



# La Sclérose en Plaques (SEP)

Pr William Camu

Service de Neurologie

Hôpital Gui de Chauliac, Montpellier

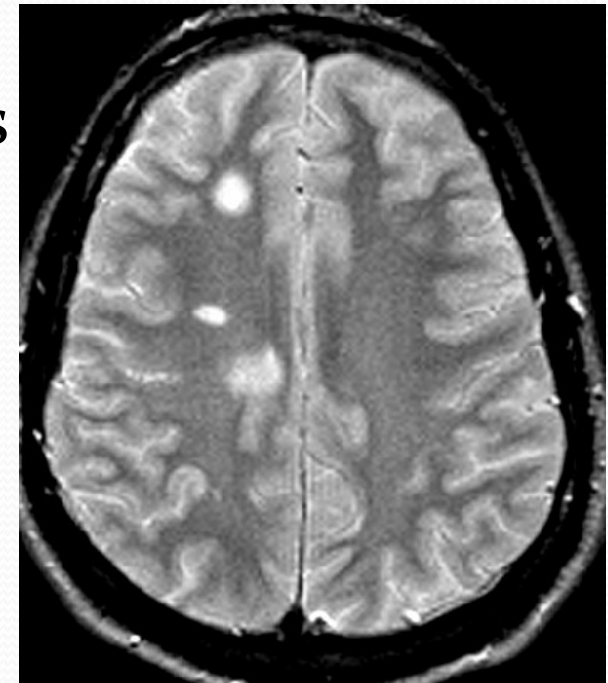
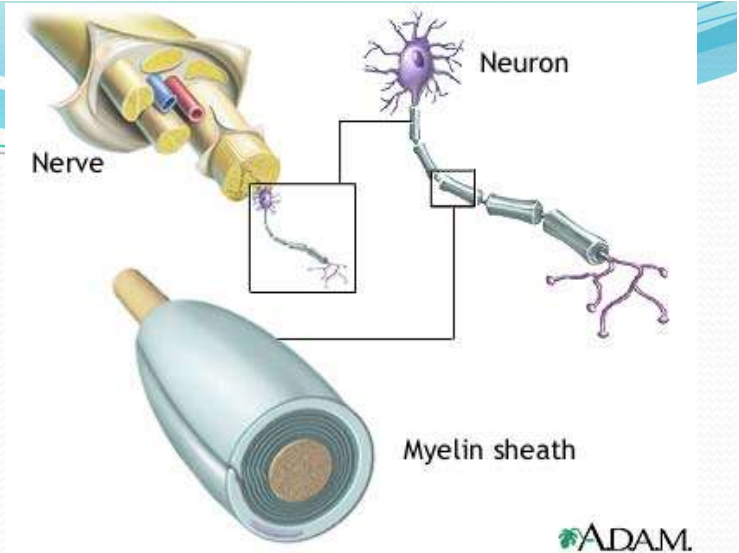
# Le paradoxe de la SEP

- Dans le public (les non neurologues)
  - Maladie qui fait le plus peur après le cancer
  - Traumatisme pour le patient (et sa famille)
- En Neurologie
  - Maladie dans laquelle les avancées thérapeutiques sont les plus importantes
  - Donnant la perspective **claire** d'empêcher le handicap
  - Diagnostic « rassurant » pour le neurologue



# Maladie auto-immune

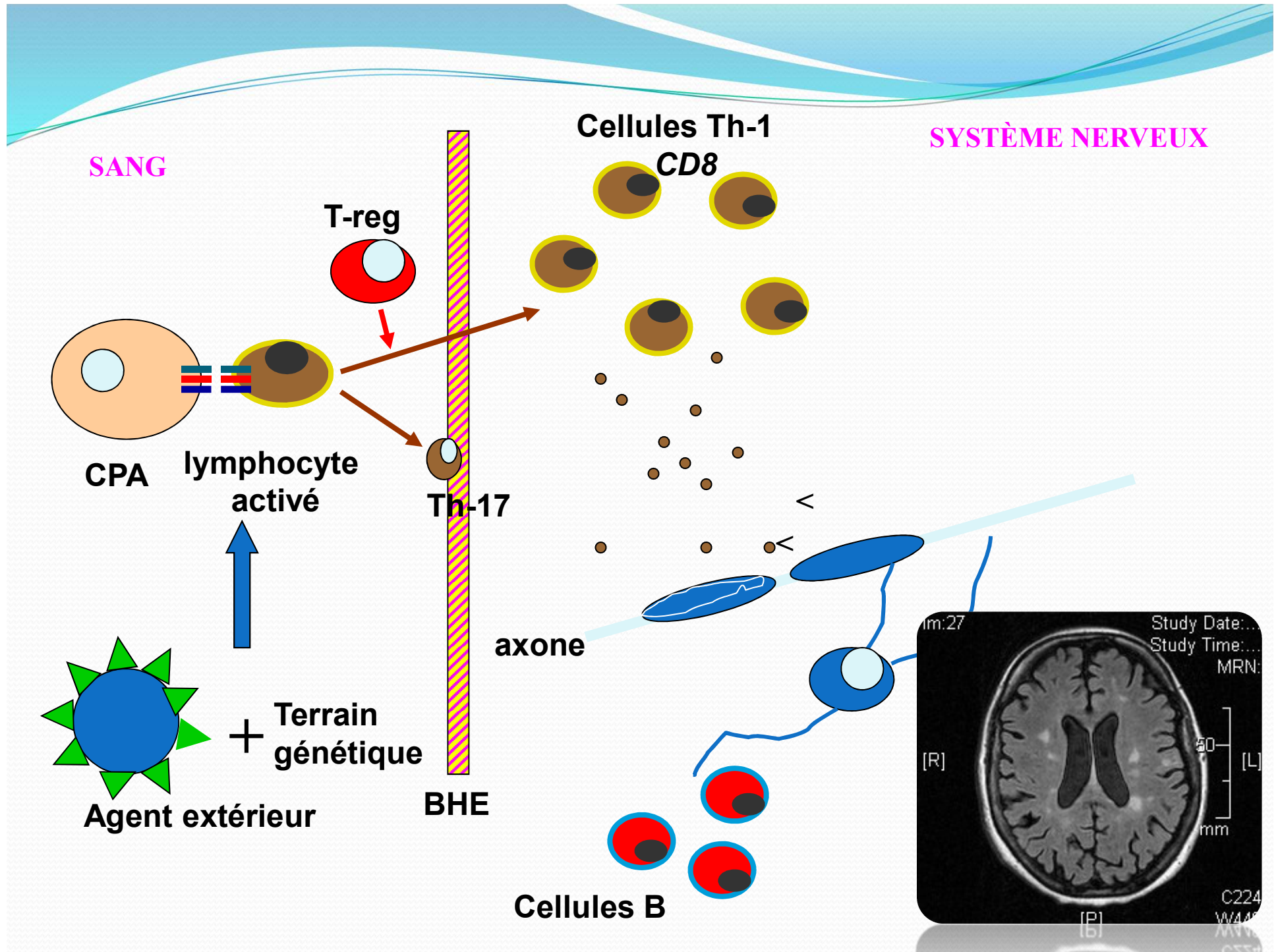
- Immunité trop réactive
  - Entrée de lymphocytes dans le SNC
- Réaction locale : la plaque
- Cible : la myéline puis ... les neurones
- Cicatrisation, récupération
- A long terme (sans traitement efficace)
  - Ralentissement de l'influx nerveux
  - Séquelle des poussées
  - Activation d'un processus irréversible





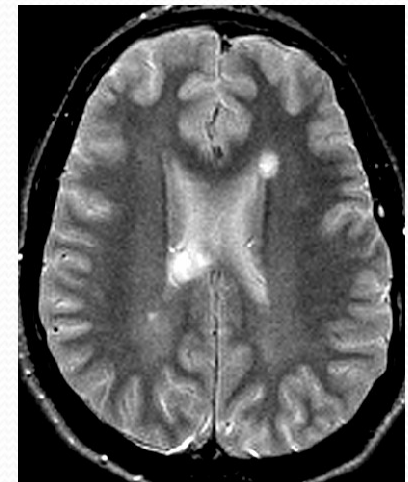
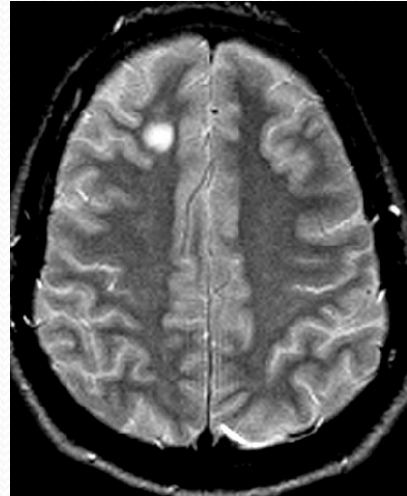
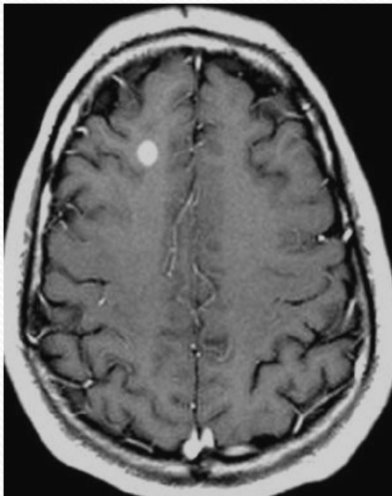
# Processus de la SEP





# Diagnostic de la SEP

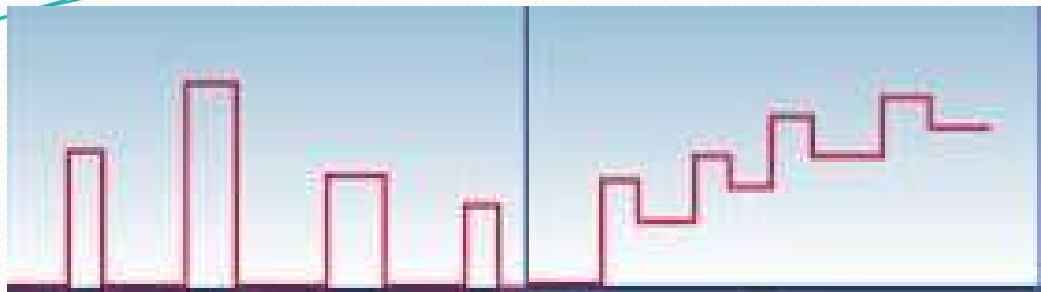
- Conjonction d'arguments cliniques
- Et d'IRM (examen majeur)
  - Pour les cas plus difficiles : ponction lombaire
- Dissémination dans le temps et dans l'espace







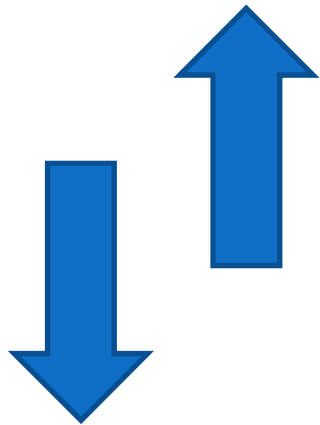
# Clinique de la SEP



## Forme rémittente

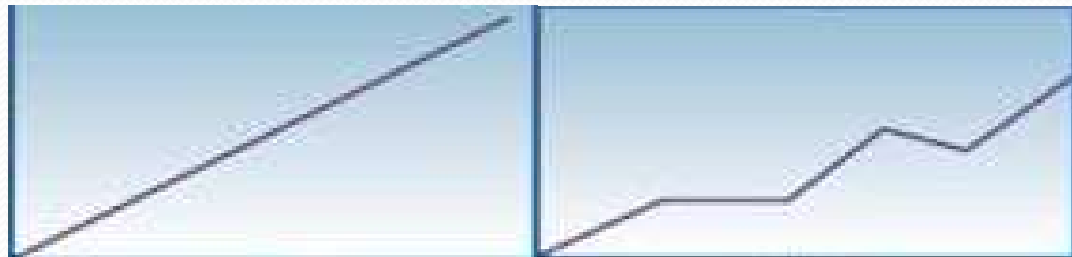
Sujet jeune  
Femmes surtout  
90 % des SEP

## 2 grandes formes de SEP



Une inflammatoire

L'autre dégénérative



## Forme primaire progressive

Plutôt les hommes  
Après 40 ans  
10 % des SEP



# Symptômes très variés

- Episodiques (poussées)
  - Signes survenant sur qq jours
  - Disparaissant en qq semaines
- Séquelles
  - Survenue très progressive
  - Sur qq années
- Continus
  - Fatigue
- Types
  - Déficit moteur ou sensitif
  - Troubles visuels
  - Troubles marche, équilibre
  - Incoordination motrice
  - Troubles urinaires
  - Troubles cognitifs
  - Tremblement

# SEP : les signes cardinaux

- Fatigue
- Dysesthésies, hypoesthésie, douleurs
- Névrite optique
- Déficit et spasticité
- Troubles urinaires



# Epidémiologie

- Maladie peu incidente
  - 1 à 2 cas / 100 000 habitants
- Mais très prévalente (pas ou peu de décès)
  - 60 à 100 / 100 000 habitants
  - Soit 80 à 100 000 cas en France
- Touche 3 femmes pour un homme et bientôt 4/1
- Age moyen de début : 30 ans
- N'est pas héréditaire
  - C'est l'anomalie immunologique qui se transmet, pas la SEP : HLA DRB1 \*1501
- Le lieu de vie conditionne le risque : moins de risque près du soleil (sud et altitude) :
  - France 100 000 cas pour 63M hab
  - Canada : 300 000 cas pour 35M hab

# Incidence un gradient SO-NE

## Prévalence nationale (données 2004 CNAM)

- Femmes : 95 pour 100 000 habitants
  - Hommes : 54 pour 100 000 habitants
- Soit un sex-ratio : 2,58

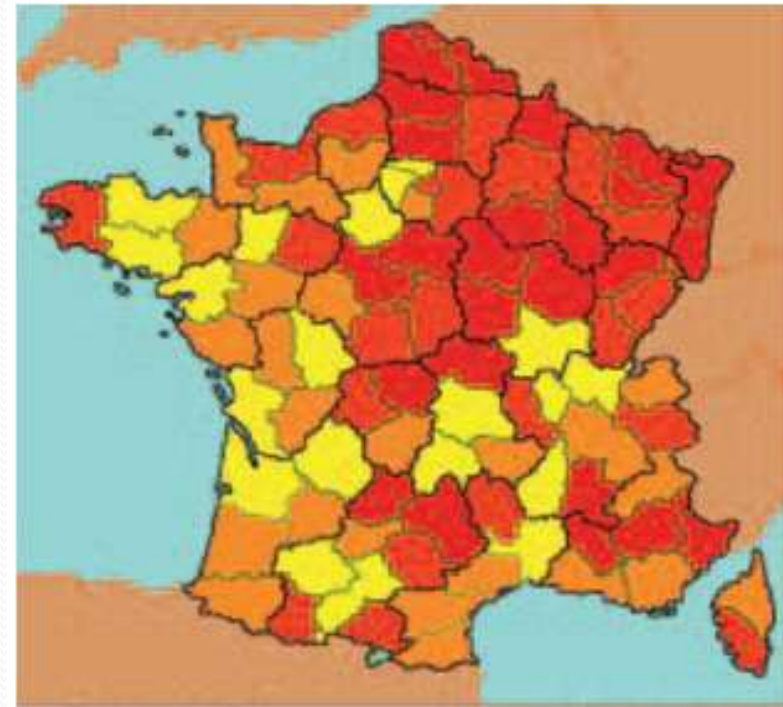


Figure. Taux d'incidence standardisé en France (données CNAM 1999).



# Epidémiologie, suite

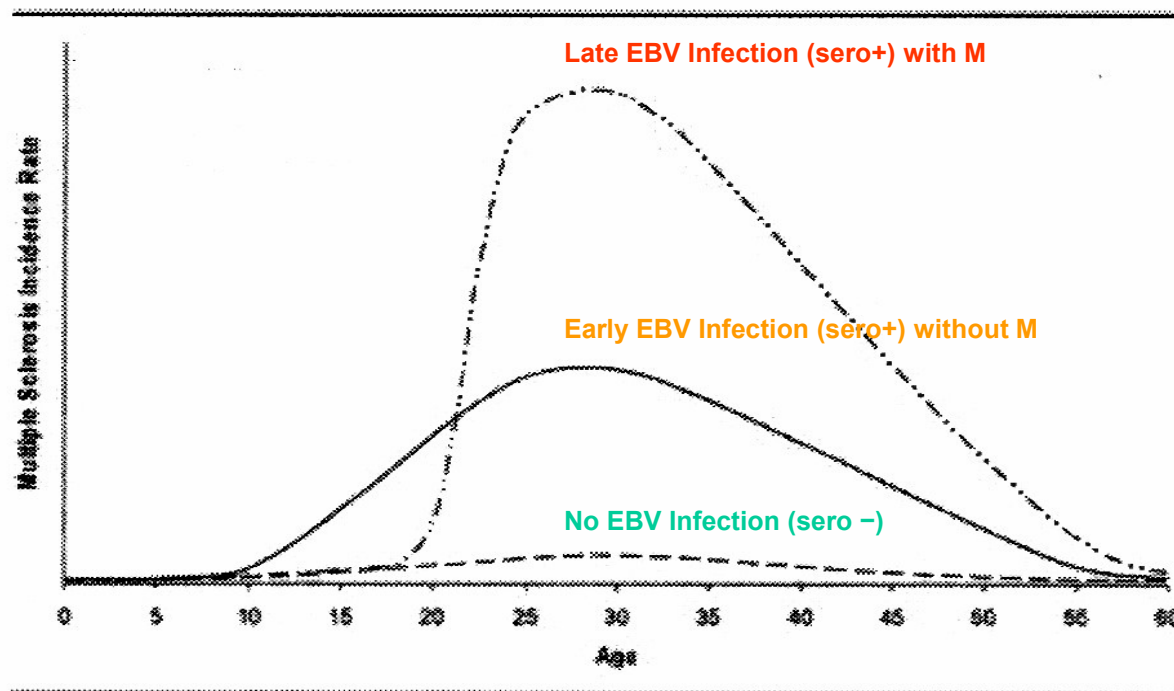
- Gradient Nord-Sud
- Causes ?
  - Virale

# EBV et SEP

- Dans une population suivie plusieurs années avant le développement de la SEP :
  - 38 % de ceux qui n'ont pas la SEP développent des anticorps anti EBV
  - Contre 100 % de ceux qui développent la SEP
- Le risque de SEP augmente quand le taux d'anticorps anti EBV augmente
  - Quel que soit l'âge, le groupe ethnique
  - Indépendamment du taux de vitamine D
  - Et aussi indépendamment du typage HLADRB<sub>1</sub>
- Risque augmente si MNI tardive



Le risque de SEP est bien plus important si la mononucléose est contractée tard (après 18 ans)



*Fig 2. Schematic representation of multiple sclerosis incidence according to Epstein–Barr virus infection. Reprinted with permission from Thacker and colleagues.<sup>54</sup>*

# Epidémiologie, suite

- Gradient Nord-Sud
  - Viral
  - Génétique
    - Plus de HLADRB1 dans les régions les plus concernées ?
    - Non confirmé par les études



# Epidémiologie, suite

- Gradient Nord-Sud
  - Viral
  - Génétique
  - Exposition solaire insuffisante ?

# Le soleil !

- Exposition solaire insuffisante
  - Corrélation forte entre incidence et taux UV annuel
- Un candidat...en liaison avec le soleil :
- Le soleil induit la synthèse de vitamine D



# Kurtzke, 1967

- Les personnes qui migrent ont un taux d'incidence de la SEP qui se modifie
- Prévalence de la SEP croît avec l'éloignement de l'équateur
- Prévalence de la SEP décroît avec l'altitude

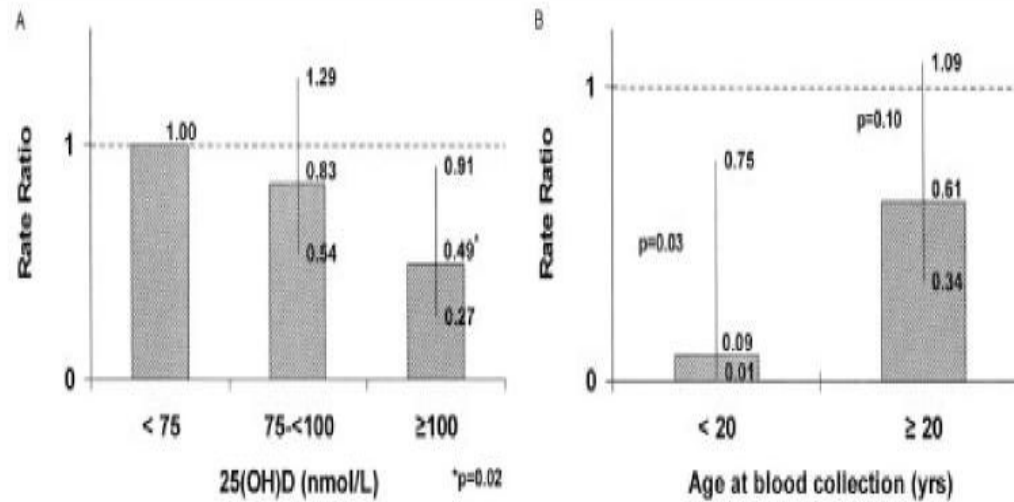
# Van der Mei, 2003

- Etudie l'exposition solaire dans le passé, l'altération cutanée et le risque de SEP :
- 136 patients, 272 témoins (appariés sur âge et sexe)
- Evaluations :
  - Temps moyen passé au soleil pendant les vacances et les week-ends
  - Etude de la dégradation actinique (flétrissement de la peau, reflet de l'exposition solaire passée)
- Résultats :
  - Moins d'exposition solaire moyenne dans les SEP
  - Dégradation actinique : inversement corrélée au risque de SEP (OR 0,32)



# Etude Mung

- Banque d'échantillons, organisée par âge, sexe, origine et mois de prélèvement.
- Depuis 2008, 257 SEL recrutés, ayant eu au moins 2 prélèvements.
- Contrôles (2/1) appariés en âge, sexe, origine et mois de prélèvement.
- Résultats :
  - chez les caucasiens, pour chaque tranche d'augm de 25nmol/l de Vit D, dim de 40% du risque de sep.
  - La réduction du risque est plus marquée chez les sujets de moins de 20 ans.

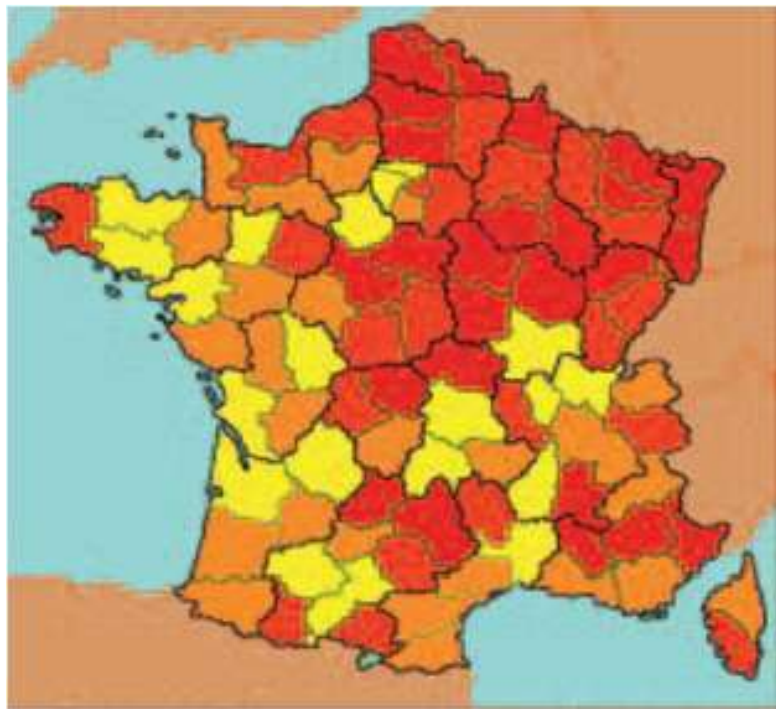
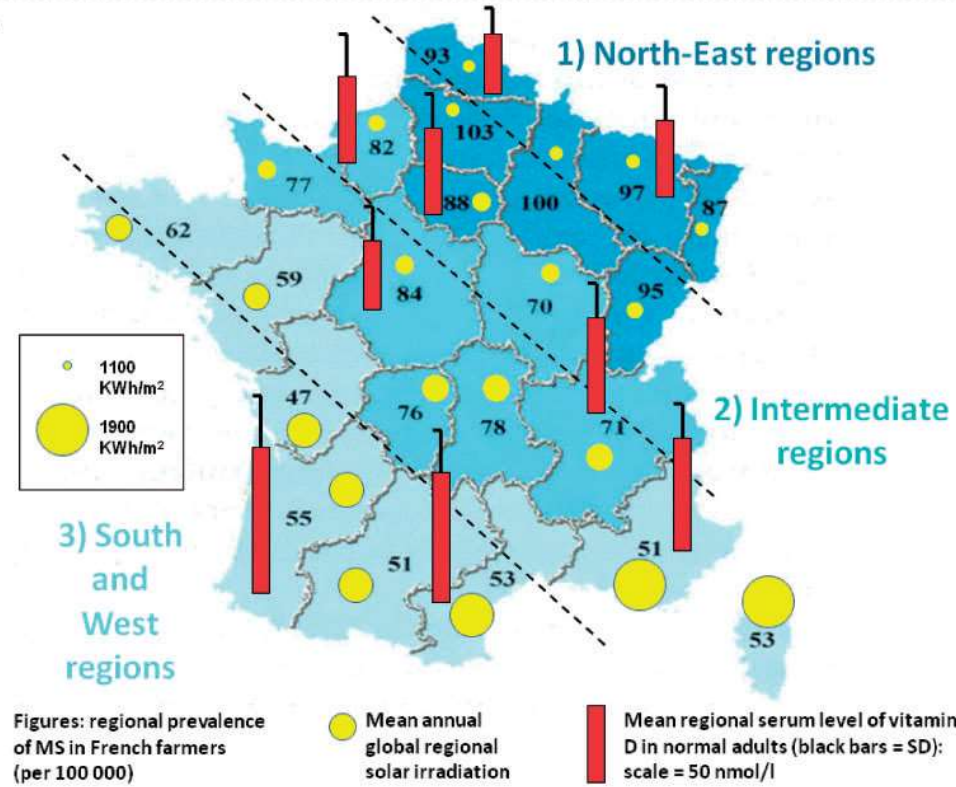


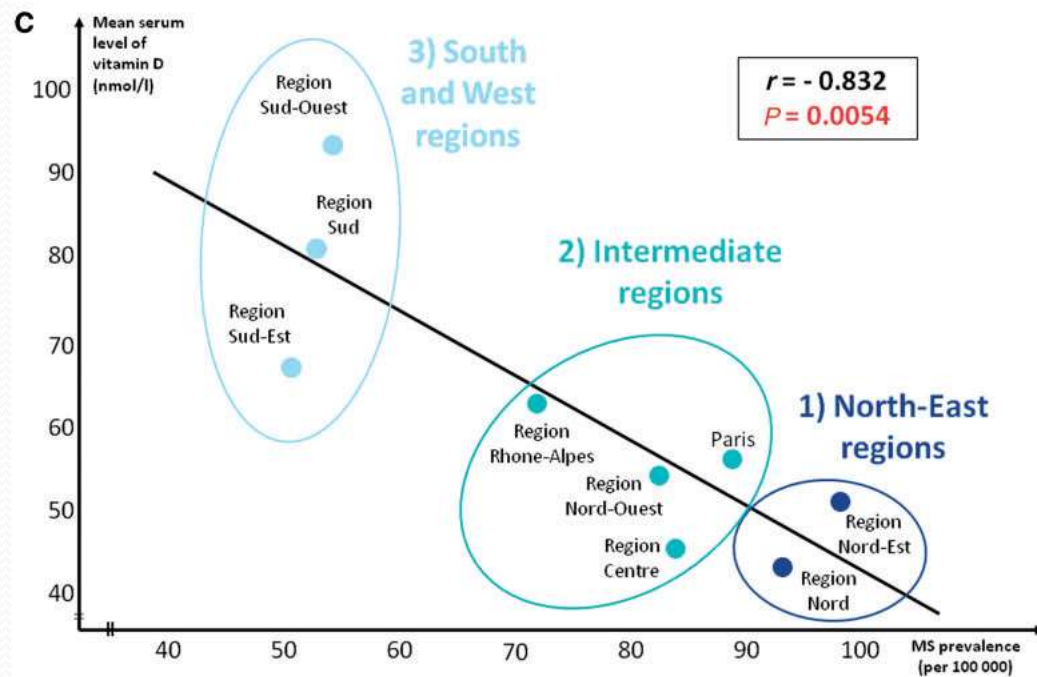
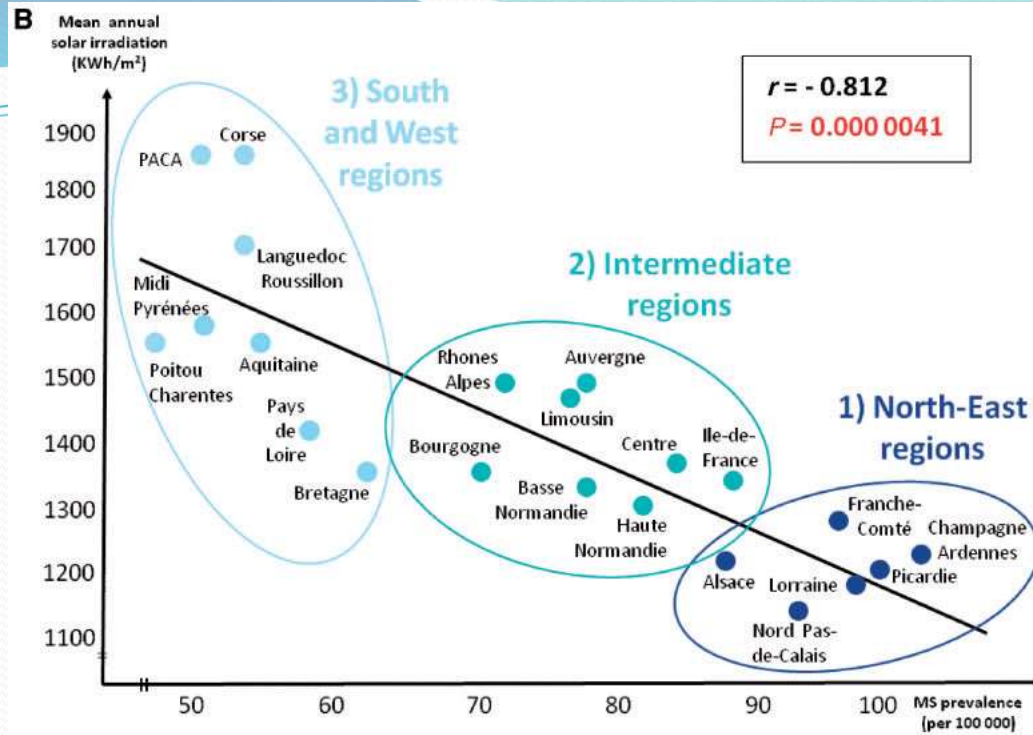


Et chez nous ?



A







# Mowry et al., 2010

- Chez des patients SEP ayant fait l'objet dans l'adolescence d'un dosage de vit D
- Diminution du risque de poussée
  - De 30 % par tranche de 10nmol de vit D
- Augmentation d'un rapport de 3 du risque de poussée entre les hispaniques (taux moyen de vitamine D plus bas) et les européens

# Mowry et al., 2011

- 469 patients suivis depuis 2004
- Suivi clinique et surtout IRM
- Résultats :
  - Pour chaque tranche d'augmentation de 10 ng/ml de vitamine D
  - On note une réduction des nouvelles plaques
    - de 15 % pour les plaques chroniques
    - de 32% pour les plaques actives



# Vit D et immunité

- Régule la réponse immune
- Module la fonction des T régulateurs en déplaçant l'équilibre TH<sub>1</sub>/TH<sub>2</sub> vers les TH<sub>2</sub>
- Vit D module l'expression de l'allèle HLA-DRB1\*1501
- Probablement car VDR (le récepteur de la vitamine D) est présent sur le promoteur de HLA-DRB1

# Vitamine D, la fin de l'histoire ?

- Plusieurs points restent à préciser
- La vitamine D peut-elle aider à traiter la SEP ?
  - Quelques travaux dans ce sens, pas de preuve
  - Tous ont montré une amélioration en ajoutant la Vit D, mais nombre de sujets limités, non significatif
- A quel moment la vitamine D est-elle la plus utile ?
- Selon Ascherio :
  - « Si l'on traitait par des doses suffisantes de vitamine D les enfants entre 10 et 20 ans on pourrait réduire de 70 % l'incidence de la SEP »



# Tabac et risque de SEP

- Convergence de tous les travaux
- Augmentation du risque développer une SEP
- Chez les fumeurs : de 40 % à 80 %
- Chez les anciens fumeurs l'augmentation persiste jusqu'à 5 ans après l'arrêt
- Chez les adultes exposées au tabac : de 30 %
- Chez les enfants dont les parents fument : 2,4 fois plus de risque (140 %)

# Tabac dans la SEP

- Poussées plus fréquentes
- Handicap
  - Plus sévère
  - Plus précoce
- Passage plus rapide en forme secondairement progressive
- Atrophie cérébrale plus marquée en IRM



# Quatre grand facteurs de risque de développer une SEP

- Être porteur du « gène » lié à la SEP
  - HLA DRB1 \*1501
- Avoir eu une mononucléose infectieuse
  - Surtout entre 16 et 22 ans
- Avoir des taux bas de vitamine D
  - Surtout en 10 et 20 ans
- Le tabac
  - Fumer
  - Avoir fumé
  - Être exposé au tabagisme passif

Deux d'entre eux sont aisément corrigeables



# La prise en charge thérapeutique de la SEP





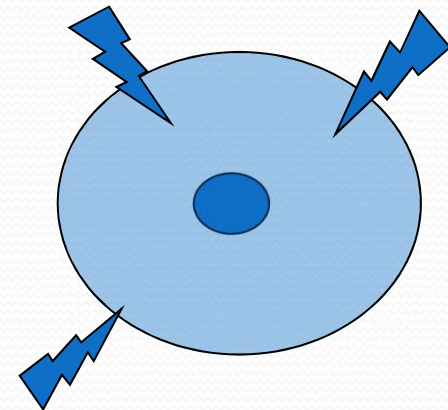
# Traitement de la SEP

Il ne concernait jusqu'à octobre 2015,  
que la SEP évoluant par poussées

Il concerne maintenant tous les patients

# Traitement des poussées

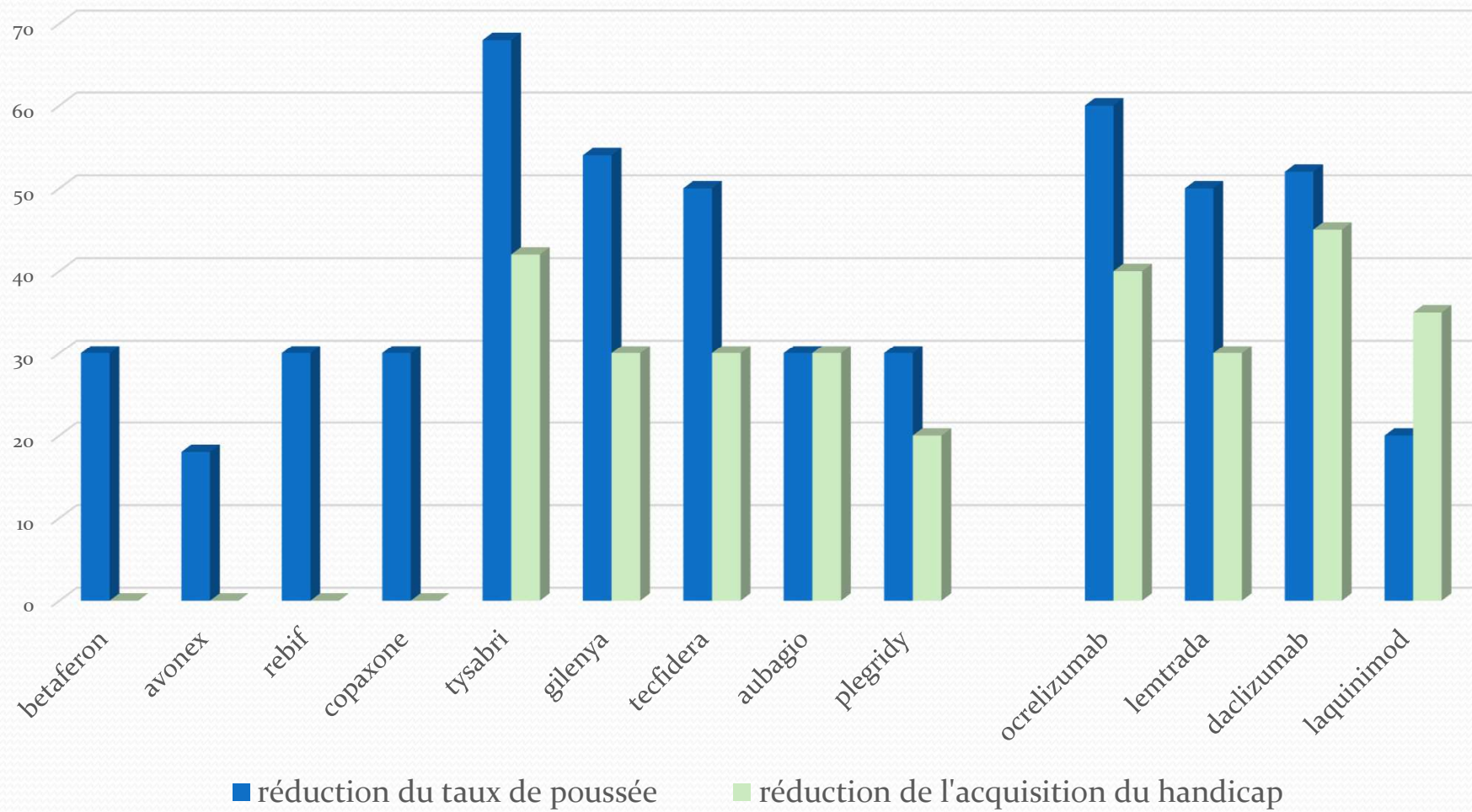
- C'est un traitement symptomatique qui ne conditionne pas l'avenir
- Schéma thérapeutique
  - Fortes doses de cortisone
  - Solumédrol IV ou Médrol per os
    - 500mg à 1g
    - Pendant 3 à 5 jours





# Traitements de fond de la SEP rémittente

- Nombreux, inj, perf, cp
- Efficaces :
  - sur le risque de faire une poussée
  - Sur le risque de développer un handicap
- A condition :
  - D'être débutés dès que possible dans le cours de la maladie

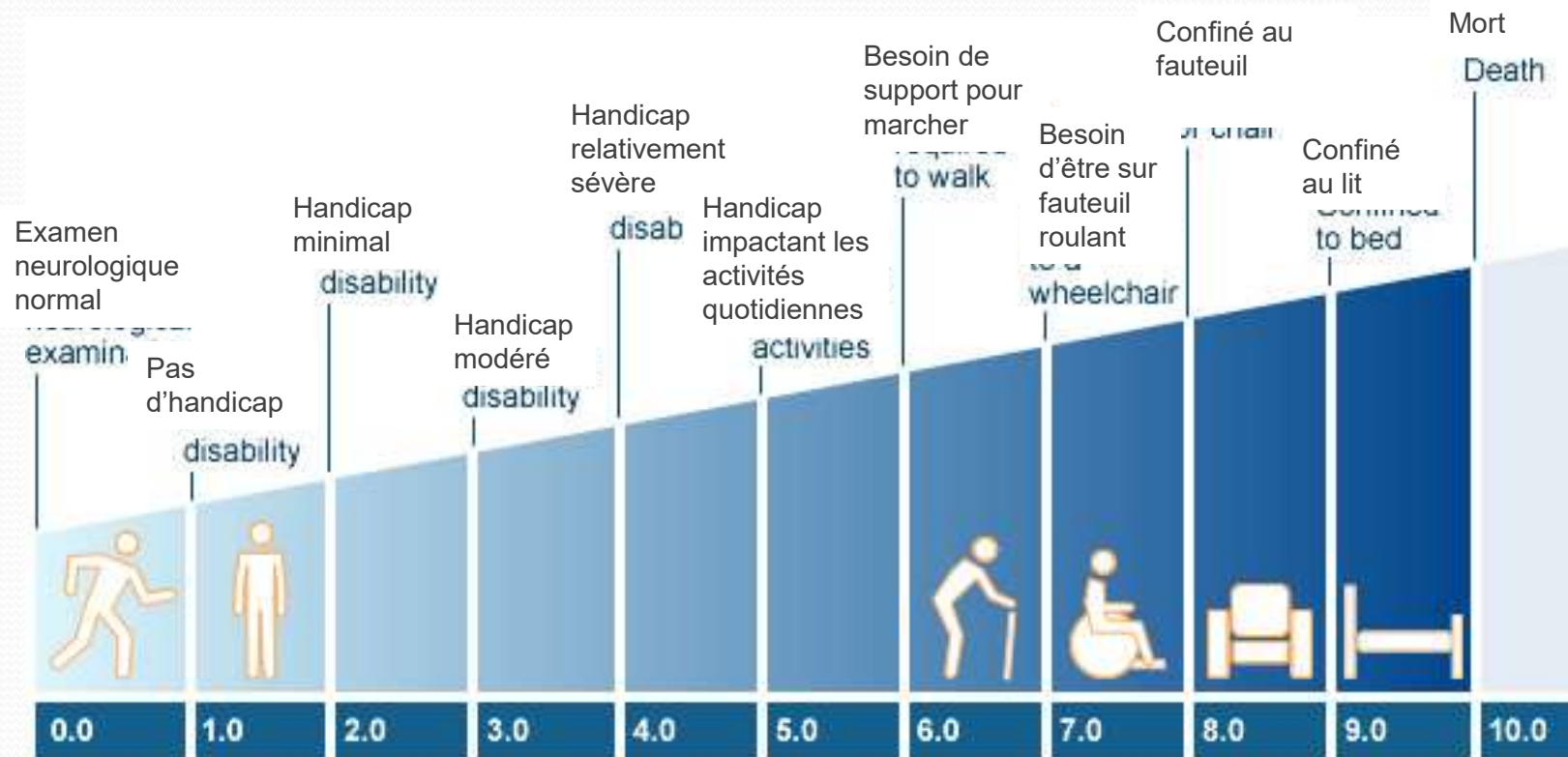




# Evolution de la SEP

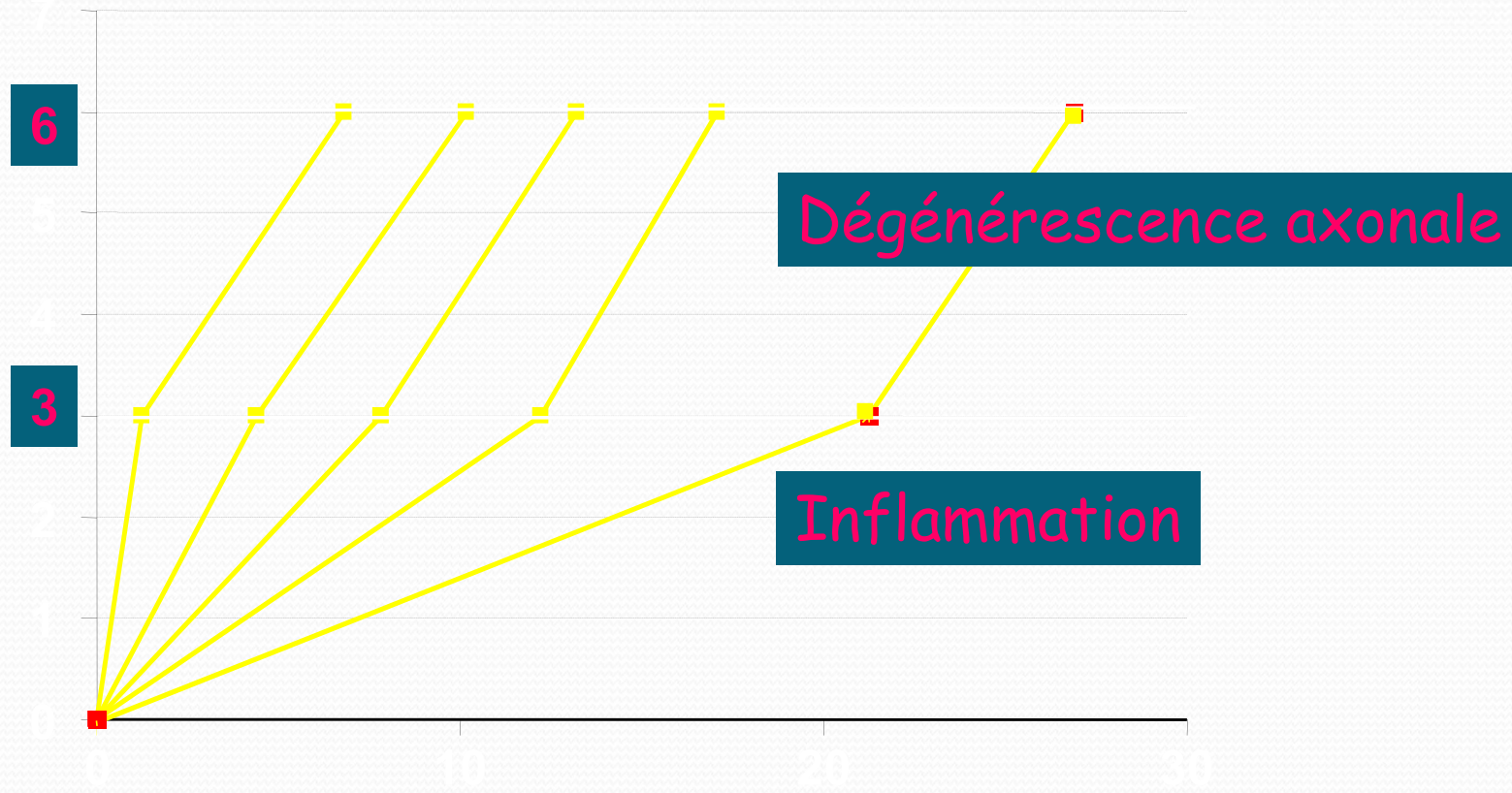
- 8 ans : une fonction très altérée, autonomie de marche (EDSS 3)
- 15 ans : Aide unilatérale pour la marche (EDSS 6)
- 30 ans : le plus souvent confiné au fauteuil (EDSS 7)
- Aucun handicap durant la vie : 10 à 30 % (EDSS < 2)
- La SEP n'altère pas ou peu l'espérance de vie
- La SEP altère la qualité de vie
- Troubles intellectuels : 70% des patients ne travaillant plus

# Echelle EDSS





# La SEP: une maladie à 2 phases



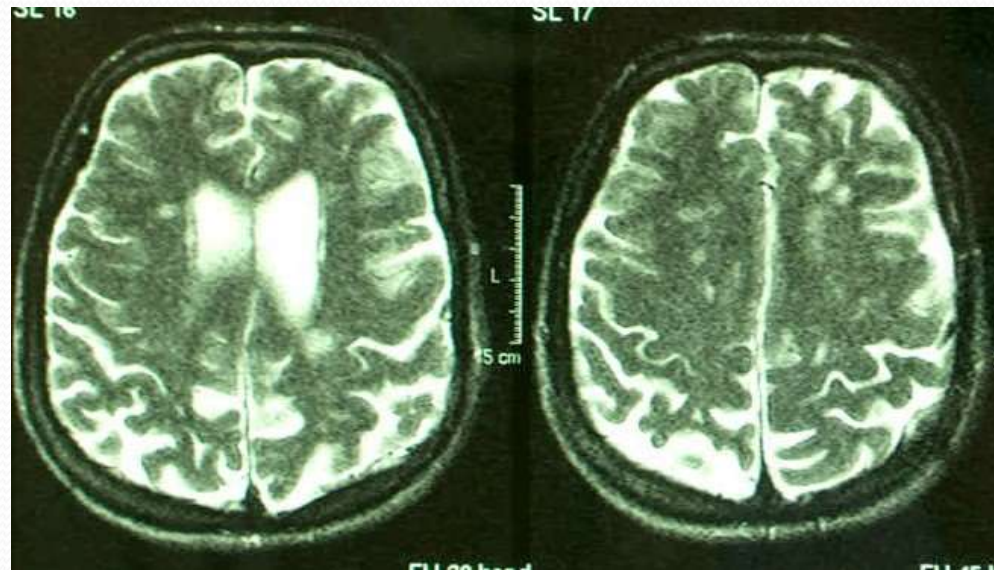
- ▶ 1 Phase précoce influencée par l'age et l'inflammation focale
- ▶ 1 Phase plus tardive indépendante de l'inflammation précoce



# Evolution très variable



- Femme, 35a
- 5 ans de SEP
- 3 poussées
- 6 plaques



- Femme, 35a
- 5 ans de SEP
- 3 poussées
- 6 plaques



# Correlation EDSS à 14 ans et évolution de la charge lésionnelle en IRM : *Brex et al., N. Engl. J. M 2002;346 :158-164*

**TABLE 2. NUMBER AND VOLUME OF ASYMPTOMATIC LESIONS ON T<sub>2</sub>-WEIGHTED MRI OF THE BRAIN AT PRESENTATION IN PATIENTS WITH ISOLATED SYNDROMES, AND THEIR CLINICAL OUTCOME AFTER 14 YEARS.**

CLINICAL OUTCOME	NO. AND MEDIAN VOLUME OF ASYMPTOMATIC LESIONS AT BASE LINE*			
	0 (0 cm <sup>3</sup> ) (N=21)	1-3 (0.6 cm <sup>3</sup> ) (N=18)	4-10 (0.9 cm <sup>3</sup> ) (N=15)	>10 (5.6 cm <sup>3</sup> ) (N=17)
Isolated syndrome — no. (%)	16 (76)	1 (6)	0	1 (6)
Clinically probable multiple sclerosis — no. (%)	1 (5)	1 (6)	2 (13)	1 (6)
Clinically definite multiple sclerosis — no. (%)	4 (19)	16 (89)	13 (87)	15 (88)
EDSS score — no.				
>3	0	5	7	12
≥6	0	2	4	9
10	0	0	1	2
Median EDSS score	1.75	2	4	6
Range of EDSS scores	1-2	0-8	0-10	2-10

\*The median volume was included when available.

71 CIS  
IRM initiale  
+ 1 an  
+ 5 ans  
+ 10 ans  
+ 14 ans

✓ Corrélation avec l'↑ de la charge lésionnelle les 5 1<sup>ères</sup> années de la SEP (r = 0,61)

✓ Corrélation plus faible avec l'↑ de la charge lésionnelle de 5 à 10 ans (r = 0,29)

# L'inflammation fait le handicap

- La contrôler peut permettre de le limiter (ou de l'éviter ?)
- Il faut donc traiter le plus tôt possible





Traitements dès la première  
poussée ?

# L'efficacité du traitement dépend de sa précocité

	Effet sur SEP > 2 ans	Effet traitement précoce
Avonex	18 %	49 % (3 semaines)
Bétaféron	30 %	45 % (3 mois)
Rebif	30 %	50 % (3 mois)
Copaxone	29 %	45 % (3 mois)
Aubagio	30 %	45 % (3 mois)

(% de réduction des poussées)

**La SEP doit être traitée dès la première poussée  
ET le plus vite possible après cette poussée**





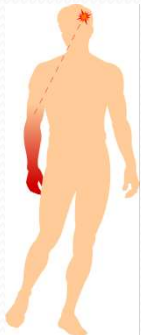
Selon les critères IRM...

# Patients à haut risque, effet de Betaferon/Extavia

Réduction du risque de confirmer une SEP CD à 2 ans

## Présentation monofocale

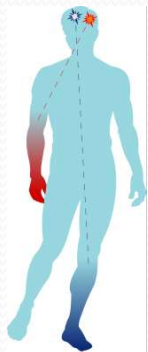
---



- Au moins 9 lésions en T2 : - 61 %
  - Au moins une lésion Gd + : - 58 %
- 

## Présentation multifocale

---



- 37 %

---



# Tysabri

## Sous-groupe (2 poussées + 1 lésion Gd+)

	Population totale de l'essai	Sous-groupe 2 poussées + 1 lésion Gd+
<b>Résultats sur le handicap</b>	<b>Réduction du risque versus placebo</b>	
Progression du handicap (augmentation de l'EDSS maintenue 12 semaines)	42 %	53 %
Progression du handicap (augmentation de l'EDSS maintenue 24 semaines)	54 %	64 %
<b>Résultats sur les poussées</b>		
Taux annualisé de poussées : réduction versus placebo	68 %	81 %
Pourcentage de patients indemnes de poussée	41 % placebo vs 67 % TYSABRI®	23 % placebo vs 68 % TYSABRI®
<b>Résultats sur les critères IRM</b>	<b>Réduction par rapport au placebo</b>	
Nb moyen de lésions rehaussées par le Gd	92 %	84 %
Nb moyen de lésions hyperintenses en T2 d'apparition ou d'aggravation récente	83 %	78 %
Nb moyen de nouvelles lésions hypointenses en T1	76 %	69 %

# Traiter tôt et suivre son patient

- Comparer le taux antérieur de poussée et le taux annuel sous traitement
- Optimiser la tolérance et l'observance
- IRM annuelle ou biannuelle (mauvais et bon répondeurs)
- Repérer les mauvais répondeurs :
  - Clinique
  - IRM





# SEP progressives

# Ocrélizumab

- Commercialisation depuis peu
- Anticorps monoclonal humanisé
  - Anti CD20 : détruit les lymphocytes B
- Effet du traitement
  - Ralentit l'aggravation
- Tolérance
  - A apprécier avec plus de recul
  - Immunosuppression forte, donc risque d'infections y compris opportunistes
- Donc :
  - Réservé aux formes progressives



# Biotine

- Biotine (Qizenday), Vitamine B8
- SEP :
  - Efficacité de la biotine à forte dose (300mg/j)
  - une première étude positive, effet confirmé à un an de suivi
- Effets :
  - Ralentissement de l'aggravation.
  - Amélioration du handicap chez certains patients
- Tolérance Excellente
  - Seul effet indésirable à noter : réaction allergique, rare
- Disponible en ATU et réservé au patients ayant des troubles de la marche
- Attente des résultats étude USA, pour décision ou non de commercialisation



# Traitements symptomatiques

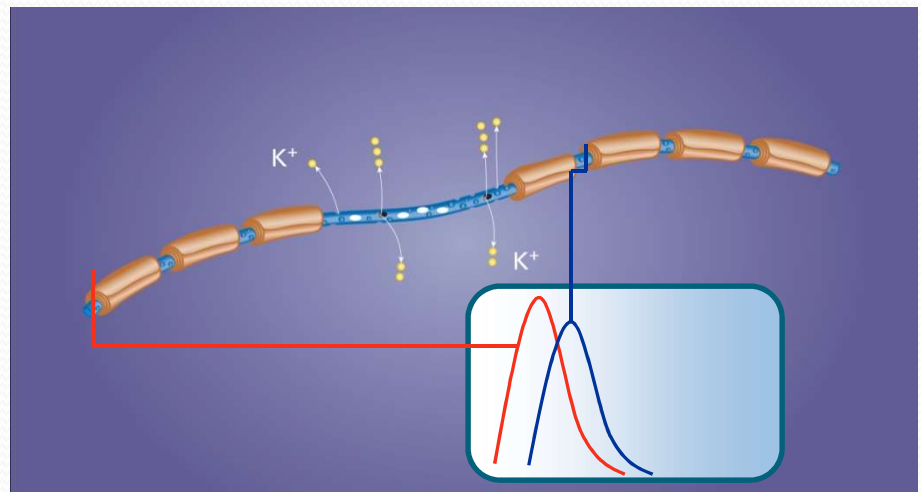
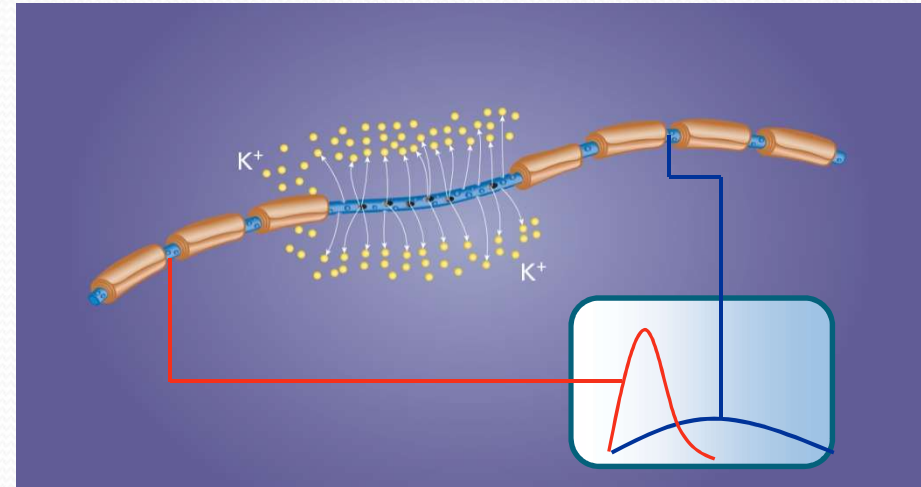


# Fampyra (Fampridine)

- Mono aminopyridine
- Bloqueurs des canaux potassiques voltage-dépendants
- Action dose-dépendante
- Utilisation :
  - Ancienne dans la SEP, depuis les années 80, des AP préparation magistrale, non dénuée de risque
  - Plus récente, 3,4AP (Amifampridine, Firdapse) dans le Lambert-Eaton
  - 4 AP (fampridine, dalfampridine, Fampyra), AMM européenne en juillet 2011
- Traitement qui améliore la vitesse de marche

# Mécanisme d'action

- Les fibres nerveuses démyélinisées perdent leur capacité à produire efficacement les potentiels d'action par fuites potassiques
- En bloquant les canaux potassiques, Fampyra réduit le courant ionique inadapté à travers ces canaux potassiques voltage-dépendants
- Fampyra prolonge la repolarisation et améliore la formation du potentiel d'action dans les axones démyélinisés et donc la conduction





# Autorisation EMA

- 20 Juillet 2011
- Pour améliorer les capacités de marche des patients atteints de SEP (qui ont des troubles de la marche, et qui marchent..., donc EDSS 4 à 7)
- Présentation :
  - Fampyra 10mg LP
  - 1 cp matin et soir

# Fampyra LP

## Modalités d'utilisation

- Instauration et évaluation du traitement
  - 1 cp matin et soir
  - Prescription initiale limitée à 2 semaines
  - Une épreuve de marche chronométrée, par exemple le (T25FW), est recommandée afin d'évaluer l'amélioration de la marche après deux semaines de traitement.
  - En l'absence d'amélioration (au T25FW ou selon le patient), interrompre le traitement
- Ré-évaluation du traitement
  - En cas de réduction de la capacité de marche, envisager une interruption du traitement afin de réévaluer les bénéfices de Fampyra.
  - La réévaluation doit inclure l'arrêt de Fampyra et la réalisation d'une épreuve de marche.
  - En l'absence d'un effet bénéfique persistant de Fampyra sur la marche des patients, le traitement devra être interrompu





# Cannabis spray (Sativex)

# Sativex

- Autorisation de mise sur le marché récente
  - Pour la spasticité dans la SEP
  - Produit non disponible (désaccord sur le prix)
  - Décision politique (avis négatif de la commission médicale de l'EMA)
- Mais
  - Il existe déjà plusieurs médicaments efficaces
    - AMM contraire aux déclarations récentes de l'ANSM
  - Études scientifiques très limitées
    - Aucune étude n'a montré d'effet sur les patients sur un plan scientifique
    - Intérêt = effet de mode, pas d'intérêt scientifico médical clair
  - Indication variable selon les pays !
    - Douleur du cancer en Allemagne
    - Fatigue au Canada
- Effets secondaires :
  - Troubles cognitifs, somnolence
- Interdiction de conduite auto



# SEP, place de l'orthophonie

- Patient sans handicap : pas de rééducation
- Patient avec handicap :
  - Moteur : trouble de marche, faiblesse ou maladresse des bras, dysarthrie, dysphagie
  - Cognitif : trouble du raisonnement, de la vitesse du traitement de l'information
- Chronologie :
  - Handicap léger : rien à faire
  - Handicap moyen : tr cognitifs
  - Handicap lourd : travail sur la voix, sur la déglutition



# Idées reçues dans la SEP



# Mode de vie et SEP – Idées reçues

- Qu'est-ce qui est interdit avec la SEP ?
  - Rien, ne rien s'interdire (pas de régime, ne rien supprimer de l'alimentation, oméga 3 sans intérêt), rester actif
- Fumer (du tabac) et SEP ?
  - Plus de poussée, de handicap et d'atrophie du cerveau
- Soleil et SEP ?
  - Pas de problème, le soleil aide à fabriquer la vitamine D
- La grossesse et la SEP ?
  - Aucun problème, SEP moins active durant la grossesse
- Vaccins et SEP ?
  - Aucune contre indication

# Dois-je parler de ma SEP au médecin du travail ou à mon employeur ?

- Rien ne l'y oblige
- Le neurologue et le généraliste ne peuvent pas correspondre avec le médecin du travail ***sans l'accord écrit*** du patient
- Le diagnostic lui appartient, nul ne peut exiger de le connaître
- Attention, si la SEP génère des absences répétées, il vaudra mieux en parler au médecin du travail



# Est-ce pareil pour les prêts ?

- La situation est différente
- Ne pas dire son diagnostic et
- Dire que l'on a pas une SEP
- Sont 2 choses différentes
- Nous sommes tenus de ne pas mentir, sous peine de nullité de l'assurance dudit prêt
- Attention, convention AERAS
  - Entre les pouvoirs publics et les banques
  - Patients non informés
  - Permet leur assurance de crédit, garantie par le gouvernement

# Puis-je conduire avec ma SEP ?

- S'il n'y a pas de handicap
  - Visuel
  - Moteur
- Alors il n'y a pas de contre indication
- Si il y en a, la déclaration est obligatoire
  - à l'assurance
  - à la préfecture
- En l'absence de déclaration et en cas de contrôle ou de sinistre, la personne est considérée comme :
  - Conduisant sans permis
  - Sans assurance
- Cela peut couter très cher...



# Conclusion

SEP maladie sur le long terme

Handicap progressif non constant

Troubles cognitifs sous estimés

Paradoxe de la prise en charge

- Maladie qui fait le plus peur après le cancer
- Seule maladie neurologique chronique et fréquente disposant de traitements

Traitements de plus en plus nombreux

Doivent être débutés très tôt

Place majeure de l'IRM : diagnostic, suivi,  
traitement, pathogénèse

Traitements de plus en plus efficaces  
Et bien tolérés

Le traitement du handicap arrive !