

## La sclérose en plaques: ce que doit savoir le médecin de premier recours



Patrice Lalive - Service de neurologie et médecine de laboratoire  
Arabelle Rieder - Interniste généraliste au cabinet

Colloque Médecine communautaire, le 08.02.2012

## Objectifs

### Objectifs - SEP:

- Revoir les critères diagnostiques
- Différencier les traitements de 1ère et de 2ème générations
- Distinguer les vraies et fausses croyances pour le suivi de la SEP

## Programme

### Les Vignettes...

- 1) Diagnostic de la SEP en MPR
  - Epidémiologie de la SEP
  - Nouveaux critères diagnostiques
- 2) Les traitements?
  - Traitement de la crise/poussée.
  - Traitements de fond.
  - Quel suivi en médecine générale?
- 3) Les vraies et fausses croyances pour le suivi
  - Stress, vaccins, grossesse, soleil, nutrition...
  - Poussées ou pseudo-poussées ?

## Madame A, 25 ans ...

Il s'agit d'une jeune patiente, employée de commerce, qui consulte rarement et que vous avez vue la dernière fois lors de sa demande de certificat médical pour participer à une épreuve sportive en France (marathon) il y a 2 ans.

Elle a demandé un rendez-vous en urgence parce qu'elle sent pour la première fois des fourmillements et une diminution de la sensibilité dans le bras gauche depuis quelques jours et cela la gêne pour son travail sur l'ordinateur. Elle prépare son mariage pour le mois prochain et se dit stressée...est-ce que cela a un lien?

Les fourmillements et les troubles sensitifs ne suivent pas une distribution radiculaire à l'anamnèse. Le status neurologique est sans particularité hormis une diminution globale de la sensibilité au toucher du membre supérieur gauche et une hyperréflexie bicipitale gauche. La patiente est angoissée car elle a consulté internet...

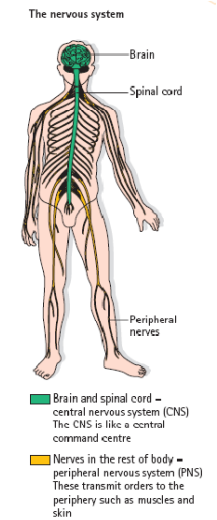
## Programme

- 1) Diagnostic de la SEP en MPR
  - **Epidémiologie de la SEP**
  - **Nouveaux critères diagnostiques**
- 2) Les traitements?
  - Traitement de la crise/poussée.
  - Traitements de fond.
  - Quel suivi en médecine générale?
- 3) Les vraies et fausses croyances pour le suivi
  - Stress, vaccins, grossesse, soleil, nutrition...
  - Poussées ou pseudo-poussées ?

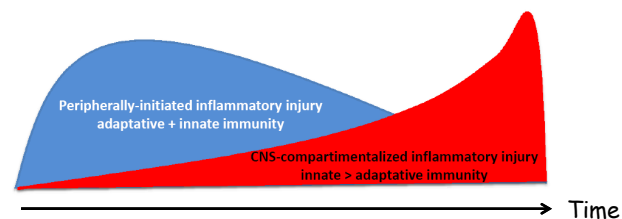
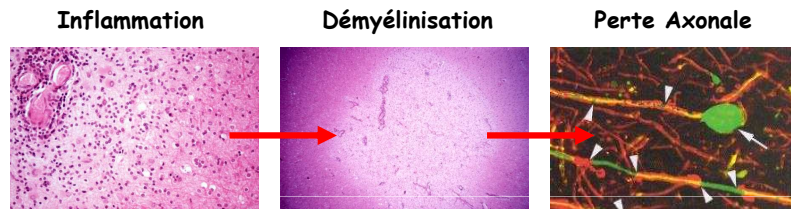
## Définition de la SEP

Charcot & Vulpian, 1866

- Etiologie **inconnue**
- La SEP est une maladie «**auto-immune**»
- Affection neurologique **chronique** du **système nerveux central (SNC)**
- Affection **inflammatoire, démyélinisante, neurodégénérative**



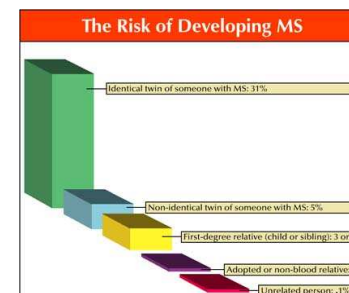
## Sclérose en plaques: 3 composants



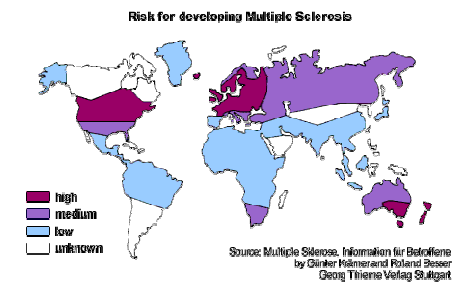
## Epidémiologie de la SEP

- ~ 2,5 mio a/n mondial, ~ 10'000 en Suisse
- 1<sup>ère</sup> manifestation clinique ~ entre 20 et 40 ans
- Prévalence: ~1-1,5:1000
- Femme/homme 2:1; Europe du nord

### Genetic factors

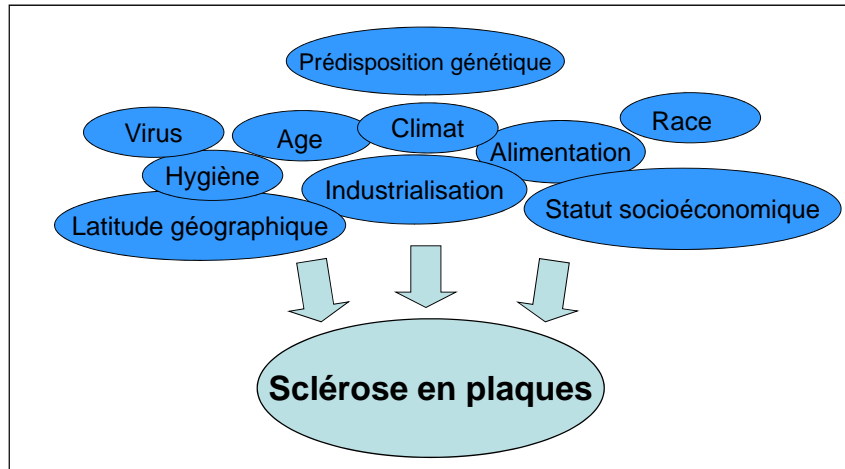


### Geographic repartition



## Etiologie de la SEP: origine multifactorielle

Différents facteurs agissent conjointement



## Symptomatologie clinique de la SEP

### Définition d'une poussée:

Survenue de déficits neurologiques aigus ou péjoration de symptômes préexistants, >24 heures, sans infection ou fièvre associée

Mode de survenue des symptômes: progressif (heures/jours)  
(mode brutal: penser à un AVC)

Signes à valoriser: latéralisation et persistance des symptômes (> 24h)

### Symptômes précoces:

- troubles de la sensibilité (paresthésies / thermo-algie)
- névrite optique et autres troubles de la vue (diplopie)
- parésie (faiblesse musculaire)

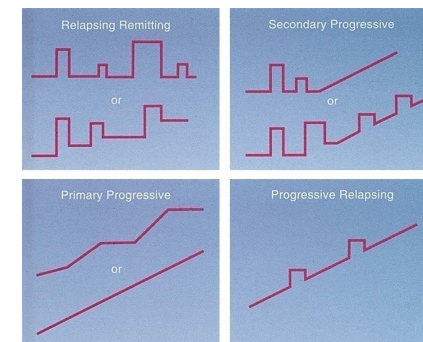
## Symptômes initiaux de la SEP

Troubles de la sensibilité	34%	}
Parésies (paralysies)	22%	
Troubles visuels (névrite optique)	13%	
Troubles de la coordination (ataxie)	11%	
Oculomotricité (diplopie)	8%	
Vertige	4,3%	
Paraparésie	2,3%	
Facial/trijumeau, céphalée, fatigue	2% (chacun)	
Troubles vésicaux/intestinaux	}	< 1%
Spasticité		
Syndrome psycho-org./démence, Psychose		

## Formes évolutives de la SEP

Poussée-rémission  
85%

Primairement progressive  
15%



## Sclérose en plaques (SEP) = diagnostic d'exclusion

No specific biomarker for multiple sclerosis (MS)

->

The diagnosis of MS requires establishing that  
"there is **no better explanation** for  
the clinical picture"

...any other differential diagnosis should be reasonably  
excluded

## SEP poussée-rémission (Revised Mc Donald criteria 2010)

RAPID COMMUNICATION

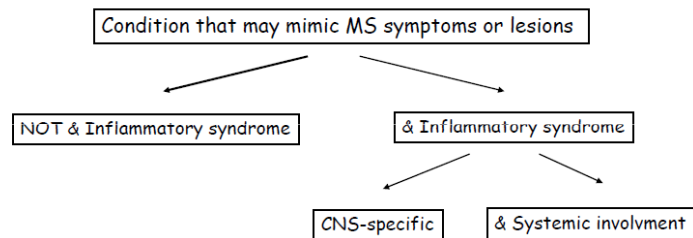
### Diagnostic Criteria for Multiple Sclerosis: 2010 Revisions to the McDonald Criteria

Chris H. Polman, MD, PhD,<sup>1</sup> Stephen C. Reingold, PhD,<sup>2</sup> Brenda Banwell, MD,<sup>3</sup>  
Michel Clanet, MD,<sup>4</sup> Jeffrey A. Cohen, MD,<sup>5</sup> Massimo Filippi, MD,<sup>6</sup> Kazuo Fujihara, MD,<sup>7</sup>  
Eva Havrdova, MD, PhD,<sup>8</sup> Michael Hutchinson, MD,<sup>9</sup> Ludwig Kappos, MD,<sup>10</sup>  
Fred D. Lublin, MD,<sup>11</sup> Xavier Montalban, MD,<sup>12</sup> Paul O'Connor, MD,<sup>13</sup>  
Magnhild Sandberg-Wollheim, MD, PhD,<sup>14</sup> Alan J. Thompson, MD,<sup>15</sup>  
Emmanuelle Waubant, MD, PhD,<sup>16</sup> Brian Weinschenker, MD,<sup>17</sup> and Jerry S. Wolinsky, MD<sup>18</sup>

New evidence and consensus has led to further revision of the McDonald Criteria for diagnosis of multiple sclerosis. The use of imaging for demonstration of dissemination of central nervous system lesions in space and time has been simplified, and in some circumstances dissemination in space and time can be established by a single scan. These revisions simplify the Criteria, preserve their diagnostic sensitivity and specificity, address their applicability across populations, and may allow earlier diagnosis and more uniform and widespread use.

ANN NEUROL 2011;69:292-302

## SEP Diagnostic différentiel



## SEP Diagnostic différentiel

NOT & Inflammatory syndrome

Examples:

- Complicated migraine
- Hypertensive encephalopathy
- Tumor
- Stroke
- ...

## SEP Diagnostic différentiel

& Inflammatory syndrome

### Exemples:

- Viral encephalitis
- Neurolyme
- Neurosarcoidosis
- Neuro Lupus/Sjogren/Behcet
- ...

## Nouveaux critères SEP

Poser Criteria (1983)



Mc Donald criteria (2001, revised 2005)



Mc Donald criteria (2010)

## SEP poussée-rémission (Revised Mc Donald criteria 2010)

RAPID COMMUNICATION

### Diagnostic Criteria for Multiple Sclerosis: 2010 Revisions to the McDonald Criteria

Chris H. Polman, MD, PhD,<sup>1</sup> Stephen C. Reingold, PhD,<sup>2</sup> Brenda Banwell, MD,<sup>3</sup>  
Michel Clanet, MD,<sup>4</sup> Jeffrey A. Cohen, MD,<sup>5</sup> Massimo Filippi, MD,<sup>6</sup> Kazuo Fujihara, MD,<sup>7</sup>  
Eva Havrdova, MD, PhD,<sup>8</sup> Michael Hutchinson, MD,<sup>9</sup> Ludwig Kappos, MD,<sup>10</sup>  
Fred D. Lublin, MD,<sup>11</sup> Xavier Montalban, MD,<sup>12</sup> Paul O'Connor, MD,<sup>13</sup>  
Magnhild Sandberg-Wollheim, MD, PhD,<sup>14</sup> Alan J. Thompson, MD,<sup>15</sup>  
Emmanuelle Waubant, MD, PhD,<sup>16</sup> Brian Weinstenker, MD,<sup>17</sup> and Jerry S. Wolinsky, MD<sup>18</sup>

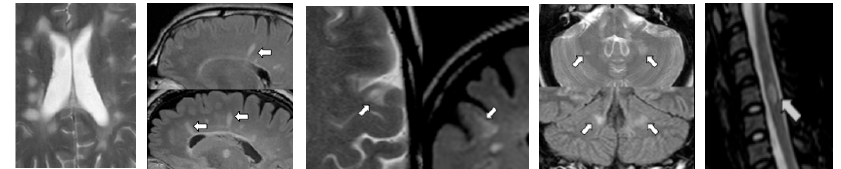
New evidence and consensus has led to further revision of the McDonald Criteria for diagnosis of multiple sclerosis. The use of imaging for demonstration of dissemination of central nervous system lesions in space and time has been simplified, and in some circumstances dissemination in space and time can be established by a single scan. These revisions simplify the Criteria, preserve their diagnostic sensitivity and specificity, address their applicability across populations, and may allow earlier diagnosis and more uniform and widespread use.

ANN NEUROL 2011;69:292-302

## SEP poussée-rémission (Revised Mc Donald criteria 2010)

### Dissemination in Space (DIS):

At least two T2 lesions in characteristic locations:

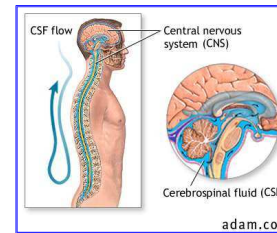


## SEP poussée-rémission (Revised Mc Donald criteria 2010)

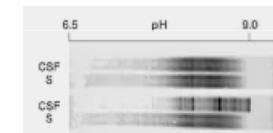
### Dissemination in Time (DIT)

1. A new relapse
2. A new lesion on follow up MRI
3. **Simultaneous presence** of asymptomatic enhancing lesion and non-enhancing lesion at any time on initial MRI

## Analyse du LCR



Bandes oligoclonales =  
Synthèse spécifique d'autoanticorps  
dans le LCR



= 95% des SEP  
(sensible mais pas spécifique)



## Programme

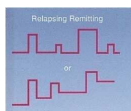
- 1) Diagnostic de la SEP en MPR
  - Épidémiologie de la SEP
  - Nouveaux critères diagnostiques
- 2) Les traitements?
  - Traitement de la crise/poussée.
  - Traitements de fond.
  - Quel suivi en médecine générale?
- 3) Les vraies et fausses croyances pour le suivi
  - Stress, vaccins, grossesse, soleil, nutrition...
  - Poussées ou pseudo-poussées ?

## Traitements de la SEP

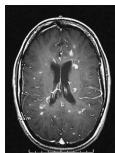
- 1) Traitement de la poussée: cortisone (schéma variable)
  - Solumédrol 500 mg i.v. pendant 5j ( ou 1 gr i.v. pdt 3j)  
+/- relais prednisonne p.o. régressif sur 3 semaines
- 2) Traitement préventif «traitement de fond»:
  - > Que vise un traitement préventif dans la SEP?

## Objectif du traitement préventif

1) Diminuer le **taux de poussée** annualisée



2) Diminuer le nombre de futures lésions à l'**IRM**



3) Diminuer la progression du **handicap physique** (score EDSS)



## Traitements préventifs (1995 -> 2012)

Brand Name:	Chemical Name:	Effet (réduction poussées)
Avonex <sup>®</sup>	Interferon beta 1a	} ↓ ~ 33%
Rebif <sup>®</sup>	Interferon beta 1a	
Betaferon <sup>®</sup>	Interferon beta 1b	
Copaxone <sup>®</sup>	Glatiramer acetate	
-----		
Gilenya <sup>®</sup>	Fingolimod/FTY-720	↓ ~ 54%
Tysabri <sup>®</sup>	Natalizumab	↓ ~ 68%

## Traitements préventifs dans la SEP (1995 -> 2012)

Brand Name:	Chemical Name:	Side effects:
Avonex <sup>®</sup>	Interferon beta 1a	} - Etat grippal - Réactions cutanées - Hépatite/ Leucopénie - Et. Dépressif (?)
Rebif <sup>®</sup>	Interferon beta 1a	
Betaferon <sup>®</sup>	Interferon beta 1b	
Copaxone <sup>®</sup>	Glatiramer acetate	} - Réactions cutanées - Syndr. vasomoteur (douleurs thx/dyspnée palpitations/flush)
Gilenya <sup>®</sup>	FTY-720/Fingolimod	} - Tr. rythme card. - Odème maculaire - Lymphopénie, infection?
Tysabri <sup>®</sup>	Natalizumab	} - Anaphylaxie - LEMP

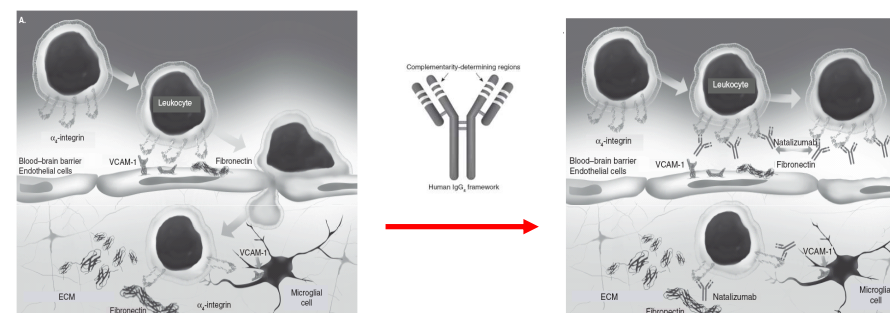
## Nouveaux traitements de la SEP



## Programme

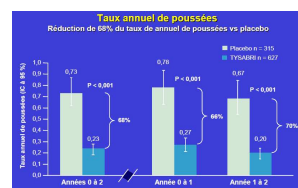
- 1) **Tysabri** (2007): stratification du risque de mal. opportuniste
- 2) **Gilenya** (2011): les comprimés sont « enfin » arrivés...

## Tysabri® mécanisme d'action



## Tysabri®

- **Efficacité:** ↓ 68% poussées sur 2 ans



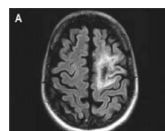
- **Tolérance:** excellente

- **Sécurité:** risque de maladie opportuniste

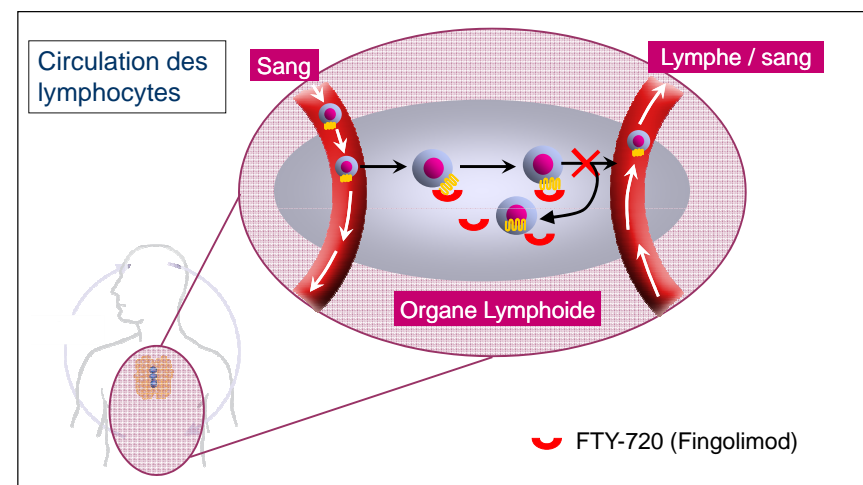
-> La leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP)

Stratification du risque:

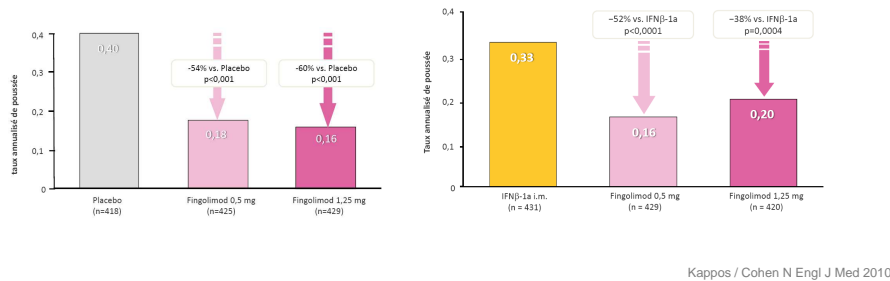
- 1/10'000 si non porteur du virus JC
- 1/350 si virus JC positif (après 2 ans de traitement)



## Gilenya (Fingolimod): mécanisme d'action



## Effacité du Gilenya dans la SEP



## Gilenya: surveillance

### Surveillance:

- Vérifier vaccins AVANT début Gilenya (varicelle et autres)
- Surveillance 6h pendant la 1ère prise (uniquement)
- Bradycardie et troubles rythme cardiaques (ECG)
- Œdème maculaire (bilan ophtalmo pré-ttt et à 3 mois)
- Tests hépatiques
- Lymphopénie
- Bilan dermatologique (si risque)
- Infections



1 cp/j (1<sup>ère</sup>/2<sup>ème</sup> intention)  
SEP poussée-rémission

## Infections opportunistes du SNC

Table 1 Opportunistic infections during immune therapy

Drug	Mechanism	Central nervous system infection
Interferon-β	Immunomodulation, antiviral	No report
Glaciramer acetate	Immunomodulation	No report
Mitoxantrone	Immunosuppression	Single case of PML <sup>a</sup>
Cyclophosphamide	Immunosuppression	Single cases of PML <sup>a,b</sup>
Azathioprine	Immunosuppression	Single cases of PML, Cryptococcal meningo-encephalitis and norcardia brain abscess <sup>b,c</sup>
Mycophenolate mofetil	Immunosuppression, also inhibits migration	Single case of infectious meningitis norcardia brain abscess <sup>b,c</sup>
Methotrexate	Immunosuppression	Single cases of PML <sup>a,b</sup>
Natalizumab	Selective blockade of VLA-4	Three cases of PML, two fatal outcome
Rituximab	Selective depletion of CD20 <sup>+</sup> B cells	Single cases of PML <sup>a</sup>
Campath-1H	Selective depletion of T cells	Single case of cryptococcal meningitis <sup>c</sup>
FTY720	Homing of immune cells to lymph nodes	unknown

<sup>a</sup>In patients with neoplastic diseases receiving multiple drugs.

<sup>b</sup>In other autoimmune diseases usually when patients received combination therapy.

<sup>c</sup>In patients receiving organ transplantation.

## Et le médecin généraliste dans tout cela?

Suivi et vigilance par rapport à l'immunosuppression...

Etat infectieux et exacerbation d'anciens symptômes...

Et suivi de toute pathologie non SEP !!!

## Programme

- 1) Diagnostic de la SEP en MPR
  - Épidémiologie de la SEP
  - Nouveaux critères diagnostiques
- 2) Les traitements?
  - Traitement de la crise/poussée.
  - Traitements de fond.
  - Quel suivi en médecine générale?
- 3) Les vraies et fausses croyances pour le suivi
  - Soleil, nutrition, vaccins, grossesse, stress, ...
  - Poussées ou pseudo-poussées ?

## Soleil et SEP

- Le soleil c'est la Vitamine D mais c'est aussi la chaleur...

- 1) Insuffisance en Vitamine D (25 hydroxycalciférol):
  - > augmentation du risque de poussée?
  - > Vit D: substitution discutée si <75 nmol/l

*Ascherio Lancet Neurology 2012*

- 2) Le soleil c'est la chaleur...phénomène d'Uhthoff
  - > exacerbation de symptômes préexistants ou fatigue (PAS poussée)

Idem: sauna, bain chaud, Thaïlande/Djerba, fièvre...

### Messages:

- Le soleil n'est pas dangereux pour la SEP mais pour la peau !
- La chaleur peut exacerber des symptômes anciens et connus !

## Vaccination et SEP

Pas de contre-indication à vacciner un patient atteint de SEP, sauf:

- Pendant une poussée
- Pendant une thérapie à la cortisone
- Si vaccin à virus vivant

Vaccins:

- 1) Ok:
  - Inactivés (grippe, hépatite A, encéphalite à tique verno-estivale)
  - Synthétiques (hépatite B, papillomavirus)
  - Toxines inactivées (tétanos, diphtérie)
- 2) A éviter (à discuter selon situation):
  - Vaccins vivants atténués (fièvre jaune, polio,...)

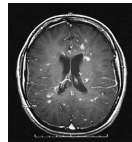
- **Vaccin de la grippe saisonnière** n'augmente pas le risque de poussée
- Risque poussée & grippe >> & vaccin contre la grippe
- Pas de contre-indication à vacciner un patient traité par interféron beta, Copaxone, Gilenya ou Tysabri

## Grossesse et SEP

- La grossesse n'est pas contre-indiquée dans la SEP
- Diminution des poussées durant la grossesse (3<sup>ème</sup> trimestre)
- Augmentation des poussées dans le trimestre suivant l'accouchement
- Tout traitement préventif doit être arrêté (sauf IFN-beta...)
- Donner à la patiente et au couple une information exhaustive sur les risques potentiels

## Messages clés pour la pratique clinique (1)

- La SEP une maladie autoimmune et dégénérative, chronique et invalidante touchant exclusivement le SNC
- Les symptômes initiaux les plus fréquents sont: sensitifs, moteurs et visuels (rechercher anciennes poussées)
- Traiter la SEP = traitement de la poussée vs préventif
- Le diagnostic ne doit plus être retardé  
-> Un traitement préventif peut être initié dès la première poussée



## Messages clés pour la pratique clinique (2)

- Traiter tôt = freiner l'évolution de la maladie (phase dégénérative se traite mal)
- Vaccin contre la grippe est recommandé (hors poussée)
- La grossesse n'est pas contre-indiquée
- Le soleil et la chaleur ne sont pas contre-indiqué!
- Si vous substituez en vitamines: pensez Vitamine D

## Messages clés pour la pratique clinique (3)

- La collaboration neurologue / généraliste-interniste est essentielle afin de traiter le patient atteint de SEP dans son ensemble, notamment:
- Différencier la vraie poussée d'une exacerbation d'anciens symptômes due par exemple à une infection
- Surveiller la survenue d'infections opportunistes et autres effets secondaires des traitements (surtout avec les nouvelles thérapies)
- Mesurer et traiter les aspects «secondaires» de la maladie: douleurs chroniques, fatigue, alimentation, dépression, compliance, impact social...



**Merci de votre attention !**

