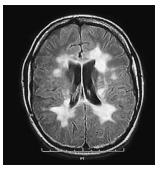
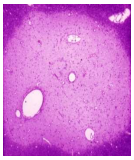
HUG
Hôpitaux Universitaires de Genève

UNIVERSITÉ DE GENÈVE
FACULTÉ DE MÉDECINE



La sclérose en plaques: Que doit connaître le médecin de premier recours ?



Patrice Lalive - Service de neurologie et médecine de laboratoire
Jean-Luc Reny - Service de médecine interne générale
HUG

Introduction

Diagnostic et traitements

Nouveaux traitements et surveillance

Et la grossesse ?

Et la vaccination ?

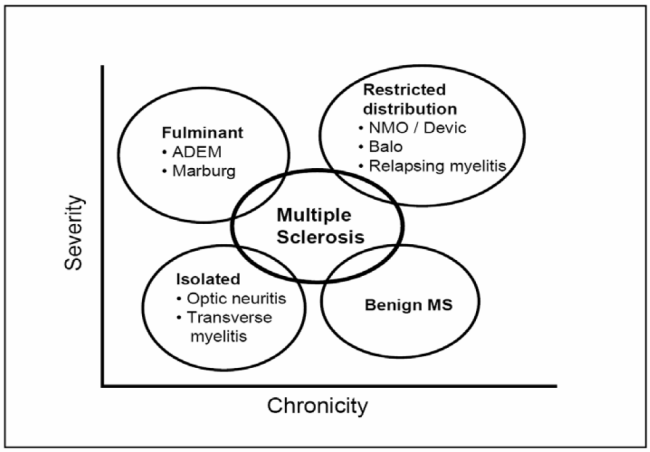
Madame A, 29 ans …

… perte de la vue de l'œil G sur 5 derniers jours avec
- flou au centre du champ visuel, aggravation progressive.
- douleurs aux mouvements de l'œil G l'empêchant de travailler.
- status sp excepté l'examen de l'œil G : AV: 0.2; scotome central à G. IRM cérébrale sp.

Quelle est l'approche diagnostique ?

A. Attendre l'apparition d'un nouveau symptôme pour réévaluer la patiente
B. IRM cérébrale avec gadolinium à 3-6 mois
C. Ponction lombaire
D. ENMG

Le spectre des maladies démyélinisantes du SNC

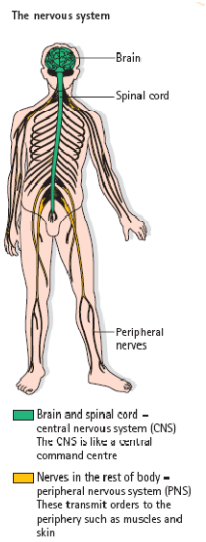


Définition de la SEP

Charcot & Vulpian, 1866

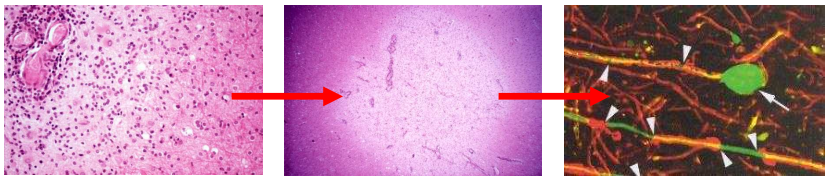
- étiologie **inconnue**
- la SEP est une maladie «**auto-immune**»

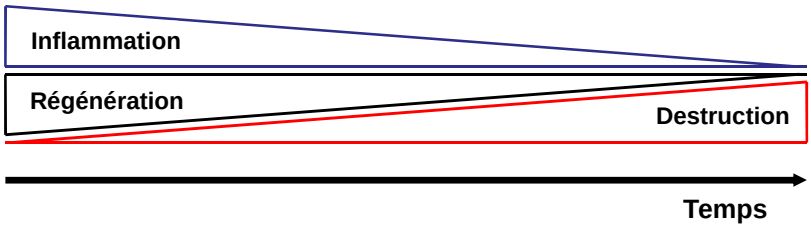
- affection neurologique **chronique** du SNC
- affection <u>inflammatoire, démyélinisante, neurodégénérative</u>



Sclérose en plaques: 3 composants

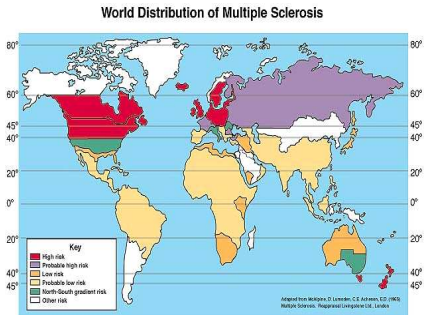
Inflammation **Démyélinisation** **Perte axonale**

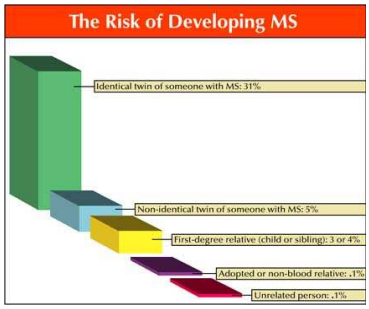




Epidemiologie de la SEP

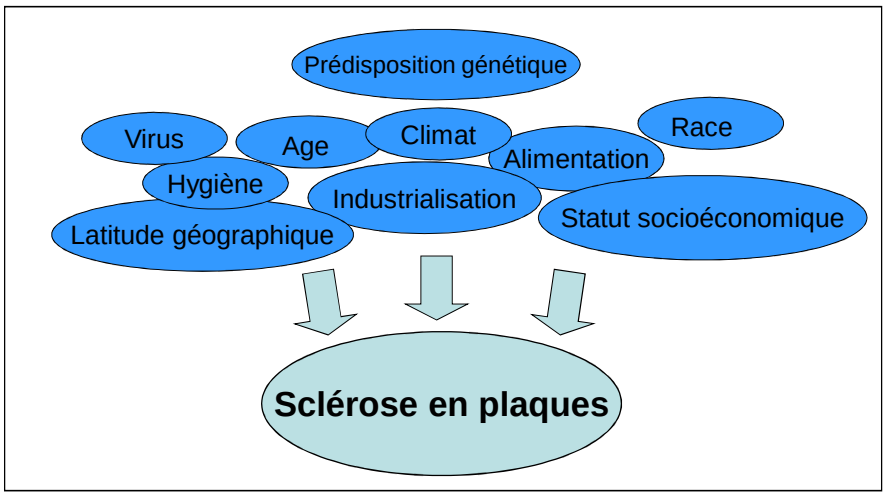
- ~ 2,5 mio a/n mondial, ~ 10'000 en Suisse
- 1ère manifestation clinique généralement entre 20 et 40 ans
- Prévalence: ~1-1,5:1000; f/h 2:1; Europe du nord





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	< 1%
Syndrome psycho-org./démence, Psychose	< 1%

Névrite optique

Névrite optique rétrobulbaire (NORB):

~ 50% risque de développer une SEP

- 75 % si & lésions MRI
- 25 % si pas de lésions MRI

►LCR + est également un facteur de risque

Sclérose en plaques (SEP) = diagnostic d'exclusion

No specific biomarker for multiple sclerosis (MS)

->

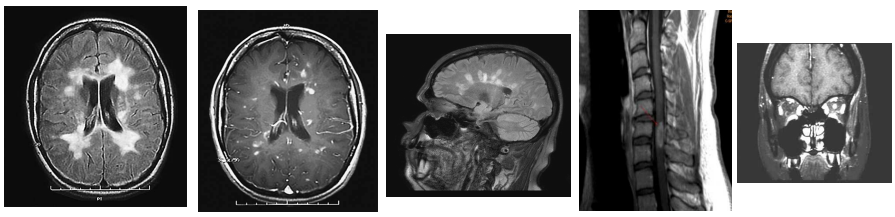
The diagnosis of MS requires establishing that "there is **no better explanation** for the clinical picture"

…any other differential diagnosis should be reasonably excluded

SEP: poser le diagnostic

- Prouver l'existence du «multiple» dans le temps et l'espace
- Anamnèse (ancienne poussée?) + examen clinique complet/neurologique (pas de biomarqueur spécifique)
- Aide paraclinique:

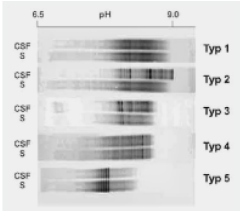
  1) IRM (cérébrale et médullaire)



SEP: poser le diagnostic

Aide paraclinique:

2) LCR (PL semi-urgent)
- **détection de bandes oligoclonales (>95%)**
- augm. globules blancs (50%)

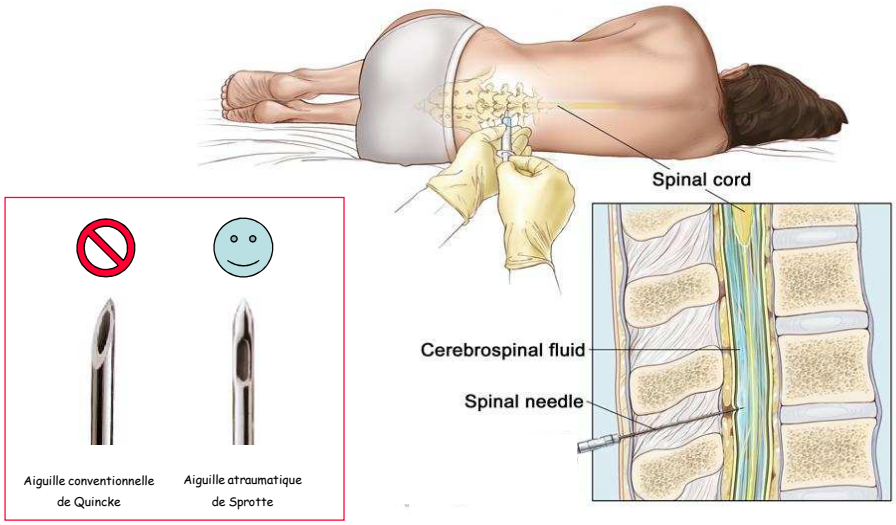


3) Potentiels évoqués
(visuels (bilan ophtalmo) >> sensitifs et moteurs)

Critères diagnostiques:

Critères de Poser (1983),
Critères de Mc Donald révisés 2005

Ponction lombaire = procédure peu invasive



Maladies inflammatoires du SNC associées aux bandes oligoclonales du LCR

Disorder	Approximate incidence of oligoclonal bands (%)	Suggested supplementary investigations
MS (SEP)	95	MRI
SSPE	100	Anti-measles antibody
Neurosyphilis	95	Anti-treponemal antibody
Neuro-AIDS	80	HIV test
Neuro-Lyme disease	80	Anti-borrelia antibody
Neuro-SLE	50	Anti-nuclear factor
Neuro-Behçet's disease	20	
Ataxia-telangiectasia	60	Serum IgA
Adrenoleukodystrophy	100	Long-chain fatty acids
Harada's meningitis-uveitis	60	Serum CRP
Neuro-sarcoid	<5	
Acute encephalitis (< 7 days)	< 5	Viral antibody, PCR
Acute meningitis (< 7 days)	< 5	CSF lactate, serum CRP
Tumour	< 5	MRI

Bilan de base: laboratoire

Bilan de base:
- FSC, CRP, chimie, tests hépatiques, B12, TSH
- Bilan infectieux: Lyme, syphilis, HIV
- Bilan immunologique: FAN, ANCA, anti-nucléoprotéines dépistage

A discuter:
- Ac anti-cardiolipines, anticoagulant lupique
- Bilan herpétique (sérologies herpes 1-6, PCR LCR herpes 1-3)
- Encéphalite à tique (FSME)

Madame A, 29 ans …

PL : normale sauf synthèse intra-thécale d'anticorps +

Quel est le meilleur traitement à ce stade ?

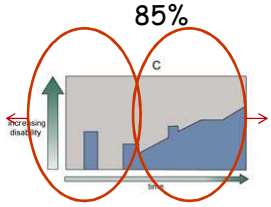
A. Methylprednisolone iv
B. Interféron bêta
C. Glatiramer acetate (Copaxone)
D. Aspirine
E. Prednisone po

Formes évolutives de la SEP

Poussée-rémission
(rémittente-récurrente)
85%

Phase poussée-rémission

- Rétablissement fonctionnel complet/partiel entre poussées
- Médicaments préventifs: efficaces

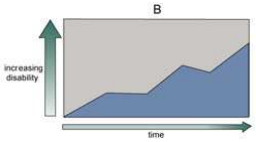


Phase 2nd progressive

- Disparition progressive des poussées mais progression de la maladie
- Médicaments préventifs: peu ou plus efficaces

Primaire progressive
(chronique progressive)
15%

- Progression continue du handicap sans poussée
- Médicaments préventifs: inefficaces



Traitements de la SEP

1) Traitement de la poussée: cortisone (schéma variable)

- Solumédrol 500 mg i.v. pendant 5j puis relais prednisone p.o. régressif sur 3 semaines

2) Traitement préventif «disease-modifying drugs»:

- Diminuer les nouvelles lésions IRM (T2/T1 et gado+)
- Diminuer les poussées (et leur intensité)
- Diminuer la progression «clinique» de la maladie (EDSS)

Madame A, 29 ans …

Comment suivre l'évolution de cette patiente ?

A. Attendre l'apparition d'un nouveau symptôme pour réévaluer la patiente
B. Champ visuel dans 6 mois
C. IRM cérébrale avec gadolinium à 3-6 mois
D. Examen de la vitesse de conduction nerveuse à 6 mois

Madame A, 29 ans …

Six mois plus tard: faiblesse et insensibilité du MID.

IRM: apparition de lésions cérébrales multiples de la substance blanche périventriculaire et une lésion pontique.

La faiblesse du MID s'est résolue après une semaine sans traitement.
La patiente est asymptomatique et son status montre uniquement une hyperéflexie rotulienne droite.

Quel est le tt recommandé à ce stade ?

A. Methylprednisolone iv à haute dose
B. Prednisone po au long cours
C. Azathioprine
D. Interféron bêta
E. Interféron alpha

Traitements préventifs dans la SEP
(Charcot -> 1994)

Charcot → 1994

➡ Pas de thérapie préventive !!!

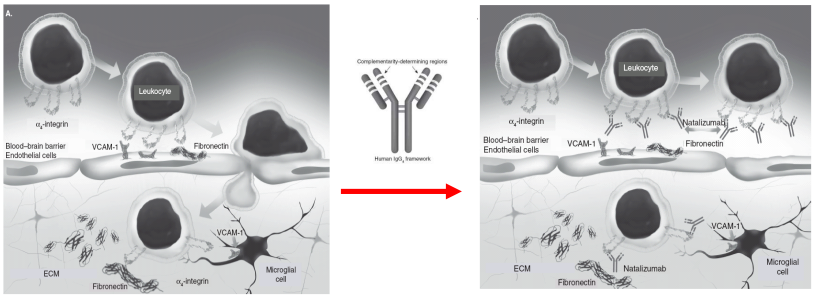
Traitements préventifs dans la SEP
(1995 -> 2010)

Brand Name:	Chemical Name:	
Avonex ®	Interferon beta 1a	↓1/3 relapses (29-34%)
Rebif ®	Interferon beta 1a	
Betaferon ®	Interferon beta 1b	
Copaxone ®	Glatiramer acetate	
Novantrone ®	Mitoxantrone	↓> 1/3 relapses (42%)
Tysabri ®	Natalizumab	↓~ 2/3 relapses (68%)

Traitements préventifs dans la SEP
(1995 -> 2010)

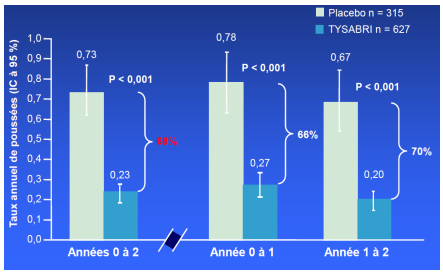
Brand Name:	Chemical Name:	Side effects:
Avonex ®	Interferon beta 1a	- **Etat grippal** - **Réactions cutanées** - Hépatite/ Leucopénie - Et. dépressif
Rebif ®	Interferon beta 1a	
Betaferon ®	Interferon beta 1b	
Copaxone ®	Glatiramer acetate	- **Réactions cutanées** - **Syndr.vasomoteur** (douleurs thx/dyspnée palpitations/flush)
Novantrone ®	Mitoxantrone	- **Cadiotoxicité** - **Leucémie 2nd**
Tysabri ®	Natalizumab	- **Anaphylaxie** - **LEMP**

Natalizumab/Tysabri
mécanisme d'action

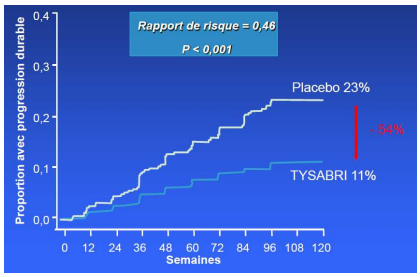


Efficacité du Tysabri

Taux annuel de poussées

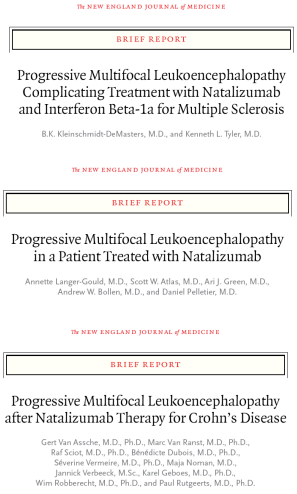


Progression du handicap



Polman C.H., N Engl J Med, 2006, 354, 899-910

Tysabri & leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP)



The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

BRIEF REPORT

Progressive Multifocal Leukoencephalopathy Complicating Treatment with Natalizumab and Interferon Beta-1a for Multiple Sclerosis

B.K. Kleinschmidt-DeMasters, M.D., and Kenneth L. Tyler, M.D.

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

BRIEF REPORT

Progressive Multifocal Leukoencephalopathy in a Patient Treated with Natalizumab

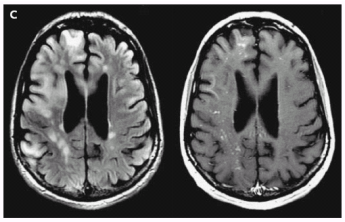
Annette Langer-Gould, M.D., Scott W. Atlas, M.D., Ari J. Green, M.D., Andrew W. Bollen, M.D., and Daniel Pelletier, M.D.

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

BRIEF REPORT

Progressive Multifocal Leukoencephalopathy after Natalizumab Therapy for Crohn's Disease

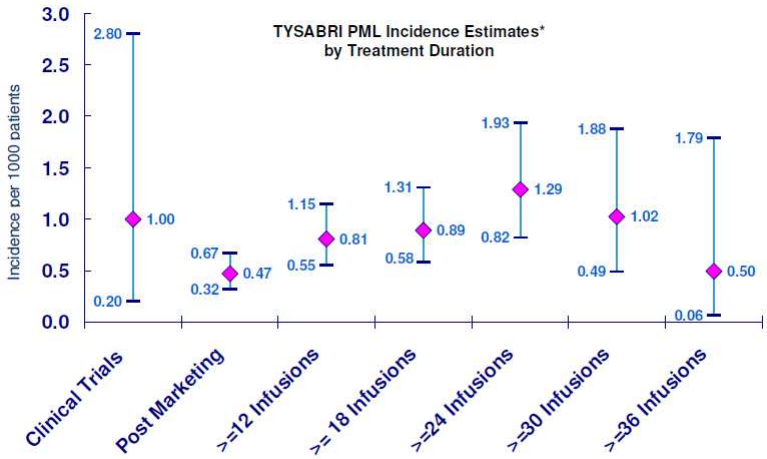
Gert Van Assche, M.D., Ph.D., Marc Van Ranst, M.D., Ph.D., Raf Sciot, M.D., Ph.D., Bénédicte Dubois, M.D., Ph.D., Séverine Vermeire, M.D., Ph.D., Maja Noman, M.D., Jannick Verbeeck, M.Sc., Karel Geboes, M.D., Ph.D., Wim Robberecht, M.D., Ph.D., and Paul Rutgeerts, M.D., Ph.D.



Triade clinique:
- hémianopsie
- hémisyndrome complet,
- tr. cognitifs rapidement évolutifs

Estimates of post-marketing PML incidence

(as of January 12, 2010)



Infections opportunistes du SNC

Table 1 Opportunistic infections during immune therapy

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

[a]In patients with neoplastic diseases receiving multiple drugs.
[b]In other autoimmune diseases usually when patients received combination therapy.
[c]In patients receiving organ transplantation.

Nouvelles thérapies de la SEP

Nouvelles thérapies pour la SEP
Le résumé en 3 points

1) Nouveaux traiter

► nombreux (8 médi

► bientôt disponible

2) Ces traitements

► l'inflammation (+/-

• Thérapies monoclonales (iv):
- Rituximab (anti-CD20)
- Campath (Alemtuzumab, anti-CD52)
- Daclizumab (anti-IL2R, CD-25)

• Thérapies orales:
- Cladribine (homolog. en cours)
- FTY-720 (Fingolimod) (homolog. en cours)
- BG12 (oral fumarate)
- Laquinimod
- Teriflunomide

3) Balance efficacité / effets

► plus efficaces que les immunomodulateurs de 1ère génération

► plus d'effets 2nd «rares mais potentiellement graves»

Madame A, 29 ans …

Et si … elle désirait une grossesse

Que recommanderiez-vous ?

A. Prednisone po au long cours
B. Azathioprine
C. Pas de traitement
D. Interféron bêta

Grossesse et SEP

- La grossesse n'est pas contre-indiquée dans la SEP
- Diminution des poussées durant la grossesse (3ème trimestre)
- Augmentation des poussées dans le trimestre suivant l'accouchement
- La grossesse, l'accouchement (voie naturelle vs césarienne, anesthésie) et l'allaitement se passent de la même façon que pour les autres (cave immunomodulateurs/-suppresseurs)
- Tout traitement préventif doit être arrêté
- Donner à la patiente et au couple une information exhaustive sur les risques potentiels

Sclérose en plaques et grossesse RMS, 2009, 5-936-40

Madame A, 29 ans …

18 mois plus tard, sous un traitement par Interféron bêta bien toléré, elle vous demande si elle peut se faire vacciner contre la grippe saisonnière et H1N1 à l'automne ?

Que recommandez-vous ?

A. Aucune vaccination
B. Vaccin contre la grippe saisonnière seule
C. Vaccin contre la grippe H1N1 seule
D. Les deux vaccins
E. Joker … Je regarde les « factsheets » de l'OFSP

Madame A, 29 ans …

A la fin de la consultation, au moment de partir, elle vous dit qu'elle va partir au Kenya et en Tanzanie dans 2 mois pour visiter les parcs. Elle a lu que la vaccinations contre les hépatites A et B et la fièvre jaune étaient recommandées.

Que recommandez-vous ?

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 (à discuter)

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 de cas en cas):
- Vivants inactivés (rougeole, oreillons, rubéole, fièvre jaune, varicelle, BCG, polio)

Vaccination et SEP

• 104 patients, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of influenza immunization vs placebo in MS.
No difference in attack or disease progression
Miller, Neurology 1997

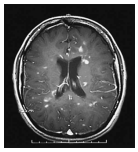
• 180 patients
Exacerbation rate following influenza illness (33%) was significantly higher than after vaccination (5%)
De Keyser, J Neurol Sci 1998

• 86 patients with IFN-beta vs 77 untreated patients
Hemagglutination inhibition titers 0, 21 and 28 days post immunization.
No difference between the two groups.
Schwid, Neurology 2005

- Vaccin de la grippe saisonnière n'augmente pas le risque de poussée
- Risque poussée grippe >> vaccin
- pas de contre-indication à vacciner un patient traité par interferon beta

Messages clés pour la pratique clinique (1)

- La SEP une maladie autoimmune et dégénérative, chronique et invalidante
- Les symptômes initiaux les plus fréquents sont: sensitifs, moteurs et visuels (rechercher anciennes poussées AA)
- Le diagnostic ne doit plus être retardé
  (2ème poussée peut se démontrer
  par la radiologie: ne plus attendre
  2ème poussée clinique)



- Un traitement préventif peut être initié dès la première poussée

Messages clés pour la pratique clinique (2)

- Traiter la SEP = traitement de la poussée vs préventif
- 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

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…