



Sclérose en plaques

***Dr Clarisse Scherer Gagou,
Neurologue praticien hospitalier
Service du Professeur Verny
Angers***

Epidémiologie

120 000 patients en France,

2 à 3000 nouveaux cas/an,

2,8 Millions dans le monde

Prépondérance féminine (3/4)

Première cause non traumatique de handicap sévère acquis du sujet jeune

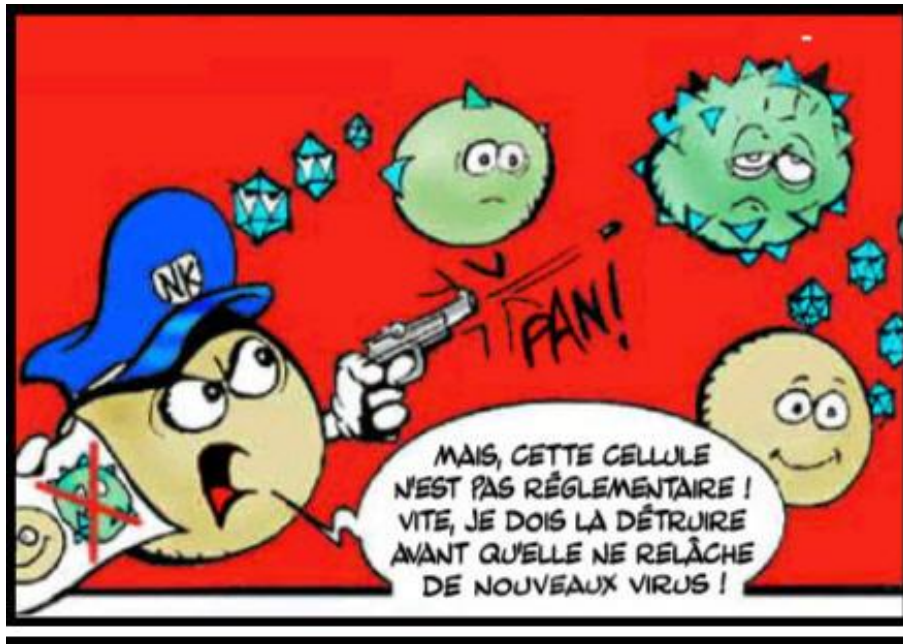
Pourquoi j'ai la SEP ?

Pourquoi j'ai la SEP ?

- ⇒ *Étiologie multifactorielle*
- ⇒ *Étiopathogénie encore mal connue*
 - ⇒1. *Rôle du système immunitaire*
 - ⇒2. *Rôle de l'environnement*
 - ⇒3. *Rôle des virus*
 - ⇒4. *Rôle des gènes*

1. Rôle du système immunitaire

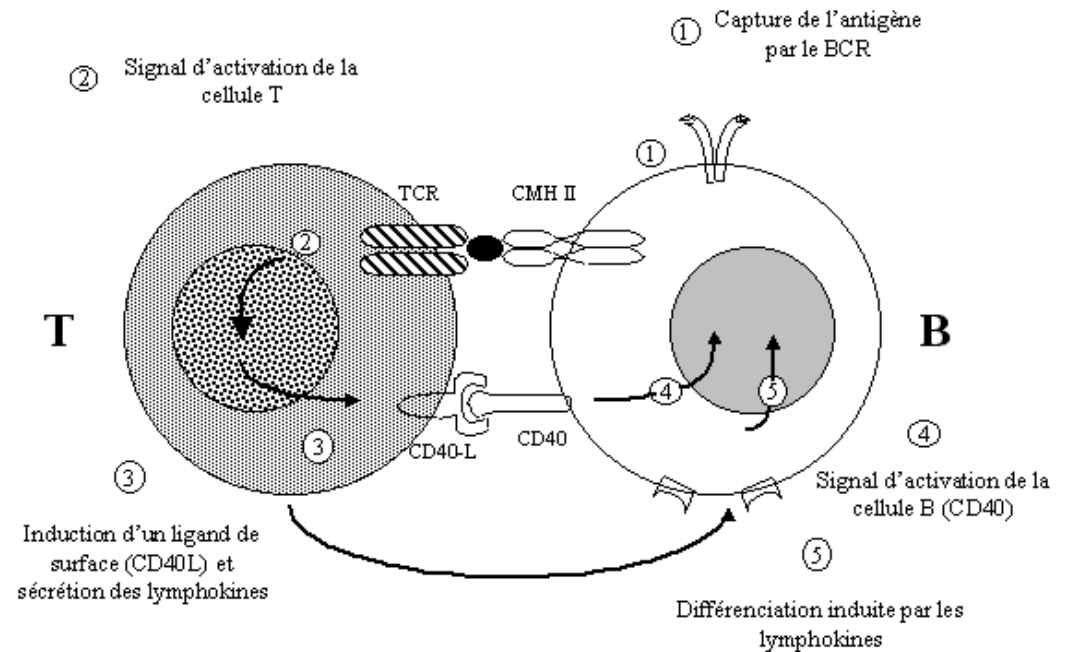
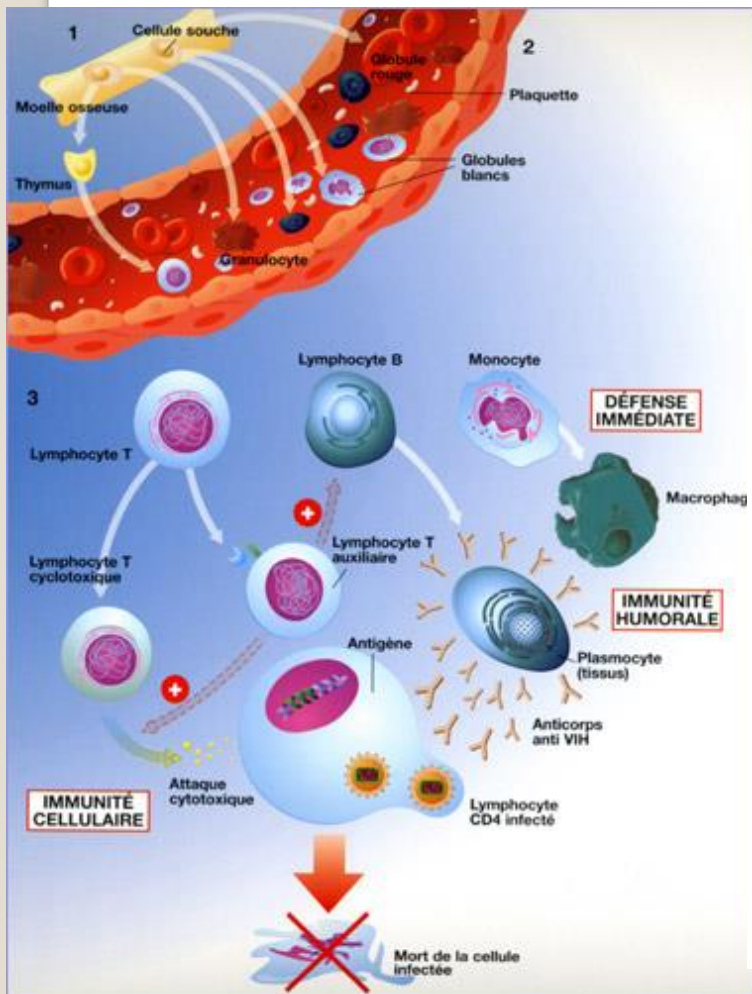
= Système de « contrôle » contre les agents pathogènes : ensemble de cellules de reconnaissance et de défense qui discrimine le "soi" du "non soi" (virus, bactéries..)



1. Rôle du système immunitaire

Système immunitaire:

- Des cellules spécialisées (dont lymphocytes)
- Des facteurs de l'inflammation (Interleukines)
- Des molécules de reconnaissance sur les cellules (système **HLA** ou **CMH**)

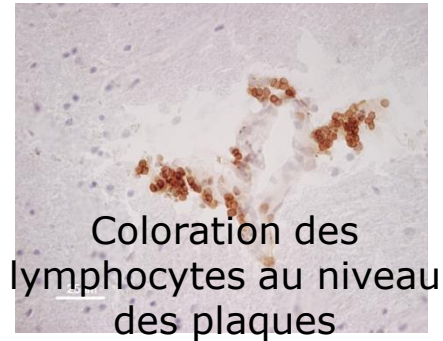


1. Rôle du système immunitaire dans la SEP: problème de reconnaissance soi/ non soi ? (maladie auto-immune)

A. Modèle animal utilisé pour caractériser la maladie



B. Infiltration de cellules immunitaires au niveau des plaques



C. Traitements ciblant le système immunitaire, Arguments biologiques



A. Encéphalomyélite Autoimmune Expérimentale : modèle animal de neuroinflammation



**Immunisation active:
Myéline+adjuvant**



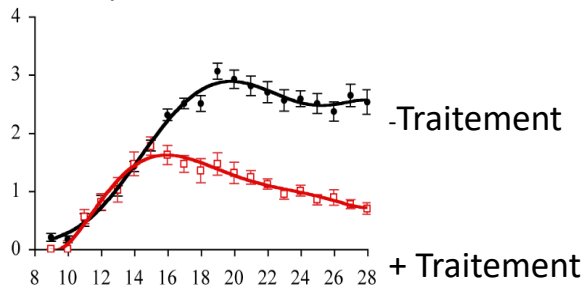
Réaction autoimmune anti-myéline
Inflammation et démyélinisation



Souris
Rat
Singe

Difficultés de marche

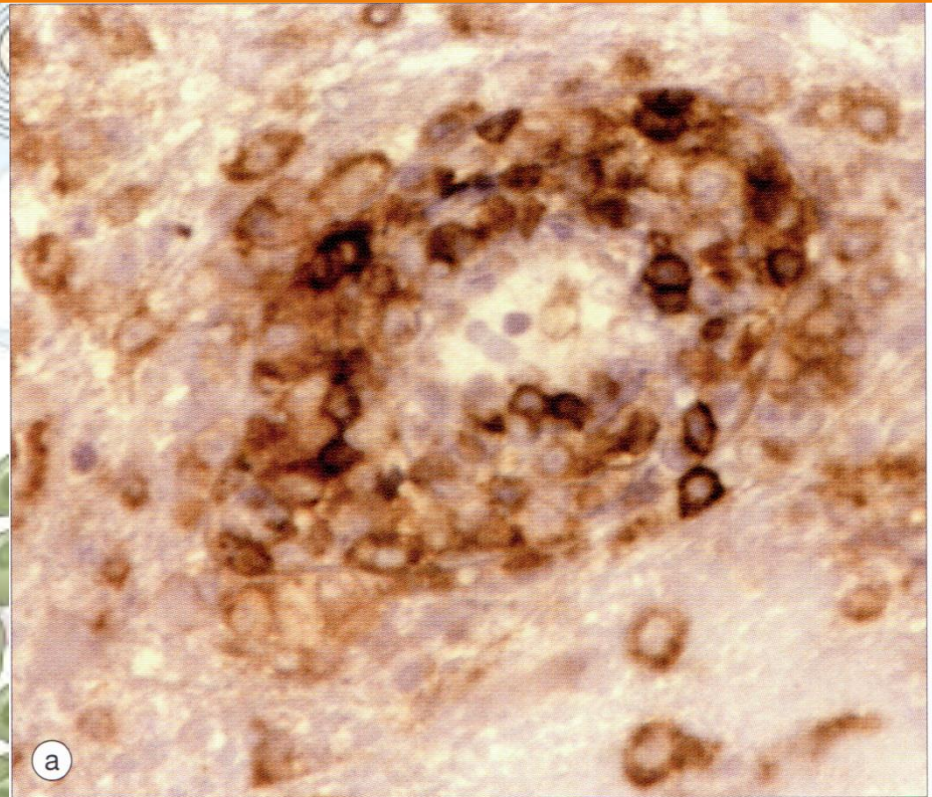
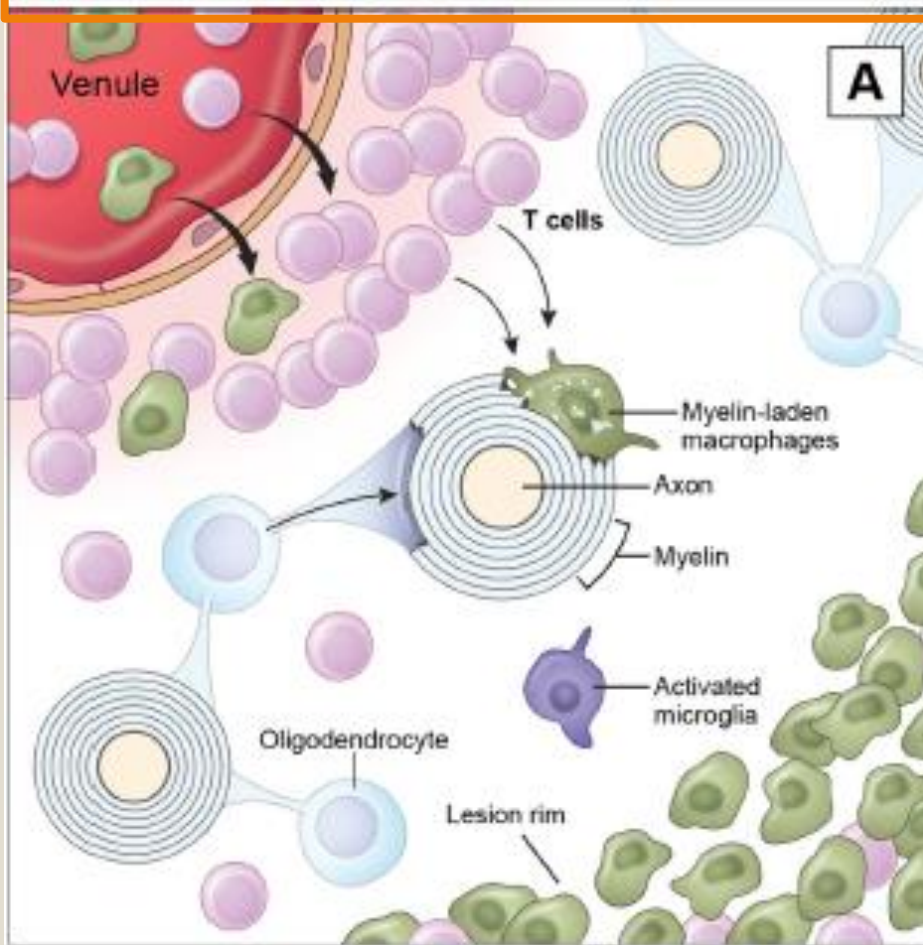
Score clinique



Jour après l'immunisation

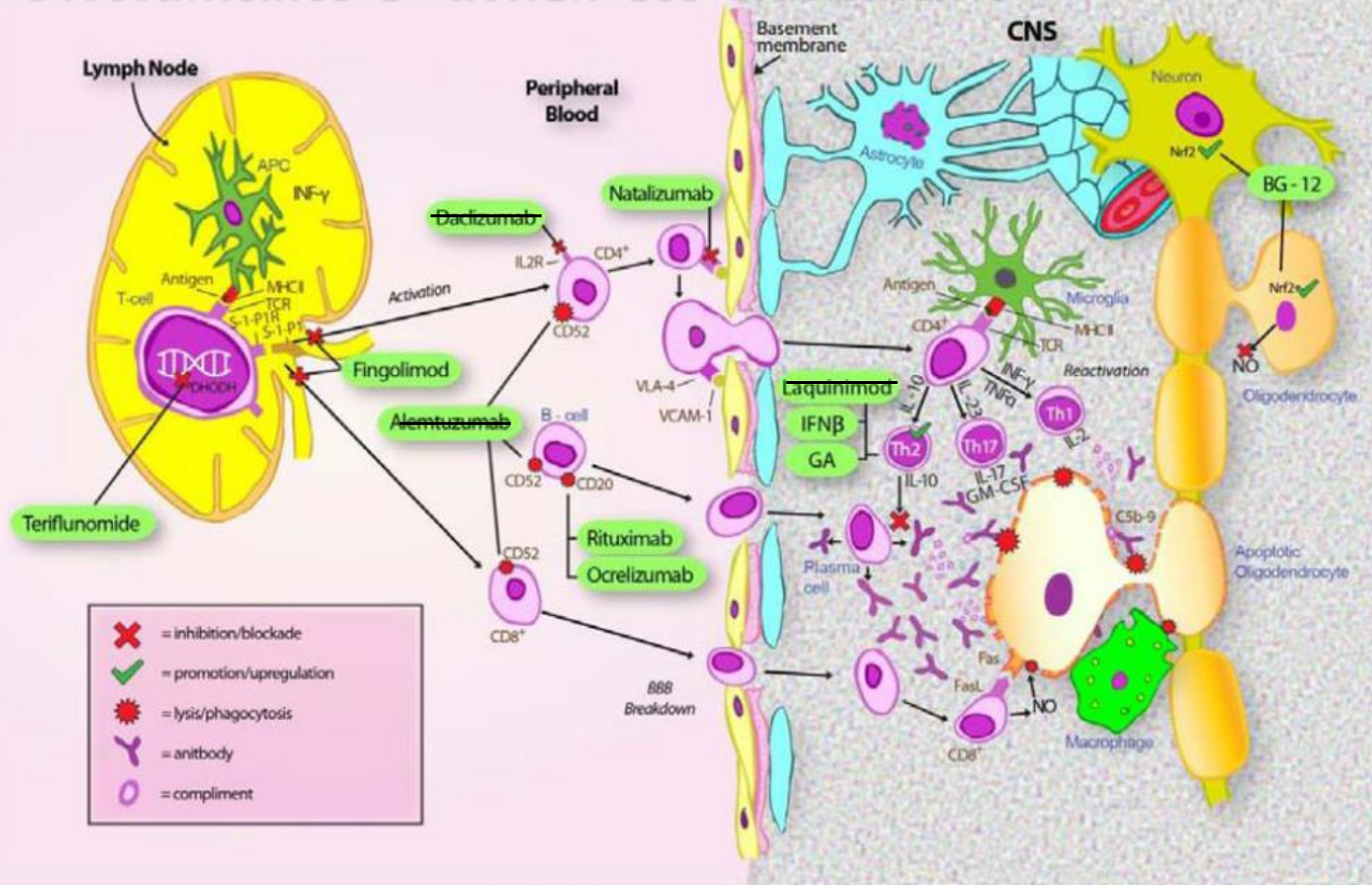
Stabilisation des signes après traitement
immunosuppresseur

B. Arguments anatomopathologiques de mise en jeu du système immunitaire: présence de lymphocytes T périvénulaires



H. Lassmann *in* Raine, McFarland, Hohlfeld.
Elsevier 2008

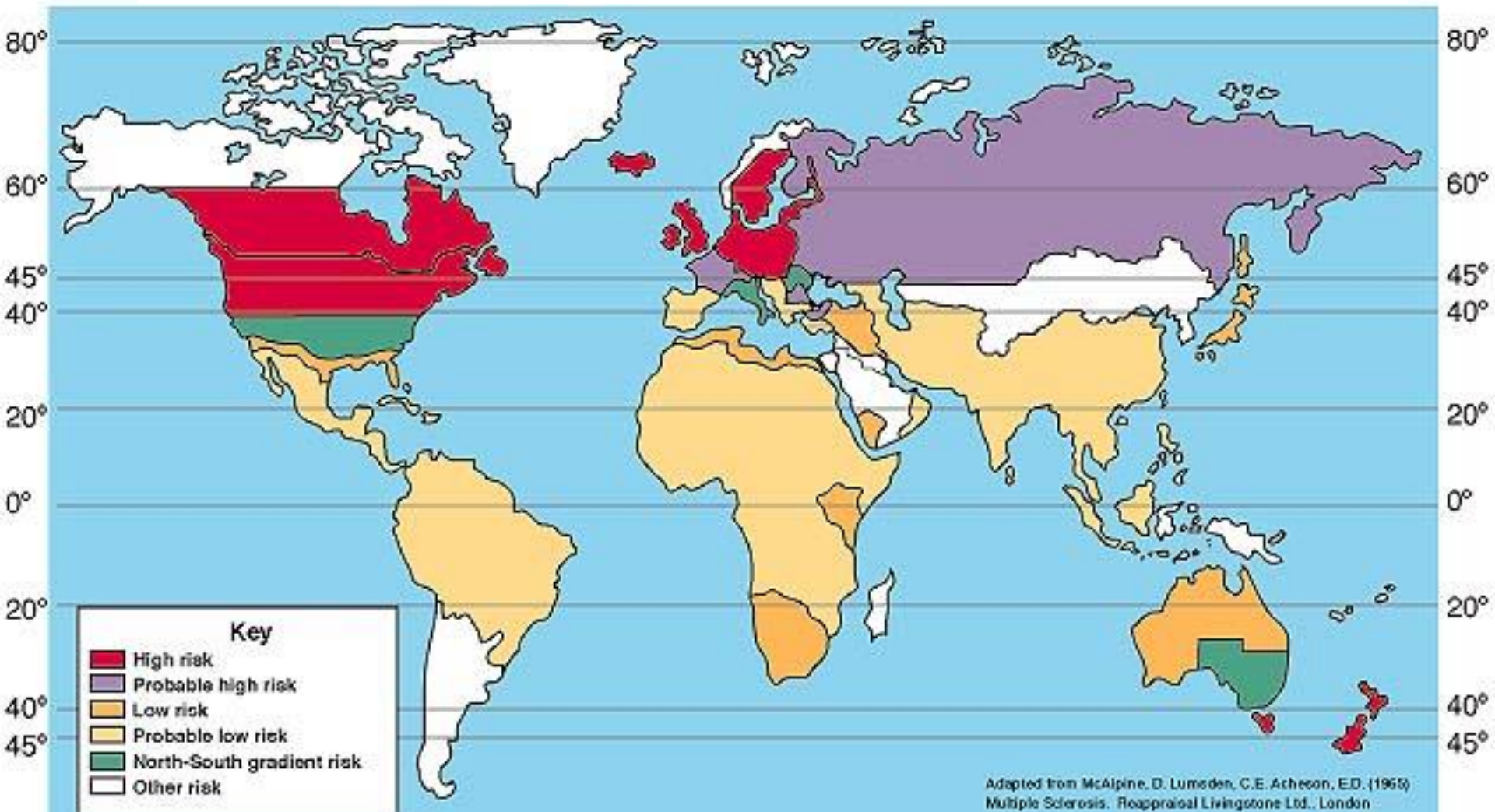
Mécanismes d'action des traitements



BG12= dimethyl fumarate (Tecfidera)
 GA= glatiramer acetate (Copaxone)

2. Rôle de l'environnement

Variation de l'incidence en fonction de la latitude



3. Rôle des virus



Contents lists available at [ScienceDirect](#)

Autoimmunity Reviews

journal homepage: www.elsevier.com/locate/autrev



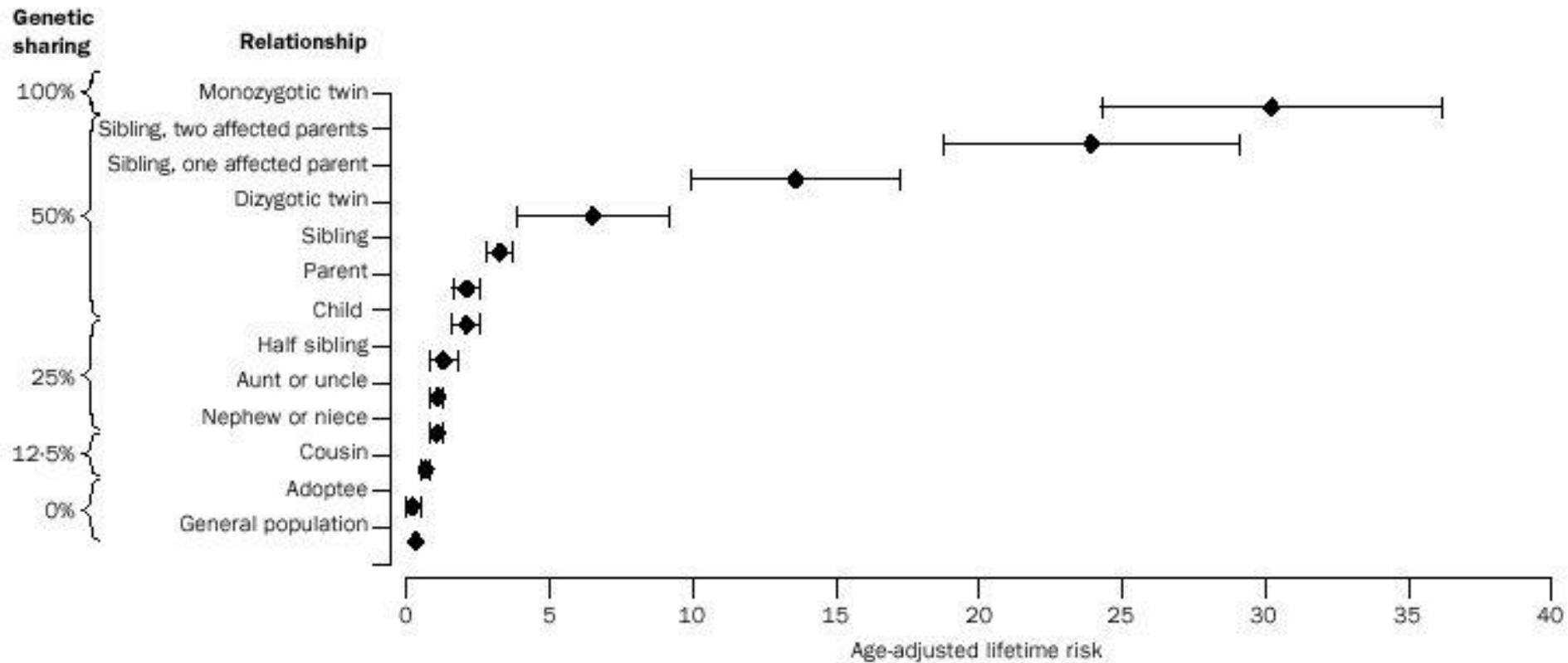
Preventing and curing multiple sclerosis by controlling Epstein–Barr virus infection

Michael P. Pender*

*School of Medicine, The University of Queensland, Brisbane, Queensland, Australia
Department of Neurology, Royal Brisbane and Women's Hospital, Brisbane, Queensland, Australia*

- ⇒ Les lymphocytes T reconnaissent les antigènes **EBV**, proches des antigènes de la myéline
- ⇒ Les patients ayant une sclérose en plaques sont **EBV** + (mais immunisation de 98 % de la population. . .)

4. Rôle des gènes



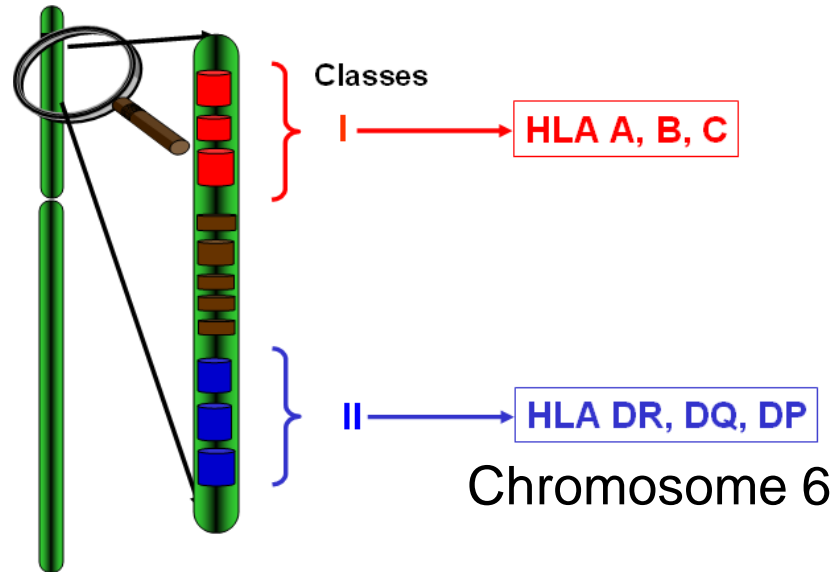
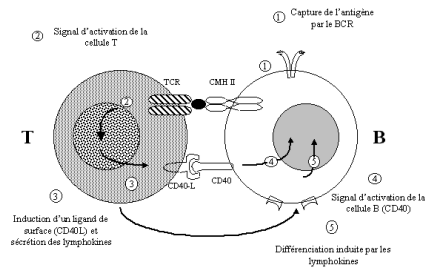
4. Rôle des gènes

Systeme *HLA* (ou *CMH*):

Grande variabilité entre les individus: « empreinte digitale de la cellule »

À l'origine des rejets de greffe

Intervient dans la réponse immune



**The NEW ENGLAND
JOURNAL
of MEDICINE**

ESTABLISHED IN 1812 AUGUST 30, 2007 VOL. 357 NO. 9

Risk Alleles for Multiple Sclerosis Identified
by a Genomewide Study

The International Multiple Sclerosis Genetics Consortium*

Gène de susceptibilité dans la sclérose en plaques: HLA DR2

Pourquoi j'ai la SEP ?

Susceptibilité génétique
Facteurs environnementaux

EBV?

L'implication d'un agent
infectieux unique
commun à tous les cas
est improbable mais
l'activation d'une réponse
auto-immune par une
infection spécifique est
possible

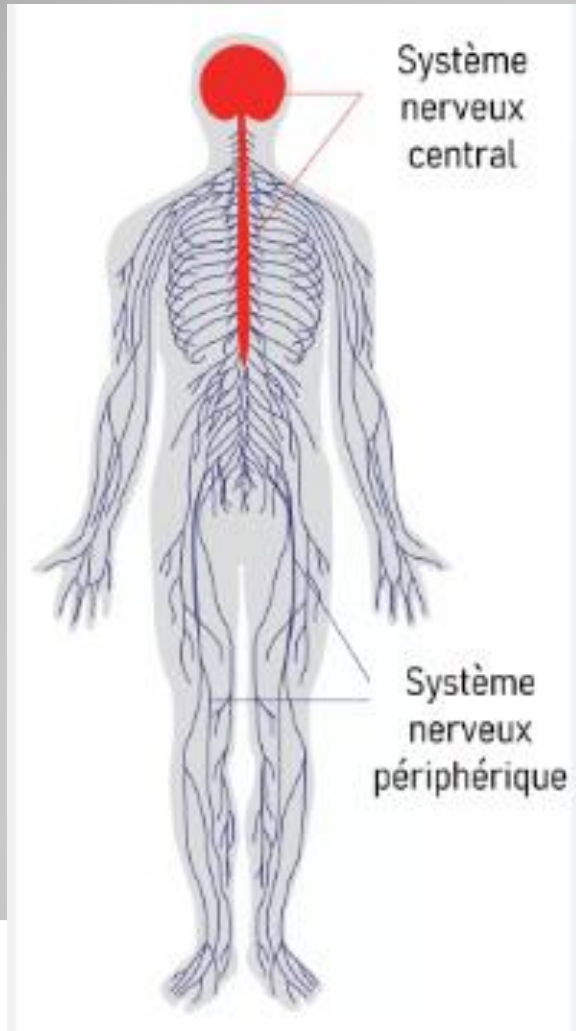
Traitements favorisants

Vitamine D
Tabac?
Obésité?
Sel?

Qu'est ce que la SEP ?

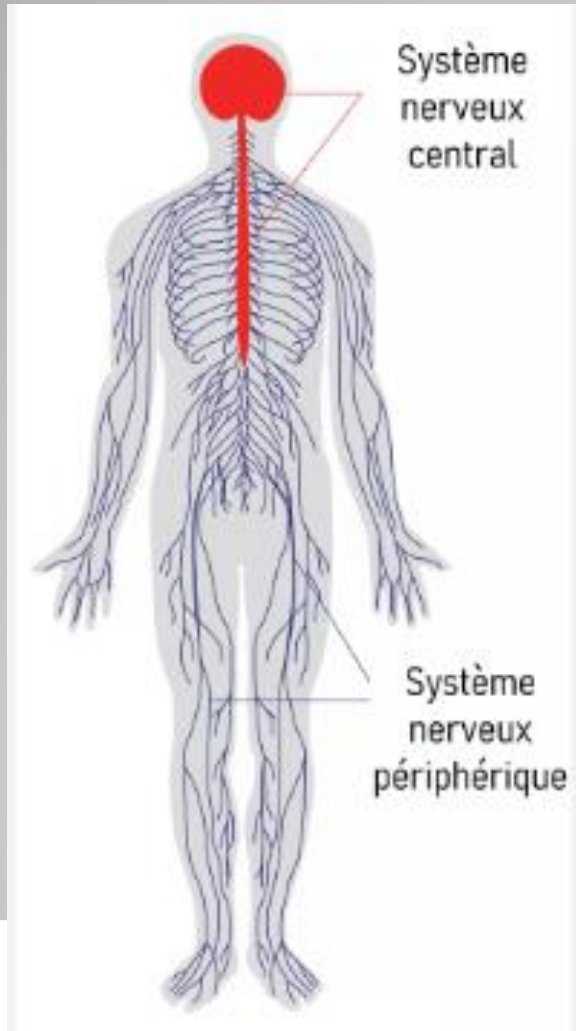
Une maladie du système nerveux central, à l'origine d'anomalies inflammatoires des gaines de myéline par mise en jeu du système immunitaire

Qu'est ce que la SEP ?



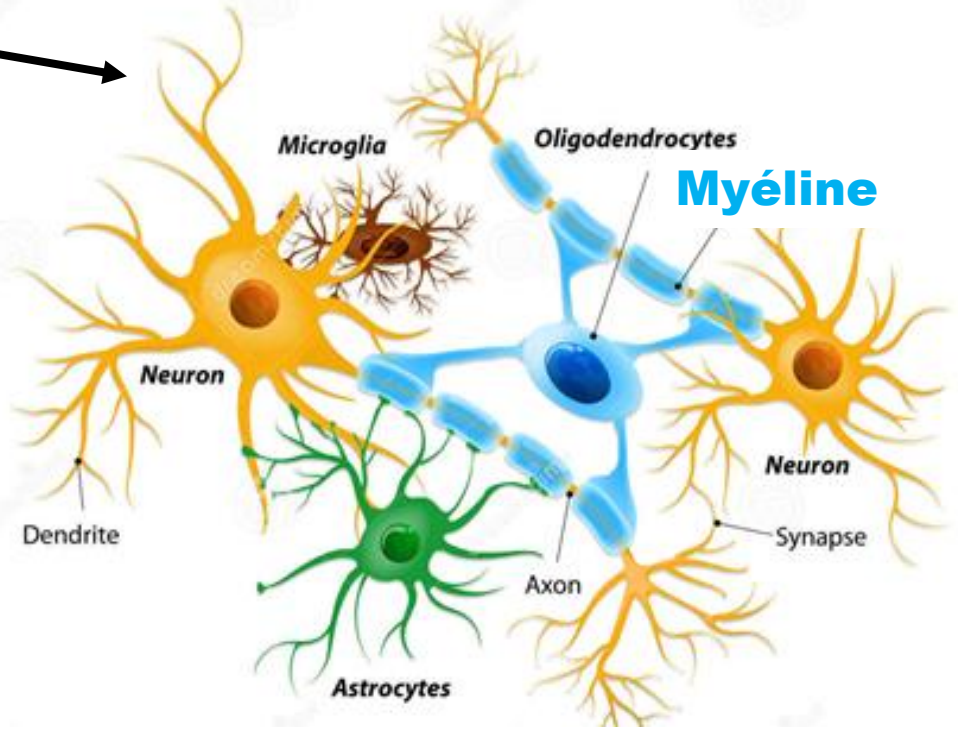
Une maladie du *système nerveux central*,
à l'origine d'anomalies inflammatoires des
gaines de myéline
par mise en jeu du système immunitaire

Qu'est ce que la SEP ?

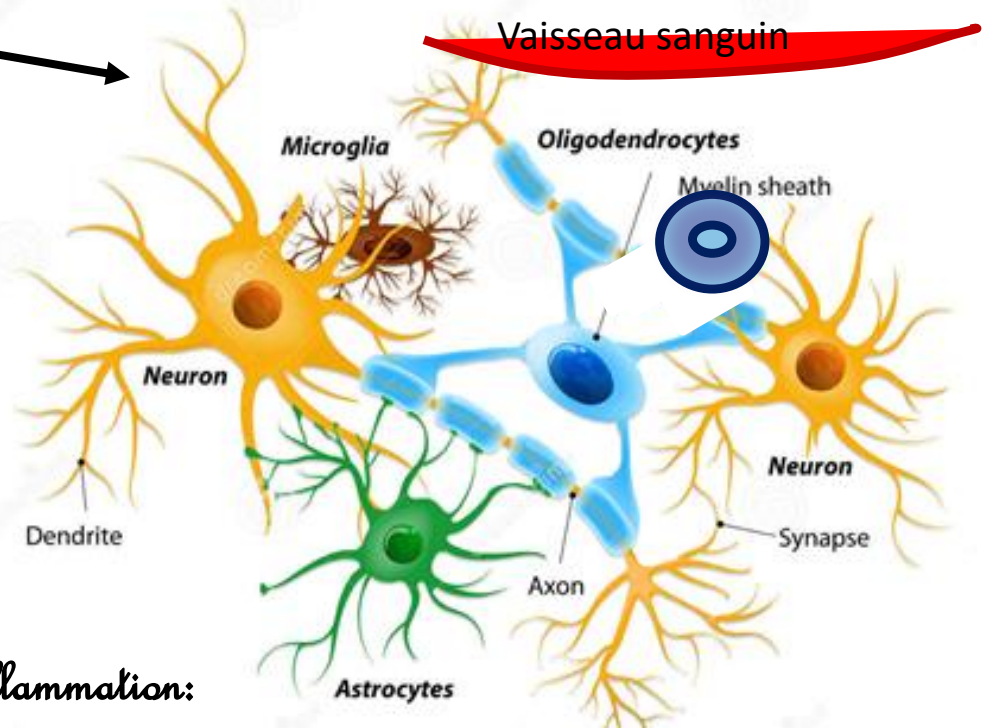


Une maladie du système nerveux central,
à l'origine d'anomalies inflammatoires des
gaines de myéline
par mise en jeu du système immunitaire

Mécanismes de l'inflammation



Mécanismes de l'inflammation



L'inflammation:

Met en jeu les « acteurs » du système

Immunitaire:

- Des cellules spécialisées (lymphocytes)
- Des facteurs de l'inflammation (interleukines)
- La lymphodiapédèse requiert des molécules d'adhésion (intégrines)

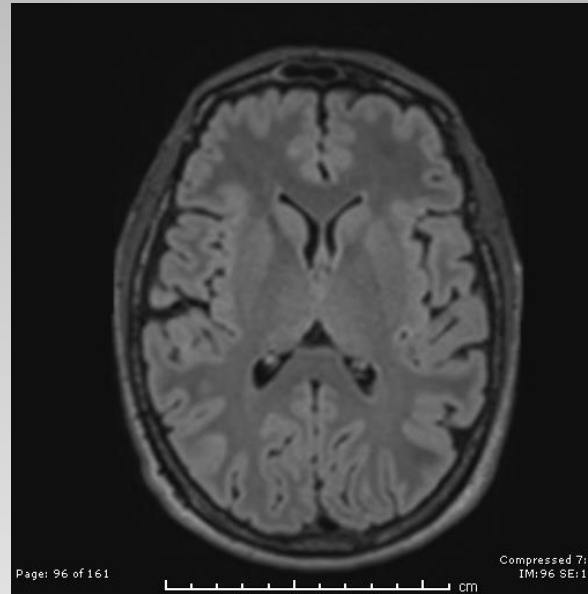
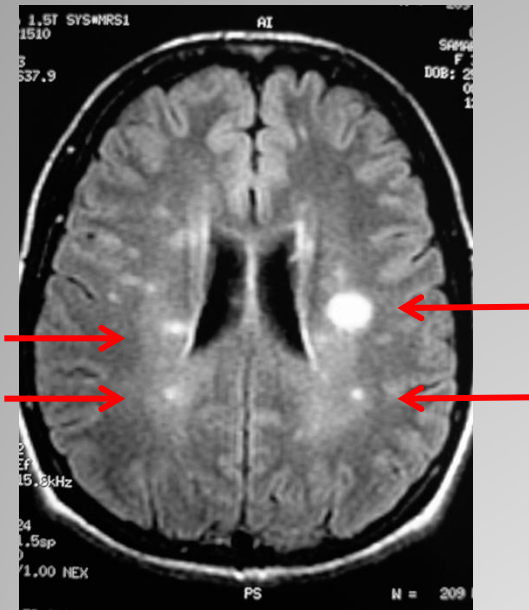
Qu'est ce que la SEP ?

- ⇒ Une maladie du système nerveux central (SNC), à l'origine d'anomalies inflammatoires des gaines de myéline par mise en jeu du système immunitaire
- ⇒ Cette inflammation du SNC génère « une poussée »
- ⇒ Les poussées se répètent au fil du temps à différents endroits du SNC :
« dissémination temporo-spatiale »

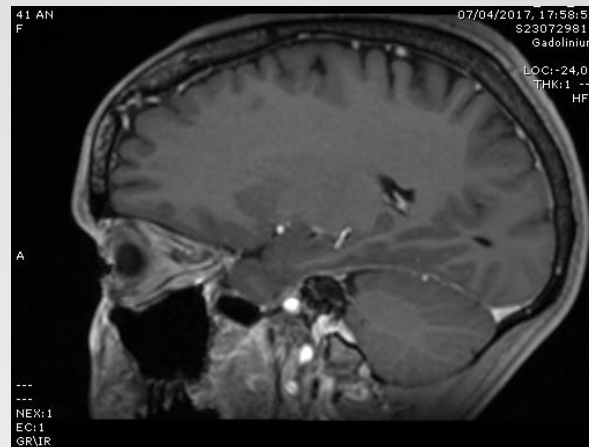
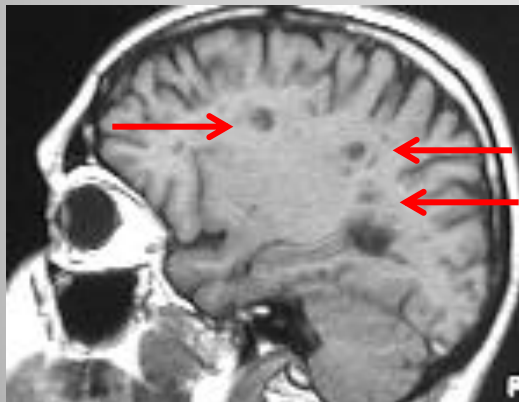


Cu fil du temps

Cu fil du temps ■■■■



Coupes axiales
T2 flair

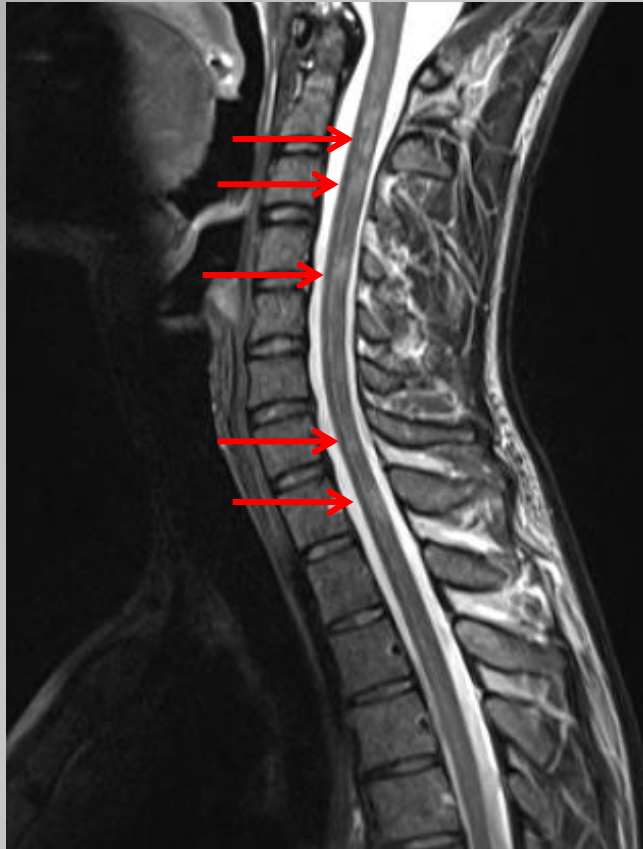


Coupes sagittales
T1

IRM cérébrale :
hypersignaux T2
Hyposignaux T1

IRM cérébrale normale

Au fil du temps ■■■■

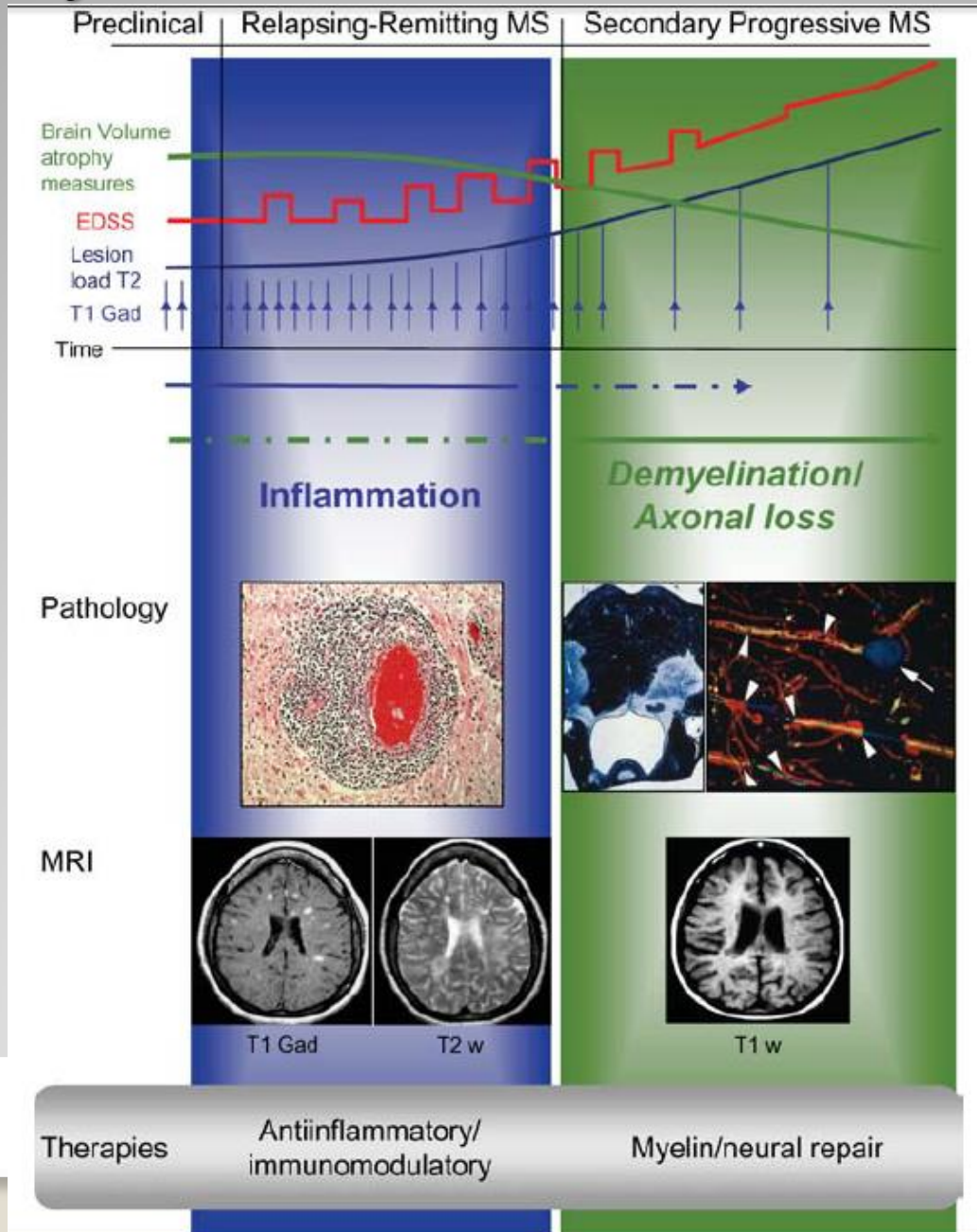


IRM médullaire sagittale :
Hypersignaux cervicaux et
Thoraciques T2



IRM médullaire sagittale :
normale

Au fil du temps ■■■■



« Poussée »: définition

Symptômes neurologiques (du SNC) nouveaux ou récurrents non associés à de la température ou à une infection, qui durent au moins 24h, accompagnés d'une modification de l'examen clinique, et séparés du début de la poussée précédente d'au moins 30 j.

- La première poussée ou « CIS » (Clinically Isolated Syndrome) :
 - Topographie de la première poussée:
 - Neuropathie optique 15%
 - Atteinte du tronc cérébral 10%
 - Atteinte des faisceaux longs 50%
 - Poussée multifocale 25%

« Poussée »: savoir la reconnaître

Vraie ou pseudo-poussée ?



Tous les symptômes neurologiques ne sont pas des poussées :

manifestations neurologiques déclenchées par l'augmentation de la température corporelle (phénomène d'Uhthoff) :

- circonstances variées: activité sportive, épisode fébrile, canicule...
- résurgence de symptômes antérieurs généralement peu sévères et de courte durée (< 24h).

terme de « pseudo-poussée » avec disparition des troubles une fois la cause de la pseudo-poussée éliminée.

Rythme et évolution des poussées

- Fréquence *variable* d'un patient à l'autre (plus importante au début de la maladie et diminue avec l'âge).
- *Délai moyen* entre la 1ère et la 2ème poussée est de *1,9 an*
- Rythme est d'environ *0,6 à 0,8 poussée par an*
- Manifestations de la poussée régressent spontanément dans 2/3 des cas, en 2 à 3 semaines.
- Récupération de plus en plus incomplète avec le temps.

« Poussée »: Signes cliniques

Signes sensitifs

Paresthésies
Malhabileté de la main
Signe de Lhermitte
Névralgie du trijumeau

...

Signes moteurs

Monoparésie/plégie
Hémi-parésie/plégie
Paraparésie/plégie

...

Signes visuels

Baisse d'acuité visuelle (NORB)
Diplopie : atteinte du tronc cérébral (OIN)



« Poussée »: Signes cliniques

Signes sensitifs

Paresthésies
Malhabileté de la main
Signe de Lhermitte
Névralgie du trijumeau

...

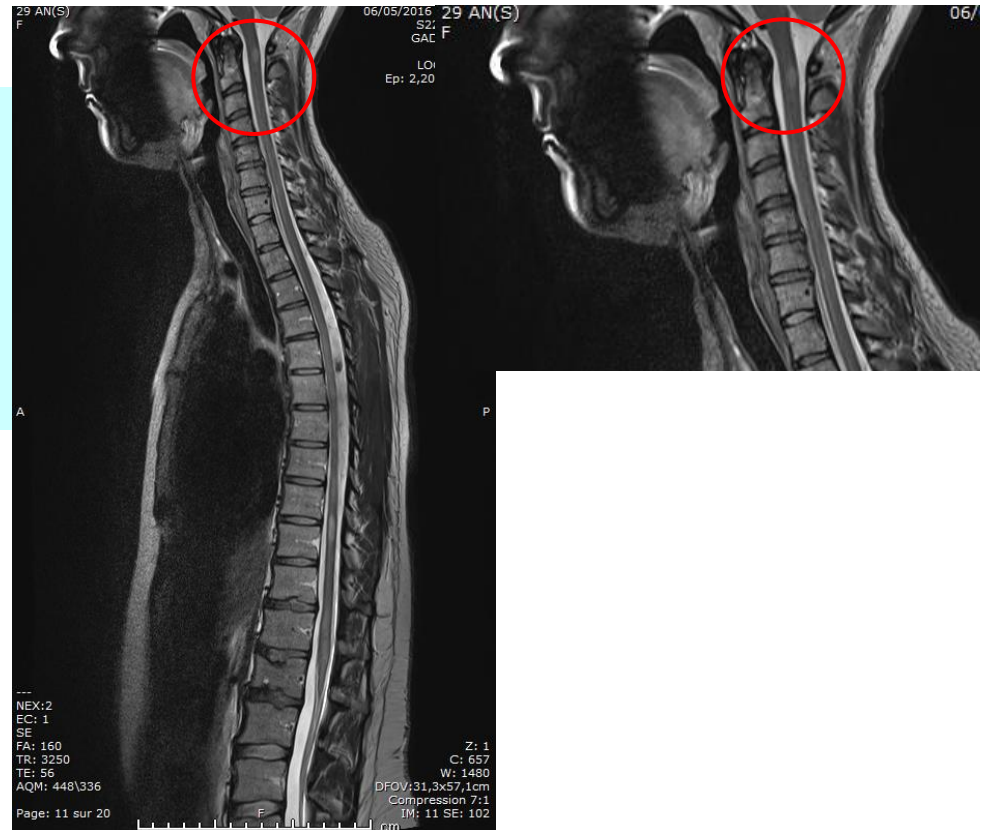
Signes moteurs

Monoparésie/plégie
Hémi-parésie/plégie
Paraparésie/plégie

...

Signes visuels

Baisse d'acuité visuelle (NORB)
Diplopie : atteinte du tronc cérébral (OIN)



« Poussée »: Signes cliniques

Signes sensitifs

Paresthésies
Malhabileté de la main
Signe de Lhermitte
Névralgie du trijumeau

...

Signes moteurs

Monoparésie/plégie
Hémi-parésie/plégie
Paraparésie/plégie

...

Signes visuels

Baisse d'acuité visuelle (NORB)
Diplopie : atteinte du tronc cérébral (OIN)



« Poussée »: Signes cliniques

Signes sensitifs

Paresthésies
Malhabileté de la main
Signe de Lhermitte
Névralgie du trijumeau

...

Signes moteurs

Monoparésie/plégie
Hémi-parésie/plégie
Paraparésie/plégie

...

Signes visuels

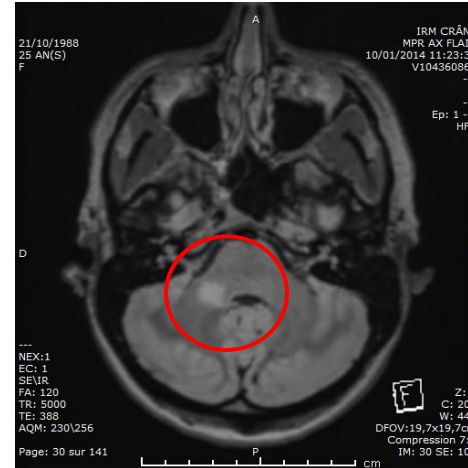
Baisse d'acuité visuelle (NORB)
Diplopie : atteinte du tronc cérébral (OIN)



« Poussée »: Signes cliniques



Hypersignal T2 du nerf optique G:
NORB G



Atteinte du pédoncule cérébelleux
moyen droit: diplopie

Signes visuels

Baisse d'acuité visuelle (NORB)

Diplopie : atteinte du tronc cérébral (OIN, noyau IV)

« Poussée »: Signes cliniques

Autres symptômes

Cérébelleux: dysmétrie, ataxie, dysarthrie

Vestibulaires: vertige, ataxie

Dysurie : rétention, impériosités

Troubles cognitifs : risque au long cours (pas poussée)

Comment faire le diagnostic ?

⇒ Pas de marqueur spécifique

⇒ faisceau d'arguments :

⇒ Clinique, imagerie, ponction lombaire, évolution

⇒ 4 notions fondamentales pour porter un diagnostic de SEP :

⇒ Dissémination dans le temps

⇒ Dissémination dans l'espace

⇒ Inflammation limitée au SNC

⇒ Pas de meilleure explication après avoir écarté les diagnostics différentiels

Critères IRM de DTS
après un SCI (Syndrome cliniquement isolé)

Critères IRM de DTS

après un SCI (Syndrome cliniquement isolé)

- Dissémination dans l'espace

≥ 1 lésion T2 caractéristiques de la SEP dans au moins 2 des 4 régions du SNC :

- Périventriculaire
- Juxtacorticale ou corticale
- Sous-tentorielle
- Moelle épinière

Prise en compte des lésions symptomatiques et asymptomatiques

- Dissémination dans le Temps

- ↘ A tout moment,
- ↘ présence simultanée de lésions asymptomatiques ou symptomatiques
- ↘ rehaussées et non rehaussées au Gadolinium

Ou

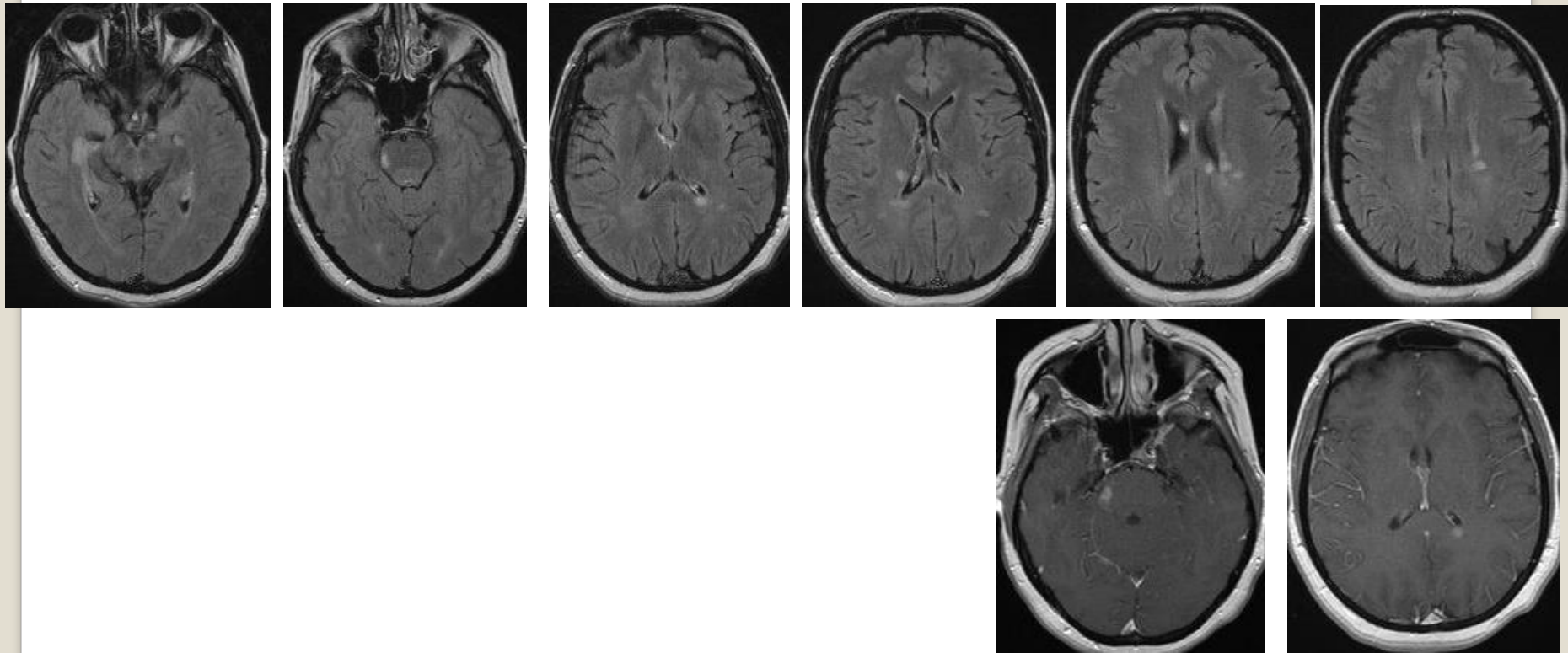
- ↘ Lors d'une IRM de suivi,
- ↘ présence d'une nouvelle lésion T2-hyperintense ou d'une lésion rehaussée au Gadolinium,
- ↘ en référence à une IRM de base,
- ↘ quel que soit le moment par rapport à l'imagerie initiale

Ou

- ↘ LCR positif (présence de bandes oligoclonales)

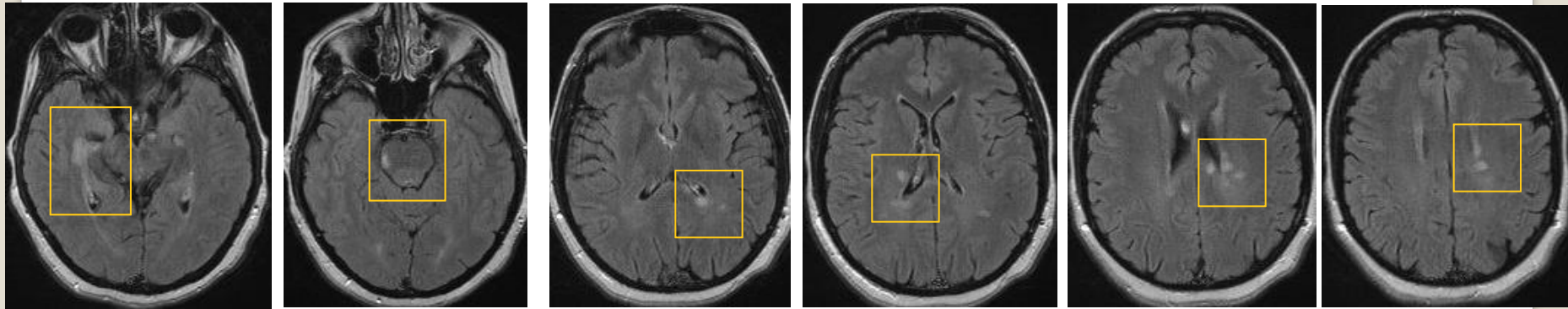
Patiente de 31 ans

déficit moteur partiel du membre supérieur gauche d'apparition progressive



Patiente de 31 ans

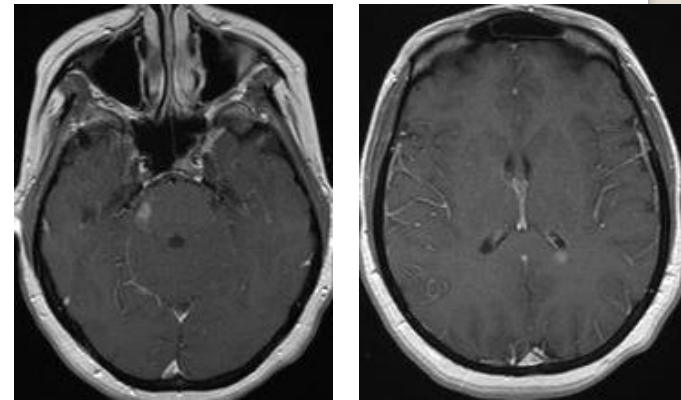
déficit moteur partiel du membre supérieur gauche d'apparition progressive



Mc Donald :

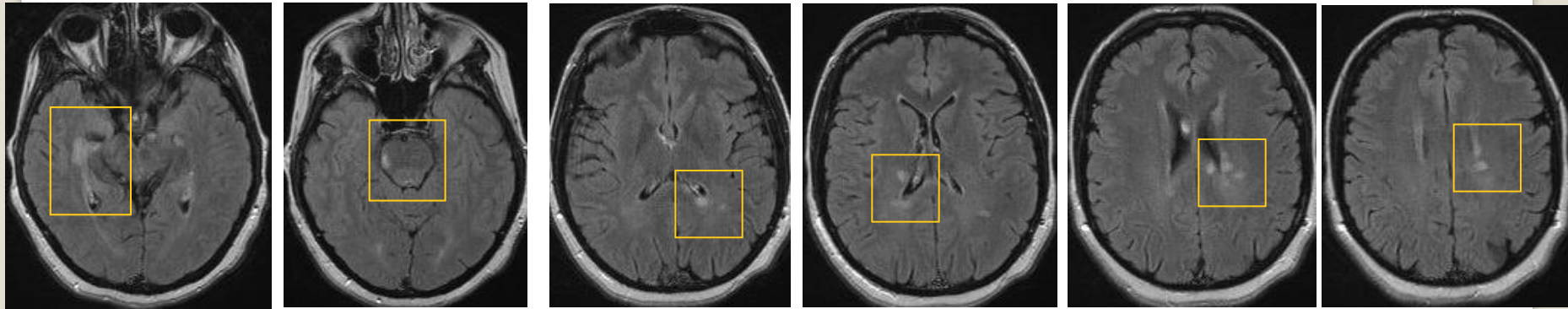
- > 1 hypersignal T2 juxtaventriculaire
- 1 hypersignal T2 dans la fosse cérébrale postérieure

→ 2 des 4 critères sont réunis :
dissémination spatiale



Patiente de 31 ans

déficit moteur partiel du membre supérieur gauche d'apparition progressive



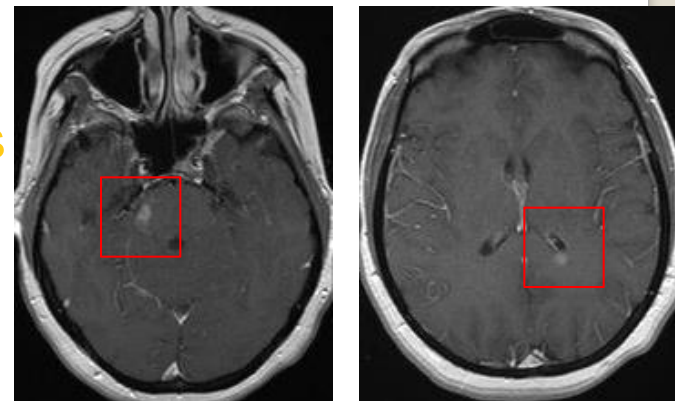
Mc Donald :

- > 1 HS T2 juxtaventriculaire
- > 1 HS T2 FCP

} 2/4 critères
DIS

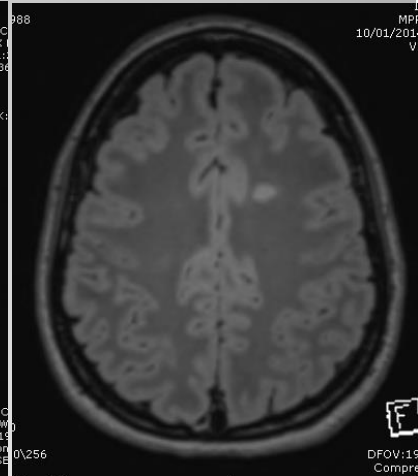
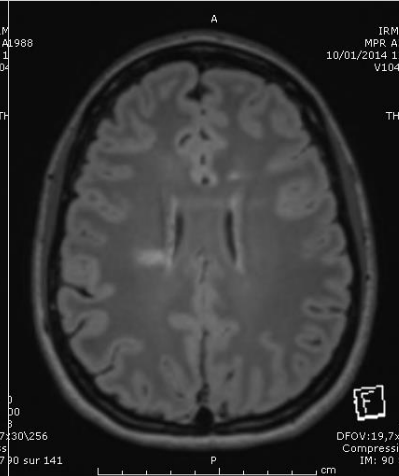
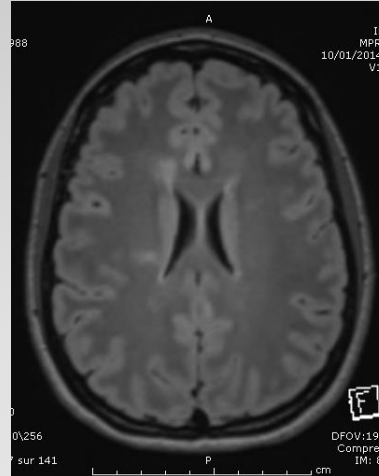
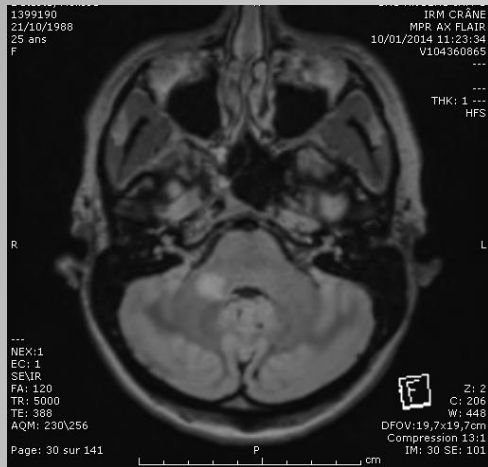
- lésion Gd + 1 asymptomatique

} critère DIT



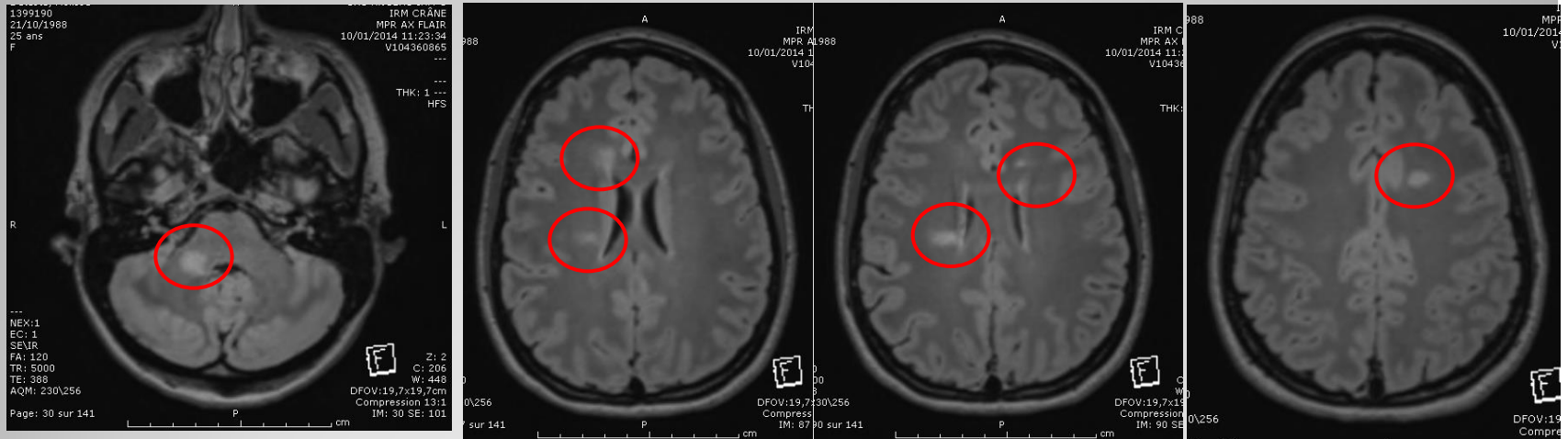
Patiente de 25 ans

- Diplopie constatée au réveil il y a 10 j*
- paresthésies du MS droit un an avant régression spontanée en une semaine*



Patiente de 25 ans

- Diplopie constatée au réveil il y a 10 j*
- paresthésies du MS droit un an avant régression spontanée en une semaine*



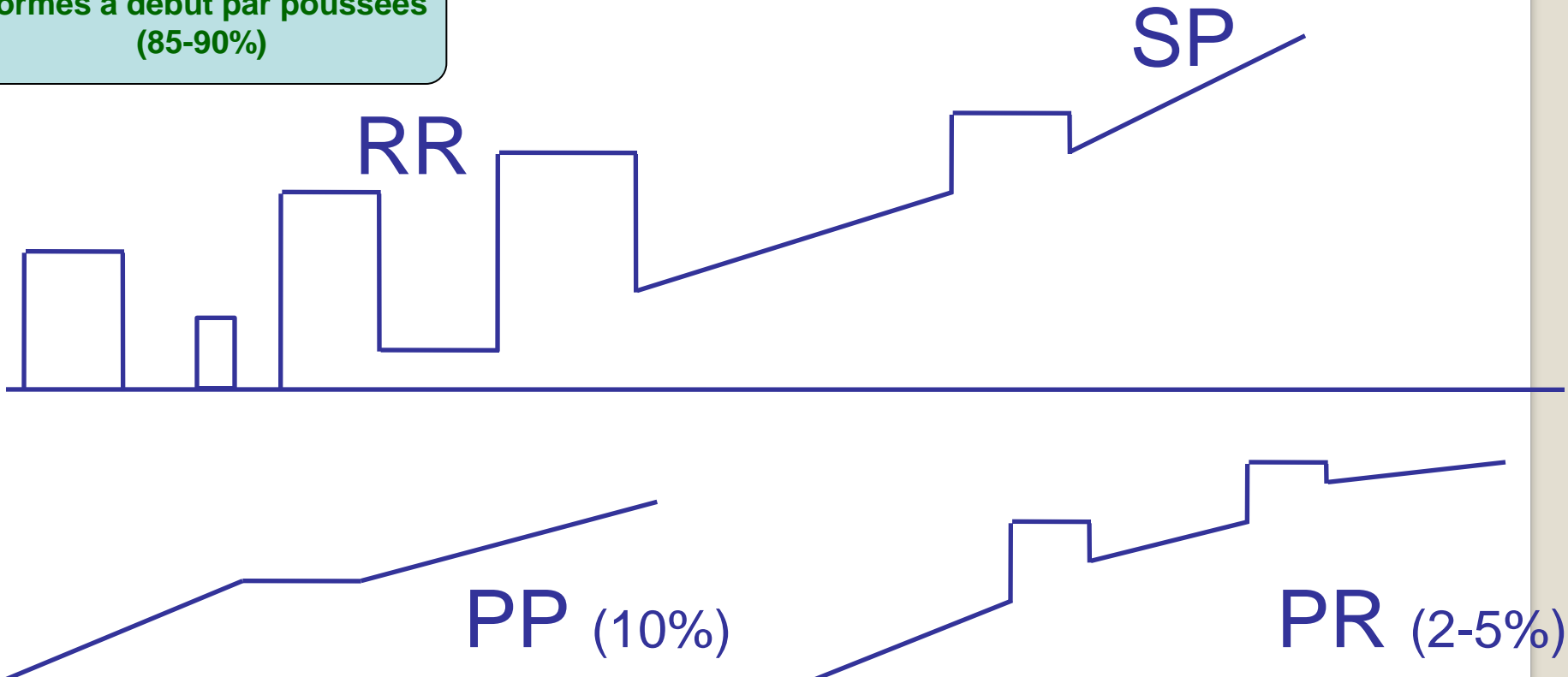
IRM : critères de dissémination spatiale

Clinique: 2 poussées cliniques

=> Dissémination temporo-spatiale

Les différentes formes évolutives

Formes à début par poussées
(85-90%)



RR: Rémittente ou récurrente

SP: Secondaire progressive

PP: Progressive primaire

PR: Progressive récurrente

Formes à début progressif
(10-15%)

Traitements de la maladie

Traitements de la maladie

```
graph TD; A[Traitements de la maladie] --> B[Traitement des poussées<br/>Corticoïdes]; A --> C[Traitements de fond<br/>- Immunomodulateurs<br/>- Immunosuppresseurs]; A --> D[Traitements symptomatiques];
```

Traitement des poussées
Corticoïdes

Traitements de fond
- Immunomodulateurs
- Immunosuppresseurs

Traitements symptomatiques

Traitements de la maladie

Traitements de la maladie

```
graph TD; A[Traitements de la maladie] --> B[Traitements de fond]; A --> C[Traitements symptomatiques]; B --> D["- Immunomodulateurs<br>- Immunosuppresseurs"]; C --> E["> Traitement des poussées : traitement symptomatique par corticoïdes IV à fortes doses ; il permet de diminuer la durée et la gravité de la poussée, sans agir sur l'évolution générale de la maladie."];
```

- **Traitement des poussées** : traitement symptomatique par corticoïdes IV à fortes doses ; il permet de diminuer la durée et la gravité de la poussée, sans agir sur l'évolution générale de la maladie.

Traitements de fond
- Immunomodulateurs
- Immunosuppresseurs

Traitements symptomatiques

TRAITEMENT DE LA POUSSEE DE SEP

➤ **Objectif : diminuer la durée et l'intensité.**

▪ **Un traitement bien codifié**

- **Méthylprednisolone (Solumédrol®) IV:** 1 g/j sur 2 à 3 heures pendant 3 à 5 jours
 - **(Méthylprednisolone (Médrol®) per os:** 100: 10 cp par jour pendant 3 jours)
- possible à domicile à partir de la 2^{ème} cure après biologie (NFS, iono, glycémie, CRP, ASAT, ALAT) EEG et BU, surveillance TA

Toutes les poussées ne justifient pas un traitement médicamenteux : les corticoïdes n'ayant pas d'influence sur le degré de récupération, il n'est donc pas indispensable de traiter une poussée peu symptomatique ou très rapidement régressive.

▪ **Le repos : fortement recommandé**

La fatigue est très fréquente lors des poussées. Le repos est donc une composante importante de la prise en charge.



Les pseudo-poussées (déclenchées par l'élévation de la température corporelle) ne nécessitent pas de traitement par corticoïdes.

Traitements de la maladie

Traitements de la maladie



**Traitement des poussées
Corticoïdes**

Traitements symptomatiques

- **Traitements de fond d'efficacité « modérée »** : réduction du processus inflammatoire et démyélinisant. Ils réduisent le nombre de poussées et les lésions IRM :
traitements immunomodulateurs
- **Traitements de haute efficacité** :
(formes sévères, échec 1^{ère} ligne)
traitements immunosuppresseurs

Traitements de la maladie

Traitements de la maladie

```
graph TD; A[Traitements de la maladie] --> B[Traitement des poussées Corticoïdes]; A --> C["Traitements de fond<br/>- Immunomodulateurs<br/>- Immunosuppresseurs<br/>- Autres"]; A --> D["Traitements symptomatiques<br/>complications urinaires,<br/>spasticité, douleurs, fatigue,<br/>dépression ..."];
```

Traitement des poussées
Corticoïdes

Traitements de fond

- Immunomodulateurs
- Immunosuppresseurs
- Autres

Traitements symptomatiques
complications urinaires,
spasticité, douleurs, fatigue,
dépression ...

Traitement de fond

⇒ Réduire l'inflammation: prévenir la survenue de poussées

⇒ Retarder/ freiner la progression du handicap

Avec les nouvelles thérapies, évalué selon trois dimensions:

- Bénéfice / risque (sévérité de la maladie)
- Projet de grossesse
- Tolérance/ confort

Traitement de fond

EFFICACITE MODEREE

Prescription spécialisée

ImmunoMODULATEURS 1995 à 2016

▪ Interferons recombinants (IFN-b)

- IFN-b 1B :

Betaféron[®], Extavia[®]: SC tous les 2 jours

- IFN-b 1A :

Avonex[®]: 1 IM/semaine

Rebif[®] 3 SC/semaine

Plegridy[®]: sc tous les 15 jours

▪ **Acétate de glatiramère:** (Copaxone[®]) sc quotidien

ImmunoSUPPRESSEURS SELECTIFS

▪ **Teriflunomide:** Aubagio[®] per os (2015)

Autre mécanisme

Diméthyl Fumarate: Tecfidera[®] per os (2014) / **Diroximel fumarate** VUMERITY[®] (nov 2021)

HAUTE EFFICACITE

Prescription hospitalière

ImmunoSUPPRESSEURS

▪ **Mitoxantrone** (Elsep[®]) IV (2003)

▪ **Natalizumab** (Tysabri[®]) IV (2007)

▪ **Fingolimod** (Gylénia[®]) per os (2012) /

▪ **Ponesimod** (ponvory) (2021)

▪ **(Alemtuzumab)** (Lemtrada[®]) IV (2015)

▪ **Ocrelizumab** (Ocrevus[®]) (2018)

▪ **Cladribine** (mavenclad) (2021)

Prescription spécialisée

▪ **Ofatumumab** (KESIMPTA 2021)

Traitement de fond

■ Surveillance des traitements d'efficacité modérée

Copolymères

- Surveillance cutanée : réactions fréquentes au site d'injection (nodules, lipodystrophie)
- A savoir : réaction post-injection immédiate dans 10% à 20% des cas : bouffée vasomotrice, oppression thoracique, dyspnée, palpitations ou tachycardie.

Tecfidera/Vumerity

- Hémogramme, ALAT, ASAT tous 3 mois
- Principaux effets secondaires cliniques:
 - ✓ **Lymphopénie (non attendue !!)**
 - ✓ Flushs cutanés
 - ✓ Troubles gastrointestinaux++
 - ✓ Faire des paliers plus progressifs

Teriflunomide

- Hémogramme, ALAT, ASAT tous les 15 jours pendant 3 mois puis tous les 2 mois si pas d'anomalie ; surveillance TA
- livret d'information
- **Contraception obligatoire (téatogène)**
- Principaux effets secondaires cliniques:
 - ✓ Perte de cheveux
 - ✓ Nausée, diarrhée
- **demie- vie longue ++**

Traitement de fond

■ Surveillance des traitements d'efficacité modérée

Copolymères

- Surveillance cutanée : réactions fréquentes au site d'injection (nodules, lipodystrophie)
- A savoir : réaction post-injection immédiate dans 10% à 20% des cas : bouffée vasomotrice, oppression thoracique, dyspnée, palpitations ou tachycardie.

Tecfidera/Vumerity

- Hémogramme, ALAT, ASAT tous 3 mois
- Principaux effets secondaires cliniques:
 - ✓ **Lymphopénie (non attendue !!)**
 - ✓ Flushs cutanés
 - ✓ Troubles gastrointestinaux++
 - ✓ Faire des paliers plus progressifs

Teriflunomide

- Hémogramme, ALAT, ASAT tous les 15 jours pendant 3 mois puis tous les 2 mois si pas d'anomalie ; surveillance TA
- livret d'information
- **Contraception obligatoire**
- Principaux effets secondaires:
 - ✓ Perte de cheveux
 - ✓ Nausée, diarrhée
- **demie- vie longue ++**

=> Procédure d'élimination accélérée: QUESTRAN

Traitement de fond

■ Surveillance des traitements d'efficacité modérée

Copolymères

- Surveillance cutanée : réactions fréquentes au site d'injection (nodules, lipodystrophie)
- A savoir : réaction post-injection immédiate dans 10% à 20% des cas : bouffée vasomotrice, oppression thoracique, dyspnée, palpitations ou tachycardie.

Tecfidera/Vumerity

- Hémogramme, ALAT, ASAT tous les 3 mois
- Effets secondaires cliniques:
 - ⇒ À prendre au milieu des repas (à surveiller !!)
 - ✓ Troubles gastro-intestinaux++
 - ✓ Faire des paliers plus progressifs

Teriflunomide

- Hémogramme, ALAT, ASAT tous les 15 jours pendant 3 mois puis tous les 2 mois si pas d'anomalie ; surveillance TA
- livret d'information
- **Contraception obligatoire (téatogène)**
- Principaux effets secondaires cliniques:
 - ✓ Perte de cheveux
 - ✓ Nausée, diarrhée
- **demie- vie longue ++**

Traitement de fond

▪ Surveillance des traitements de haute efficacité

TYSABRI

- Risque **LEMP ++** (si JC +)
- Bio standard
- IRM (/ 6 mois si JC +, sinon / an)
- **Risque rebond à l'arrêt ++**

GILENYA/PONVORY

- Clinique (risque infectieux, HPV++)
- Bradycardie infraclinique
- Bio standard
- **Lymphopénie attendue** (> 200/mm³)
- Surveillance cutanée/an, ophtalmo
- **Risque rebond à l'arrêt ++**
- **Contraception obligatoire**

MITOXANTRONE

- Clinique (risque infectieux)
- Hémogramme /semaine
- Toxicité cardiaque cumulée
contrôle FEVG
- Majoration risque carcinologique
- **Contraception obligatoire**

MAVENCLAD

- Lymphopénie attendue
- Bio standard 3 et 7 mois
- Contrôle hépatique
- Clinique (risque infectieux)

Anti CD20 : OCREVUS, KESIMPTA

- Clinique (risque infectieux)
- Bio dosage pondéral Ig

Traitement de fond

▪ Surveillance des traitements de haute efficacité

PONVORY

- ⇒ Ordo classiques
- ⇒ Arrêt > 4j: boîte initiation
- ⇒ 1^{ère} prise hospit
- ⇒ Vaccin HPV

TYSABRI

- Risque **LEMP ++ (si JC +)**
- Bio standard
- IRM (/ 6 mois si JC +, sinon / an)
- **Risque rebond à l'arrêt ++**

GILENYA/PONVORY

- Clinique (risque infectieux, HPV++)
- Bradycardie infraclinique
- Bio standard
- **Lymphopénie attendue (> 200/mm³)**
- Surveillance cutanée/an, ophtalmo
- **Risque rebond à l'arrêt ++**
- **Contraception obligatoire**

MITOXANTRONE

- Clinique (risque infectieux)
- Hémogramme /semaine
- Toxicité cardiaque cumulée
contrôle FEVG
- Majoration risque carcinologique
- **Contraception obligatoire**

MAVENCLAD

- Lymphopénie attendue
- Bio standard 3 et 7 mois
- Contrôle hépatique
- Clinique (risque infectieux)

Anti CD20 : OCREVUS, KESIMPTA

- Clinique (risque infectieux)
- Bio dosage pondéral Ig

Traitement

Surveillance

GYLENIA

- ⇒ 1^{ère} prise en hospit: scope
- ⇒ Si oubli tt : réhospit: scope
- 1 j ou + (2^{èmes} semaines de tt)
- > 7 j (3^e et 4^e semaines de tt)
- 2 semaines (>un mois de tt)
- Interaction: tt bradycardisants
- Vaccins HPV

Toxicité

TYSABRI

- Risque **LEMP ++ (si JC +)**
- Bio standard
- IRM (/ 6 mois si JC +, sinon / an)
- **Risque rebond à l'arrêt ++**

LYLYA/PONVORY

- Clinique (risque infectieux, HPV++)
- Bradycardie infraclinique
- Bio standard
- **Lymphopénie attendue (> 200/mm³)**
- Surveillance cutanée/an, ophtalmo
- **Risque rebond à l'arrêt ++**
- **Contraception obligatoire**

MITOXANTRONE

- Clinique (risque infectieux)
- Hémogramme /semaine
- Toxicité cardiaque cumulée
contrôle FEVG
- Majoration risque carcinologique
- **Contraception obligatoire**

MAVENCLAD

- Lymphopénie attendue
- Bio standard 3 et 7 mois
- Contrôle hépatique
- Clinique (risque infectieux)

Anti CD20 : OCREVUS, KESIMPTA

- Clinique (risque infectieux)
- Bio dosage pondéral Ig

Traitement de fond

Surveillance des traitements de haute efficacité

TYSABRI

- Risque **LEMP ++** (si JC +)
- Bio standard
- IRM (/ 6 mois si JC +, sinon / an)
- **Risque rebond à l'arrêt ++**

MITOXANTRONE

- Clinique (risque infectieux)
- Hémogramme /semaine
- Toxicité cardiaque cumulée
contrôle FEVG
- Majoration risque carcinologique
- **Contraception obligatoire**

GILENYA/PONVORY

- Clinique (risque infectieux, HPV++)
- Bradycardie infraclinique
- Bio standard
- **Lymphopénie attendue** (> 200/mm³)
- Surveillance cutanée et ophtalmo
- **Risque rebond ++**
- **Contraception obligatoire**

MAVENCLAD

- Lymphopénie attendue
- Bio standard 3 et 7
- Contrôle hépatique
- Clinique (risque infectieux)

MAVENCLAD

- ⇒ Bien se laver les mains avant/après
- ⇒ Ordo classiques
- ⇒ Contraception
- ⇒ Prendre à distance des autres tt (3h)

Anti CD20 : OCREVUS, KESIMPTA

- Clinique (risque infectieux)
- Bio dosage pondéral Ig

Traitement de fond

■ Surveillance des traitements de haute efficacité

TYSABRI

- Risque **LEMP ++** (si JC +)
- Bio standard
- IRM (/ 6 mois si JC +, sinon / an)
- **Risque rebond à l'arrêt ++**

GILENYA/PONVORY

- Clinique (risque infectieux, HPV++)
- Bradycardie infraclinique
- Bio standard
- **Lymphopénie attendue (> 200/mm³)**
- Surveillance cutanée/an, ophtalmo
- **Risque rebond à l'arrêt ++**
- **Contraception obligatoire**

MITOXANTRONE

- Clinique (risque infectieux)
- Hémogramme /semaine
- Toxicité cardiaque cumulée
contrôle FEVG
- Majoration risque carcinologique
- **Contraception obligatoire**

MAVENCLAD

- Lymphopénie attendue
- Bio standard 3 et 7 mois
- Contrôle hépatique
- Clinique (risque infectieux)

KESIMPTA

⇒ Ordo classiques

KESIMPTA

- Contraception

LEMP: *leucoencéphalopathie multifocale progressive*

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.

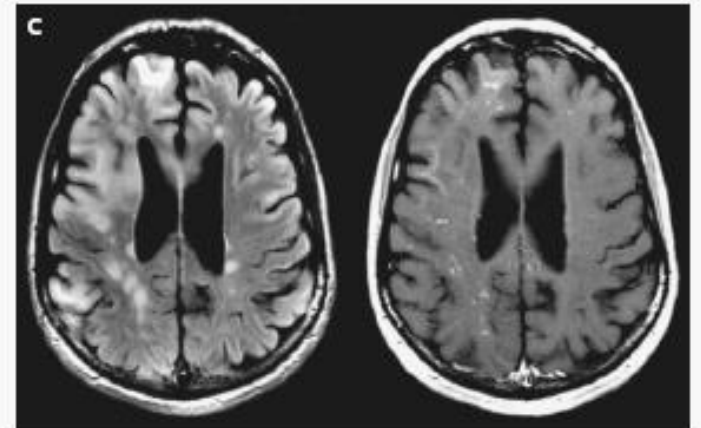
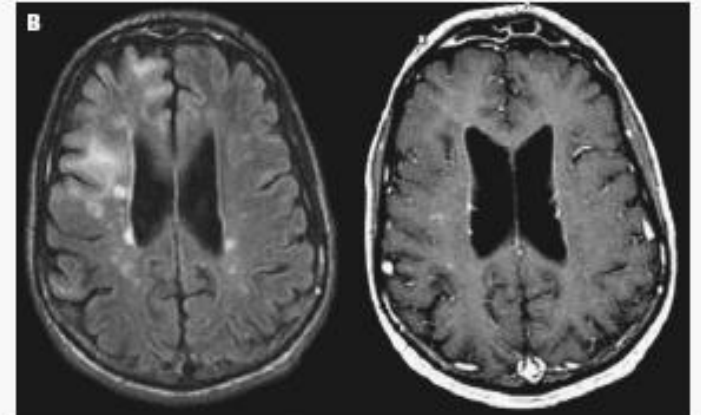
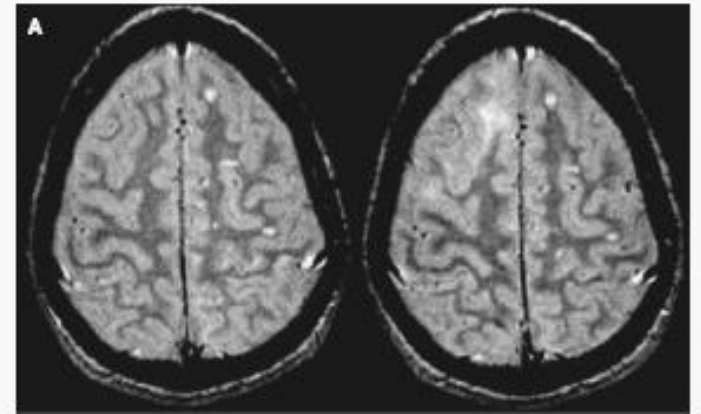
⇒ *Maladie démyélinisante grave du
SNC liée à la « réactivation » du virus JC*

⇒ *Infection opportuniste*

⇒ *Signes cliniques peuvent mimer*

une poussée

- *Troubles visuels*
- *Hémi-parésie*
- *comportement...*



*Quand traiter et comment choisir le traitement de fond ?
Evolution de la stratégie thérapeutique*

=> La SEP est une « maladie amnésique »

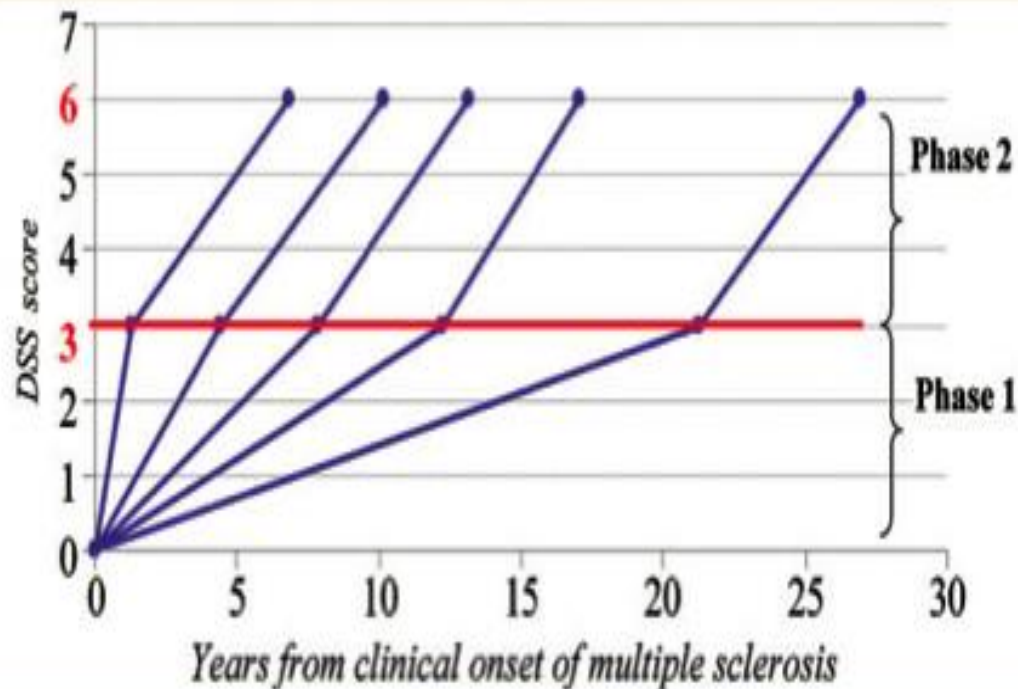
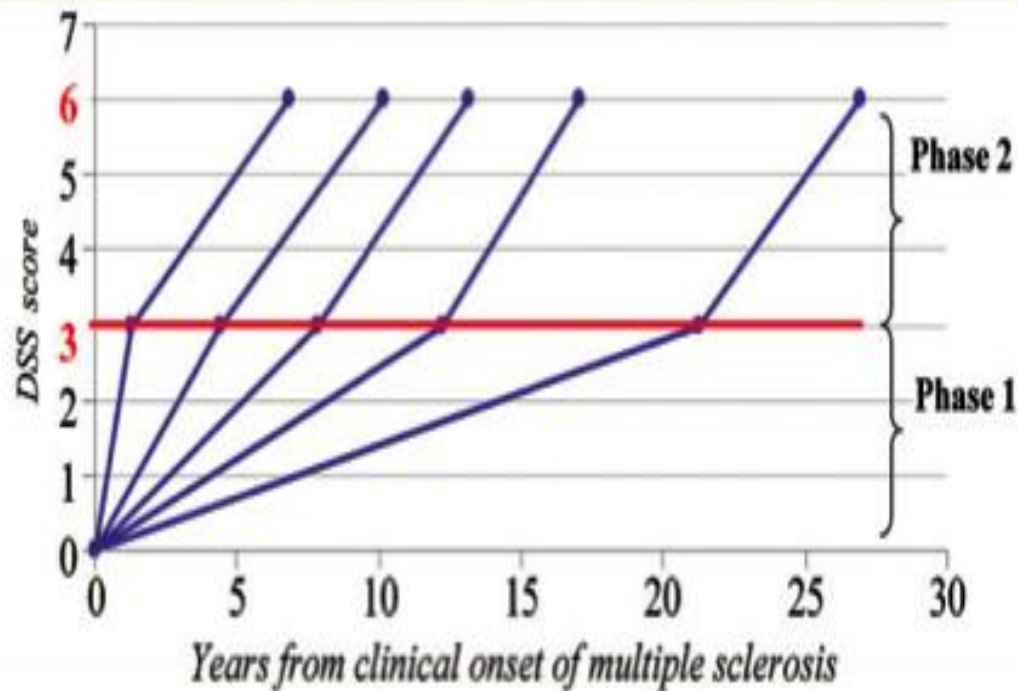


Figure 1 Disability progression during Phase 2 (mean time from DSS 3 to DSS 6) in five subgroups defined according to the duration of Phase 1 (mean time from multiple sclerosis clinical onset to DSS 3) in the 718 multiple sclerosis patients who had reached both DSS 3 and DSS 6.

Quand traiter et comment choisir le traitement de fond ?

Evolution de la stratégie thérapeutique

=> La SEP est une « maladie amnésique »

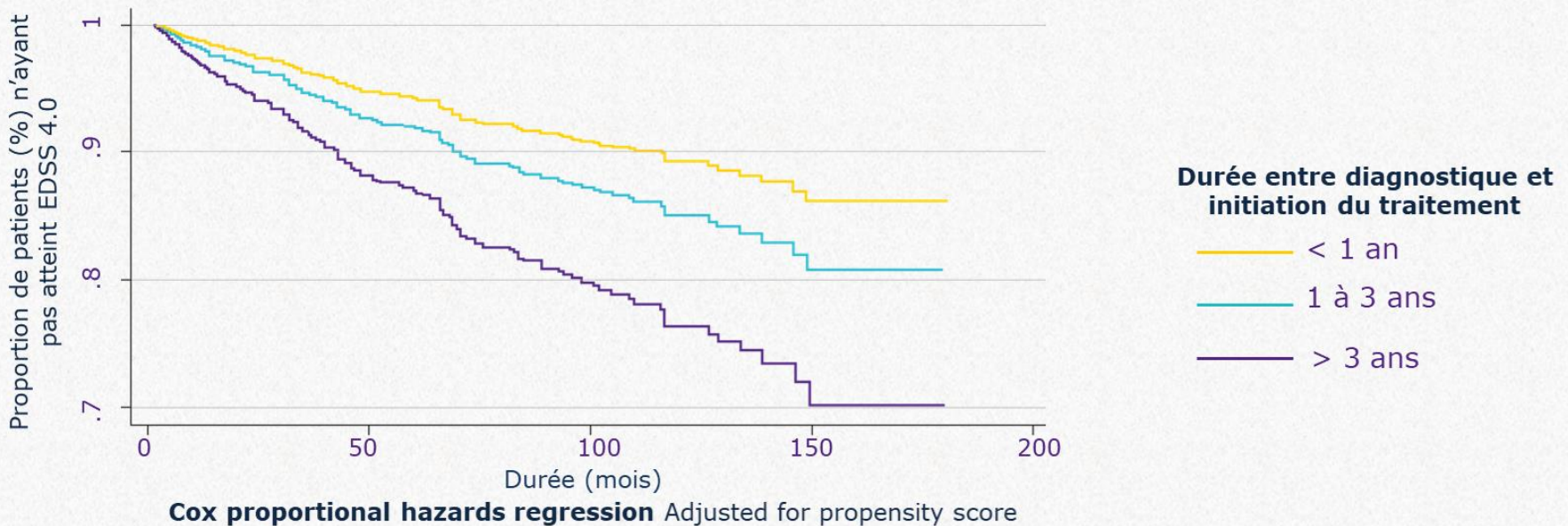


=> Quel que soit le nombre d'année d'évolution, à partir d'un score EDSS irréversible à 3-4, la pente d'évolution de la maladie est la même

Quand traiter et comment choisir le traitement de fond ?

Evolution de la stratégie thérapeutique

Le risque d'atteindre de manière irréversible un EDSS 4.0 **augmente de 7,4%** (95% CI: 4.8-10.1) pour **chaque année de retard** d'initiation d'un TdF



Kavaliunas et al. Multiple Sclerosis Journal, Oct 2017

=> Traiter tôt pour retarder au maximum la survenue d'un EDSS 3

Evolution de la stratégie thérapeutique

3^{ème} intention

Mitoxantrone
Greffe de cellules souches

2^{ème} intention

Natalizumab
Fingolimod / Ponesimod
Ocrelizumab / Ofatumumab
Cladribine
Hors AMM : Rituximab (2016)

1^{ère} intention

Interférons β
Acétate de glatiramère
Diméthylfumarate / Diroximel Fumarate
Tériflunomide
Ocrelizumab / Ofatumumab
Ponesimod

Activité inflammatoire

● Efficacité modérée

● Haute efficacité

Evolution de la stratégie thérapeutique

3^{ème} intention

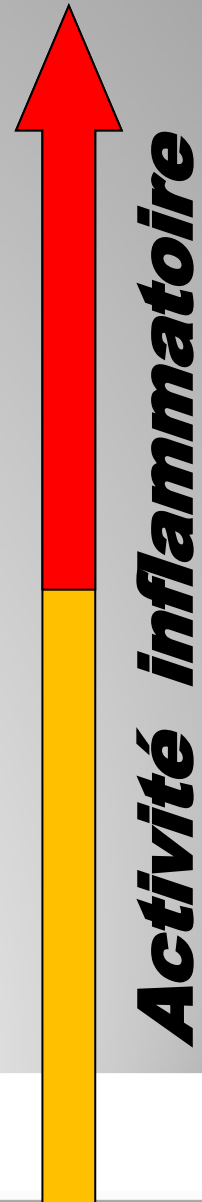
ELSEP
Greffe de cellules souches

2^{ème} intention

TYSABRI
GILENYA / PONVORY
OCREVUS / KESIMPTA
MAVENCLAD
Hors AMM : Rituximab (2016)

1^{ère} intention

Interférons β
COPAXONE
TECFIDERA / VUMERITY
AUBAGIO
KESIMPTA
PONVORY



● Efficacité modérée

● Haute efficacité

Evolution de la stratégie thérapeutique

Objectifs de la prise en charge des patients SEP-RR en 2024:



Evolution de la stratégie thérapeutique

Facteurs démographiques et environnementaux

- Âge élevé
- Sexe masculin
- Ethnie non européenne
- Taux de vitamine D bas
- Tabagisme
- Comorbidités

Constataions sur l'IRM

- Charge lésionnelle T2 élevée
- Volume lésionnel T2 élevé
- Présence de lésions rehaussées par le gadolinium
- Présence de lésions sous-tentorielles
- Présence de lésions médullaires
- Atrophie cérébrale globale
- Atrophie de la substance grise

Mauvais pronostic

Facteurs cliniques

- Forme progressive primaire
- Taux de poussées élevé
- Intervalle court entre la 1^{re} et la 2^e poussée
- Début par atteinte du tronc cérébral ou médullaire
- Mauvaise récupération de la 1^{re} poussée
- EDSS élevé au diagnostic
- Début multifocal
- Atteinte cognitive précoce

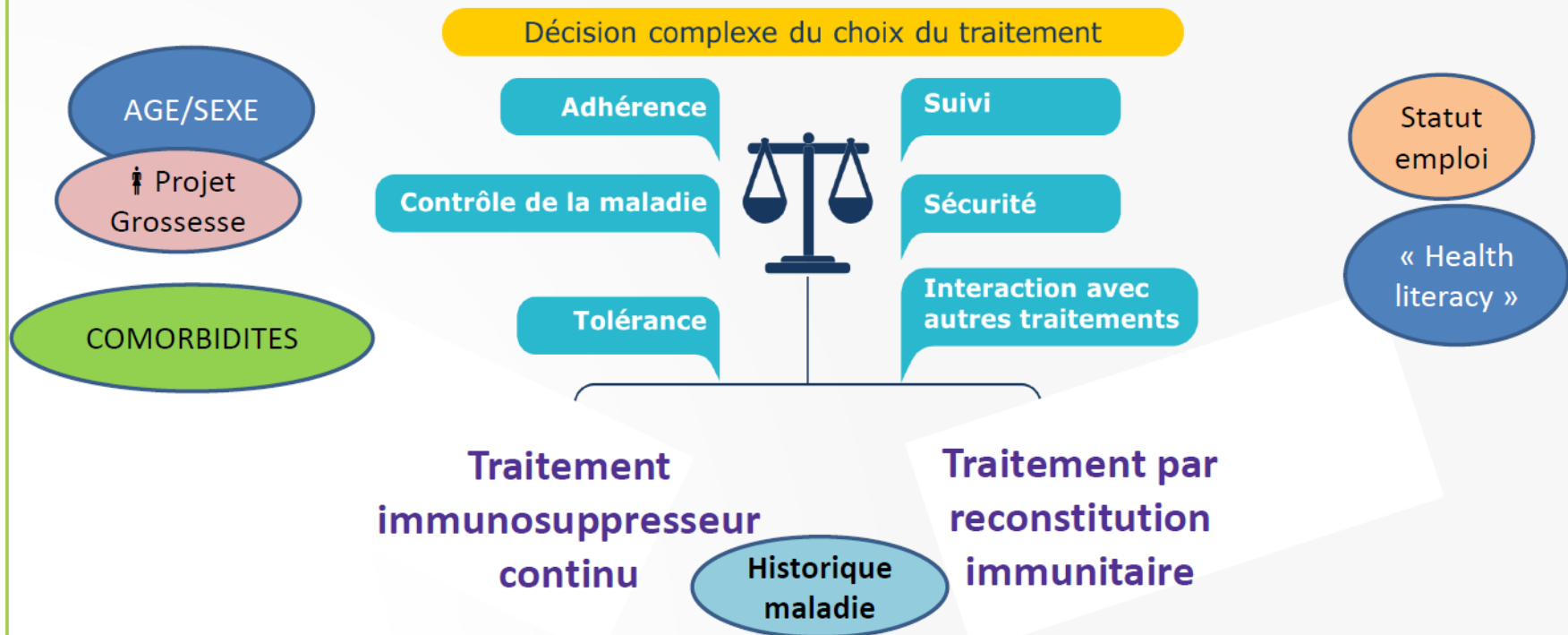
Biomarqueurs

- Charge lésionnelle T2 élevée
- Bandes oligoclonales IgG ou IgM
- NfL sériques et LCR élevés
- Chitinase 3L1 élevée dans le LCR
- Diminution de l'épaisseur des RNFL (OCT)

Evolution de la stratégie thérapeutique

- ⇒ Choix du traitement conditionné par un ensemble de facteurs
- ⇒ Proposition de plusieurs traitements possible

Importance d'une bonne balance bénéfique/risque sur le long terme



Traitement symptomatiques

- *Fatigue: fréquent (2/3) et invalidant, handicap à part entière altérant la qualité de vie.*
- *Fatigabilité à la marche: Fampyra® (à prendre 1 h avant le repas)*
- *Troubles vésico-sphinctériens: anticholinergique, auto-sondage, toxine botulique, neuromodulation*
- *Dépression*
- *Douleurs*
- *Spasticité*

Le traitement des symptômes de la maladie repose sur une prise en charge spécifique associant le plus souvent des médicaments et des techniques de rééducation, un suivi psychologique

Evolution de la stratégie thérapeutique

⇒ *Traiter tôt*

⇒ *Tenir compte des facteurs pronostics*

⇒ *Projet de vie (grossesse, travail etc)*

⇒ *Balance bénéfice / risque*

Comment et combien de temps traiter ?

=> Sans limite de temps (étude en cours sur les formes SEP qui ne sont plus inflammatoires : intérêt de poursuivre ?)

=> en cas de projet de grossesse : rapport bénéfice/risque (arrêt ou non du traitement si possible)

=> Si traitement d'efficacité modérée inefficace ou forme agressive => traitement de haute efficacité

=> Si pb de tolérance => changement pour traitement d'efficacité équivalente

Sclérose en plaques et grossesse

Pas de modification du risque obstétrical et néonatal, pas d'influence de l'anesthésie péridurale ou de l'allaitement sur le cours de la maladie.

Diminution des poussées pendant le troisième trimestre de la grossesse.

Augmentation du risque de poussée dans les 3 mois suivant la grossesse (donc pas d'augmentation du risque global pendant l'année intéressée).

Pas d'aggravation du handicap en raison de la grossesse .

Sclérose en plaques et vaccination

Pas de lien entre vaccination, en particulier contre l'hépatite B, et le déclenchement ou l'aggravation de la maladie. (Ascherio et al NEJM 2001, C Confavreux NEJM 2001)

Les vaccinations peuvent donc être proposées dans les mêmes indications (professions exposées, voyages, etc.) et avec les mêmes risques que dans la population générale.

Attention aux vaccins vivants atténués (fièvre jaune, varicelle, ROR)

Vaccination: foire aux questions

Hépatite B

Schéma vaccinal

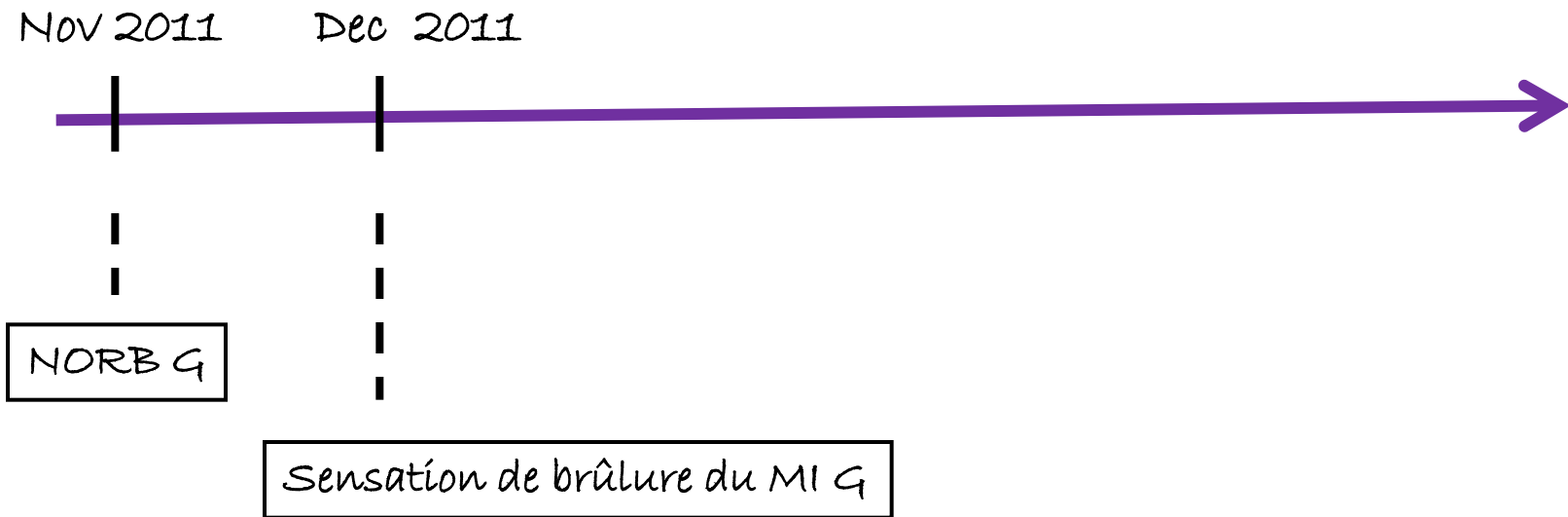
- « classique » M0, M1, M6
- accéléré J0-J7-J21 et M12

- ⇒ Statut vaccinal ++ et rappels DTP / 10 ans si immunosuppresseurs
- ⇒ Traitement par Anti CD20 : penser vaccin pneumocoque et HVB ++ et rappels
- ⇒ FINGOLIMOD/SIPONIMOD: statut varicelle ++ vaccin HPV ++
- ⇒ Statut varicelle assez systématique
- ⇒ Si vaccination récente (VVA) : attendre 6 semaines avant TIS
- ⇒ Si vaccination récente vaccin non vivant : attendre un mois
- ⇒ Pas de VVA sous TIS
- ⇒ Nécessité d'une vaccination avant ou après une cures de corticoïdes :
 - ⇒ attendre 4 à 6 semaines si vaccin inerte
 - ⇒ Attendre 3 mois si vaccin vivant

VVA = vaccin vivant atténué, principalement fièvre jaune, varicelle, ROR

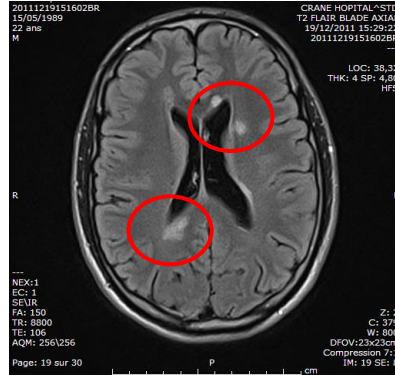
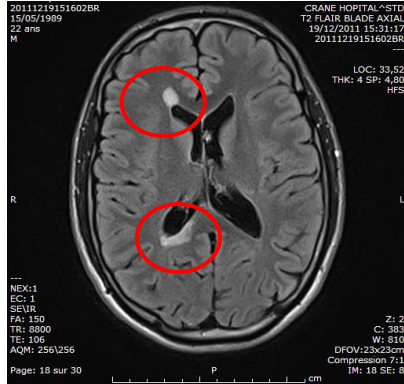
Cas cliniques

Antoine 29 ans



Cas cliniques

Antoine 29 ans

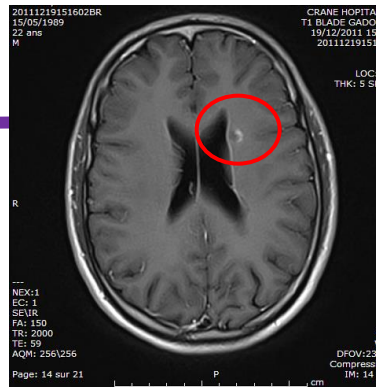


NOV 2011

DEC 2011



NORB G

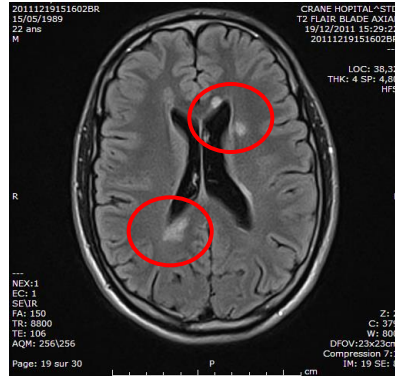
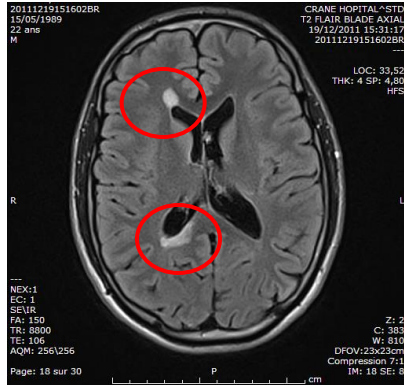


Sensation de brûlure du MI G

Cas cliniques

Antoine 29 ans

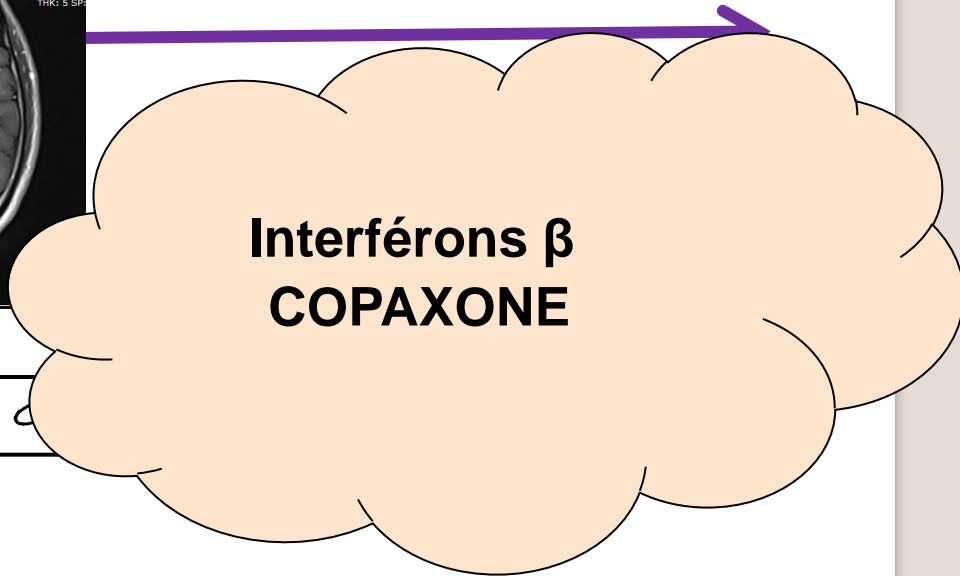
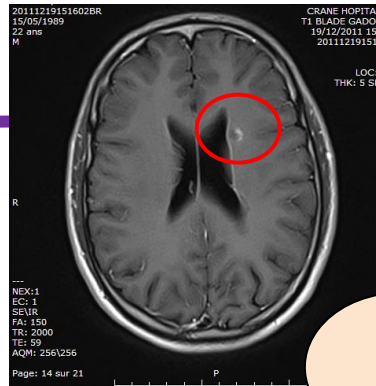
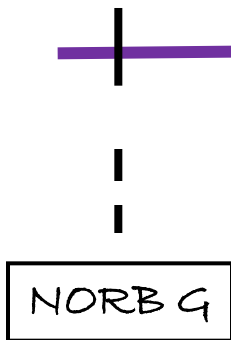
Que peut-on lui proposer ?



2011

NOV 2011

Dec 2011



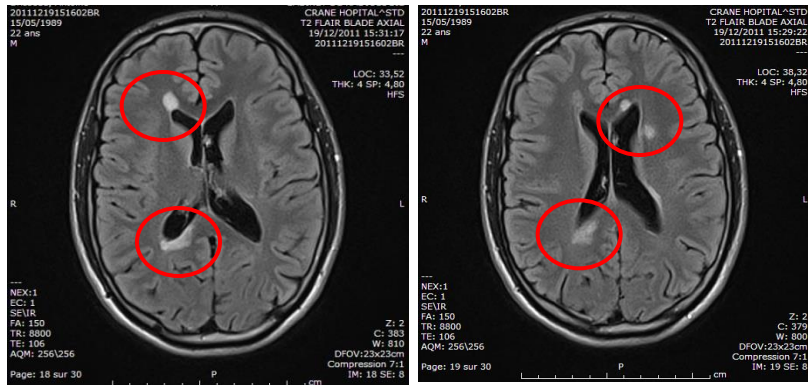
Sensation de brûlure du MI d

Interférons β
COPAXONE

Cas cliniques

Antoine 29 ans

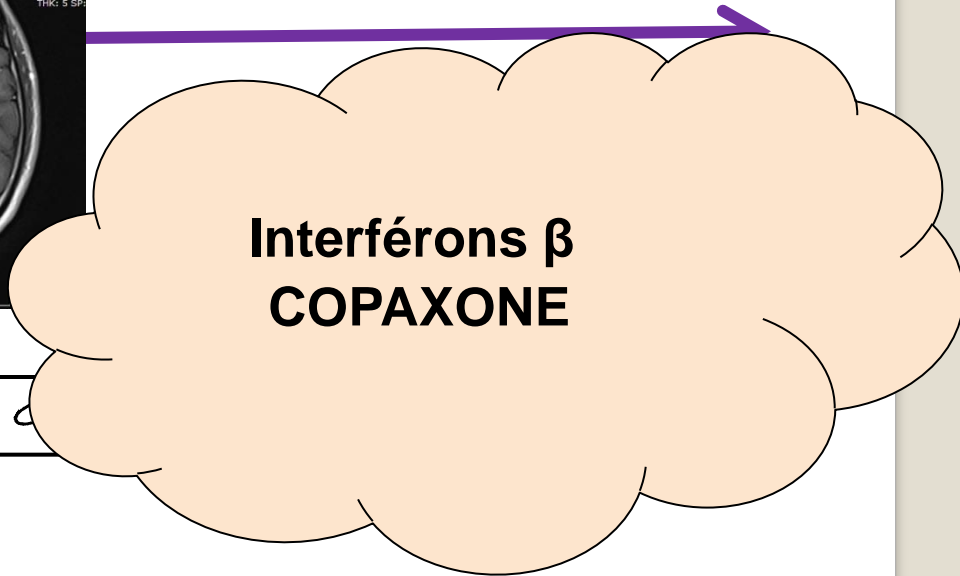
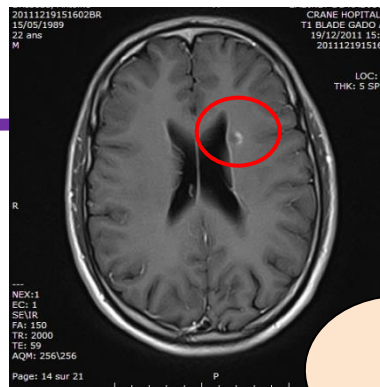
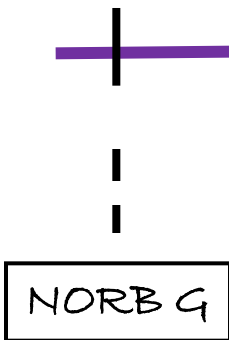
Que peut-on lui proposer ?



2011 : => interféron

NOV 2011

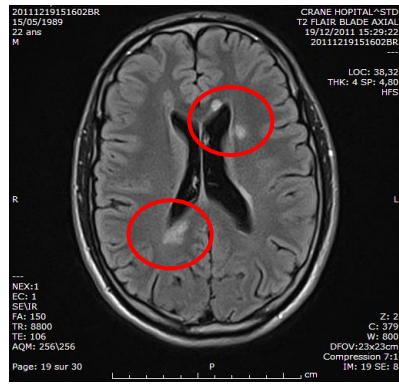
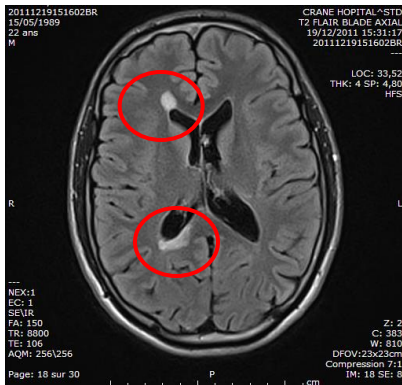
Dec 2011



Sensation de brûlure du MI d

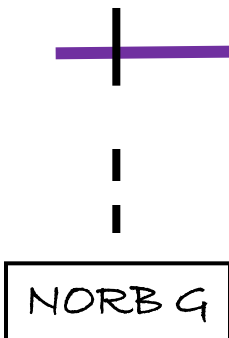
Cas cliniques

Antoine 29 ans

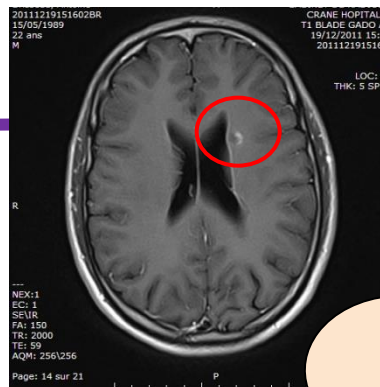


NOV 2011

DEC 2011



NORBG



Sensation de brûlure du MI d

Que peut-on lui proposer ?

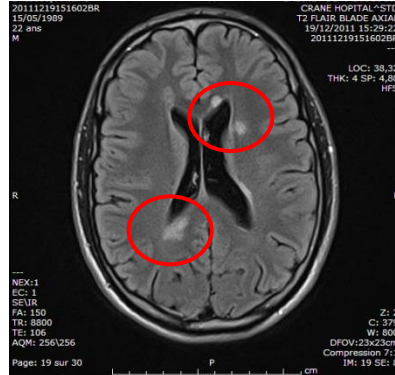
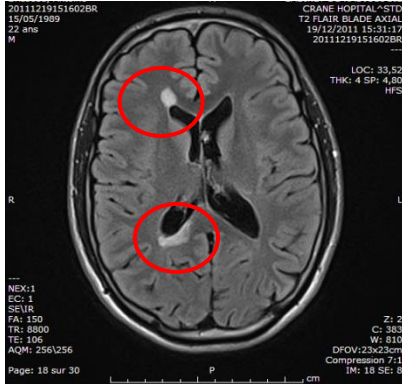
2011 : => interféron

2024 => Efficacité modérée

- Interférons β
- COPAXONE
- TECFIDERA / VUMERITY
- AUBAGIO
- KESIMPTA**
- PONVORY**

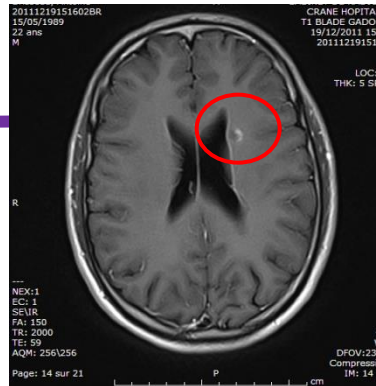
Cas cliniques

Antoine 29 ans



NOV 2011

DEC 2011



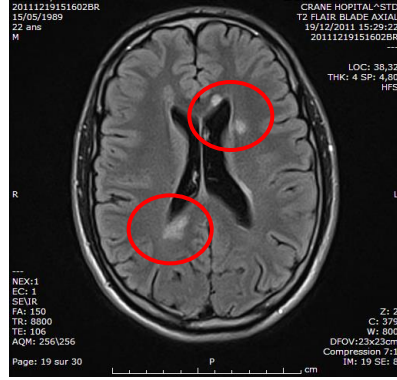
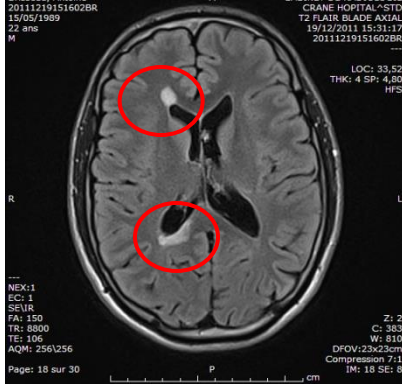
2014 : interferon mal toléré (injections,
Sd grippal)
IRM stables

NORB G

Sensation de brûlure du MI G

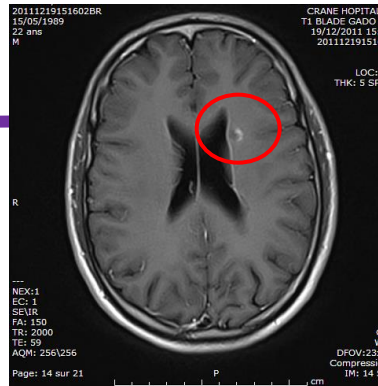
Cas cliniques

Antoine 29 ans



NOV 2011

DEC 2011



Que peut-on lui proposer ?

2014 : interferon mal toléré (injections,
Sd grippal)

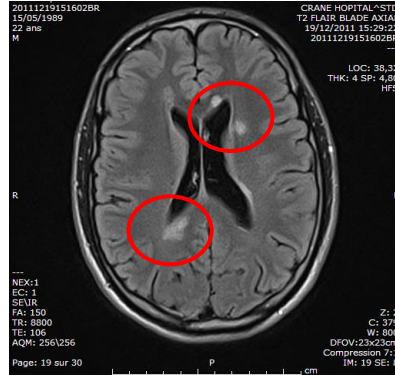
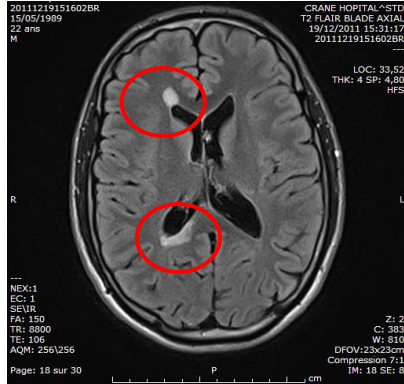
IRM stables

NORB G

Sensation de brûlure du MI G

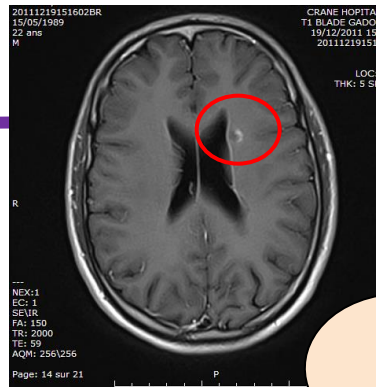
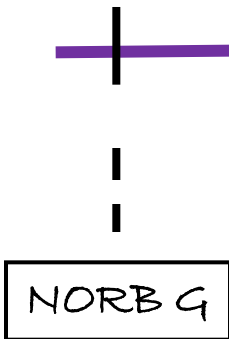
Cas cliniques

Antoine 29 ans



NOV 2011

DEC 2011



Sensation de brûlure du MI d

Que peut-on lui proposer ?

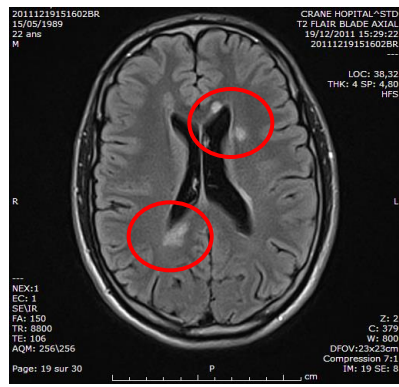
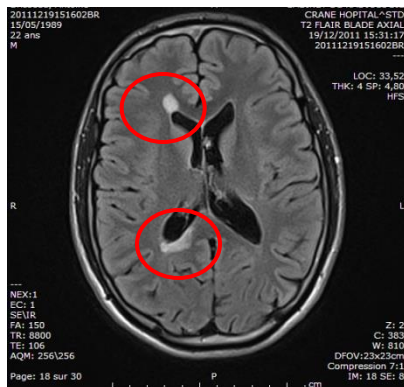
2014 : interferon mal toléré (injections, Sd grippal)

IRM stables

Interférons β
COPAXONE
TECFIDERA / (VUMERITY)
(AUBAGIO)
(KESIMPTA)
(PONVORY)

Cas cliniques

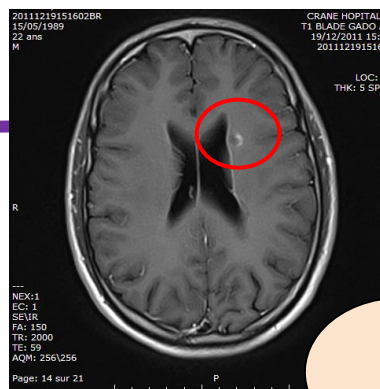
Antoine 29 ans



NOV 2011

DEC 2011

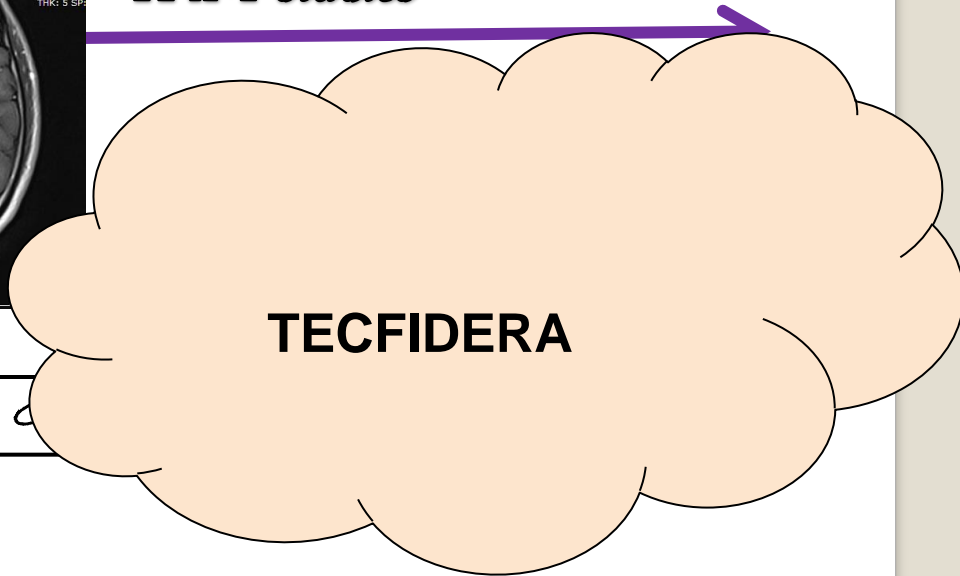
NORB G



Sensation de brûlure du MI d

Que peut-on lui proposer ?

2014 : interferon mal toléré (injections, Sd grippal)
IRM stables



Cas cliniques

Hélène 25 ans

2017



Impression de marcher sur du coton

Décharges électriques dans les 4 membres à la flexion de la nuque (Lhermitte)

Cas cliniques

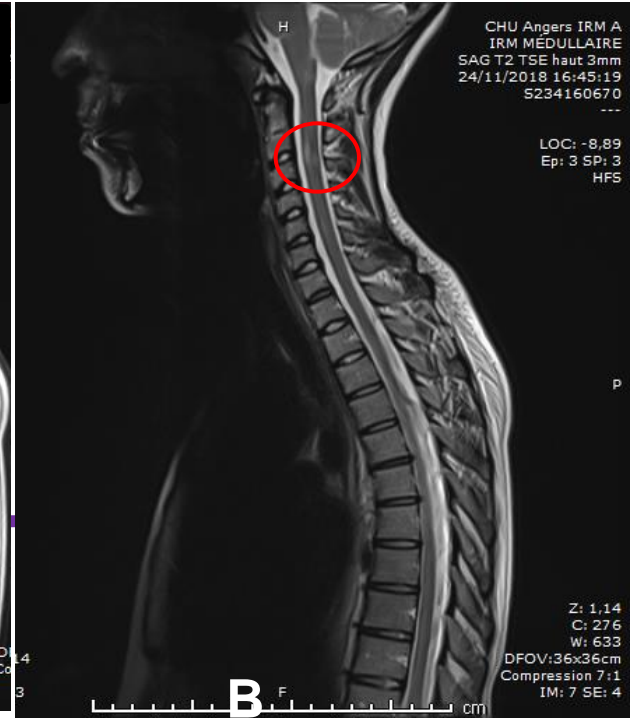
Hélène 25 ans

IRM médullaire : Hypersignal T2

2017



T1 GADO



T2 Hypersignal C2-C3

Impression de marcher sur du coton

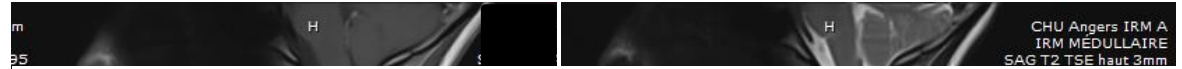
Décharges électriques dans les 4 membres à la flexion de la nuque (Lhermitte)

IRM cérébrale normale

Cas cliniques

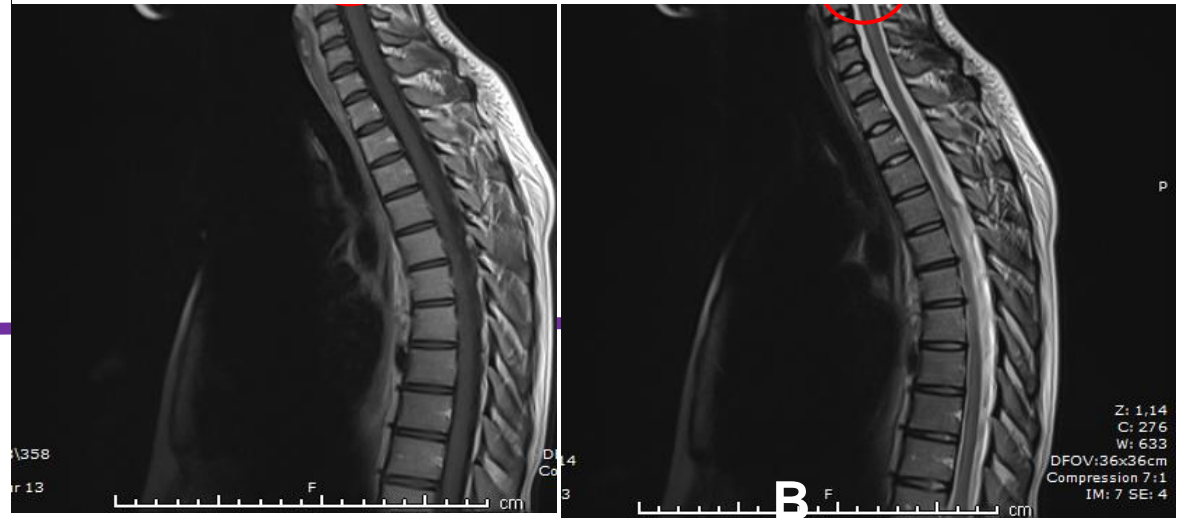
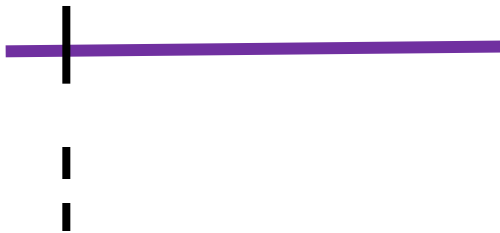
Hélène 25 ans

IRM médullaire : Hypersignal T2



Que peut-on lui proposer ?

2017



T1 GADO

T2 Hypersignal C2-C3

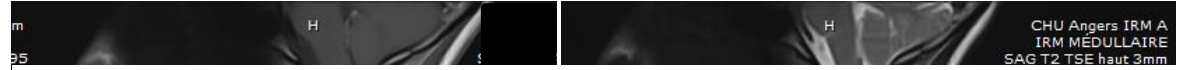
Impression de marcher sur du coton

Décharges électriques dans les 4 membres à la flexion de la nuque (Lhermitte)

Cas cliniques

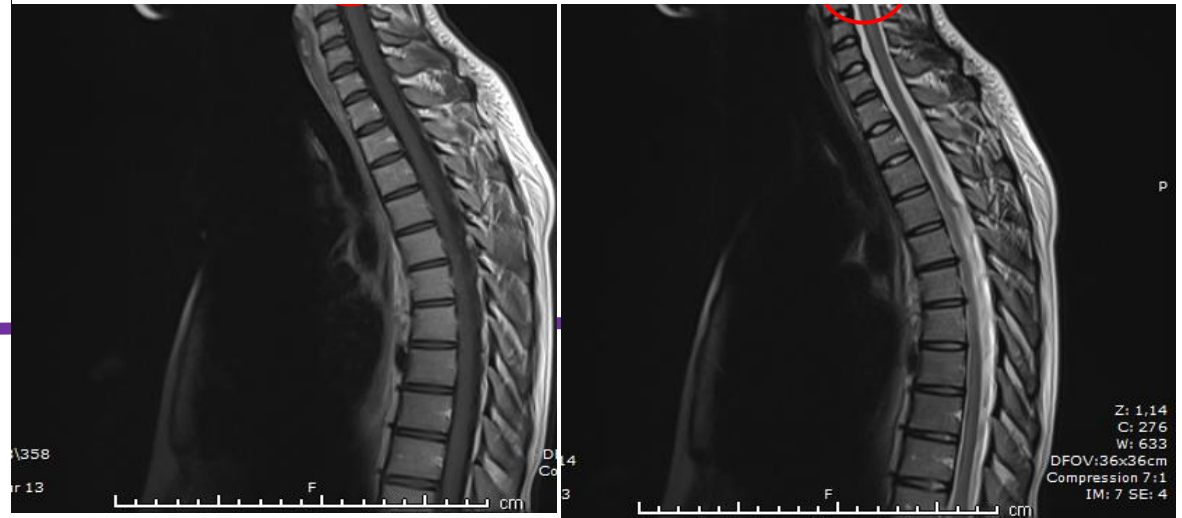
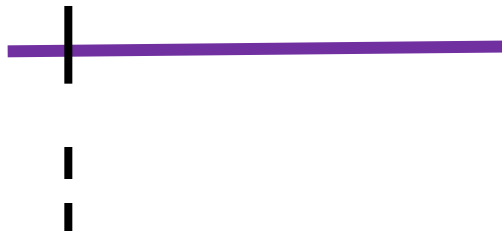
Hélène 25 ans

IRM médullaire : Hypersignal T2



Que peut-on lui proposer ?

2017



T1 GADO

T2 Hypersignal C2-C3

Impression de marcher sur du coton

Décharges électriques dans les 4 membres à la flexion de la nuque (Lhermitte)

=> *Surveillance clinique et imagerie à 6 mois puis annuelle*

Steffy
22 ans



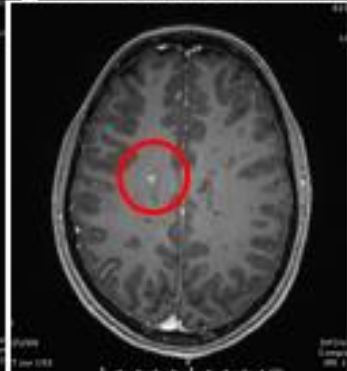
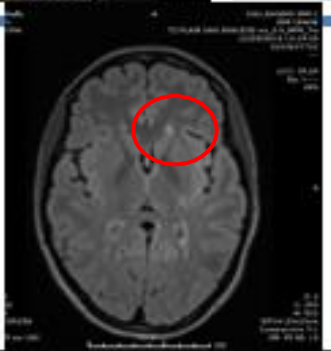
- Bilan clinique et paraclinique
- Résultats imagerie
- Traitements

Steffy
22 ans



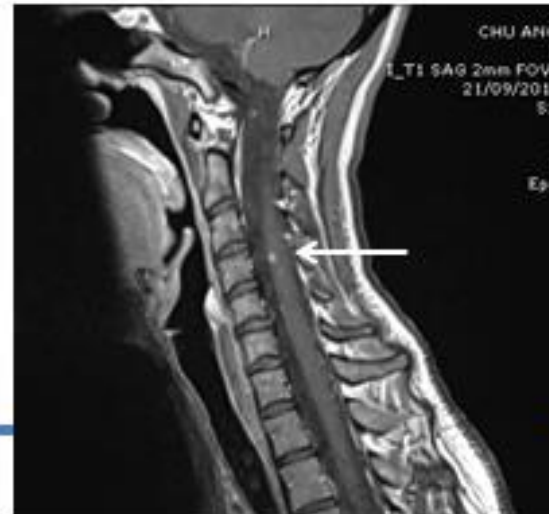
07/2018

NORB G



Steffy
22 ans

Que pourrait-on lui proposer avec l'arsenal thérapeutique de 2023 ? Et en 2018 ?



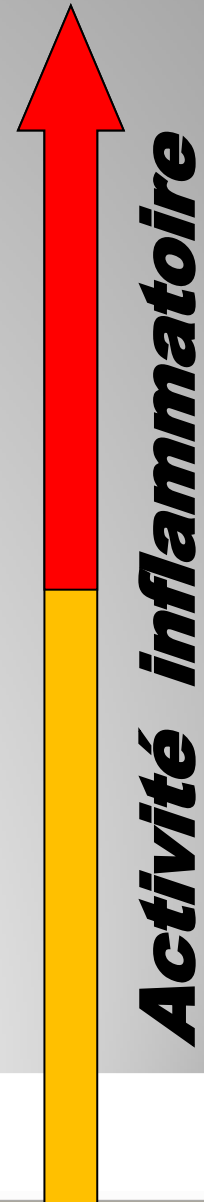
07/2018

NORB G



- Bilan clinique et paraclinique
- Résultats imagerie
- Traitements

stratégie thérapeutique



3^{ème} indication

ELSEP
Greffe de cellules souches

2^{ème} indication

TYSABRI
LEMTRADA (non remboursé)
GILENYA / PONVORY
OCREVUS / KESIMPTA
MAVENCLAD
Hors AMM : Rituximab (2016)

1^{ère} indication

Interférons β
COPAXONE
TECFIDERA / VUMERITY
AUBAGIO
OCREVUS / KESIMPTA
PONVORY

● Efficacité modérée

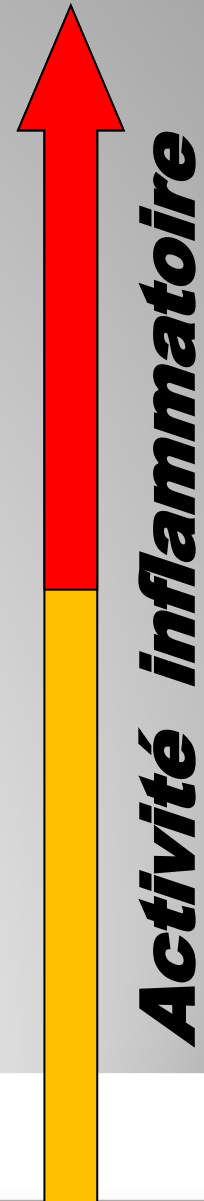
● Haute efficacité

stratégie thérapeutique

3^{ème} indication



2^{ème} indication



● Efficacité modérée

● Haute efficacité

stratégie thérapeutique

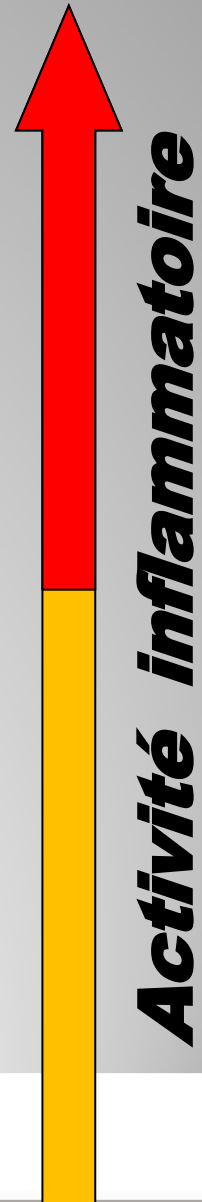
3^{ème} indication

ELSEP
Greffe de cellules souches

2^{ème} indication

TYSABRI
LEMTRADA (non remboursé)
GILENYA / PONVORY
OCREVUS / KESIMPTA
MAVENCLAD
Hors AMM : Rituximab (2016)

- ⇒ Cliniquement non inquiétante
- ⇒ Radiologiquement inquiétante



● Efficacité modérée

● Haute efficacité

Quel traitement proposer en 2023 ?

3^{ème} indication

ELSEP

~~Greffe de cellules souches~~

2^{ème} indication

TYSABRI

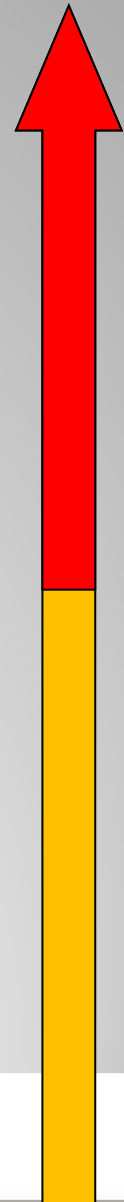
~~LEMTRADA (non remboursé)~~

~~GILENYA / PONVORY~~

OCREVUS / KESIMPTA

~~MAVENGLAD~~

- ⇒ Cliniquement non inquiétante
- ⇒ Radiologiquement inquiétante



Activité inflammatoire

● Efficacité modérée

● Haute efficacité

Quel traitement proposer en 2018 ?

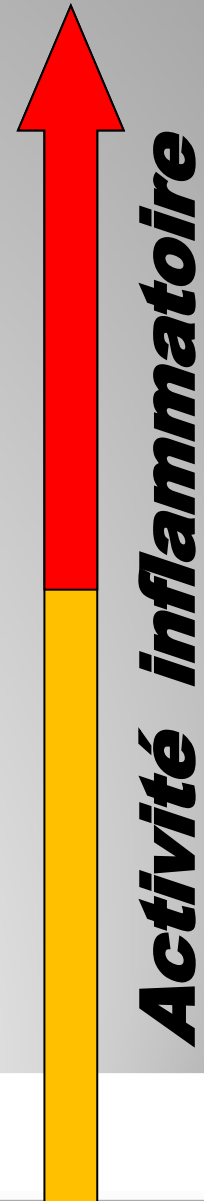
3^{ème} indication



2^{ème} indication



- ⇒ Cliniquement non inquiétante
- ⇒ Radiologiquement inquiétante



● Efficacité modérée

● Haute efficacité

Quel traitement proposer en 2018 ?

3^{ème} indication

ELSEP

~~Greffe de cellules souches~~

2^{ème} indication

TYSABRI

~~LEMTRADA (non remboursé)~~

~~GILENYA / PONVORY~~

~~OCREVUS / KESIMPTA~~

~~MAVENGLAD~~

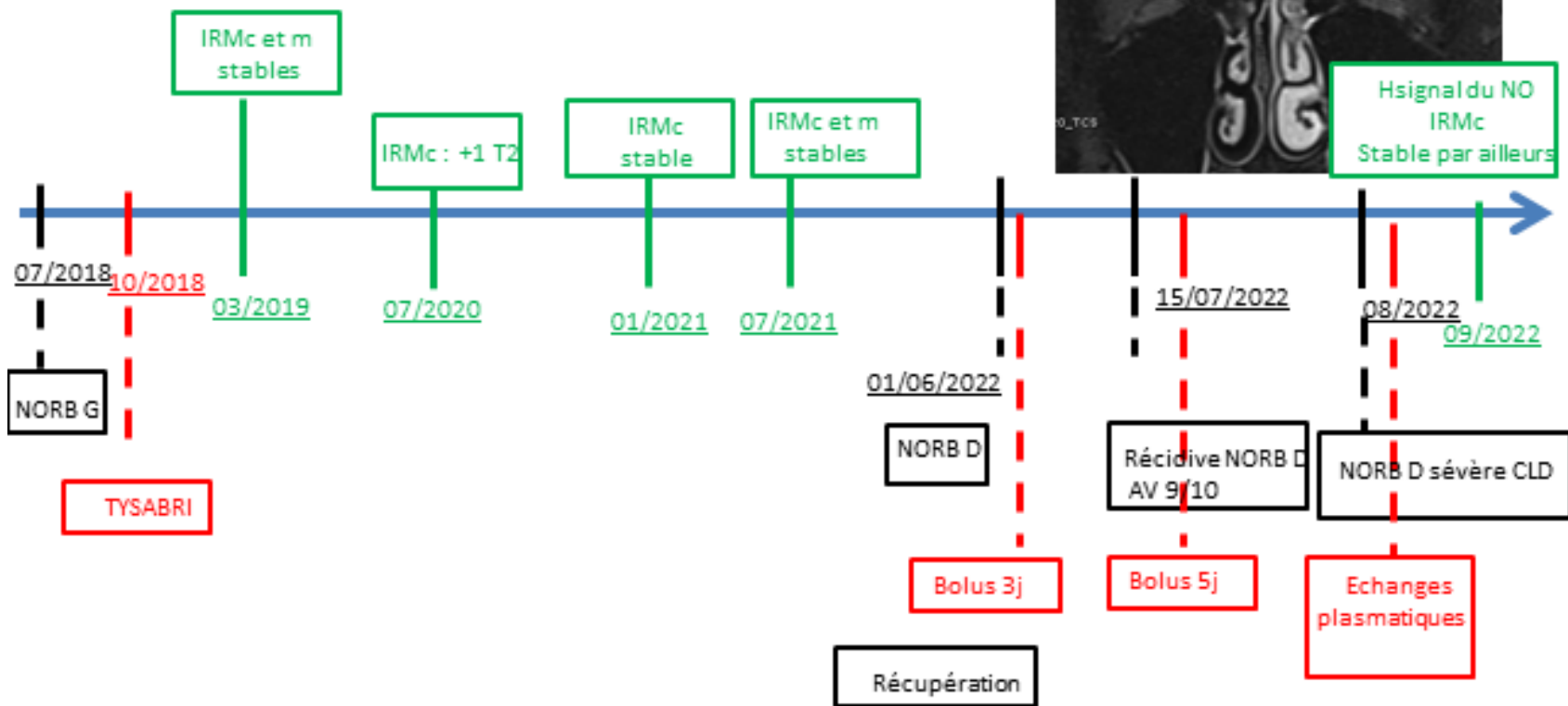
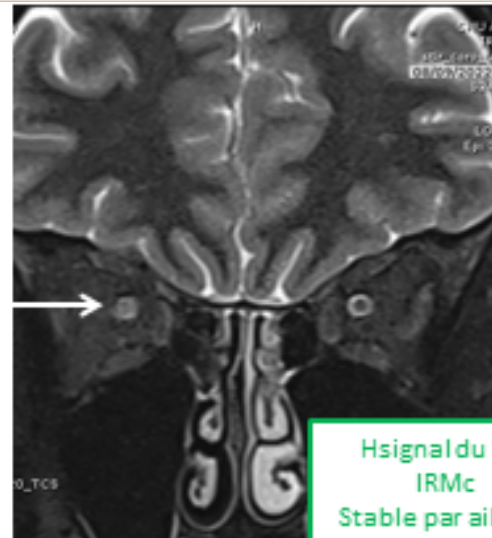
- ⇒ Cliniquement non inquiétante
- ⇒ Radiologiquement inquiétante
- ⇒ **JC - => TYSABRI**

Activité inflammatoire

● Efficacité modérée

● Haute efficacité

Steffy
22 ans



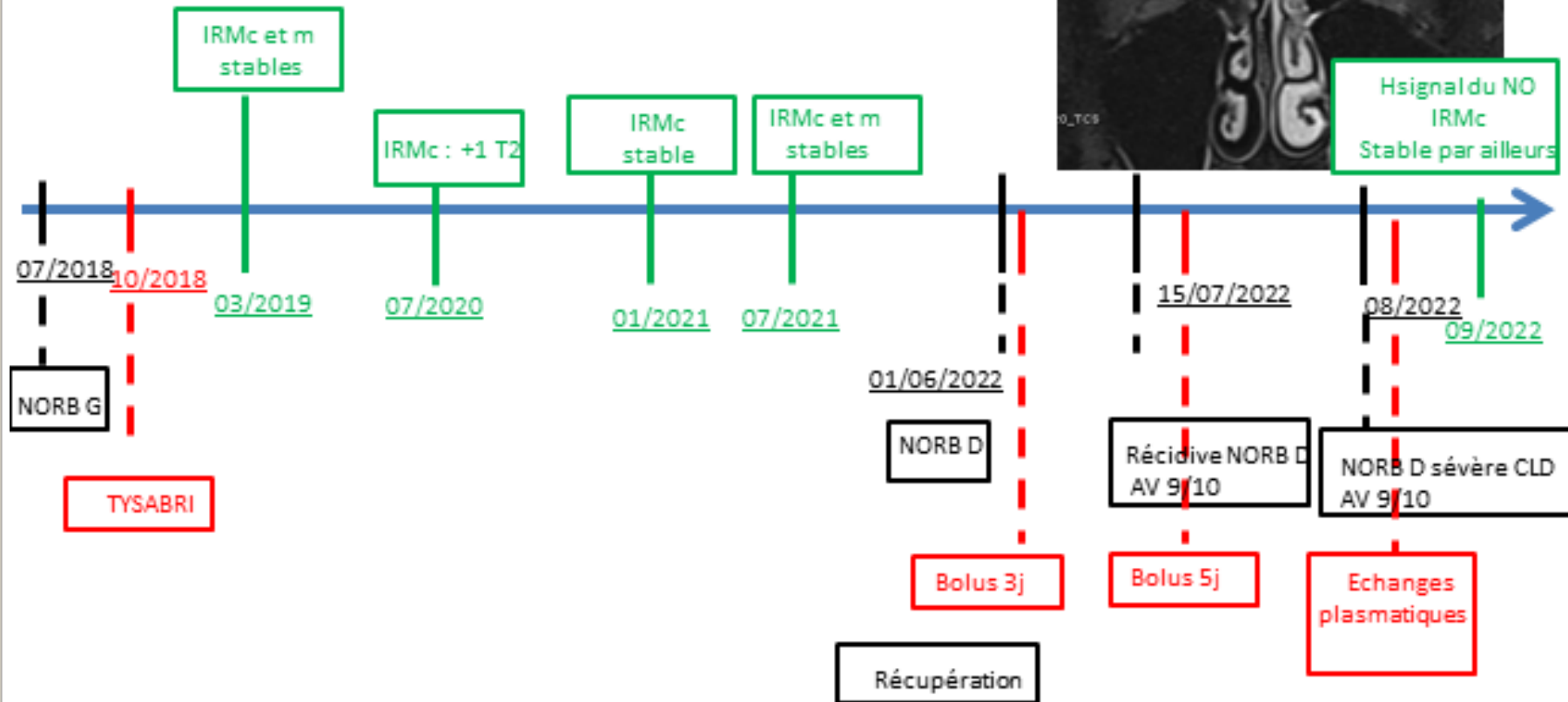
● Bilan clinique et paraclinique

● Résultats imagerie

● Traitements

Steffy
22 ans

Que peut on lui proposer ?



- Bilan clinique et paraclinique
- Résultats imagerie
- Traitements

stratégie thérapeutique

3^{ème} indication

ELSEP
Greffe de cellules souches

2^{ème} indication

TYSABRI
LEMTRADA (non remboursé)
GILENYA / PONVORY
OCREVUS / KESIMPTA
MAVENCLAD
Hors AMM : Rituximab (2016)



=> Récidive sous TYSABRI bien conduit

● Efficacité modérée

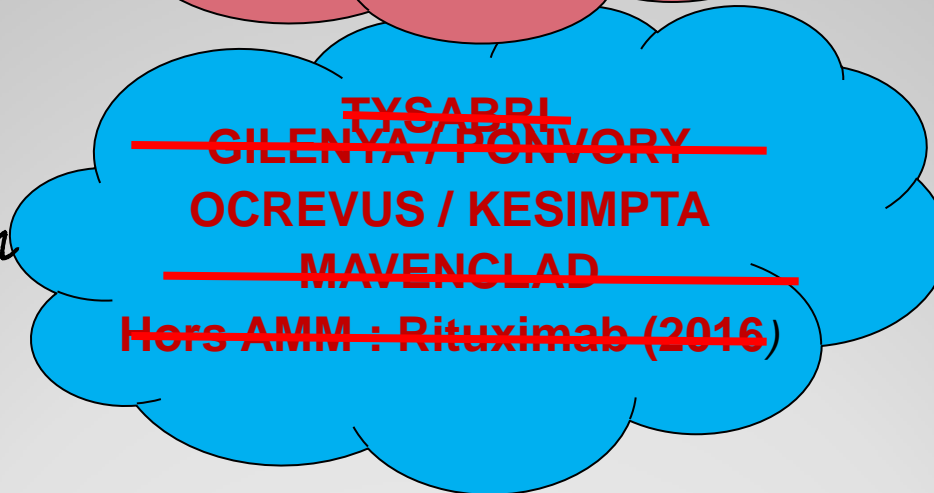
● Haute efficacité

stratégie thérapeutique

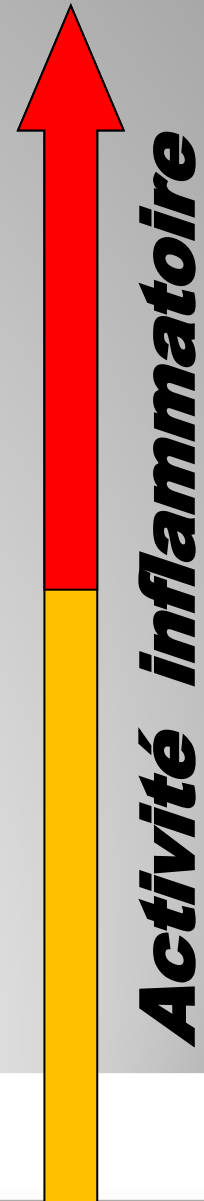
3^{ème} indication



2^{ème} indication



=> Récidive sous TYSABRI bien conduit



● Efficacité modérée

● Haute efficacité

stratégie thérapeutique

ELSEP= mitoxantrone

3^{ème} indication

=> Récidive sous TYSABRI bien conduit

Activité inflammatoire

● Efficacité modérée

● Haute efficacité

stratégie thérapeutique

ELSEP= mitoxantrone

Activité inflammatoire

=> Projet de grossesse, veut réfléchir, AMP pour préservation d'ovocytes avant mitoxantrone
=> poursuite du TYSABRI en attendant

● Efficacité modérée

● Haute efficacité

3^{ème} indication

Cas cliniques

Mélanie 24 ans



Mars 2007

Avril 2007

Mai 2007



Troubles sensitifs
Hémi visage

Troubles de
sensibilité de
l'hémicorps
gauche

Déficit moteur et
sensation d'étau des
MI

Mélanie 24 ans

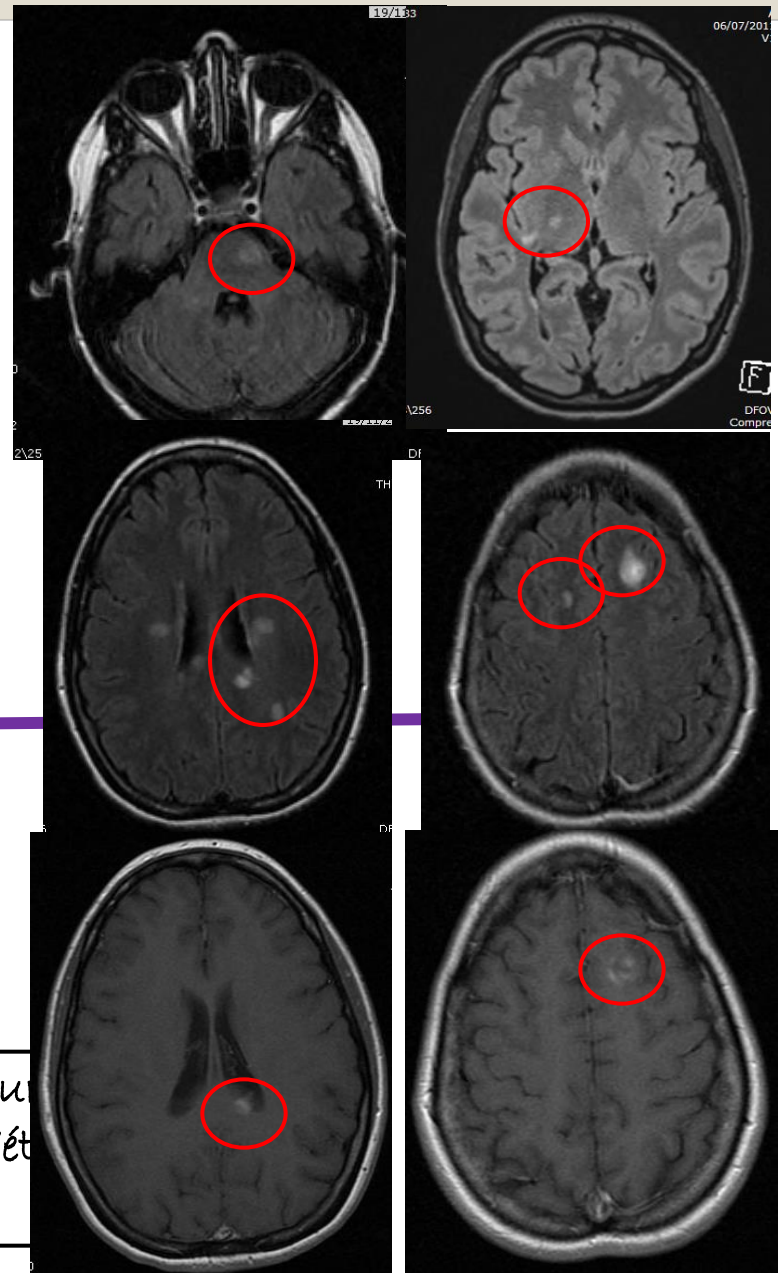
IRM cérébrale novembre 2007

Mars 2007 Avril 2007 Mai 2007

Troubles sensitifs
Hémi visage

Troubles de
sensibilité de
l'hémicorps
gauche

Déficit moteur
sensation d'ét
MI



Mélanie 24 ans

IRM cérébrale novembre 2007

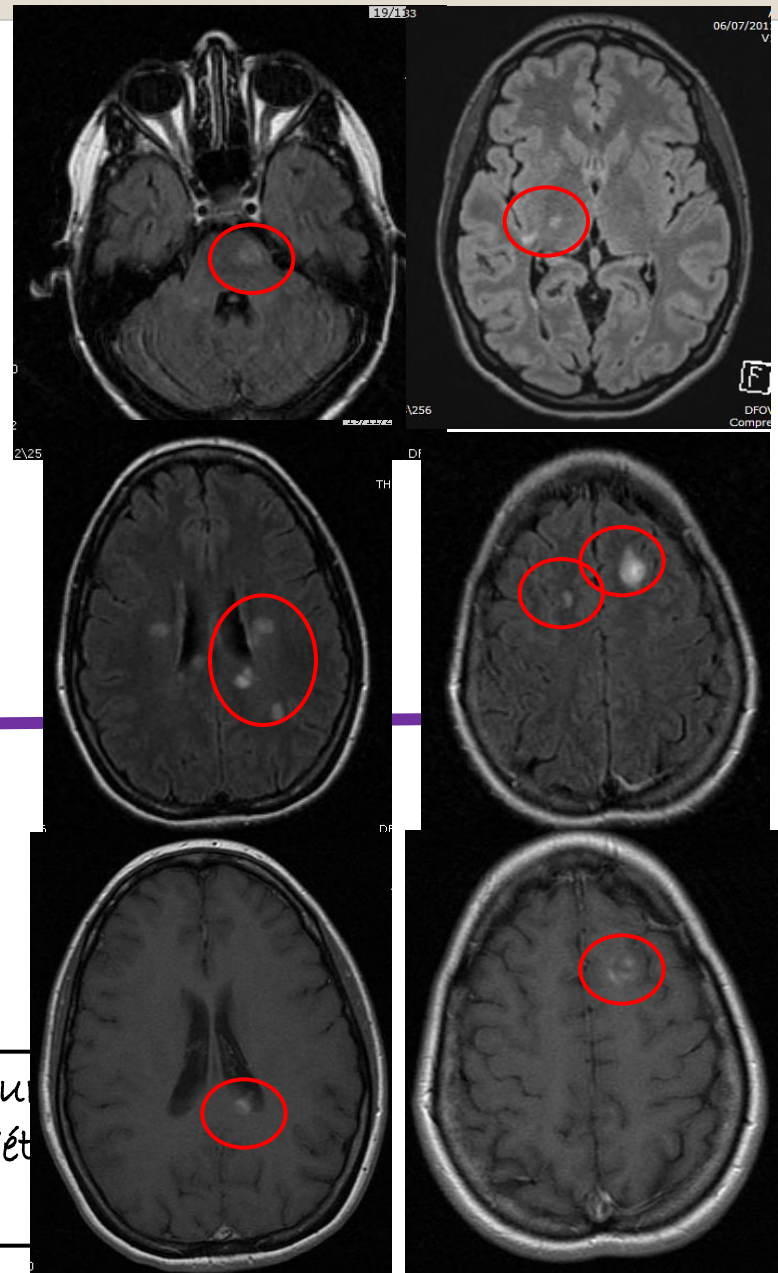
Que peut-on lui proposer ?

Mars 2007 Avril 2007 Mai 2007

Troubles sensitifs
Hémi visage

Troubles de
sensibilité de
l'hémicorps
gauche

Déficit moteur
sensation d'ét
MI



stratégie thérapeutique

3^{ème} indication

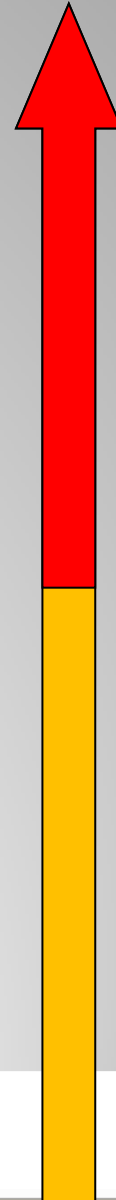
ELSEP= mitoxantrone

2^{ème} indication

TYSABRI

1^{ère} indication

**Interférons β
COPAXONE**



Activité inflammatoire

● Efficacité modérée

● Haute efficacité

Mélanie 24 ans

Que peut-on lui proposer ?

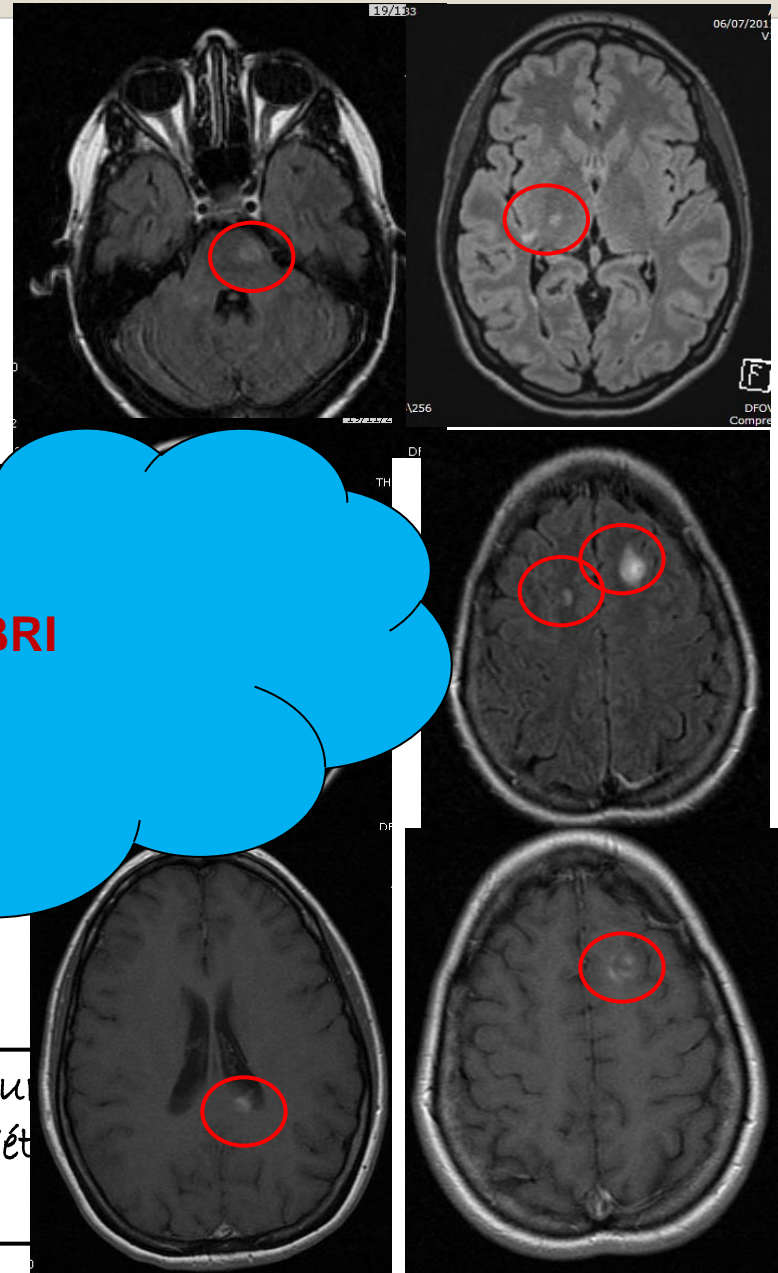
Mars 2007 Avril
IRM cérébrale nov

Troubles sensitifs
Hémi visage

Troubles de
sensibilité de
l'hémicorps
gauche

Déficit moteur
sensation d'ét
MI

TYSABRI



Mélanie 24 ans

Mars 2007 Avril 2007 Mai 2007 Nov 2012

IRM cérébrale novembre 2007

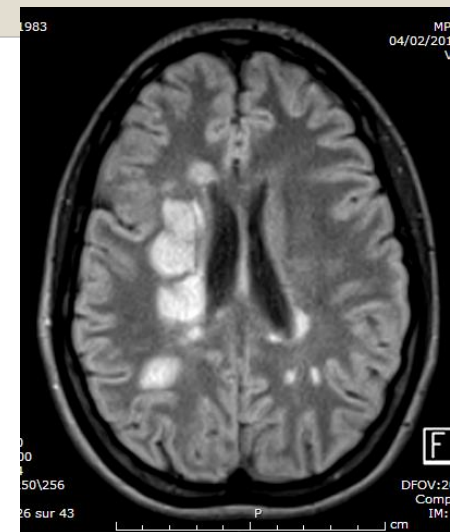
Troubles sensitifs
Hémis visage

Troubles de
sensibilité de
l'hémicorps
gauche

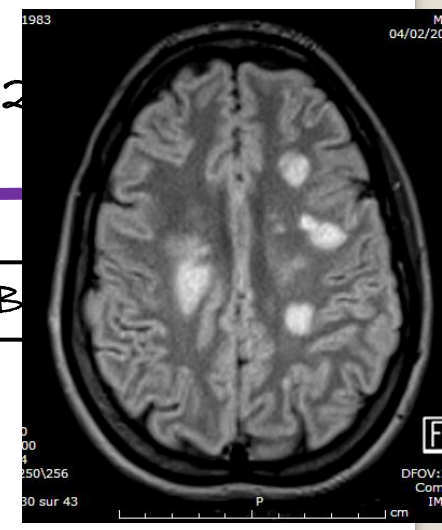
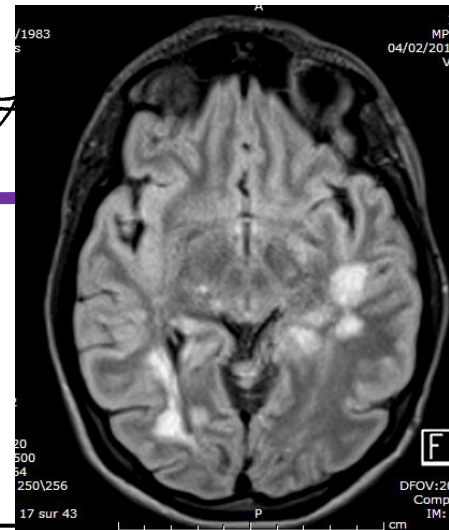
Déficit moteur et
sensation d'étau des
MI

JC +
=> GYLENIA

Mélanie 24 ans



Mars 2007 Avril 2007 Mai 2007
IRM cérébrale novembre 2007



Troubles sensitifs
Hémi visage

Troubles de
sensibilité de
l'hémicorps
gauche

Déficit moteur et
sensation d'étau des
MI

Mélanie 24 ans

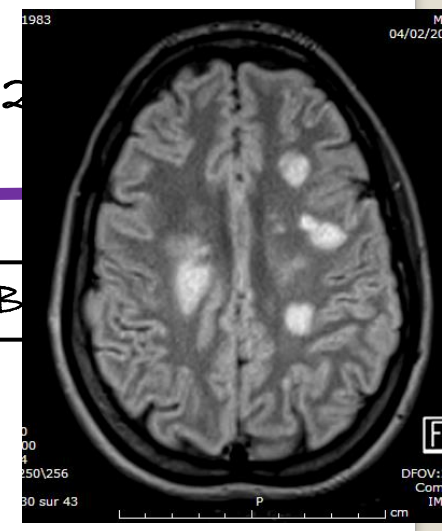
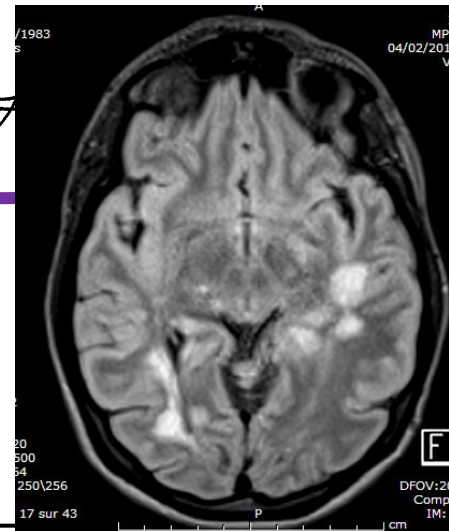
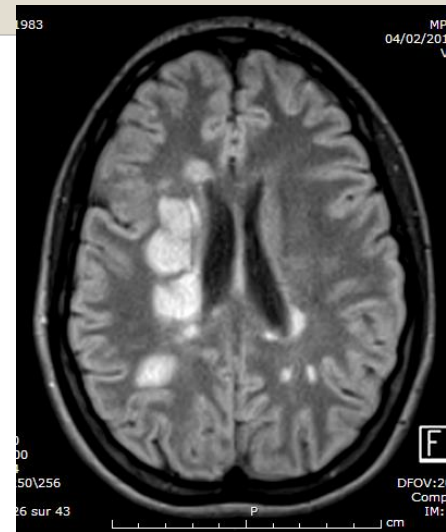
=> Reprise du tysabri

Mars 2007 Avril 2007 Mai 2007
IRM cérébrale novembre 2007

Troubles sensitifs
Hémi visage

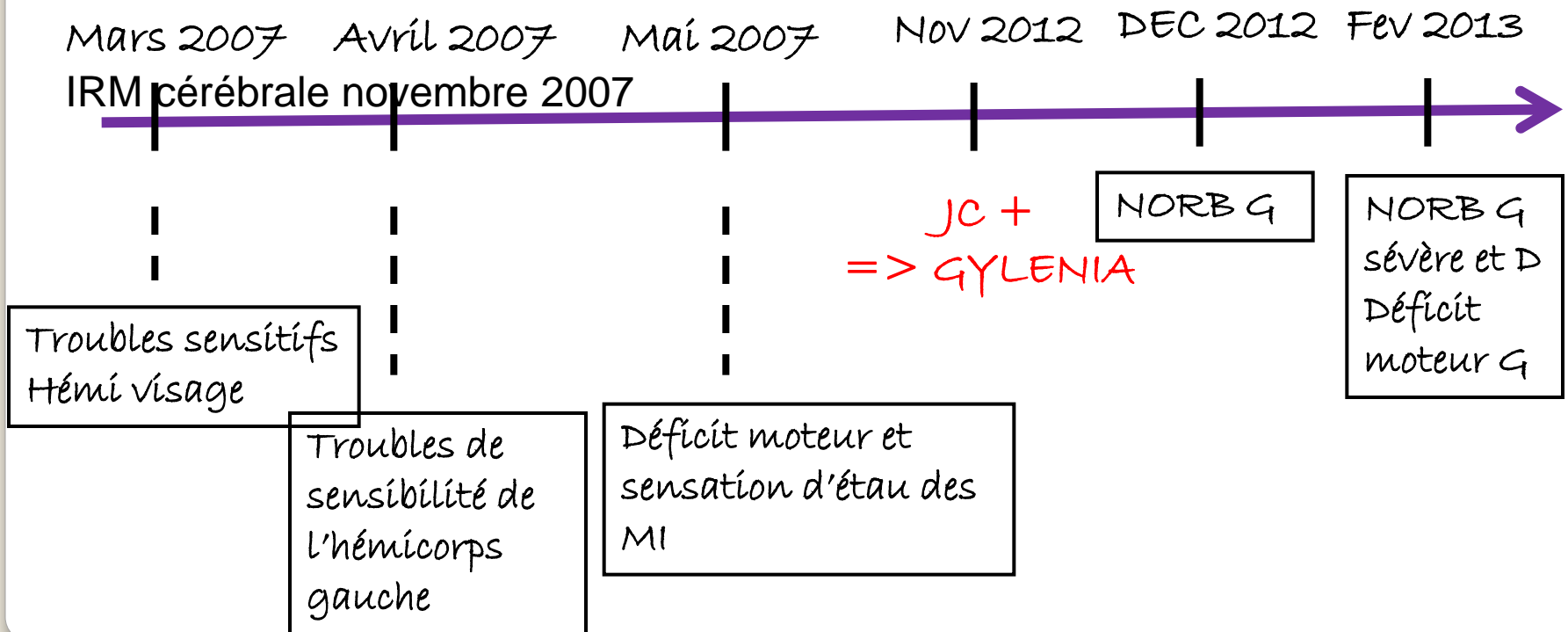
Troubles de
sensibilité de
l'hémicorps
gauche

Déficit moteur et
sensation d'étau des
MI

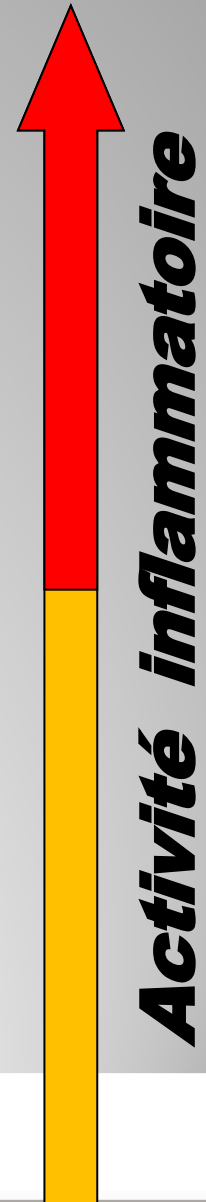


Mélanie 24 ans

=> Reprise du tysabri puis en 2018



stratégie thérapeutique



3^{ème} indication

ELSEP
Greffe de cellules souches

2^{ème} indication

TYSABRI
LEMTRADA (non remboursé)
GILENYA / PONVORY
OCREVUS / KESIMPTA
MAVENCLAD
Hors AMM : Rituximab (2016)

1^{ère} indication

Interférons β
COPAXONE
TECFIDERA / VUMERITY
AUBAGIO
OCREVUS / KESIMPTA
PONVORY

● Efficacité modérée

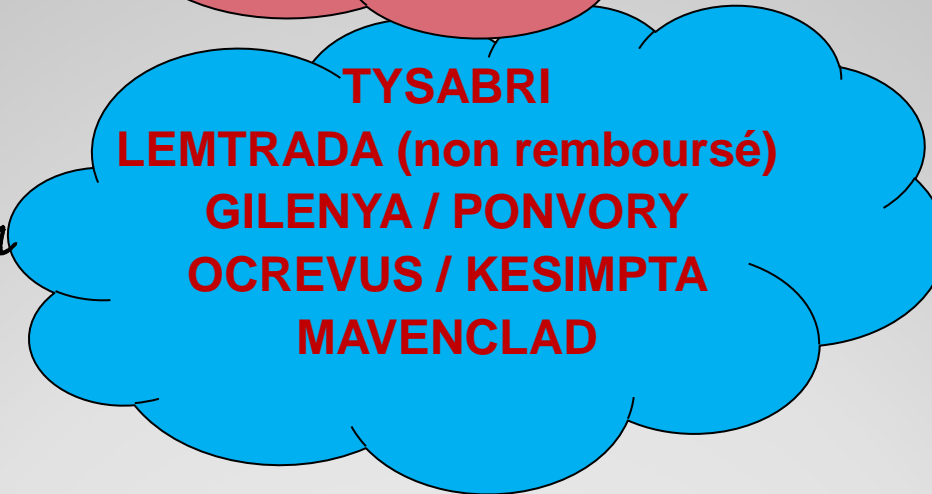
● Haute efficacité

stratégie thérapeutique

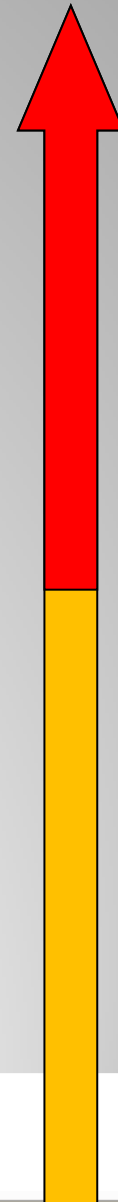
3^{ème} indication



2^{ème} indication



1^{ère} indication



Activité inflammatoire

● Efficacité modérée

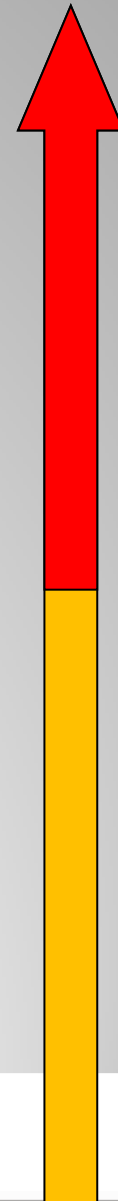
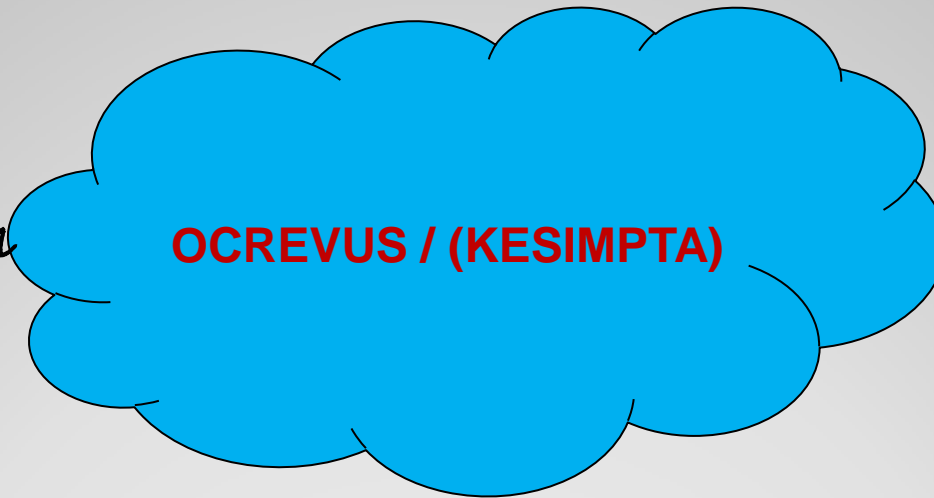
● Haute efficacité

stratégie thérapeutique

3^{ème} indication

2^{ème} indication

1^{ère} indication

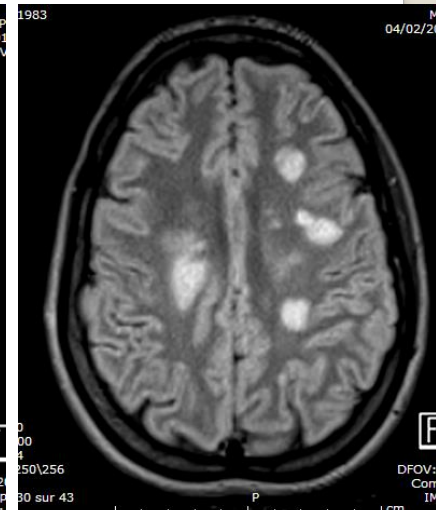
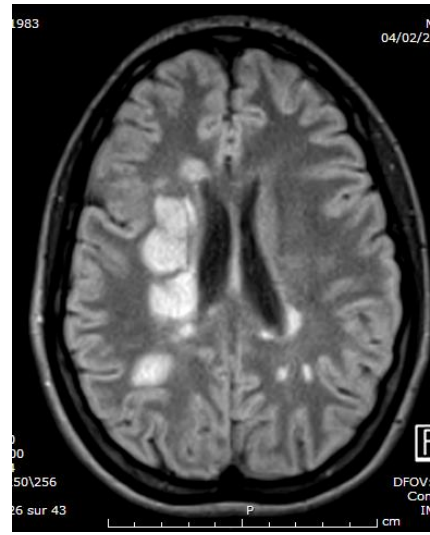
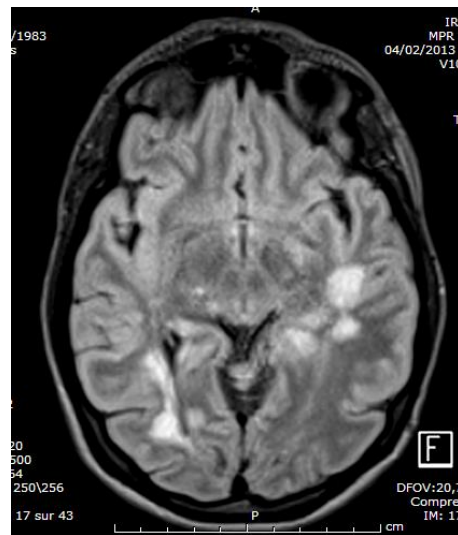


Activité inflammatoire

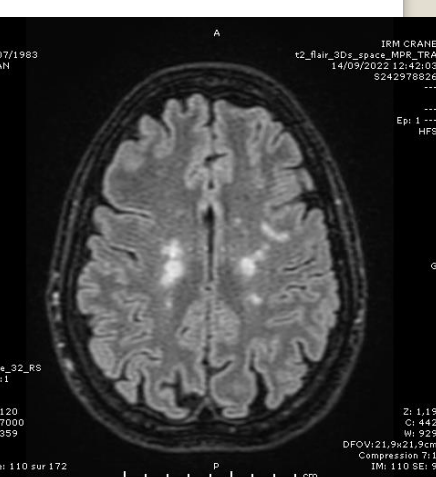
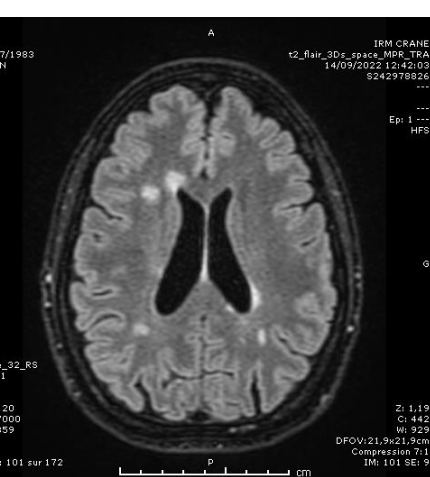
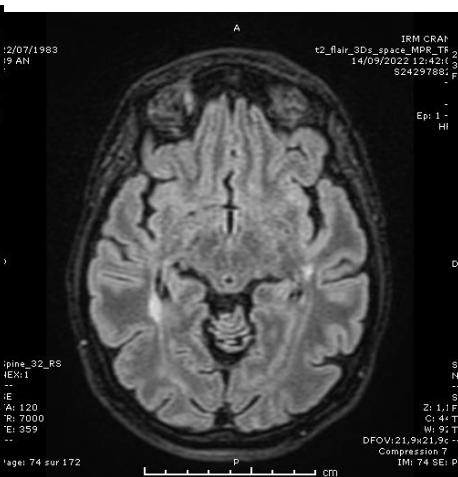
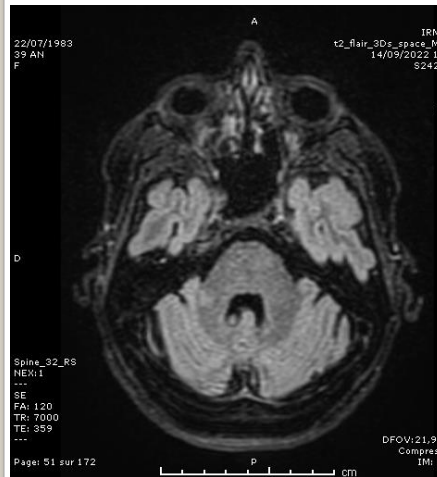
● Efficacité modérée

● Haute efficacité

IRM cérébrale 2012



IRM cérébrale 2022



2024; Examen neurologique quasiment normal, petite réduction du PM, vision 10/10 ème aux deux yeux

Sclérose en plaques: messages clés

- ⇒ *Maladie chronique, latente*
- ⇒ *Les formes récurrentes rémittentes sont les plus fréquentes et les immunothérapies agissent sur ces formes (formes inflammatoires)*
- ⇒ *Traiter tôt pour limiter le risque de progression (dégénérescence axonale)*
- ⇒ *Arsenal thérapeutique plus vaste permettant de s'adapter à la forme clinique et au patient*
- ⇒ *Vacciner ++ si possible avant instauration des traitements*
- ⇒ *Suivi régulier clinique et imagerie (observance, contrôle évolutif)*