

EPU-95 Montmorency

Formation Médicale Continue du Val d'Oise - Agrément provisoire DPC

ASSOCIATION AMICALE D'ENSEIGNEMENT POST UNIVERSITAIRE DE LA RÉGION DE
MONTMORENCY

Siège social : 1 rue Jean Moulin 95160 Montmorency Secrétariat : 16, rue de la Ferme 95 460 Ézanville www.EPU95-montmorency.org

La sclérose en plaques en 2018

D'après un exposé du Dr Eric Manchon

(Neurologue CH. Gonesse)

Séance du 5 avril 2018

1. DEFINITION

C'est une maladie **inflammatoire, démyélinisante**, de la substance blanche du SNC qui touche les jeunes adultes préférentiellement les femmes. Elle est responsable de **déficits neurologiques** évoluant le plus souvent par **poussées**, parfois de manière **progressive et d'atteintes** diffuses dans **le temps** et dans **l'espace**.

Au 14ème siècle, la première description d'une SEP probable est faite chez une femme du peuple Viking. Il faudra attendre 1868 pour que JM Charcot en face une description complète.

2. EPIDEMIOLOGIE

2.1. GLOBALEMENT

La sclérose en plaques (SEP) est la plus fréquente des affections inflammatoires démyélinisantes du système nerveux central (SNC) (prévalence de 1/1000) et représente la première cause de handicap neurologique non traumatique du sujet jeune :

- Dans le monde : 2 millions de cas
- En France, une prévalence de 100 000 cas ; une incidence annuelle de 3 à 5 000 nouveaux cas
- Age de début : 30-40 ans (< 30 ans 12% ; > 40 ans 15%)
- Prédominance féminine : 2 à 3 femmes pour un homme

2.2. UN GRADIENT NORD-SUD MARQUE COMME POUR TOUTES LES MALADIES AUTO-IMMUNES...

2.2.1. IL Y A PLUS DE SEP AU NORD DE L'HEMISPHERE NORD ET AU SUD DE L'HEMISPHERE SUD. LA ZONE EQUATORIALE ETANT RELATIVEMENT EPARGNEE.

Ces maladies sont en augmentation constante dans les zones où les maladies infectieuses (tuberculose, oreillons, rougeole, hépatite A,...) diminuent.

- Est-ce que les infections multiples permettent-elles l'acquisition d'une certaine tolérance vis-à-vis d'auto-antigène comme ceux par exemple de la myéline pour la sclérose en plaques ? comme si l'absence de cette stimulation infectieuse entraînerait pour l'organisme la capacité de développer une auto-agressivité immunitaire.
- Est-ce que les infections nombreuses survenant pendant l'enfance permettent-elles l'intervention de cytokines d'origine lymphocytaire dans la modulation des populations des cellules immunocompétentes ? de telle sorte que l'absence de production de cytokines favoriserait le développement de clones auto-réactifs chez l'individu qui n'aura pas été suffisamment infecté dans l'enfance.

2.2.2. LE RISQUE GEOGRAPHIQUE

Il s'acquiert dans l'enfance : si l'on vit son enfance jusque vers 15 ans dans un pays à faible risque et que l'on migre après dans un pays à fort risque, on garde le risque de l'enfance. Par contre, si on migre tôt dans son enfance d'un pays à faible risque vers un pays à haut risque, on acquiert le risque du pays qui l'accueille.

Ces constatations montrent le rôle que joue l'environnement dans ce type de pathologie

EPU-95 Montmorency

Formation Médicale Continue du Val d'Oise - Agrément provisoire DPC

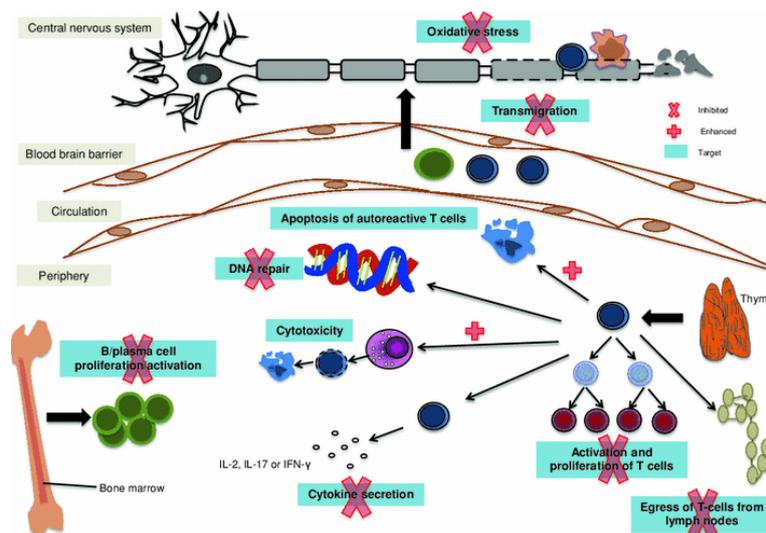
ASSOCIATION AMICALE D'ENSEIGNEMENT POST UNIVERSITAIRE DE LA RÉGION DE MONTMORENCY

Siège social : 1 rue Jean Moulin 95160 Montmorency Secrétariat : 16, rue de la Ferme 95 460 Ézanville www.EPU95-montmorency.org

3. PHYSIOPATHOLOGIE

3.1. UN PROCESSUS IMMUNOLOGIQUE CHEZ DES INDIVIDUS AYANT UNE SUSCEPTIBILITE GENETIQUE....

- Facteurs génétiques
 - Population caucasienne
 - Concordance : 30 % chez les jumeaux monozygotes vs. 2–3 % chez les hétérozygotes
 - Gènes de susceptibilité liés au groupe HLA (DRB1*1501)
- Facteurs environnementaux
 - Infection virale à EBV
 - Tabagisme
 - Carence en vitamine D et/ou un faible ensoleillement surtout au cours de l'enfance
 - Obésité
 - Hygiène « excessive » augmenterait le risque (parasitoses infantiles auraient un effet protecteur !)



3.2. UNE MALADIE AUTO-IMMUNE DU SNC

Maladie inflammatoire chronique du système nerveux central (SNC)

La gaine de myéline est la cible du système immunitaire, mais il existe également une atteinte de l'axone (primitive ou secondaire).

Les plaques de démyélinisation sont focales ou disséminées dans la substance blanche (principale zone myélinisée) du SNC (nerf optique, zones périventriculaires, corps calleux, cervelet, moelle épinière, etc.)

Les symptômes cliniques sont liés à la localisation de la plaque, expliquant la diversité de la symptomatologie

Une remyélinisation est possible par les oligodendrocytes, expliquant la récupération des poussées.

- Présence d'une inflammation (lymphocytes, macrophages, cytokines, anticorps...) au niveau du SNC
- Présence d'une synthèse d'anticorps dans le liquide céphalo-spinal (90% des cas)
- Efficacité des traitements immunomodulateurs

EPU-95 Montmorency

Formation Médicale Continue du Val d'Oise - Agrément provisoire DPC

ASSOCIATION AMICALE D'ENSEIGNEMENT POST UNIVERSITAIRE DE LA RÉGION DE
MONTMORENCY

Siège social : 1 rue Jean Moulin 95160 Montmorency Secrétariat : 16, rue de la Ferme 95 460 Ézanville www.EPU95-montmorency.org

Evolution

Les formes évolutives de SEP sont décrites à partir de 4 critères

Rémittente ou progressive

Active ou non active

4. SYMPTOMATOLOGIE

Les symptômes neurologiques s'installent le plus souvent (85 à 90 % des cas) de manière subaiguë, en quelques heures ou quelques jours, puis régressent, définissant la poussée ; plus rarement (10 à 15 %), les symptômes sont insidieux d'emblée, s'aggravant sur plusieurs mois ou années

4.1. TROUBLES MOTEURS

- Déficits et troubles de la marche,
- Troubles de l'équilibre
- Monoparésie, hémiparésie
- Correspond souvent à une atteinte médullaire

4.2. TROUBLES OCULAIRES : NEVRITE OPTIQUE RETROBULBAIRE (NORB)

- 30% des découvertes de SEP
- Baisse de l'acuité visuelle, d'installation rapide, d'intensité variable
- Douleurs rétrobulbaire+++
- FO souvent normal (atrophie à distance)
- Champ visuel: scotome central

4.3. TROUBLES SENSITIFS

- Premières manifestations dans 20 % des cas
- Picotements, fourmillements
- Sensations d'hypoesthésie ou d'anesthésie
- Douleurs, sensations de striction ou d'étau, de ruissellement, de chaud, de Troubles objectifs ; hypo-pallesthésie, troubles proprioceptifs, ...)

4.4. AUTRES SYMPTOMES (RARES AU DEBUT)

- Atteintes du tronc cérébral
 - Atteinte vestibulaire
 - Troubles de la phonation et de la déglutition
 - Atteinte oculomotrice
 - Diplopie, ophtalmoplégie internucléaire
 - Névralgie faciale (trijumeau)
 - Paralysie faciale (d'allure périphérique)
 - Atteinte des voix longues (sensitives, motrices...)
- Syndrome cérébelleux
 - Démarche ébrieuse,
 - Augmentation du polygone de sustentation, dysmétrie
- Troubles sphinctériens et génitaux
 - Urgenturies, dysurie, incontinence urinaire
 - Constipation, incontinence fécale rare
 - Impuissance
- Fatigue physique et psychique
- Troubles psychiques
 - Dépression+++
 - Euphorie

EPU-95 Montmorency

Formation Médicale Continue du Val d'Oise - Agrément provisoire DPC

ASSOCIATION AMICALE D'ENSEIGNEMENT POST UNIVERSITAIRE DE LA RÉGION DE
MONTMORENCY

Siège social : 1 rue Jean Moulin 95160 Montmorency Secrétariat : 16, rue de la Ferme 95 460 Ézanville www.EPU95-montmorency.org

- Atteinte cognitive
 - 50% ont une atteinte au moment du diagnostic
 - Syndrome sous-cortical, troubles attentionnels
 - Troubles cognitifs

Signes d'alerte clinique
<i>Terrain</i>
> 50 ans
<i>Mode évolutif</i>
Brutal ou lentement progressif (maximum atteint en plus de un mois)
<i>Neuropathie optique</i>
Baisse d'acuité visuelle brutale ou très lentement progressive (sur plus de 21 jours)
Pas de perception lumineuse, atteinte bilatérale d'emblée
Indolore ou très douloureuse
Franc œdème papillaire, hémorragie péripapillaire
Pas de récupération après 15 jours, aggravation sous corticoïdes
<i>Syndrome médullaire</i>
Myélite transverse complète
Atteinte brutale spinothalamique épargnant les cordons postérieurs (ischémie médullaire)
Syndrome de la queue de cheval, aréflexie
Atteinte purement pyramidale ou purement proprioceptive lentement évolutive
<i>Atteinte de la fosse postérieure</i>
Trouble oculomoteur lentement progressif
Fluctuations, ptosis isolé
Syndrome bulbaire aigu
<i>Autres (20 %)</i>
Hémiplégie proportionnelle
Altération de l'état général, atteinte multisystémique
Aphasie, comitialité, confusion
Fièvre, céphalée, syndrome méningé
Atteinte du système nerveux périphérique, syndrome extrapyramidal
Symptomatologie vague sans signe objectif d'atteinte du système nerveux central (vertiges, paresthésies)

5. DIAGNOSTIC

5.1. CRITERES DE MC DONALD

Ils prennent en compte à la fois la dissémination temporelle et la dissémination spatiale.

Une poussée:

- Signes cliniques précédemment décrits
- Apparition ou aggravation de signes neurologique
- >24h, en dehors d'épisode fébrile, >1mois après la dernière poussée

A différencier d'une fluctuation:

- Souvent <24h
- Contexte de chaleur, d'infection, état dépressif
- Augmentation de la spasticité due à une épine irritative: infection cutanée locale, urinaire, fécalome

IRM (critères diagnostiques 2017)

La dissémination spéciale

- ≥1 lésions T2 dans ≥ 2 sur 4 sites du SNC typiques de SEP
- Périventriculaire
- Cortico-juxtacortical

EPU-95 Montmorency

Formation Médicale Continue du Val d'Oise - Agrément provisoire DPC

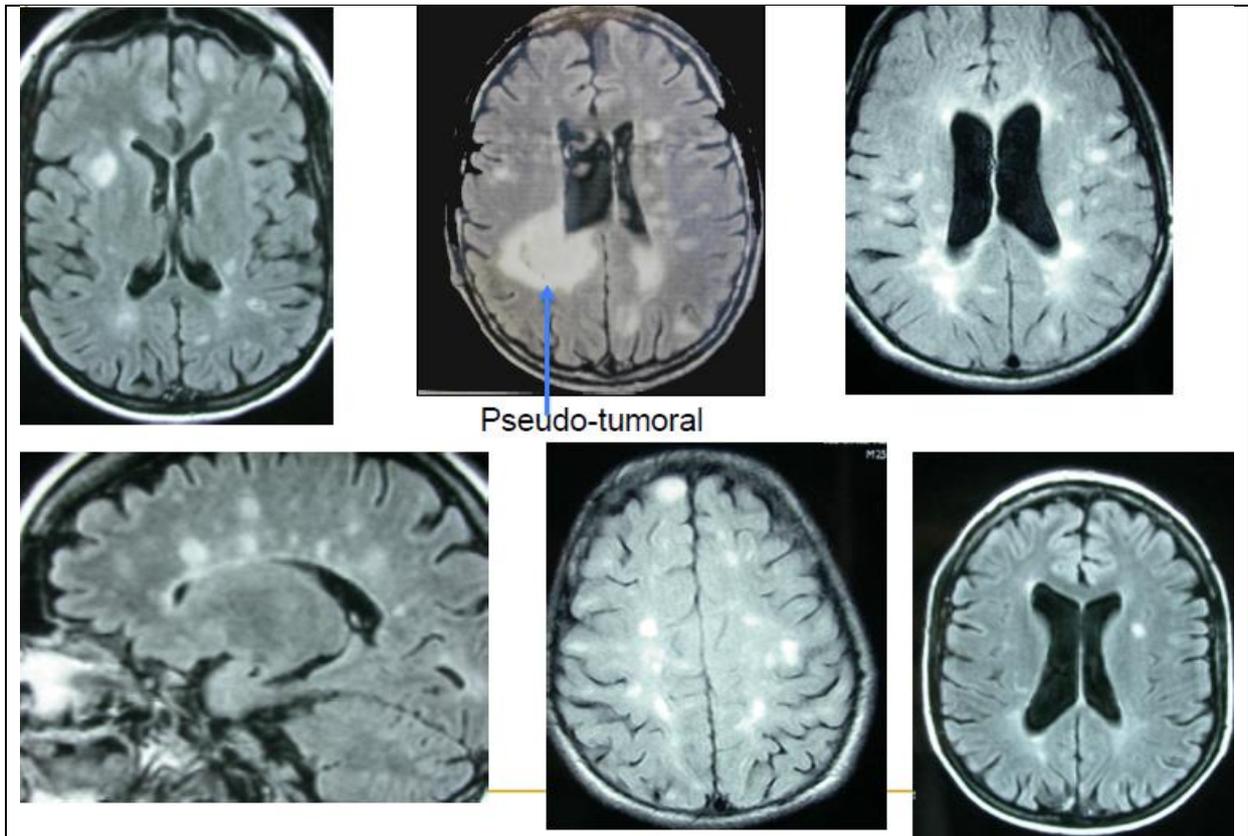
ASSOCIATION AMICALE D'ENSEIGNEMENT POST UNIVERSITAIRE DE LA RÉGION DE
MONTMORENCY

Siège social : 1 rue Jean Moulin 95160 Montmorency Secrétariat : 16, rue de la Ferme 95 460 Ézanville www.EPU95-montmorency.org

- Sous tentoriel
- Médullaire

Dissémination temporelle

- Présence simultanée de lésions rehaussées et non rehaussées par le gadolinium à tout moment
- Ou 1 nouvelle lésion T2 et/ou gadolinium + sur 1 nouvelle IRM



5.2. ASPECTS IRM SUGGESTIFS DE PATHOLOGIE INFLAMMATOIRE DEMYELINISANTE :

5.2.1. ASPECT

Lésions arrondies ou ovalaires, > 6 mm perpendiculaires au grand axe des ventricules
Hypersignal FLAIR et T2, hypo- ou isosignal T1
Rehaussement (gadolinium) de certaines lésions (en général des lésions symptomatiques)
d'aspect variable : homogène, anneau incomplet, anneau complet, rarement hétérogène
Pas ou peu d'œdème ou d'effet de masse

5.2.2. SIEGE

Les symptômes présentés sont expliqués par une lésion
Fosse postérieure : cervelet, pédoncule cérébelleux moyen, plancher du 4e ventricule, bord externe du pont
Moelle épinière : taille < 3 corps vertébraux, < 1/2 section de moelle, lésions asymétriques, surtout région cervicale touchant la substance grise et blanche
Corps calleux (bord inférieur)
Régions périventriculaires
Cortex et région juxtacorticale (fibres en U)

EPU-95 Montmorency

Formation Médicale Continue du Val d'Oise - Agrément provisoire DPC

ASSOCIATION AMICALE D'ENSEIGNEMENT POST UNIVERSITAIRE DE LA RÉGION DE
MONTMORENCY

Siège social : 1 rue Jean Moulin 95160 Montmorency Secrétariat : 16, rue de la Ferme 95 460 Ézanville www.EPU95-montmorency.org

En cas de névrite optique aiguë : hypersignal et prise de contraste focal du nerf optique dans 95 % des cas

5.3. LES AUTRES EXAMENS COMPLEMENTAIRES

La ponction lombaire

Elle pas nécessaire dans la plupart des cas. Elle peut être utile si le critère spatial ou temporel manque ou pour un diagnostic différentiel.

Le diagnostic de SEP est conforté par la présence de bandes oligo-clonales (BOC)

Les potentiels évoqués (PEV, PEA, PES) peuvent être utiles.

Enfin, une recherche de diagnostic différentiel est importante :

- Sérologie VIH, Lyme,
- Anticorps: FAN, APL, EPP
- Enzyme de Conversion de l'Angiotensine
- VS, CRP

5.4. LES CRITERES DIAGNOSTIQUES DE LA SCLEROSE EN PLAQUES

Ils ont évolué depuis les premiers établis par Poser en 1983.

Néanmoins, ils reposent toujours sur la dissémination temporelle et spatiale de la maladie, initialement définies sur des données cliniques

2 poussées et 2 sites anatomiques différents,

Confirmant le caractère chronique de la pathologie, ce qui le différencie des syndromes cliniquement isolés.

Présentation clinique	Données complémentaires
2 poussées séparées dans le temps (> 1 mois) touchant deux territoires différents du SNC	Aucune
> 2 poussées cliniques objectives ; 1 lésion	Dissémination spatiale Une nouvelle poussée clinique dans un territoire différent du SNC Ou IRM (> 2/4 localisations périventriculaire, corticale, juxta-corticale, sous-tentorielle, médullaire
1 poussée clinique objective ; plus de 2 lésions	Dissémination temporelle Une nouvelle poussée clinique ou IRM gadolinium Ou LCR ; BOC
1 poussée clinique objective ; 1 lésion	Dissémination spatiale Et Dissémination temporelle
Forme primaire progressive	Une année de progression et 2/3 (> 1/3 localisations PV ; corticale, juxtacorticale, sous-tentorielle 2 lésions médullaires

6. LES FORMES CLINIQUES

6.1. FORME REMITTENTE-RECURRENTE

- 85 % des formes de début.
- Composée exclusivement de poussées
 - Ces poussées peuvent laisser des séquelles

EPU-95 Montmorency

Formation Médicale Continue du Val d'Oise - Agrément provisoire DPC

ASSOCIATION AMICALE D'ENSEIGNEMENT POST UNIVERSITAIRE DE LA RÉGION DE
MONTMORENCY

Siège social : 1 rue Jean Moulin 95160 Montmorency Secrétariat : 16, rue de la Ferme 95 460 Ézanville www.EPU95-montmorency.org

- Ces séquelles restent stables entre deux épisodes
- Débute vers 30 ans en moyenne

6.2. FORME SECONDAIREMENT PROGRESSIVE

- Evolution naturelle tardive de la forme précédente, une phase de progression succédant à la phase rémittente
- Peut toucher tous les patients initialement rémittents, après une période de 15 à 20 ans

6.3. FORME PRIMAIRE PROGRESSIVE OU PROGRESSIVE D'EMBLEE (15 % DES PATIENTS)

- Progression présente dès le début, sans poussée sur plus 'un an
- Débute un peu plus tardivement, vers 40 ans et le « sex-ratio » est proche de 1
- Caractérisée
 - Une atteinte médullaire chronique (limitation progressive du périmètre de marche liée à une paraparésie spastique et une ataxie)
 - Des troubles génito-sphinctériens présents dès le début.
 - Un syndrome cérébelleux progressif (15%)
 - Des troubles cognitifs, marche frontale
- Critères diagnostiques:
 - 1 an de progression + 2 critères parmi
 - Dissémination spatiale sur l'IRMc:
 - $q \geq 1$ lésion T2 sur 3 sites ; typique (périventriculaires, juxtacorticale, sous-tentorielle)
 - Dissémination spatiale sur l'IRMm: (≥ 2 lésions T2)
 - LCR positif (BOC)

7. ÉVALUATION DU DEFICIT NEUROLOGIQUE: EDSS

Christian Confavreux (Revue du Praticien 2006; 56:1313-20) a étudié 1844 patients qui se répartissent en gros en 85 % de formes rémittentes à rechute et en 15 % de formes progressives primaires. Il a regardé par le biais de l'EDSS, un score ambulatoire qui est noté à :

- « 4 » : périmètre de marche limité à moins de 500 mètres
- « 6 » : une canne devient nécessaire à la marche
- « 6,5 » : deux cannes sont nécessaires
- « 7 » : le fauteuil roulant est le moyen de se déplacer.

Il a regardé sur l'importante population de son étude suivie de façon linéaire avec toujours l'EDSS depuis 1980, ce que devenaient les patients en fonction de leur forme clinique. Le temps d'évolution à partir du diagnostic est le suivant :

Temps pour arriver	Formes rémittentes à rechutes	Formes progressives primaires
Grade « 4 »	11 ans	Lors du diagnostic (formes spinales)
Grade « 6 »	23 ans	7 ans
Grade « 7 »	33 ans	13 ans

Il y a, en gros, 20 ans d'écart pour arriver au grade 7 entre la forme à rechute et la forme progressive primaire.

Si l'on prend les patients à partir du grade 4 et que l'on regarde le temps qu'ils mettent pour arriver au grade 6 ou 7, on s'aperçoit que le délai est le même dans les deux formes : pour

EPU-95 Montmorency

Formation Médicale Continue du Val d'Oise - Agrément provisoire DPC

ASSOCIATION AMICALE D'ENSEIGNEMENT POST UNIVERSITAIRE DE LA RÉGION DE MONTMORENCY

Siège social : 1 rue Jean Moulin 95160 Montmorency Secrétariat : 16, rue de la Ferme 95 460 Ézanville www.EPU95-montmorency.org

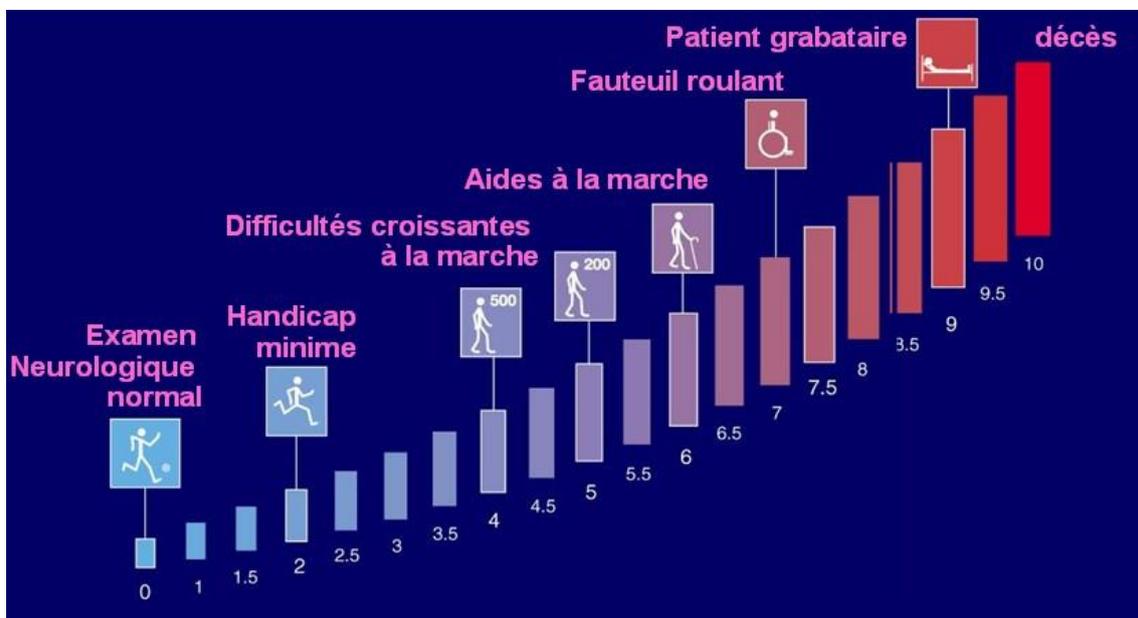
arriver au grade 6 dans la population à rechutes il faut 5,7 ans, et dans celle à évolution progressive primaire il faut 5,4ans.

La différence principale entre les deux formes c'est une différence d'âge de début : en gros il y a une différence de 20 ans dans l'âge de début suivant la forme : rémittente à rechutes début précoce, primaire progressive début beaucoup plus tardif.

On a l'impression que l'évolution de la SEP est âge dépendant et que le processus dégénératif commence probablement au même moment dans l'âge de l'individu. On peut déterminer des éléments de bon et mauvais pronostic.

Eléments de bon pronostic	Eléments de mauvais pronostic
<ul style="list-style-type: none"> - Etre une femme - Avoir un début rémittent - une récupération complète à chaque poussée - de longs intervalles inter-poussés - une fréquence basse des poussées au début - un délai élevé avant d'atteindre l'EDSS 3 - un âge jeune 	<ul style="list-style-type: none"> - Etre un homme - Avoir un début poly-symptomatique et moteur - notamment cérébelleux - une récupération incomplète - un bref intervalle entre les poussées - des fréquences élevées des poussées au début - un délai bref avant l'invalidité - l'âge plus élevé

Si on regarde l'âge jeune ou l'âge élevé du début de la maladie, on s'aperçoit que le sujet jeune lorsqu'il va arriver à un âge plus élevé il va tomber dans le mauvais pronostic. Ces éléments de pronostic n'ont de valeur que pour aller du grade 0 au grade 4 de l'EDSS.



8. LE PRONOSTIC DE LA SEP...

Globalement

- 25 % formes bénignes avec une vie personnelle et professionnelle quasiment normale.
- 15 %, tout en restant autonomes, auront peu à peu des séquelles permanentes limitant leurs activités

EPU-95 Montmorency

Formation Médicale Continue du Val d'Oise - Agrément provisoire DPC

ASSOCIATION AMICALE D'ENSEIGNEMENT POST UNIVERSITAIRE DE LA RÉGION DE
MONTMORENCY

Siège social : 1 rue Jean Moulin 95160 Montmorency Secrétariat : 16, rue de la Ferme 95 460 Ézanville www.EPU95-montmorency.org

- 50% des patients auront une gêne à la marche après 8 ans d'évolution, avec nécessité de prendre une canne après 15 ans et un fauteuil roulant après
 - 10% de formes graves, entraînant rapidement une dépendance complète
- Pronostic peu prévisible pour un individu donné !

- Meilleur pronostic
 - Age de début jeune
 - Mode rémittent
 - Long délai entre les deux premières poussées
- Plus mauvais pronostic
 - Début après 40 ans
 - Type primitivement progressif ou avec une atteinte motrice initiale

9. TRAITEMENT

9.1. TRAITEMENTS DE LA POUSSEE

Ce sont les corticostéroïdes à fortes doses (Solumédrol™ IV 1g/j (3-5j)

Objectif : accélérer la récupération de la poussée

Les résultats

Réduit la durée et l'intensité de la poussée

Par d'effet démontré sur: le taux annualisé de poussée et sur le handicap au long cours

Actuellement, on ne traite pas toutes les poussées et on traite uniquement les poussées « gênantes »

9.2. TRAITEMENTS SYMPTOMATIQUES

Ils sont pris en charge à 100% (ALD)

- Fatigue: Mantadix™, Prozac™, éviction de la chaleur, rééducation
- Signe de Lhermitte: Tegretol™
- Spasticité: Lioréal™, Dantrium™, toxine botulique
- Douleurs : Laroxyl™, Lyric™, +/- Rivotril™
- Diplopie: prismes
- Spasticité: toxine botulinique
- Troubles génito-sphinctériens:
 - Urinaire: anticholinergiques, α -bloquants, toxine, sondages intermittents
 - Ano-rectal: laxatifs, règles hygiéno-diététiques, verticalisation
 - Génito-sexuels: Viagra™ (érection), lubrifiant (sècheresse vaginale)
- Soins d'escarre
- Rééducation
 - Kiné
 - Ergo: adaptation
- Assistante sociale:
- Aides financières, aides humaines, carte stationnement prioritaire,...
- Dispositifs médicaux : canne, déambulateur, fauteuil roulant, lève personne, lit médicalisé, orthèses...

9.3. TRAITEMENTS DE FOND

15 molécules enregistrées qui permettent une réduction de la fréquence des poussées, le ralentissement de la progression du handicap.

9.3.1. TRAITEMENTS DE PREMIERE LIGNE

Interférons β

Mode d'action

EPU-95 Montmorency

Formation Médicale Continue du Val d'Oise - Agrément provisoire DPC

ASSOCIATION AMICALE D'ENSEIGNEMENT POST UNIVERSITAIRE DE LA RÉGION DE
MONTMORENCY

Siège social : 1 rue Jean Moulin 95160 Montmorency Secrétariat : 16, rue de la Ferme 95 460 Ézanville www.EPU95-montmorency.org

Diminution de la perméabilité barrière hémato-encéphalique ; activation des Lymphocytes T au contact des cellules présentatrices d'antigène (APC) ; switch Th1/Th2, augmentation des lymphocytes T régulateurs (Treg)

Produits commercialisés

Betaferon®: 1 jour sur 2, sous-cutané
Avonex®: 1 fois par semaine, intramusculaire
Rebif® 22 ou 44, 3 fois par semaine, sous-cutané
Extavia®: 1 jour sur 2, sous-cutanée
Plegridy®: 1 fois tous les 15 jours (2016)
Biosimilaires

Acétate de glatiramer

Mode d'action

Switch Th1/Th2 ; augmentation des lymphocytes T régulateurs (Treg) ; sécrétion intracérébrale de cytokines anti-inflammatoires

Produits commercialisés

Copaxone®: 1 sous-cutanée par jour
Copaxone®: 3 sous-cutanée par semaine (2017)
Génériques
Tolérance : Syndrome pseudo-grippal, réactions cutanées, fatigue, atteinte hépatique

Efficacité des traitements de première ligne

Une réduction de 30 à 40% de la fréquence des poussées
Un impact modéré sur le risque de progression du handicap
Un profil bénin d'effets secondaires, pas de risque de cancer ou d'infection sévère même après une longue exposition

9.3.2. LES NOUVEAUX TRAITEMENTS ORAUX

Teriflunomide (Aubagio™)	1 cp/j Perte de la densité capillaire Troubles digestifs Perturbation du foie
Di-méthyl-fumarate (Tecfidera™)	1 cp matin et soir Flush Troubles digestifs Quelques cas de LEMP

9.3.3. TRAITEMENTS DE 2EME LIGNE (OU SI MALADIE TRES ACTIVE D'EMBLEE)

Mitoxantrone (Elsep™)	Immunosuppresseur de la famille des anthracyclines 1 perfusion par mois pdt 6 mois puis arrêt Leucémie 1/400 jusqu'à 10 ans Toxicité cardiaque 2/1000 Aménorrhée
Natalizumab (Tysabry™)	Anticorps monoclonal anti- $\alpha 4\beta 1$ Bloque l'entrée des lymphocytes activés via la barrière hémato-encéphalique au sein du système nerveux central 1 perfusion par mois Surveillance risque d'allergie (2ème et 3ème perfusions) Risque de LEMP

EPU-95 Montmorency

Formation Médicale Continue du Val d'Oise - Agrément provisoire DPC

ASSOCIATION AMICALE D'ENSEIGNEMENT POST UNIVERSITAIRE DE LA RÉGION DE
MONTMORENCY

Siège social : 1 rue Jean Moulin 95160 Montmorency Secrétariat : 16, rue de la Ferme 95 460 Ézanville www.EPU95-montmorency.org

Fingolimod (Gilenya™),

Inhibiteur du récepteur de la sphingosine 1 phosphate (SP1)
Séquestration des lymphocytes dans les organes lymphoïdes secondaires
Effet neuroprotecteur ?
1cp/j
Troubles cardiaques
Troubles oculaires
Risque infectieux
LEMP (13 cas dans le monde)

9.3.4. LES NOUVEAUX VENUS COMME TRAITEMENTS DE FOND

Alemtuzumab (Lemtrada®)

Anticorps monoclonal détruisant certains lymphocytes induisant une immunosuppression
1 perfusion/j pendant 5 jours, puis 1 an après, 1 perfusion/j pendant 3j

Effets secondaires:

- Réactions liées à la perfusion
- Infections 71 % (rhino, respiratoire, urinaire, ...)
- Maladies auto-immunes : retardées
- Troubles thyroïdiens : 36%
- Thrombopénie AI 1 %
- Néphropathies 0,3 %

Contraception pdt 4 mois après cure

Surveillance par prise de sang et examen d'urine tous les mois pendant 5 ans

Indiqué dans les formes agressives de SEP

Situation Administrative du Lemtrada : Arrêt des autorisations d'importations (Octobre 2016)

Cladribine (Mavenclad®)

Destruction des lymphocytes B et T, par perturbation de la synthèse d'ADN ; modulation de l'expression de cytokines: (diminue les cytokines pro- inflammatoires et augmente des cytokines anti- inflammatoires)

Posologie : 3,5 mg/kg sur 2 ans → 1 prise par jour pdt 5 jours par mois, 2 mois d'affilés ; à recommencer au bout d'un an

Effets secondaires:

- Infections herpétiques.
- Tumeurs?

Dossier redéposé

Ocrelizumab (Ocrevus™)

Anti-CD20 indiqué dans les formes sévères et progressives → pour la première fois un médicament efficace dans les formes progressives primaires de sclérose en plaques

- Réduction de 46 % des poussées vs. l'IFN SQ.
- Réduction de 40% du risque de handicap à 2 ans vs. IFN SQ.

Mode d'administration : 1 perfusion/6 mois

Tolérance

- Infections
- Réactions aux injections

Commercialisé en France en Février 2018 (formes primaires progressives)

EPU-95 Montmorency

Formation Médicale Continue du Val d'Oise - Agrément provisoire DPC

ASSOCIATION AMICALE D'ENSEIGNEMENT POST UNIVERSITAIRE DE LA RÉGION DE
MONTMORENCY

Siège social : 1 rue Jean Moulin 95160 Montmorency Secrétariat : 16, rue de la Ferme 95 460 Ézanville www.EPU95-montmorency.org

Médicaments de la SEP

Inhibiteurs de la prolifération des lymphocytes

30% réduction des poussées

- 1970 azathioprine, cyclophosphamide, méthotrexate
- 1990 mitoxantrone (formes les plus actives)
- 2010 teriflunomide (Aubagio™) oral
- 2016 cladribine (Mavenclad™) oral

Immunomodulateurs

1^{ère} ligne

30-50 % réduction des poussées

- 1980 interférons bêta (Bêtaféron™, Extavia™, Avonex™, Rebif™, Plegridy™ – forme pégylée une injection tous les 15 jours – 2018?) + biosimilaires
- 1990 glatiramer acétate (Copaxone™ + génériques)
- 2015 diméthylfumarate (Tecfidera™ - oral) stimule les voies métaboliques antioxydantes

Inhibiteurs de la migration des lymphocytes

2nd ligne

80 % réduction des poussées

- 2010 **natalizumab (Tysabri™)**
Anticorps monoclonal
Agit directement sur la barrière hémato-encéphalique
Bloque la molécule nécessaire aux lymphocytes pour traverser cette barrière
Réduction des poussées de 80 à 90 %
Toxicité +++
- 2015 **figolimod (Gilenya™) oral**
Bloque les lymphocytes dans les ganglions lymphoïdes (70% réduction du nombre de lymphocytes circulants)

Destruction de sous-populations de lymphocytes B ou T

2nd ligne

> 80% réduction des poussées

- 2017 **alemtuzumab (Lemtrada™)**
Anti-CD52
Rémissions de longue durée et de bonne qualité
Formes agressives et évolutives de la maladie
- 2017 **daclizumab (Zinbryta™)**
Anti-CD25/IL2
Réduction de 45 % des poussées vs. IFN en IM

Anti-CD20 (premier traitement ralentissant la progression)

- 2017 **ocrelizumab (Ocrevus™)**
Formes sévères et **progressives**
Réduction de 46 % des poussées vs. l'IFN SQ.
Réduction de 40% du risque de handicap à 2 ans vs. IFN en SQ

EPU-95 Montmorency

Formation Médicale Continue du Val d'Oise - Agrément provisoire DPC

ASSOCIATION AMICALE D'ENSEIGNEMENT POST UNIVERSITAIRE DE LA RÉGION DE
MONTMORENCY

Siège social : 1 rue Jean Moulin 95160 Montmorency Secrétariat : 16, rue de la Ferme 95 460 Ézanville www.EPU95-montmorency.org

Formes cliniques de Syndrome Clinique Isolé (SCI)

Terrain

- Femme > homme (sex-ratio 2,5)
- Âge moyen 30 ans (20–45 ans)

Mode évolutif

- Trouble neurologique d'installation rapidement progressive (heures, jours)
- Durée >24 heures

Névrite optique (25 %)

- Baisse d'acuité visuelle modérée, unilatérale
- Douleur (90 %)
- Fond d'œil normal ou œdème papillaire discret
- Altération très variable du champ visuel classiquement centro-cæcal, altération de la vision des couleurs
- Récupération spontanée débutant dans les 15 jours

Myélite (35 %)

- Paresthésies, syndrome cordonal postérieur, niveau sensitif, signe de Lhermitte
- Syndrome pyramidal parfois déficitaire
- Atteinte bilatérale asymétrique
- Troubles vésico-sphinctériens

Fosse postérieure (20 %)

- Ophtalmoplégie internucléaire uni ou bilatérale > VI > III, nystagmus variables
- Syndrome cérébelleux, syndrome vestibulaire
- Atteinte du V, du VII (plus rare)

Autres (20 %)

- Hémianopsie latérale homonyme
- Hémiparésie
- Multifocal