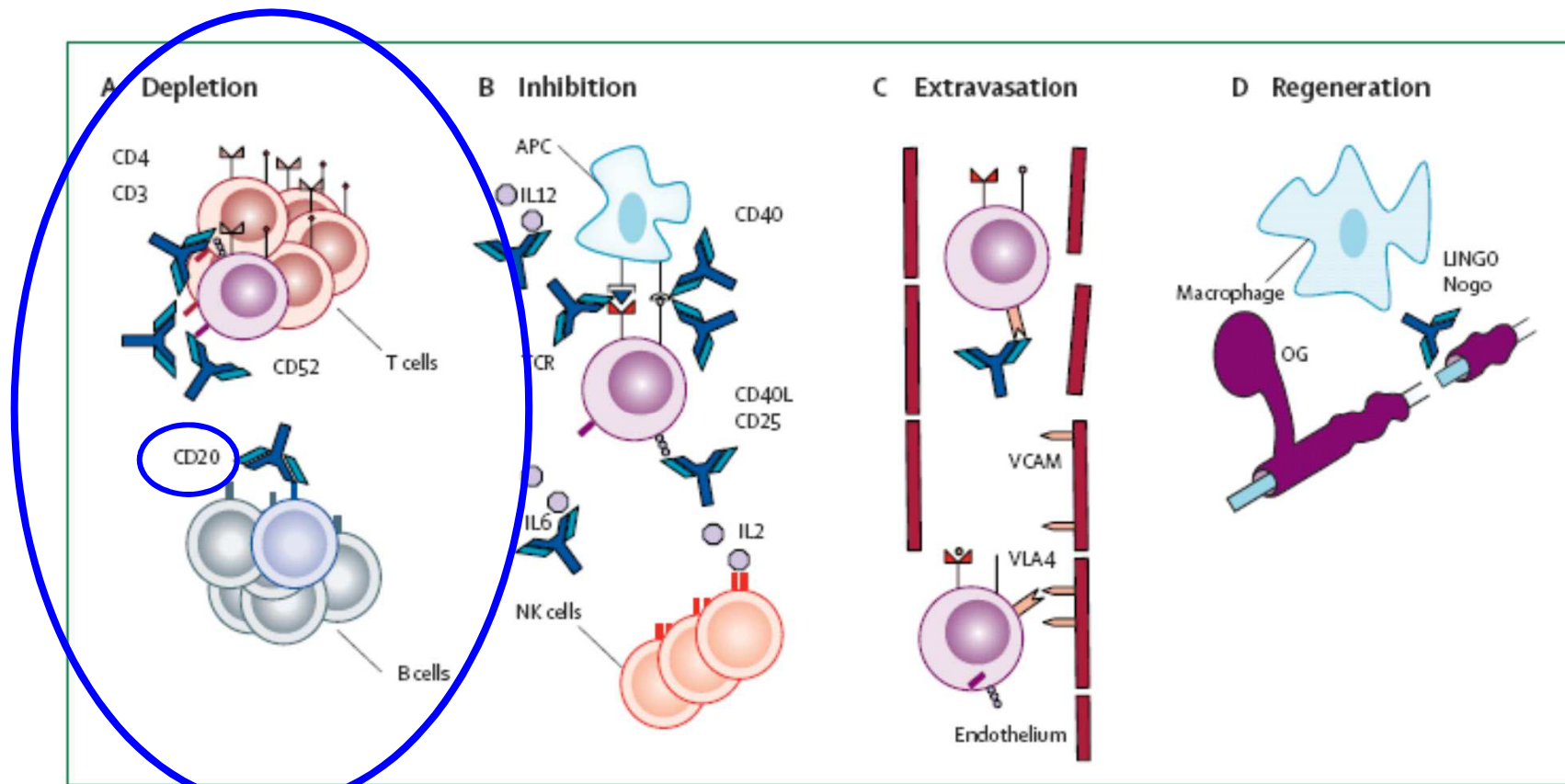
CI si grossesse

Effets secondaires : allergie, hypoglycémie, interférence examen labo

**12,6 % des patients ont amélioré leur score EDSS sous TT/0%  
sous placebo**

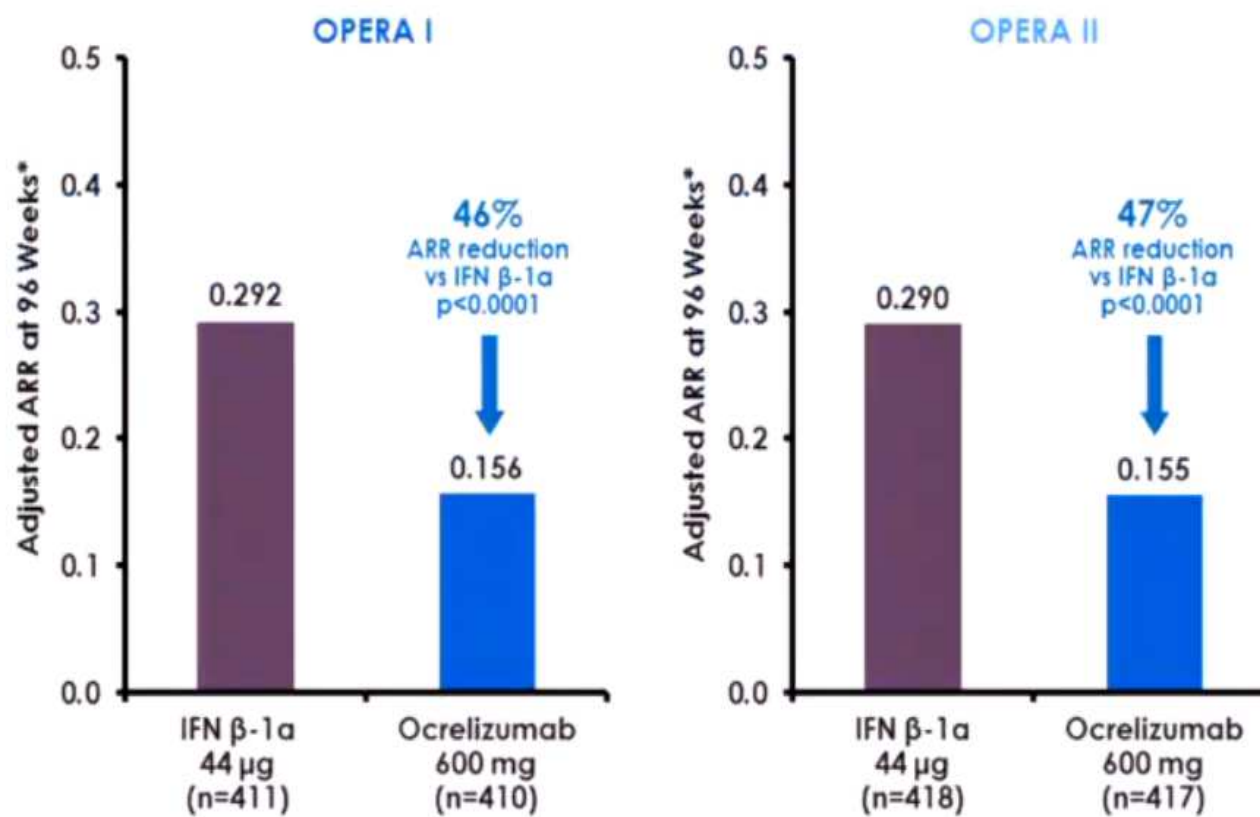
# Ocrelizumab

## AC anti CD20



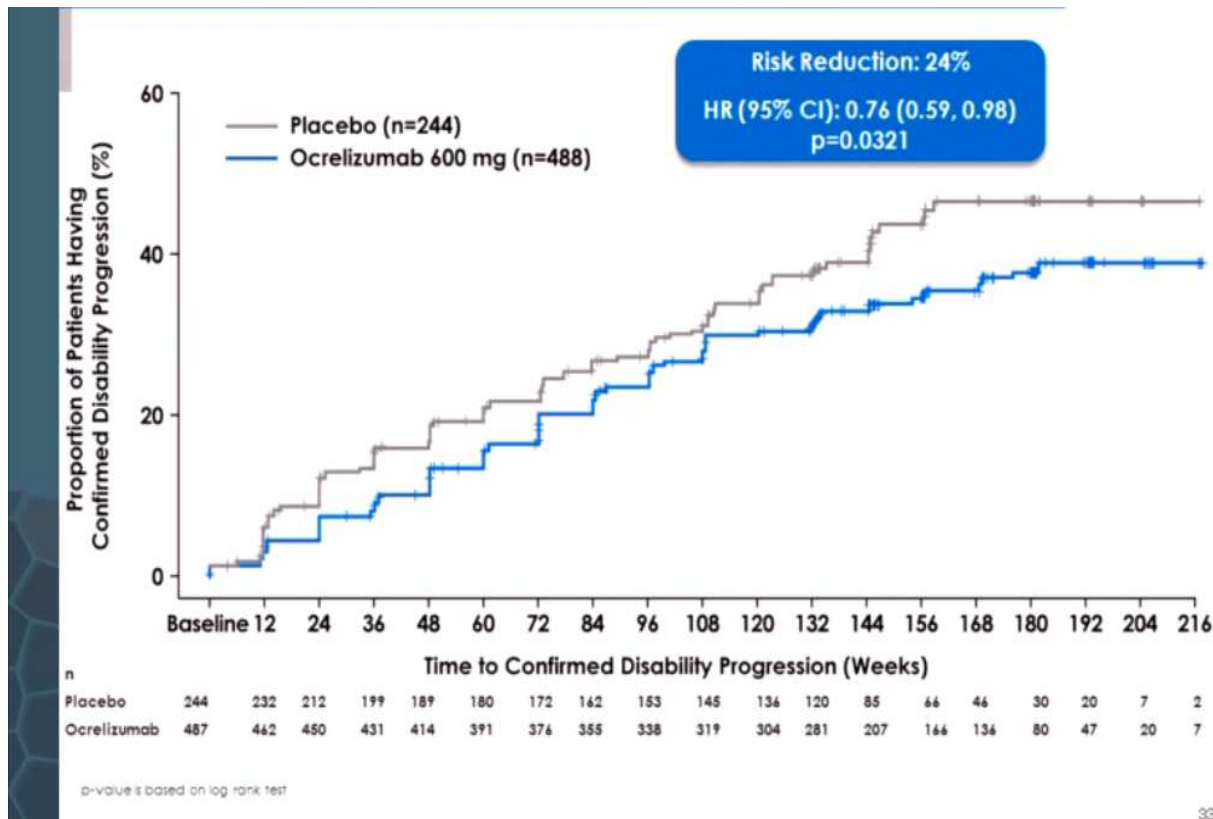
Lutterotti and Martin, Lancet 2008

## OCRELIZUMAB DANS LES FORMES REMITTENTES OPERA : Etude VERSUS INTERFERON



# OCRELIZUMAB DANS LES FORMES PROGRESSIVES

## ETUDE ORATORIO VERSUS PLACEBO



**24 % DE REDUCTION DU RISQUE DE PROGRESSION**

# Ocrelizumab

**Perfusion 600 mg IV / 6 mois**

## Effets secondaires :

- ✓ **Réactions à la perfusion et syndrome de relargage**
- ✓ **Infections**
- ✓ **Cancers ?**

## TT de fond des formes secondairement progressives

- **AMM** pour BETAFERON , EXTAVIA et REBIF
- MITOXANTRONE pour les formes les plus sévères
- **Hors AMM** CELLCEPT, METHOTREXATE, ENDOXAN
- **BIOTINE**

## TT de fond formes progressives d'emblée

**Hors AMM** : immunosuppresseurs per os ou IV  
Bolus mensuels de corticoïdes

### **Nouveautés :**

- **BIOTINE**
- **OCRELIZUMAB**



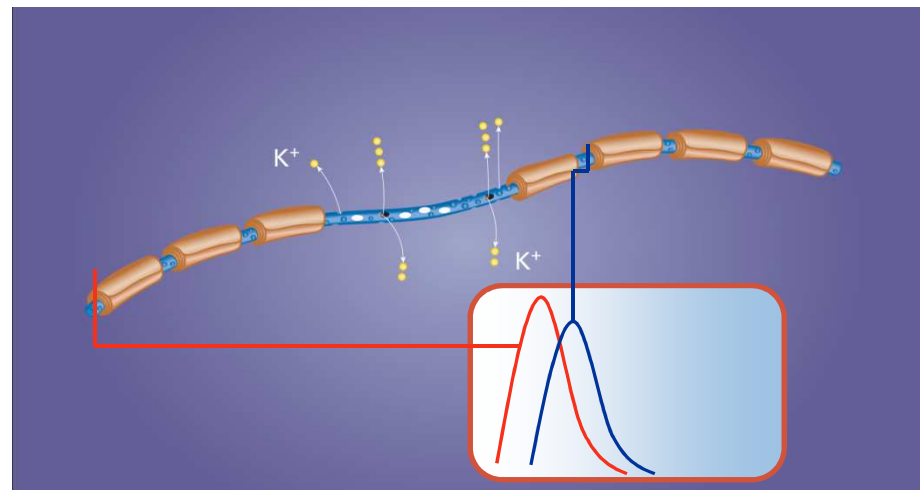
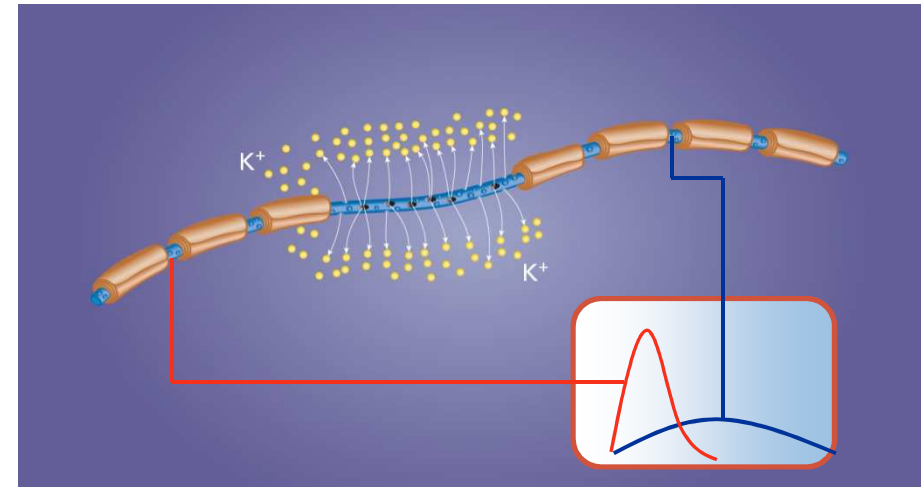
### **3. Traitements symptomatiques**

## Les traitements symptomatiques

- Spasticité
- Douleur
- Troubles sphinctériens
- Troubles sexuels
- Fatigue
- Troubles neuropsychologiques
- Troubles psychologiques

## Fampridine - FAMPYRA®

- Les fibres nerveuses démyélinisées perdent leur capacité à conduire efficacement les potentiels d'action par fuites potassiques
- La fampridine est un inhibiteur des canaux potassiques
- En améliorant la formation du potentiel d'action, Fampyra® pourrait améliorer la conduction dans le SNC



## Fampridine - FAMPYRA<sup>®</sup>

- **Deux prises par jour**
- **Contre-indications**
  - Patients épileptiques ou ayant des antécédents d'épilepsie
  - Patients présentant une insuffisance rénale légère, modérée et sévère
  - Utilisation concomitante de médicaments inhibiteurs du transporteur de cations organiques : glucophage, avlocardyl et certains anti-arythmiques
- **Prescription initiale limitée à 2 semaines** et réévaluation par le médecin ou le kinésithérapeute pour poursuite ou non du traitement

## Dérivé cannabinoïde- Sativex®

*Commercialisation ???*



# La prise en charge des patients en 2016

- Amélioration des traitements symptomatiques**
  - Douleur
  - Toxine botulique spasticité et vessie
  
- Meilleure prise en compte des symptômes « invisibles »**
  - Fatigue
  - Troubles cognitif
  - Troubles urinaires et sexuels
  
- Traitement de fond pour les SEP progressives**
  - ✓ Biotine
  - ✓ Ocrelizumab
  
- Prise en charge globale et multidisciplinaire (Réseaux SEP)**
  
- Education thérapeutique du patient (ETP)**

# Le Réseau Rhône-Alpes SEP remercie les laboratoires pour leur participation

