

Actualités sur la SEP

Dr Géraldine ANDRODIAS
Dr Laurence GIGNOUX
Dr Stéphanie ROGGERONE

Médecins coordonnateurs
Réseau Rhône-Alpes SEP
Lyon



Journée Rhônalpine d'Information sur la SEP, samedi 26 septembre 2015

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

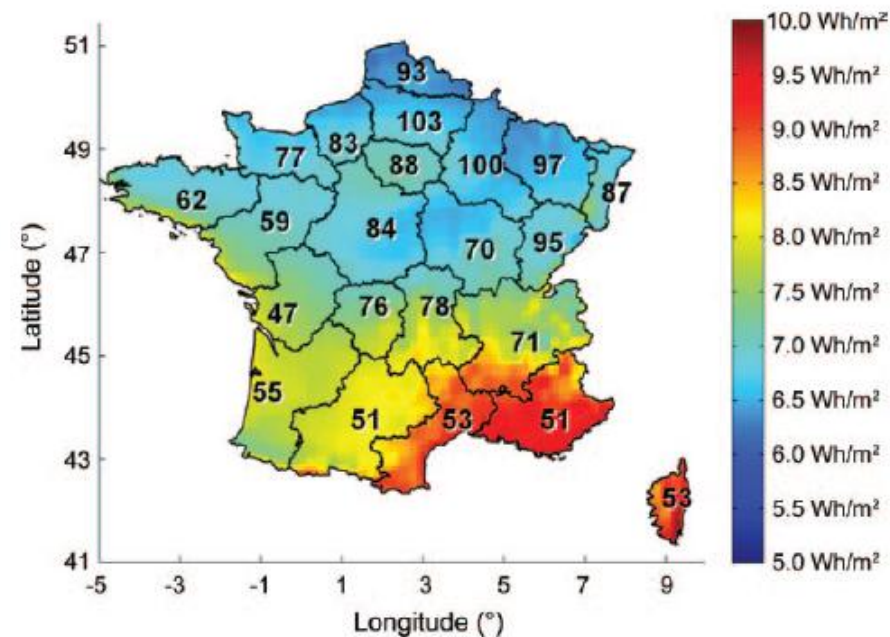
J Neurol Neurosurg Psychiatry 2007;000:1-4. doi: 10.1136/jnnp.2006.101196



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

Neurology 2011;76:425-431

Figure 1 Annual mean ultraviolet B (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.

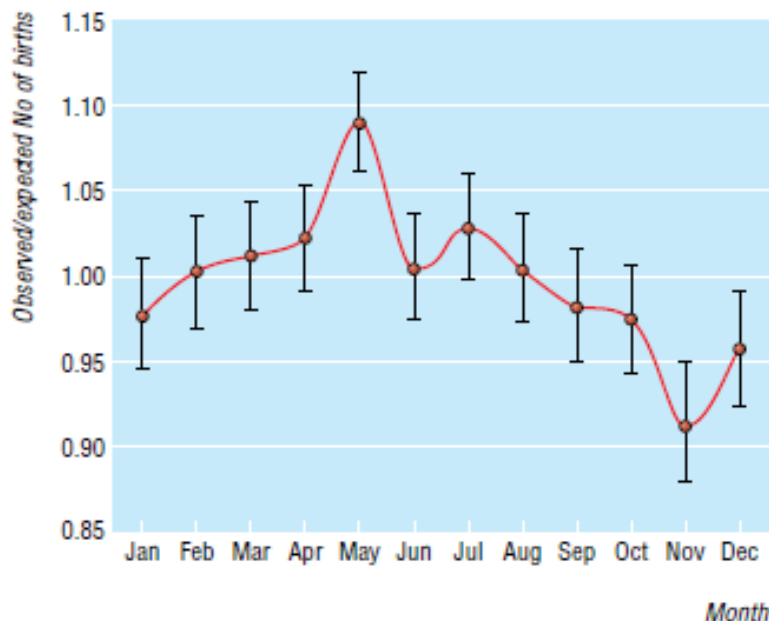
Résultats : Tendence pour une association « protectrice » de l'apport total de vitamine D sur le risque de développer une SEP, significative uniquement pour les apports par suppléments ≥ 400 UI/jour.

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.

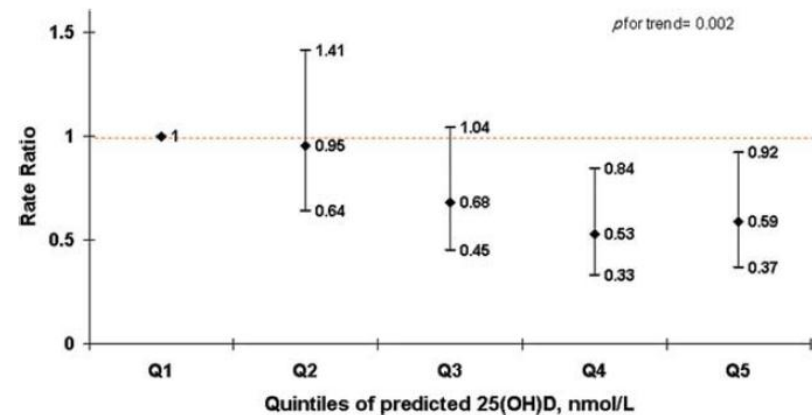


ORIGINAL ARTICLE

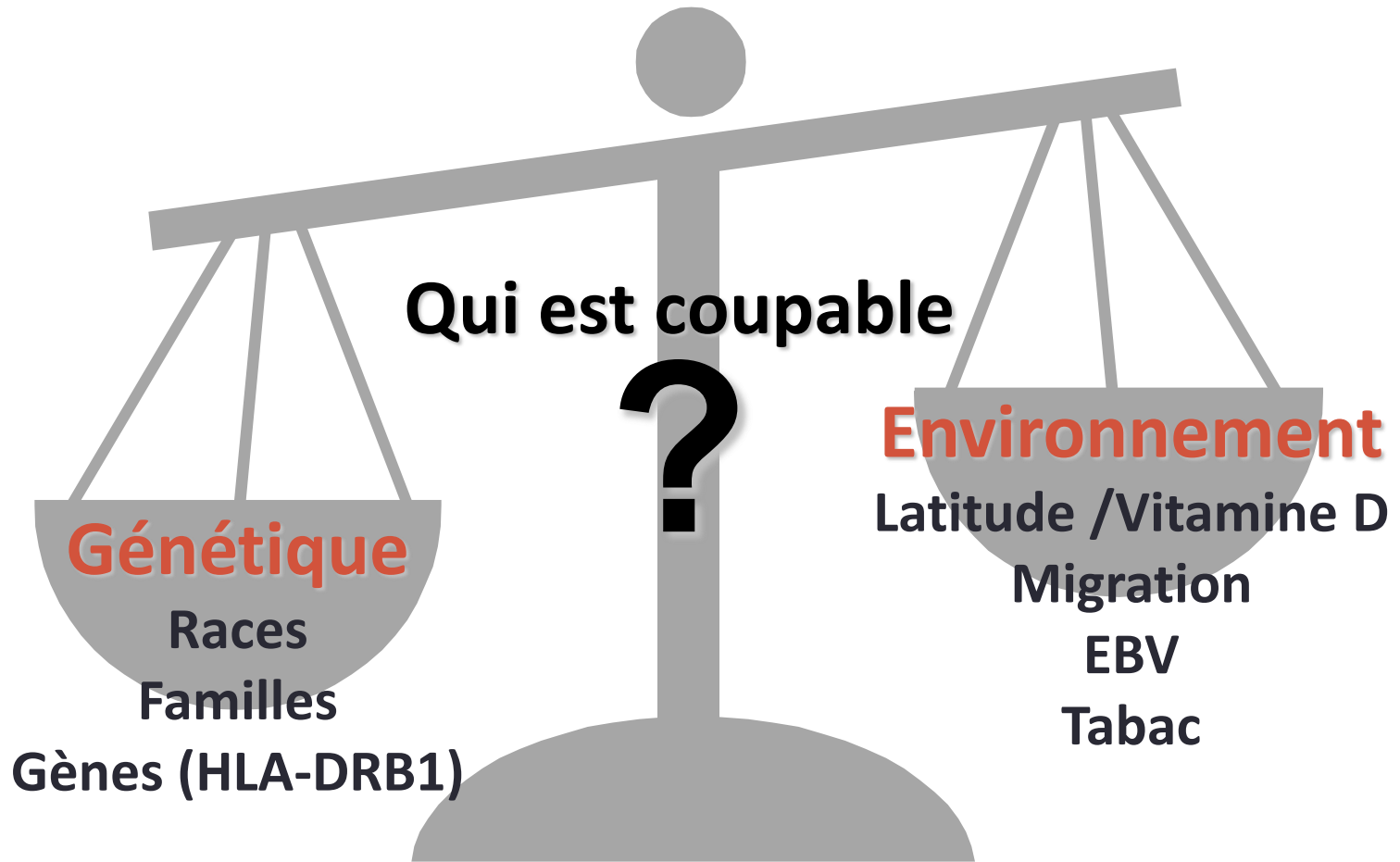
Gestational Vitamin D and the Risk of Multiple Sclerosis in Offspring

Fariba Mirzaei, MD, MPH, ScD,^{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. Foman, PhD, MS,⁶
Edward Giovannucci, MD, ScD,^{1,2,4} Bernard Rosner, PhD,^{4,7}
and Alberto Ascherio, MD, DPH^{1,2,4}

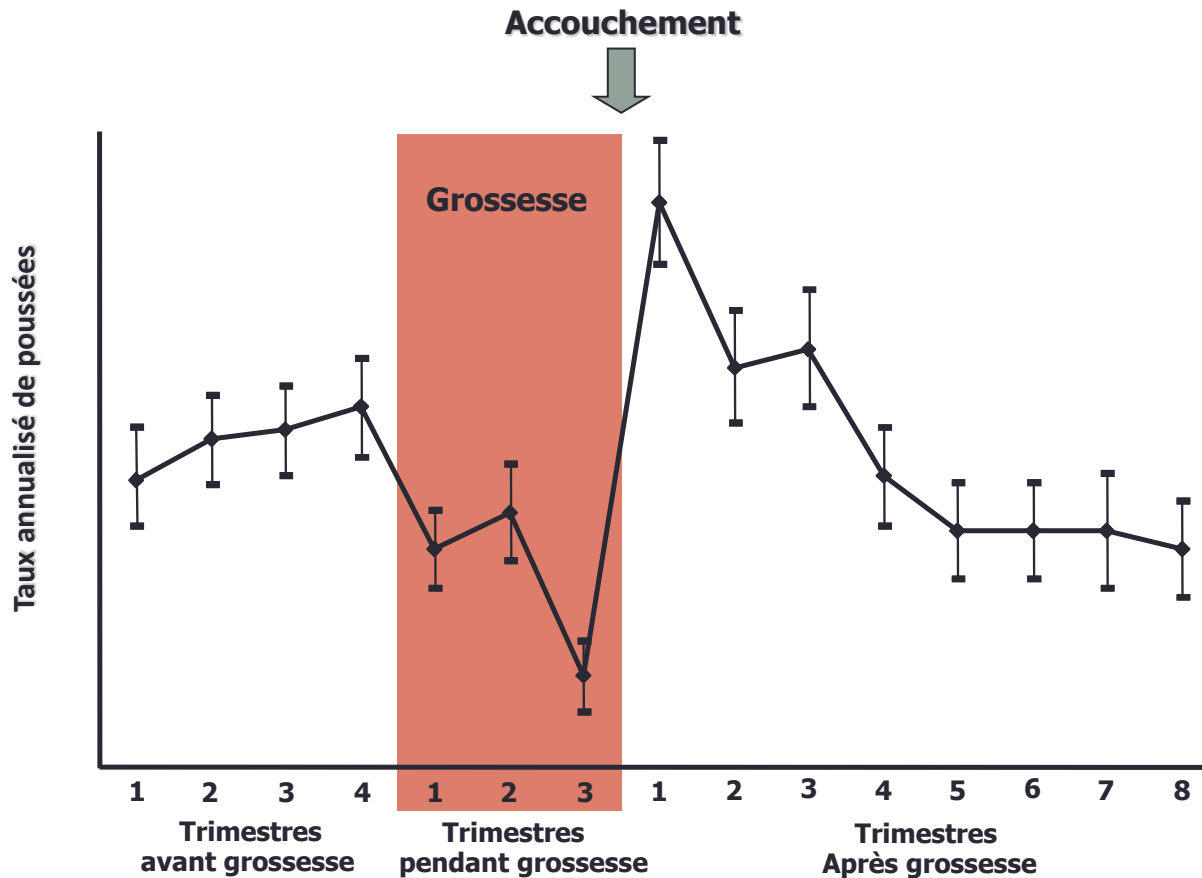
ANN NEUROL 2011;70:30-40



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,¹ Michael Hutchinson,⁵ Martine Hours,¹ Thibault Moreau,²
 Patricia Cortinovia-Tournaire,³ Patrice Adeleine,⁴ Christian Confavreux¹ 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

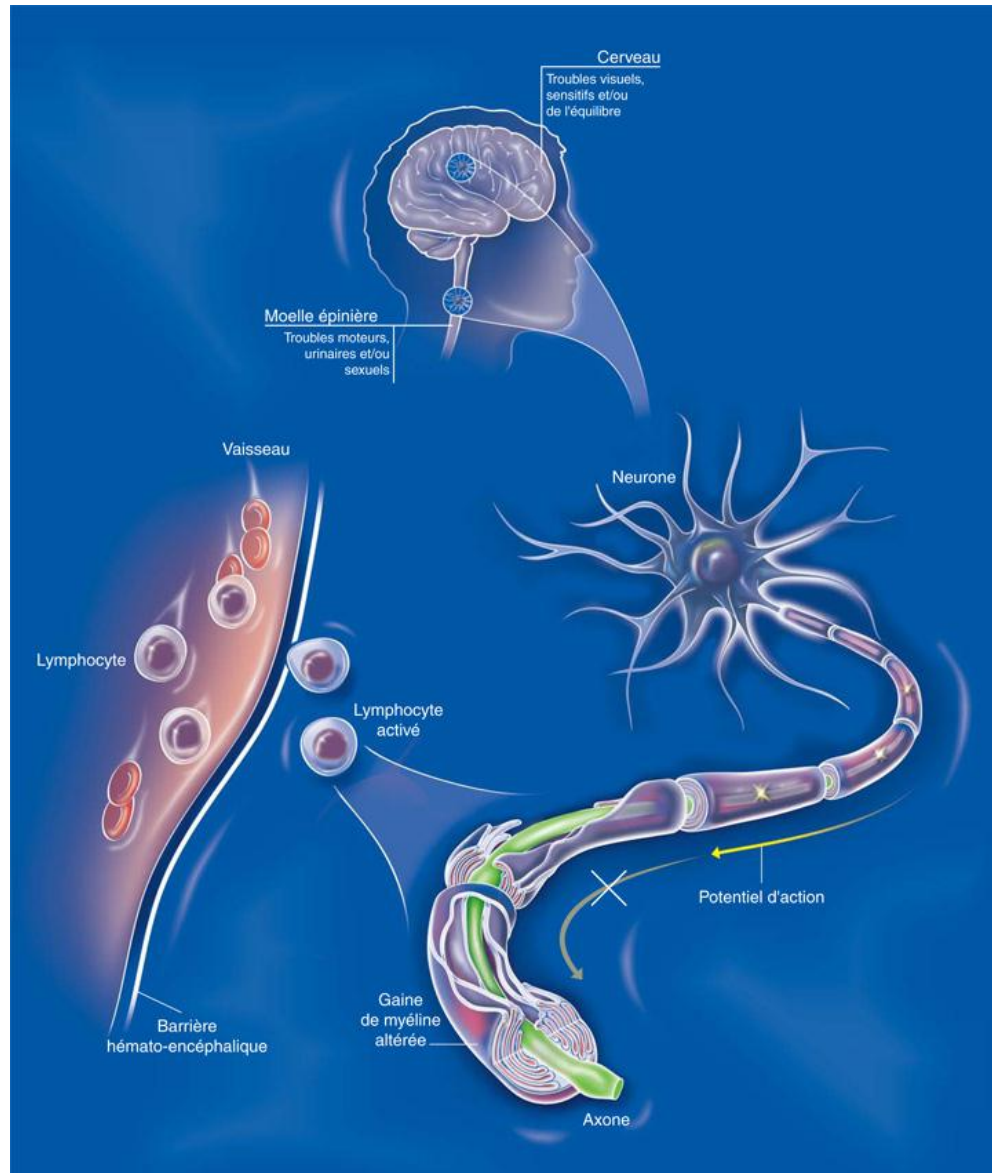
CHRISTIAN CONFAVREUX, M.D., SAMY SUISSA, PH.D., PATRICIA SADDIER, M.D., PH.D., VALÉRIE BOURDÈS, M.D., M.P.H.,
AND SANDRA VUKUSIC, M.D., FOR THE VACCINES IN MULTIPLE SCLEROSIS STUDY GROUP*

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.

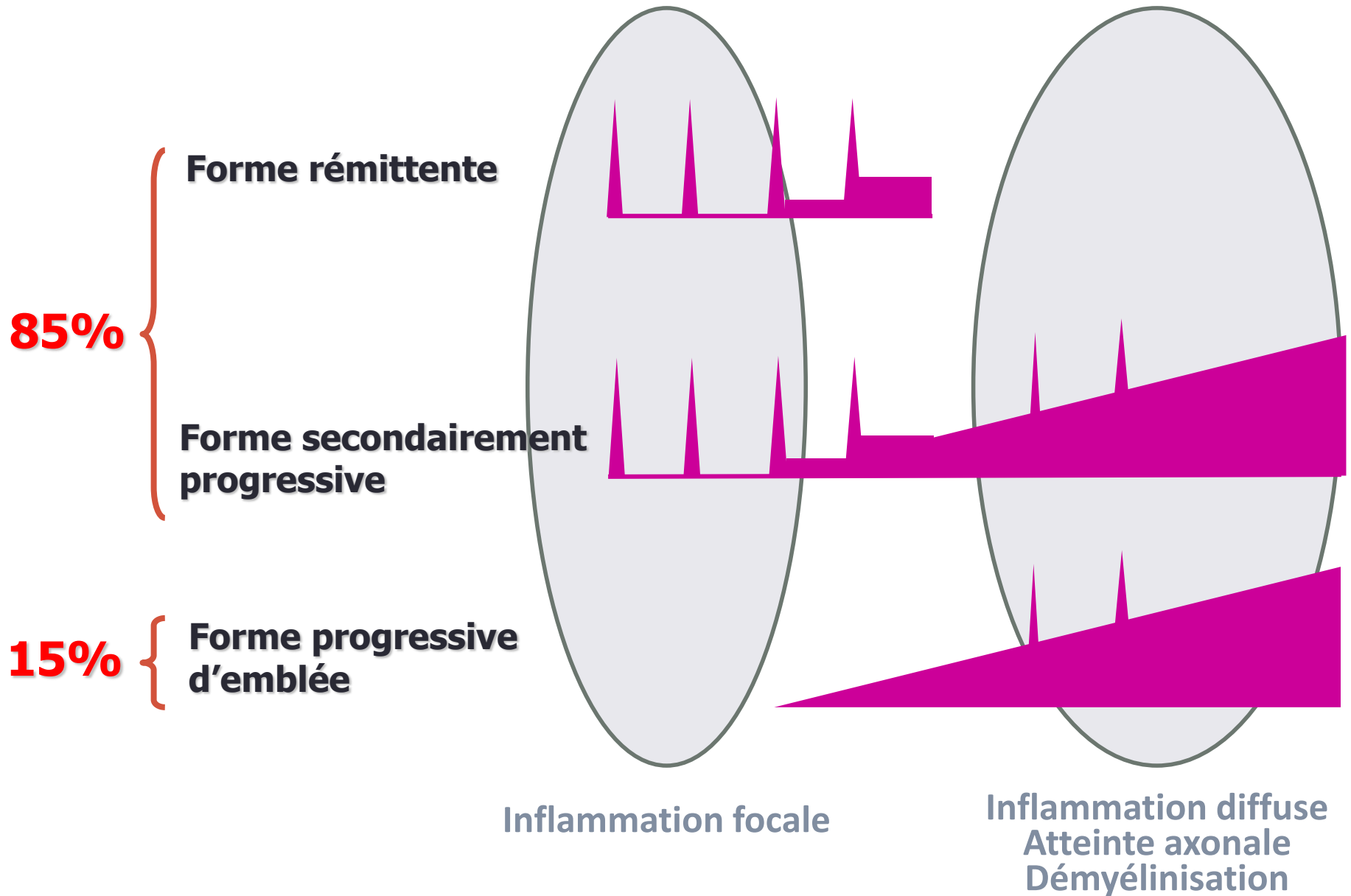
Actualités sur la SEP

- Epidémiologie
- **Physiopathologie**
- Diagnostic
- Traitement



© Inserm, C. Fumat

Les formes évolutives



Actualités sur la SEP

- ❑ Epidémiologie
- ❑ Physiopathologie
- ❑ **Diagnostic**
- ❑ Traitement

Comment fait-on le diagnostic de SEP en 2015 ?

❑ 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

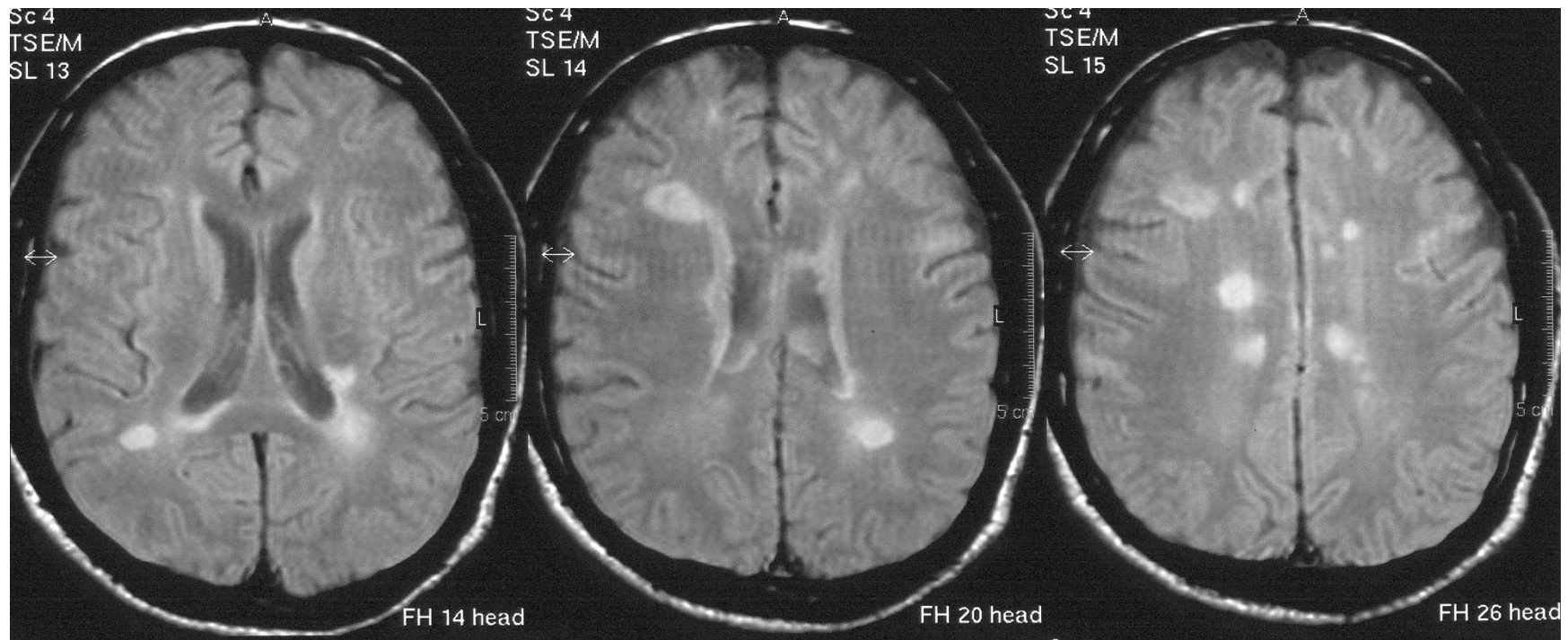
Charles M. Poser, MD,¹ Donald W. Paty, MD,² Labe Scheinberg, MD,³ W. Ian McDonald, FRCP,⁴
Floyd A. Davis, MD,⁵ George C. Ebers, MD,⁶ Kenneth P. Johnson, MD,⁷ William A. Sibley, MD,⁸
Donald H. Silberberg, MD,⁹ and Wallace W. Tourtellotte, MD¹⁰

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^{ère} 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 ≥ 9 lésions T2
- ≥ 1 lésion sous-tentorielle
- ≥ 1 lésion juxtacorticale
- ≥ 3 lésions périventriculaires

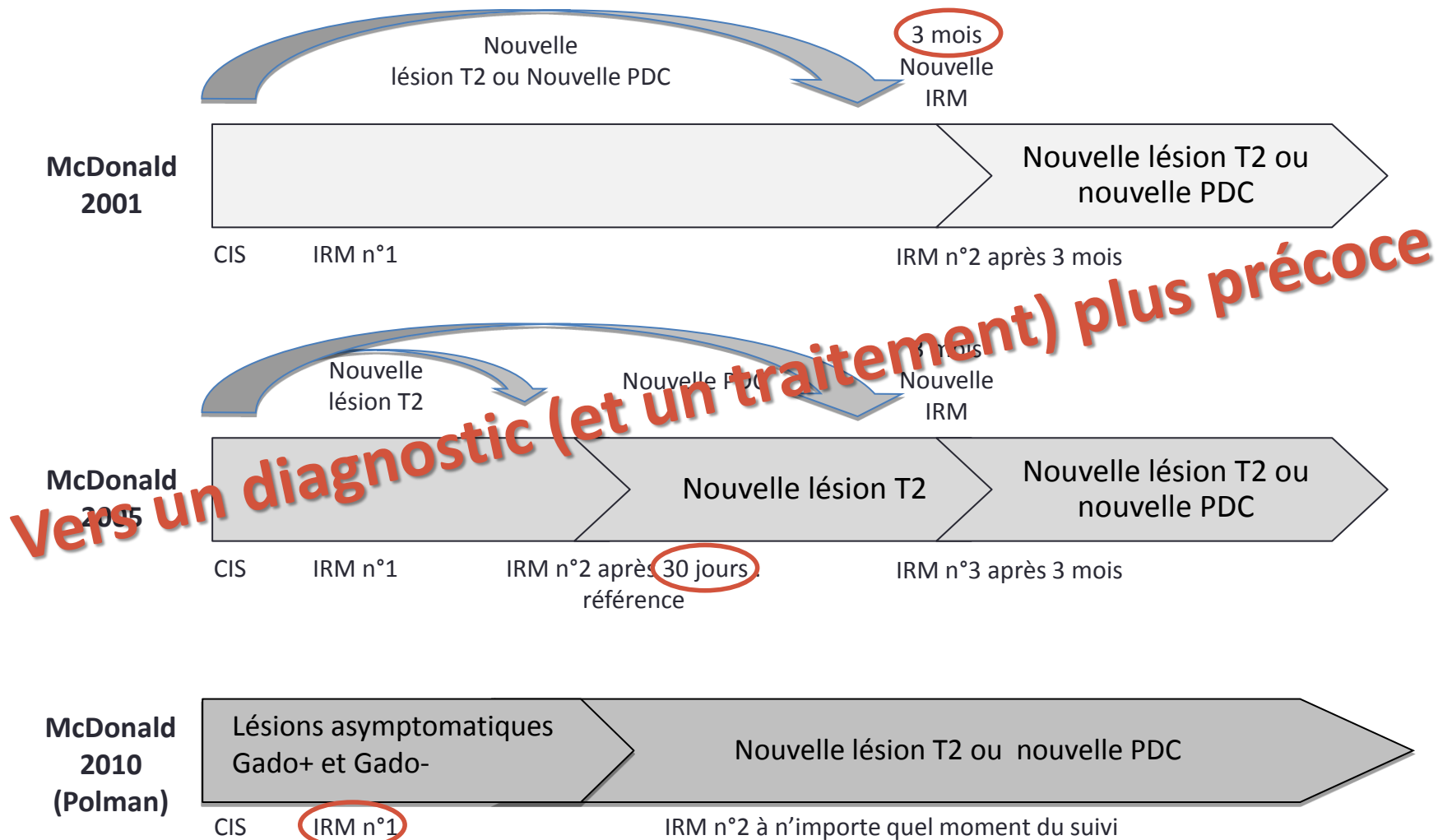
Critères de Swanton (2006)

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

- Périventriculaire
- Juxtacorticale
- Sous-tentorielle
- Médullaire

Evolution des critères diagnostiques

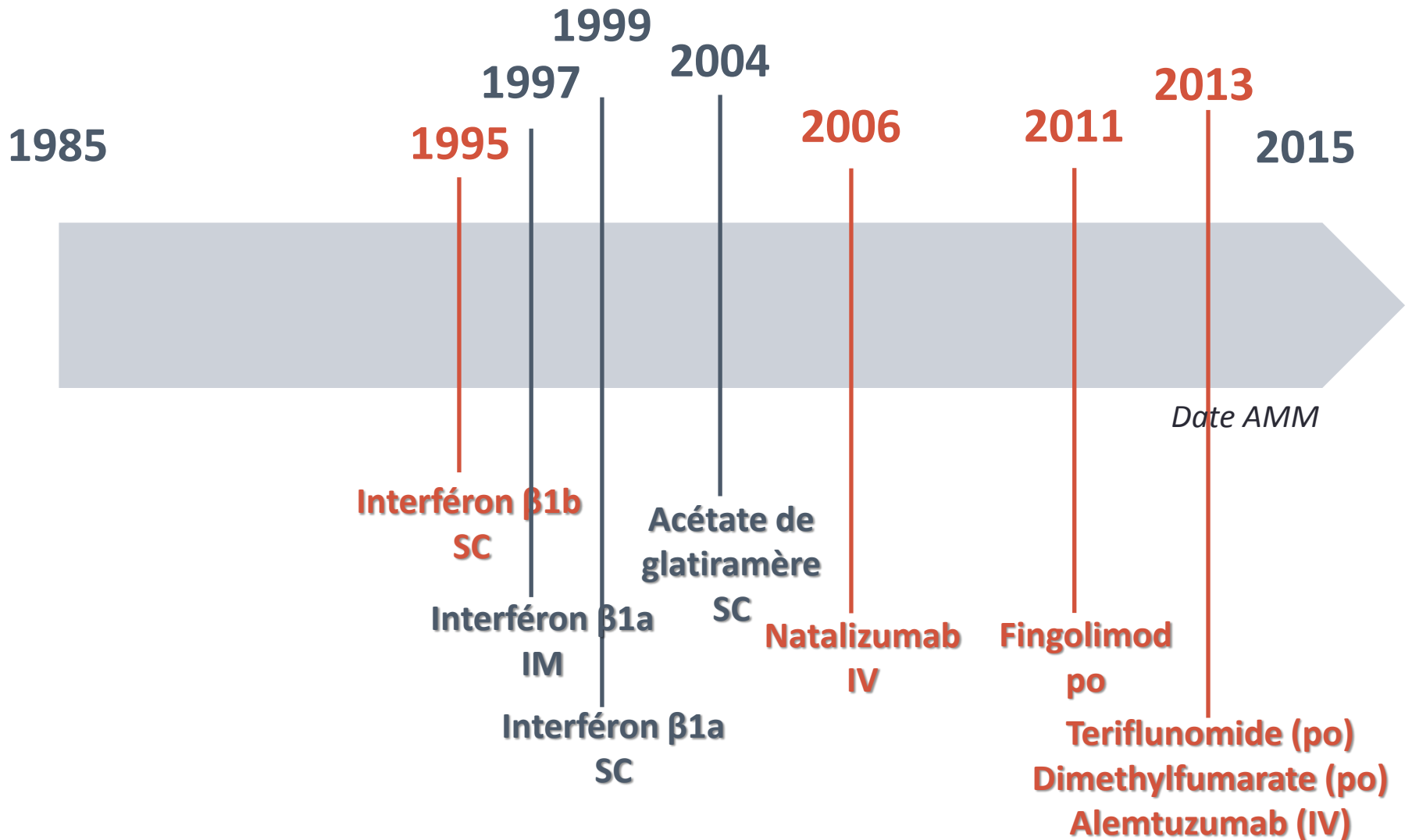
Dissémination dans le temps



Actualités sur la SEP

- Epidémiologie
- Physiopathologie
- Diagnostic
- Traitement**

Arrivée des traitements de fond



Les traitements de fond disponibles aujourd'hui

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

- 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^{ère} ligne

Les immuno-modulateurs : réduction de 30% des poussées

1. Les Interférons β

BETAFERON[®] (IFN β 1b) : 8 MUI, SC, 1 jour sur deux

AVONEX[®] (IFN β 1a) : 30 μ g, IM, 1 fois par semaine

REBIF[®] (IFN β 1a) : 22 ou 44 μ g, SC, 3 fois par semaine

EXTAVIA[®] (IFN β 1b) : 8 MUI, SC, 1 jour sur deux

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^{ère} 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^{ère} 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^{ère} 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

lymphopénie (LEMP)

Les traitements de 2^{ème} 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 :

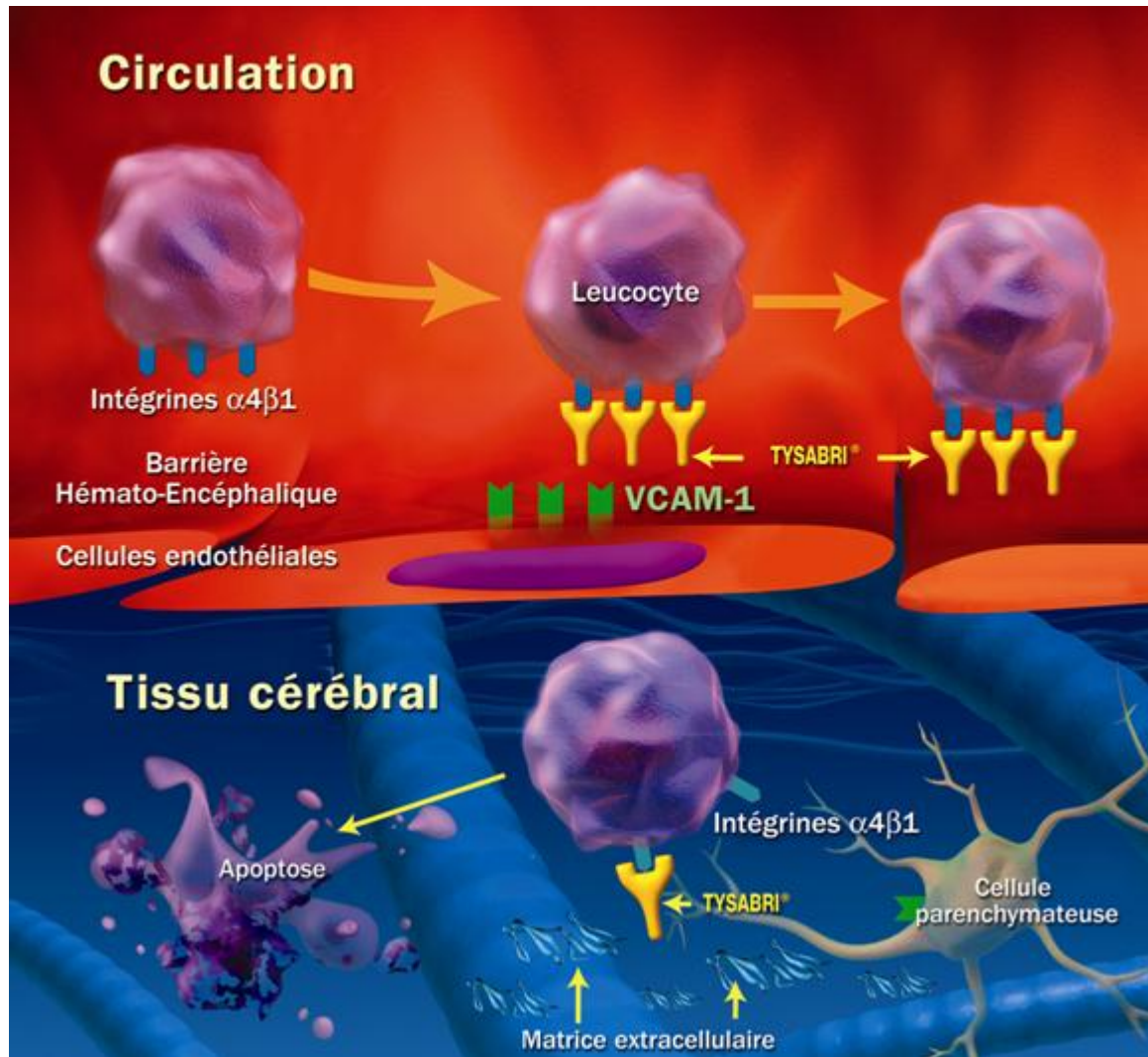
allergies (4%)

anticorps neutralisants persistants (6%)

infections opportunistes (LEMP)

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 **4,03/1000**
 - 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**
- Stratification du risque de LEMP en fonction des 3 facteurs identifiés

Les traitements de 2^{ème} 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, LEMP, cryptocoques)

Les traitements à venir

3. Alemtuzumab (LEMTRADA®)

Ac anti CD 52 : diminution des Lymphocytes B et T

Efficacité/Essais

**12 mg IV/jour/5 jours à M0, /3 jours à M12
+/- M24**

**Réduction des poussées :
45 à 50 % /groupe Rebif 44**

LEMTRADA® 12 mg/j sur 5 j puis 3 j à un an

AMM pour le traitement des SEP RR actives

Tolérance

Réactions à la perfusion et syndrome de relargage cytokinique (graves chez 1.4% des patients) :
céphalées, éruptions cutanées, fièvre...

Infections 50 à 60 % (lymphopénie prolongée):
Rhino , respiratoire,urinaire, zona(3%)
1 décès par sepsis/pancytopénie

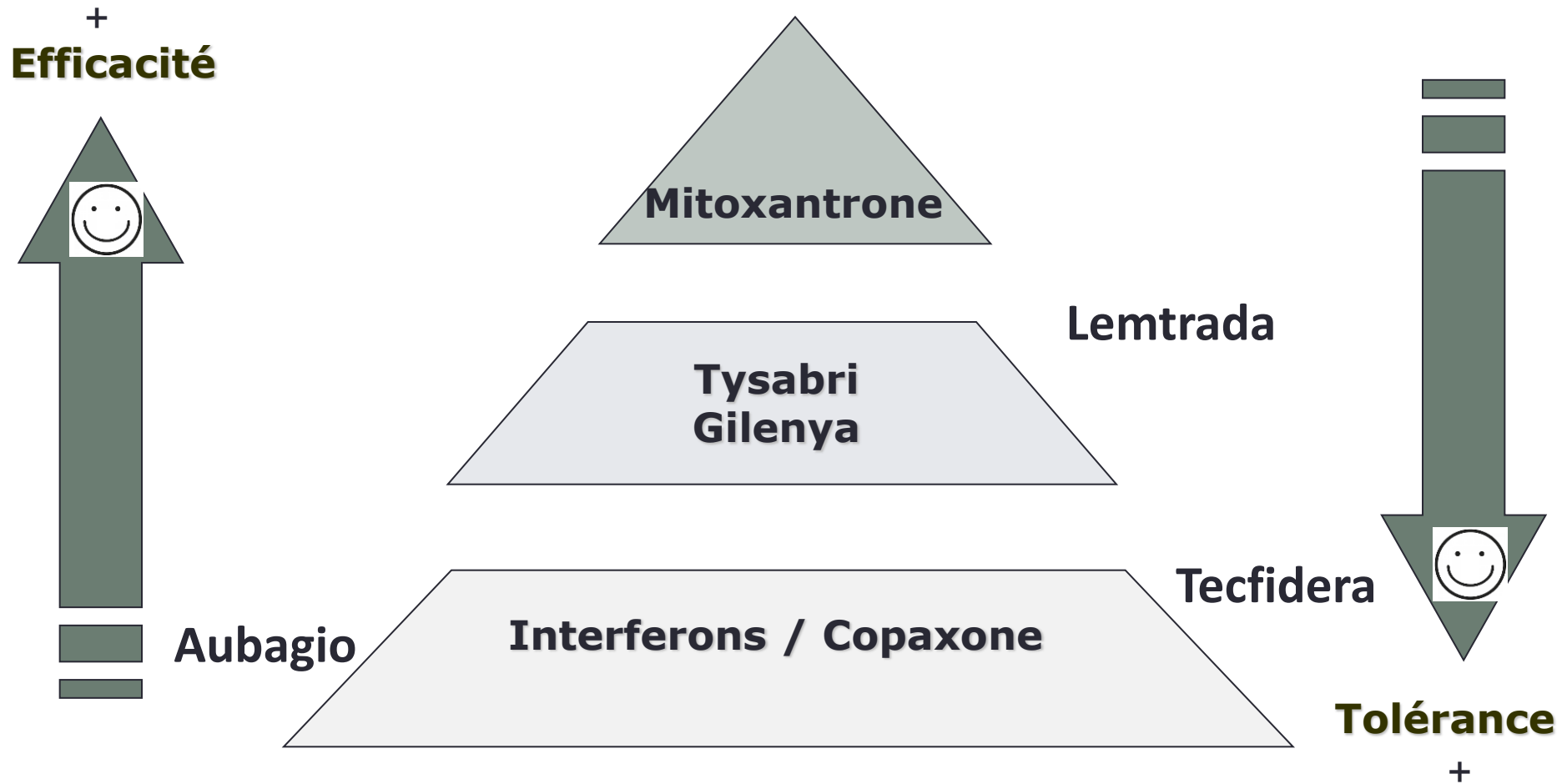
Maladies auto-immunes : 36% retardées

Troubles thyroïdiens : 25 à 30%

Thrombopénie AI
Néphropathie,

Surveillance biologique rapprochée pendant
48 mois

Stratégies thérapeutiques



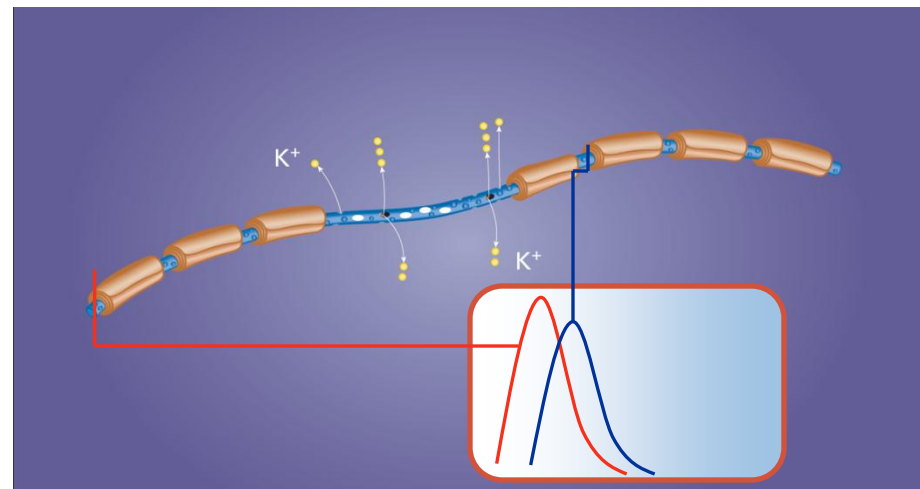
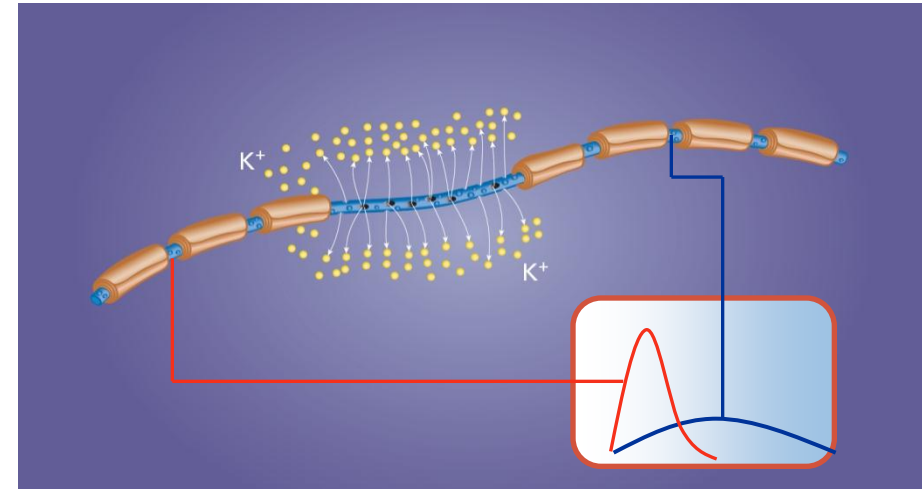
3. Traitements symptomatiques

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®

- **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

Nouveau traitement symptomatique de la SEP

Dérivé cannabinoïde- Sativex®

Date de commercialisation ?



La prise en charge des patients en 2015

- ❑ **Amélioration des traitements symptomatiques**
 - ❑ Douleur
 - ❑ Fatigabilité à la marche : FAMPRIDINE depuis 2013
 - ❑ Spasticité : commercialisation prochaine d'un dérivé cannabinoïde

- ❑ Meilleure prise en compte des symptômes « invisibles »
 - ❑ Fatigue
 - ❑ Troubles cognitifs

- ❑ **Prise en charge globale et multidisciplinaire (Réseaux SEP)**

- ❑ **Education thérapeutique du patient (ETP)**

Remerciements





RHÔNE

Maison Départementale
des Personnes Handicapées

afsep



Dr Christelle BESNARD-CHARVET

Mme Séverine PELLEGRIN

Dr Andrée GIBELIN

M. Alexandre GOUY

Mme Françoise JEAN

Dr Matthieu KANDEL

Mme Marion KOLMAN

Ateliers au choix de 10h30 à 12h30

Atelier 1: L'éducation thérapeutique

Coordinatrices: Mme Nathalie Magro, Dr Laurence Gignoux
Mme Marion Kolman, M. Alexandre Gouy, Centre Médical Germaine Revel
Mme Séverine Pellegrin, Thermes de Lamalou les Bains

Salle TORONTO, RDC

Atelier 2: Les traitements non conventionnels

Dr Géraldine Androdias, Dr Stéphanie Roggerone, médecins coordonnateurs du Réseau
Dr Christelle Besnard-Charvet, gynécologue homéopathe
Mme Françoise Jean, infirmière-hypnose

Salle MEXICO, RDC