

---

# Sclérose en plaques



---

Dr Eric Manchon

CLINORSEP

(Clinique Nord Francilienne de la SEP)

Service de neurologie

Centre hospitalier de Gonesse

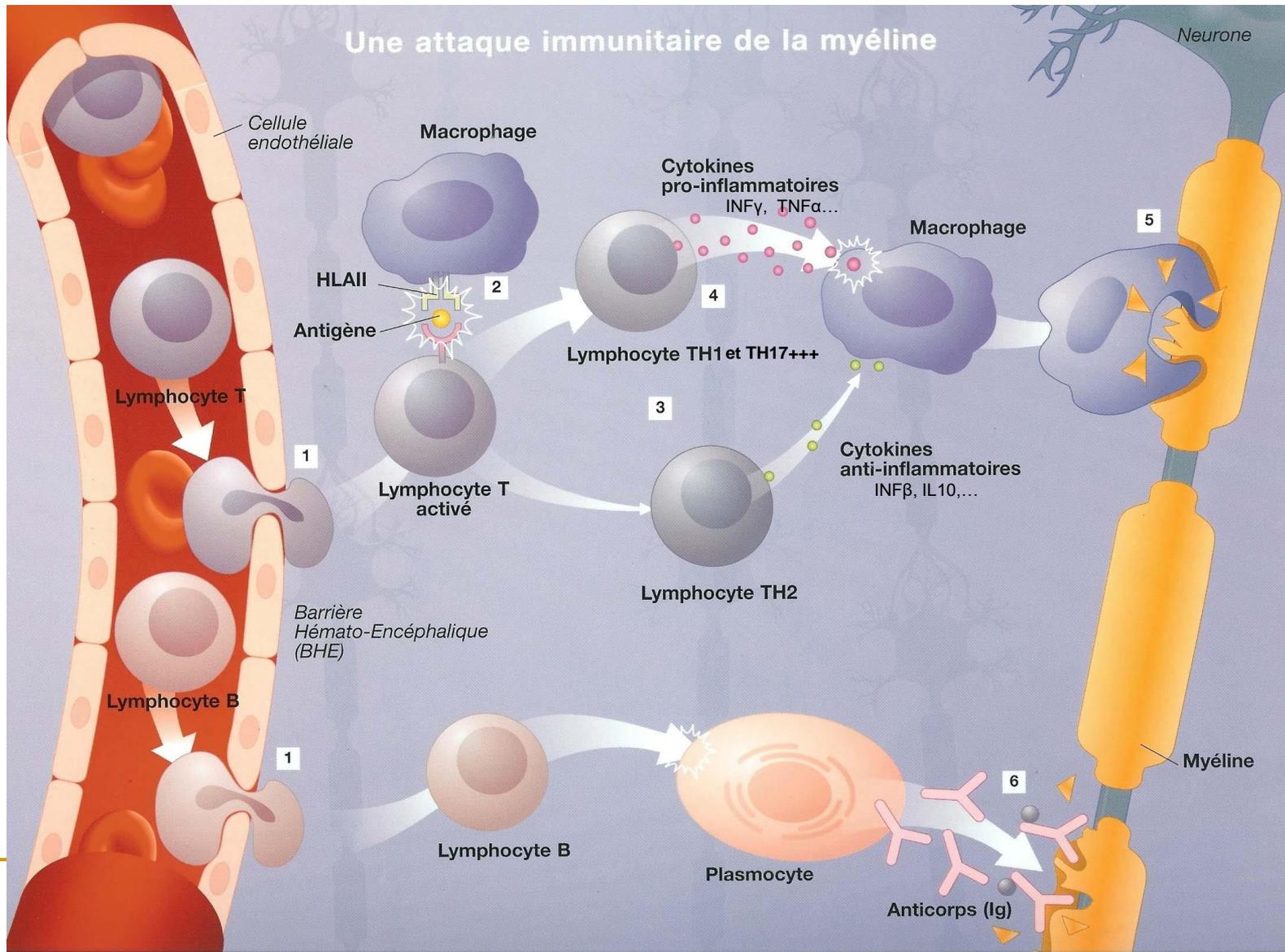
# Épidémiologie

- 2-3 femmes / 1 homme
- 100.000 personnes en France
- Adulte jeune entre 20 et 40 ans (pic: 30ans)
- Gradient Nord-Sud



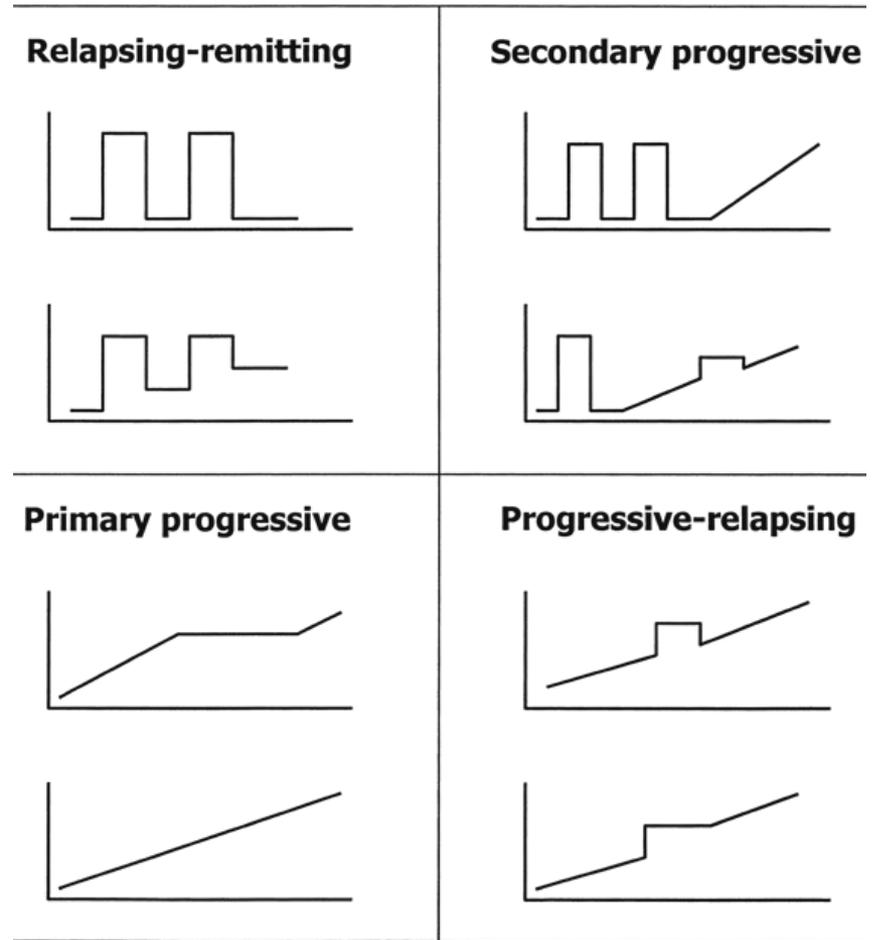
Jean-Martin Charcot-1898-

# Physiopathologie



# Formes évolutives

- Rémittente / progressive
- Active / non active



---

# Cas cliniques

---

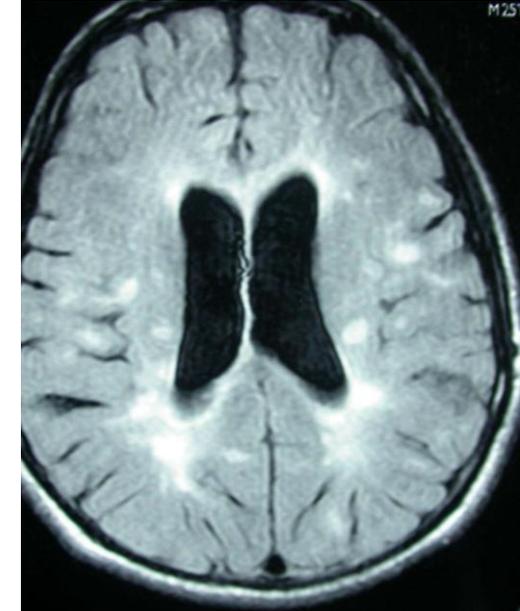
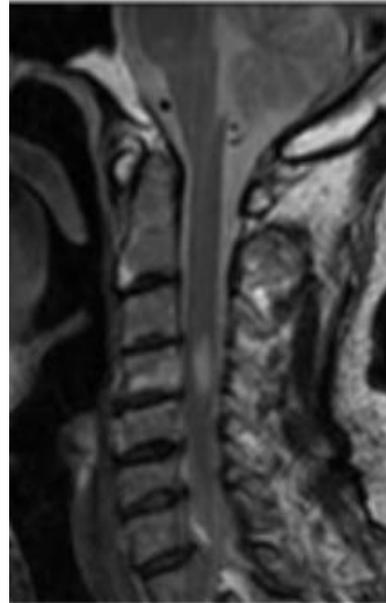
---

# Cas clinique 1

- Patient de 30 ans
- Troubles sensitifs de l'hémicorps droit + troubles sphinctériens

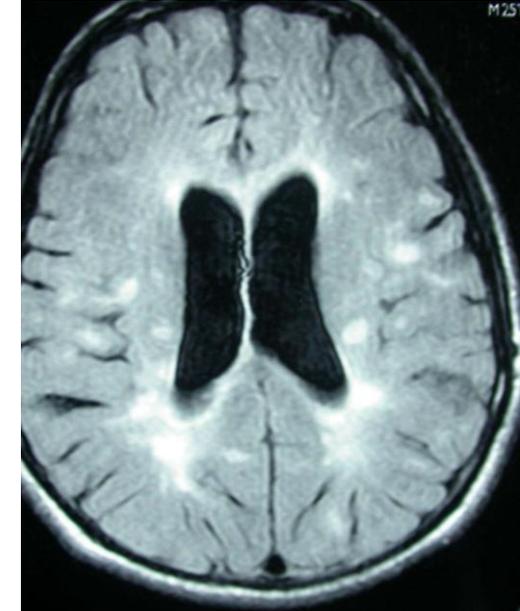
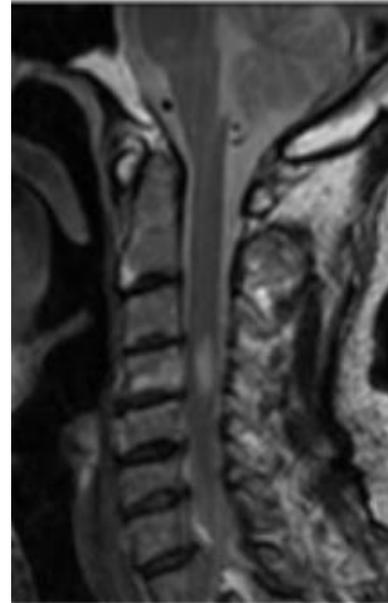
# Cas clinique 1

- Patient de 30 ans
- Troubles sensitifs de l'hémicorps droit + troubles sphinctériens  
=> Myélite



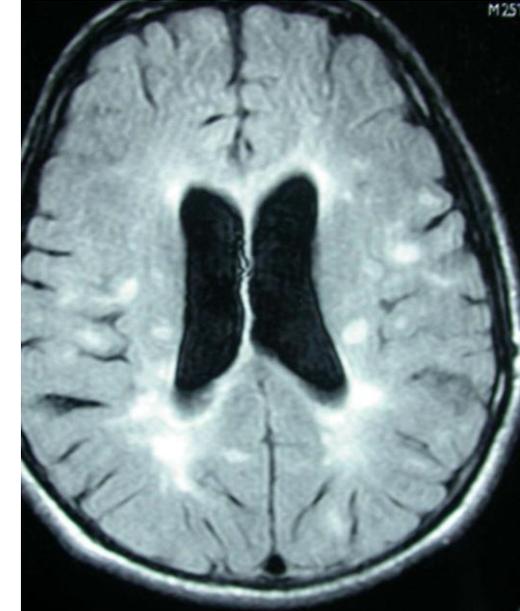
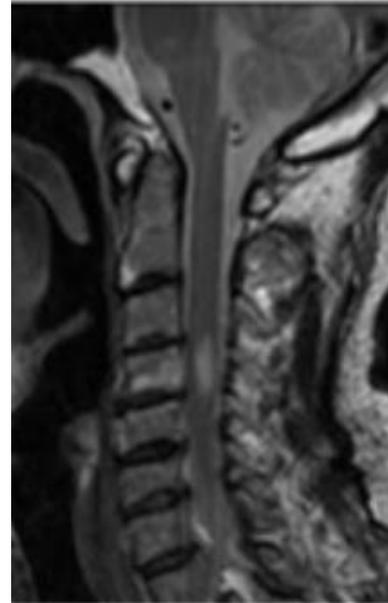
# Cas clinique 1

- Patient de 30 ans
- Troubles sensitifs de l'hémicorps droit + troubles sphinctériens  
=> Myélite
- A l'interrogatoire:  
Baisse acuité visuelle gauche (RORB) à l'âge de 20 ans



# Cas clinique 1

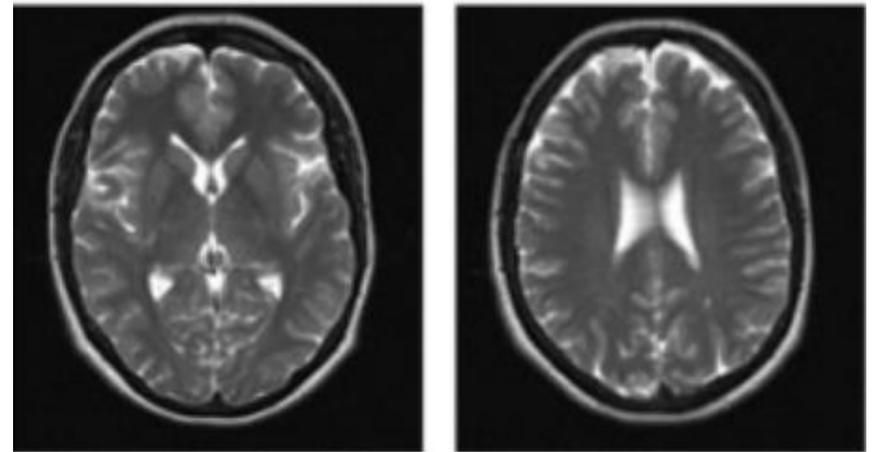
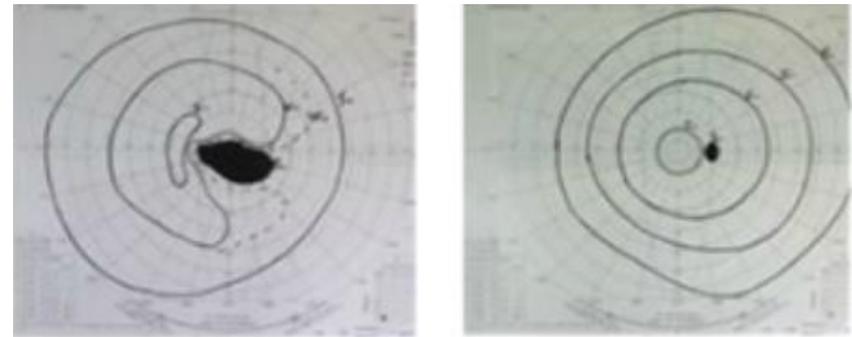
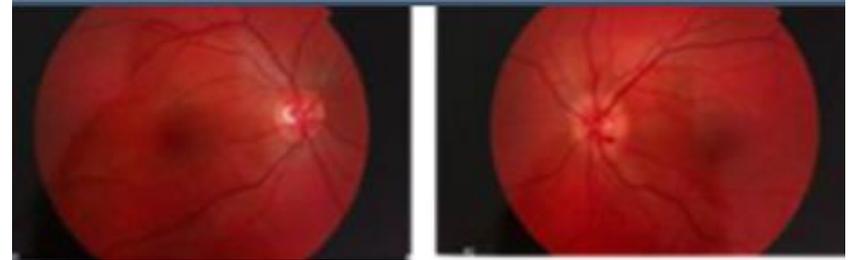
- Patient de 30 ans
- Troubles sensitifs de l'hémicorps droit + troubles sphinctériens  
=> Myélite
- A l'interrogatoire:  
Baisse acuité visuelle gauche (RORB) à l'âge de 20 ans



**Critères de SEP avec dissémination temporelle et spatiale: 2 poussées de localisation différente**

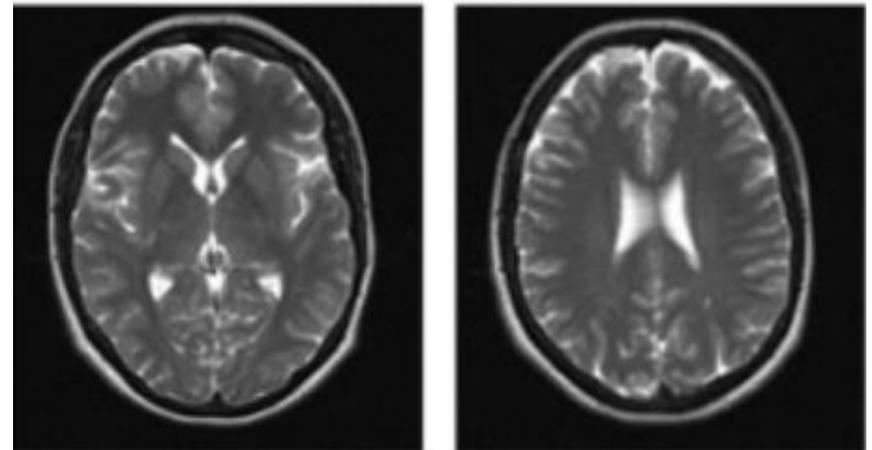
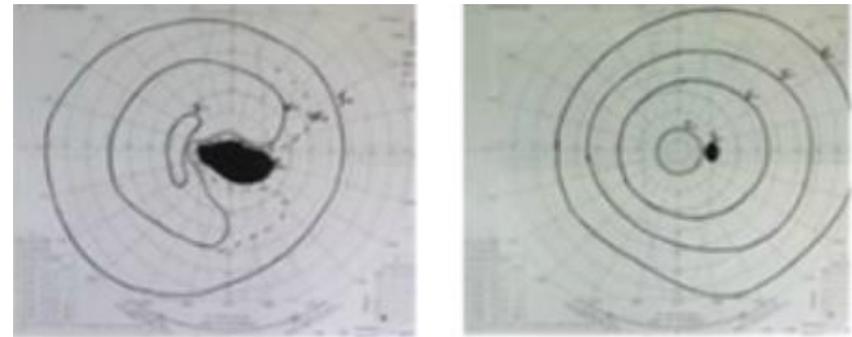
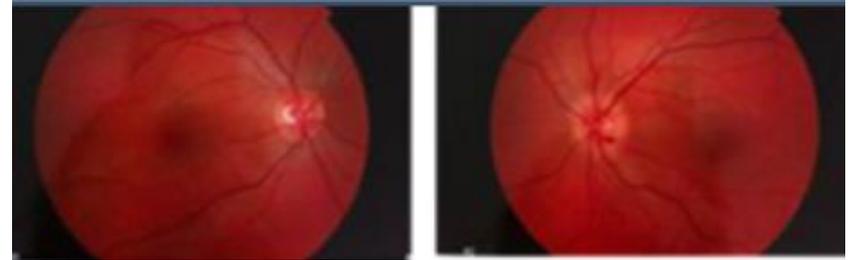
# Cas clinique 2

- Patiente de 25 ans
- 1<sup>er</sup> épisode de RORB gauche
- IRMc: normale



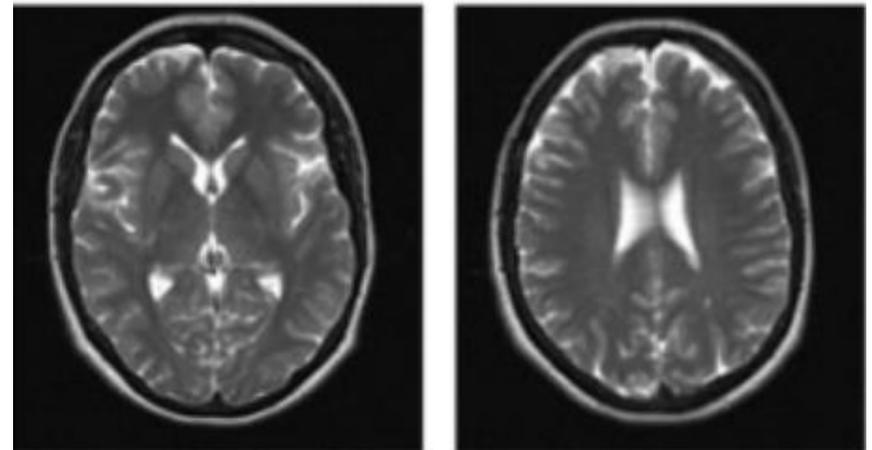
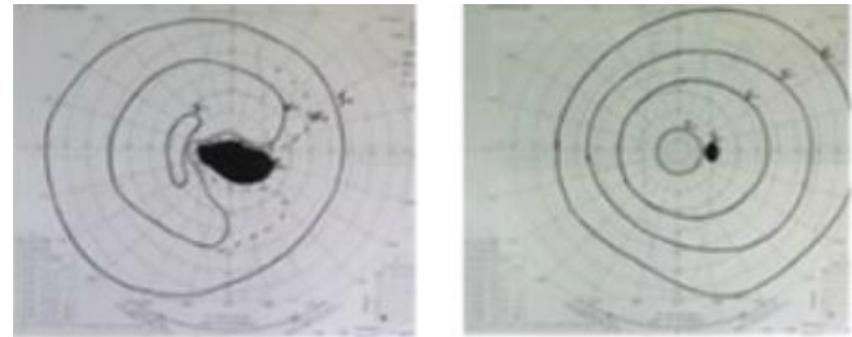
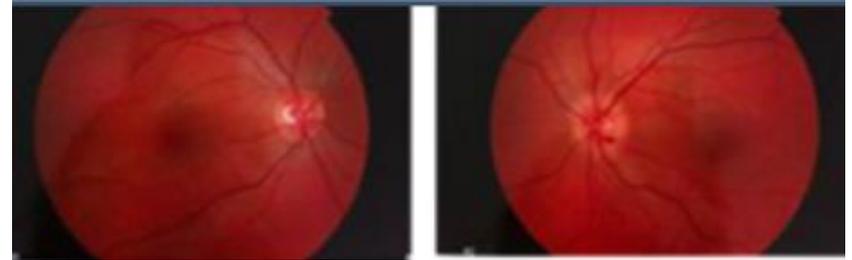
# Cas clinique 2

- Patiente de 25 ans
- 1<sup>er</sup> épisode de RORB gauche
- IRMc: normale
- SEP?



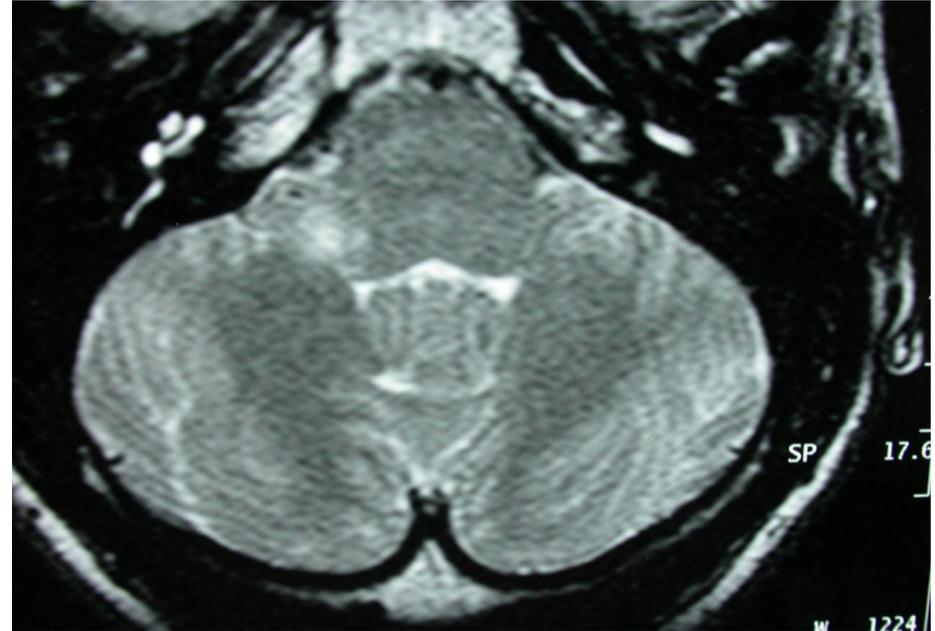
# Cas clinique 2

- Patiente de 25 ans
- 1<sup>er</sup> épisode de RORB gauche
- IRMc: normale
- CIS (Syndrome cliniquement isolé)



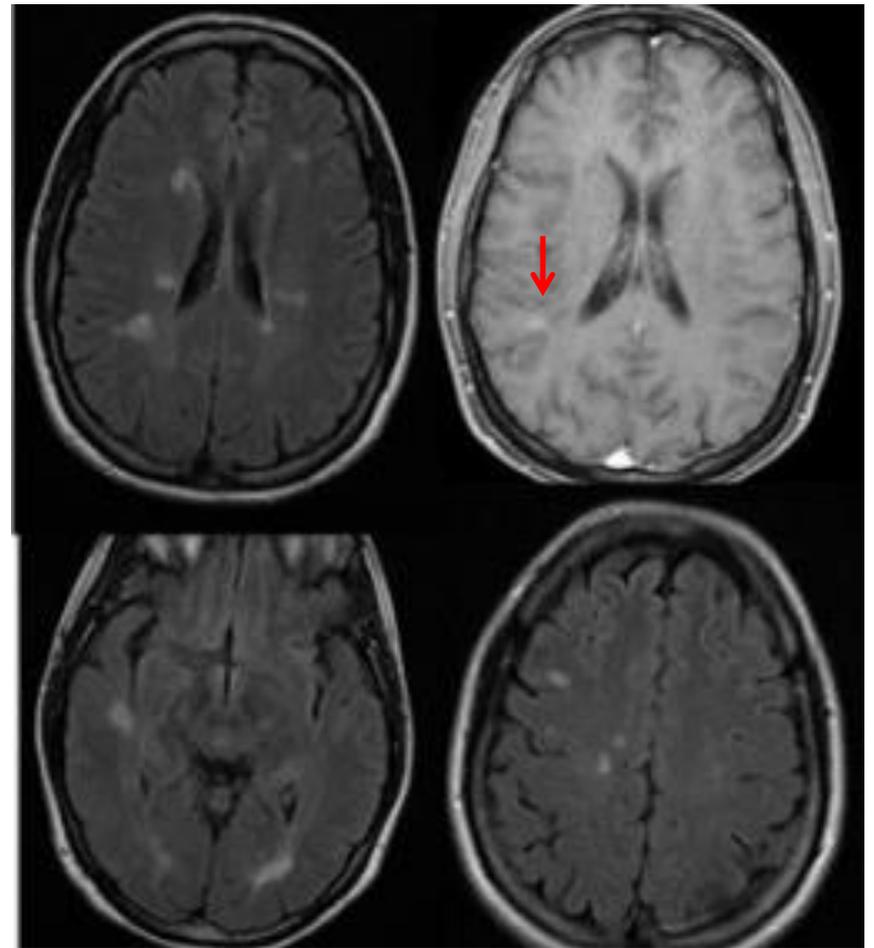
# Cas clinique 3

- Jeune fille de 17 ans
- 1<sup>er</sup> épisode neurologique:
  - Sd cérébelleux
  - Surdité droite
  - Paralysie faciale droite



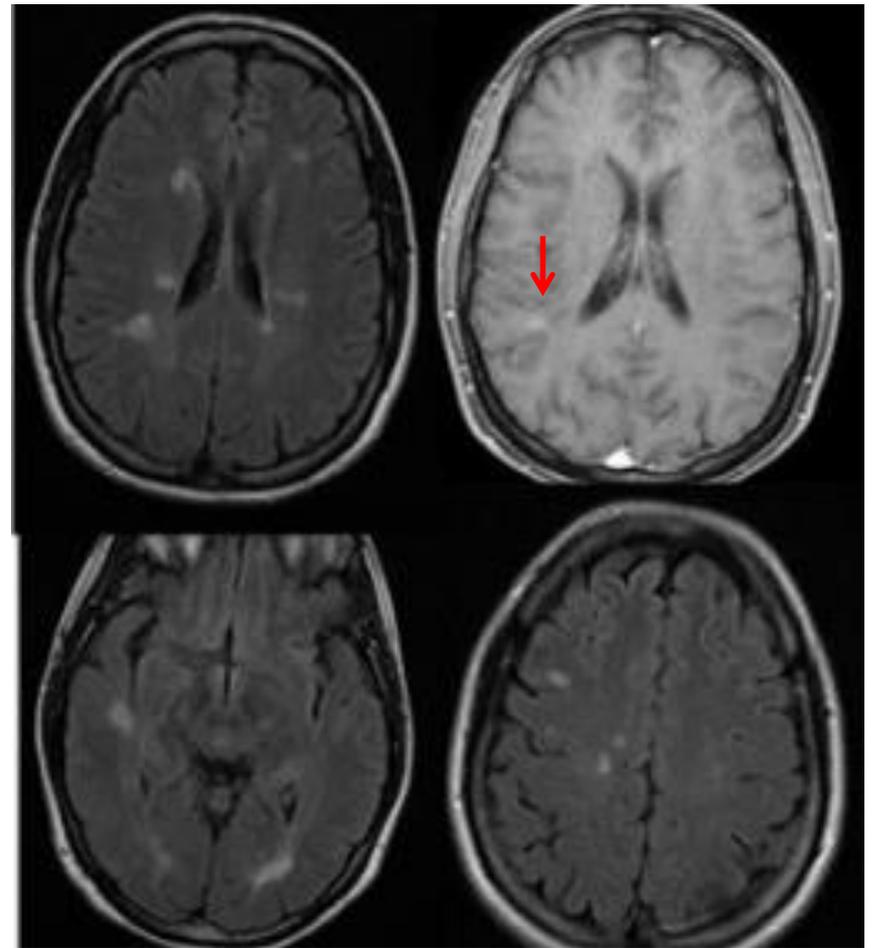
# Cas clinique 3

- Jeune fille de 17 ans
- IRMc:
  - Plusieurs lésions de la substance blanche,
  - 1 prenant le Gado, asymptomatique
- SEP?



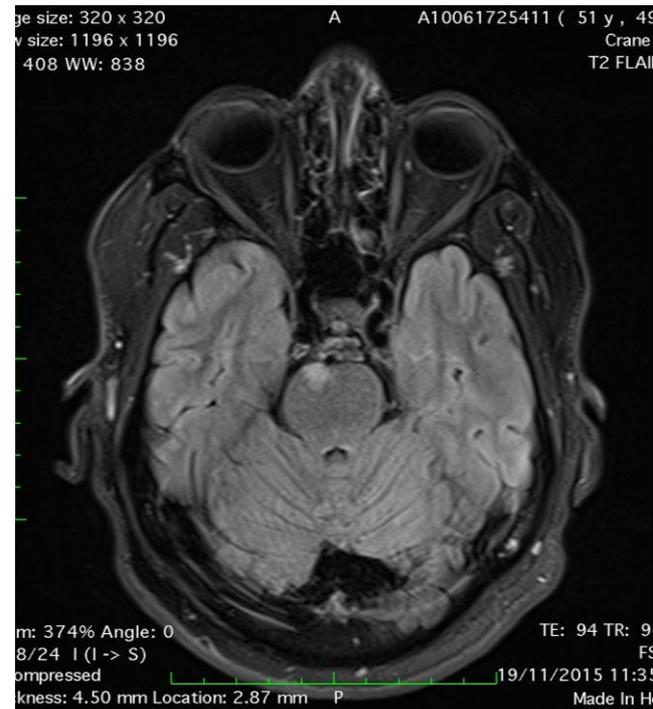
# Cas clinique 3

- Jeune fille de 17 ans
- IRMc:
  - Plusieurs lésions de la substance blanche,
  - 1 prenant le Gado, asymptomatique
- **SEP:**
  - CIS avec
  - Dissémination dans le temps et l'espace



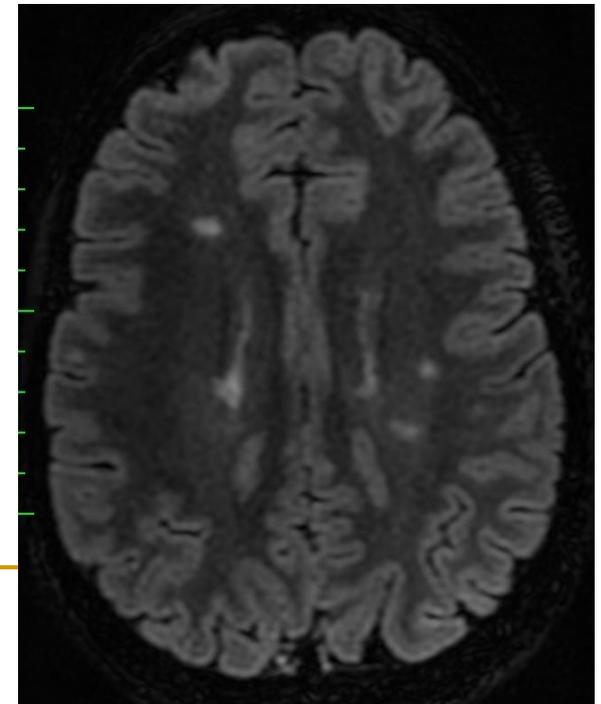
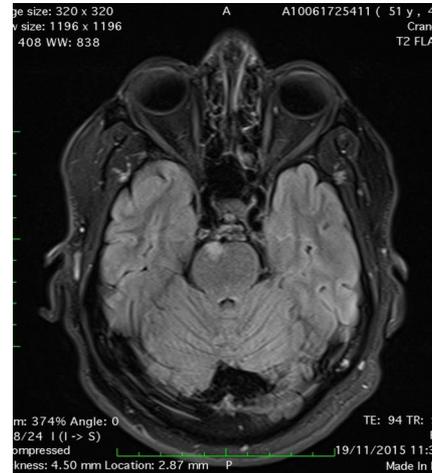
# Cas clinique 4

- Homme de 25 ans
  - Hémiparésie gauche



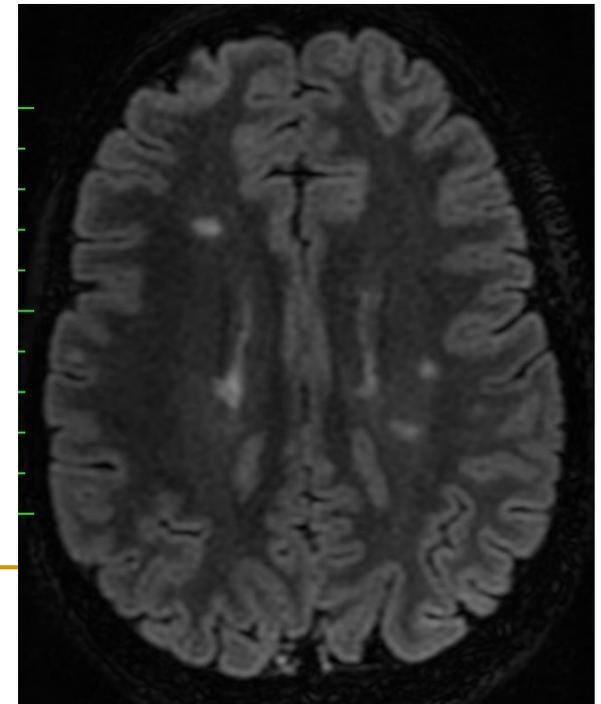
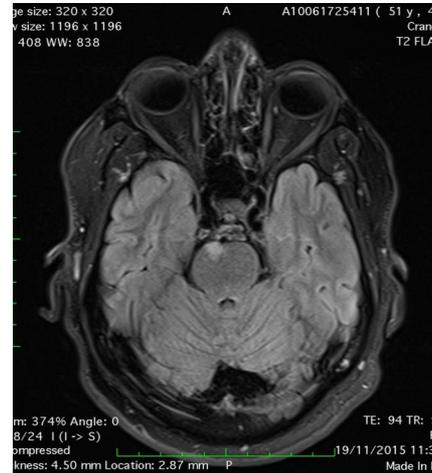
# Cas clinique 4

- Homme de 25 ans
  - Hémiparésie gauche
  - PL présence de BOC
- SEP?



# Cas clinique 4

- Homme de 25 ans
  - Hémiparésie gauche
  - PL présence de BOC
- **SEP**
  - Nouveaux critère 2017
  - CIS avec dissémination temporelle
  - BOC: dissémination temporelle



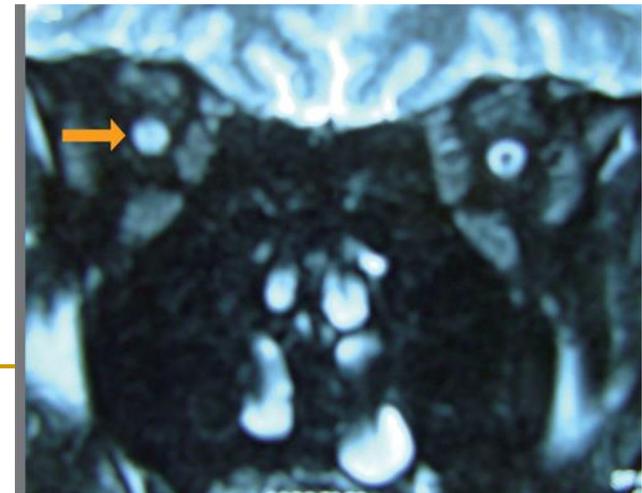
---

# Clinique

---

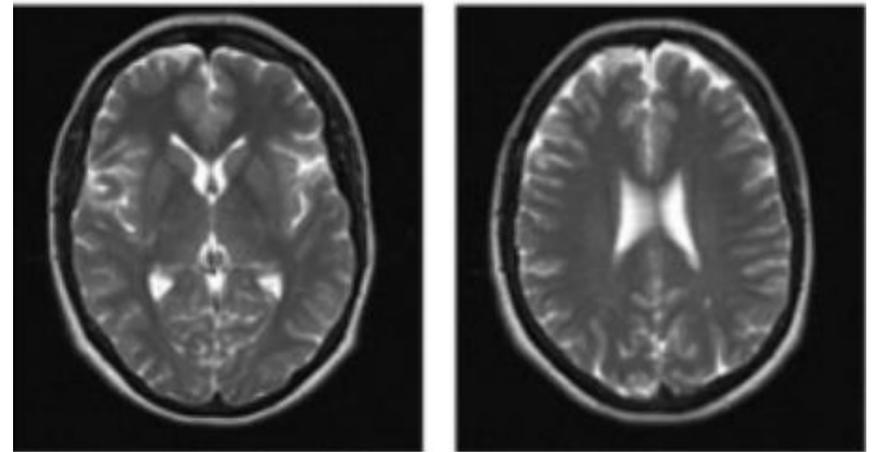
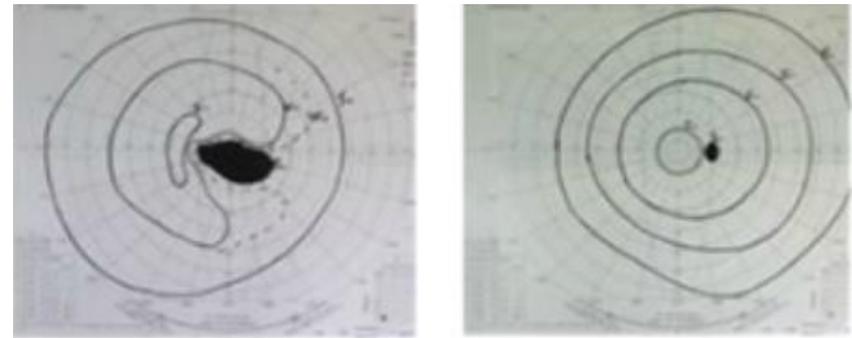
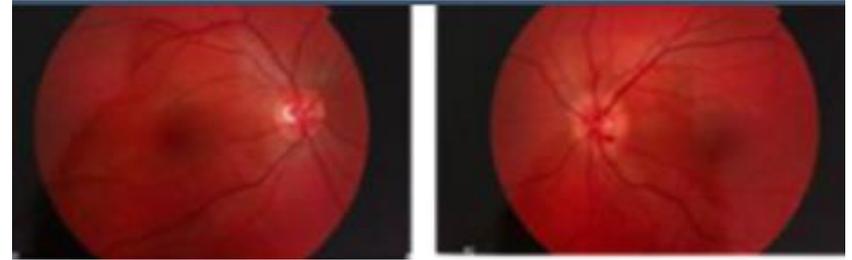
# Clinique

- **NORB** (névrite optique rétro-bulbaire)
  - ❑ 30% des découvertes de SEP
  - ❑ Baisse de l'acuité visuelle, d'installation rapide, d'intensité variable
  - ❑ Douleurs rétro-bulbaire+++
  - ❑ FO souvent nle (atrophie à distance)
  - ❑ Champ visuel: scotome central



# Cas clinique 2

- Patiente de 25 ans
- 1<sup>er</sup> épisode de RORB gauche
- IRMc: normale
- CIS (Syndrome cliniquement isolé)



# Cas clinique 2

- Patiente de 25 ans
- 1<sup>er</sup> épisode de RORB gauche
- IRMc: normale
- **CIS (Syndrome cliniquement isolé)**
- Risque SEP à 15 ans:
- Étude ONTT
  - IRM nle: 25%
  - IRM anormale: 72%

# Clinique

- Troubles moteurs, Sd pyramidal
  - Déficit moteur, ROT ↗, Babinski, spasticité
  - Correspond souvent à une atteinte médullaire
- Troubles sensitifs
  - Subjectif (Paresthésies, dysesthésie, névralgie, ...)
  - « Objectif » (Hypo-pallesthésie, Trbles proprioceptifs, ...)
- Syndrome cérébelleux (Démarche ébrieuse, ↗polygone de sustentation, dysmétrie)



# Clinique



## ■ Atteinte du tronc cérébral

- Atteinte vestibulaire
- Troubles de la phonation et de la déglutition
- Atteinte oculomotrice
  - diplopie, Ophthalmoplégie inter-nucléaire
- Névralgie faciale (trijumeau)
- Paralysie faciale (d'allure périphérique)
- Atteinte des voix longue (sensitives, motrices...)



## ■ Fatigue

- Psychique
- Physique

## ■ Troubles sphinctériens et génitaux

- Urgenturies, dysurie, incontinence urinaire
- Constipation, incontinence fécale rare
- Sexuels

## ■ Troubles psychiques

- Dépression+++
- Euphorie
- Atteinte cognitive
  - 50% ont une atteinte au moment du diagnostic
  - Sd sous-cortical, troubles attentionnels



---

# Diagnostic

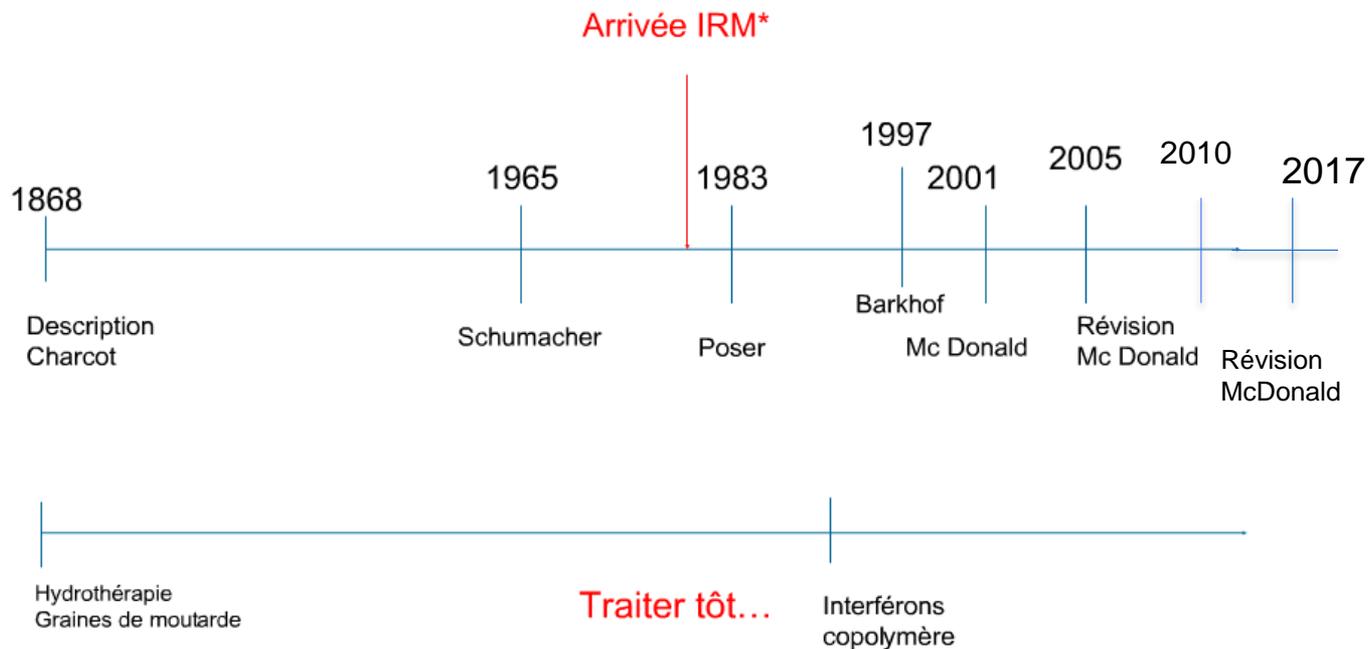
---

# Poussée

- Une poussée:
  - Signes cliniques précédemment décrits
  - Apparition ou aggravation de signes neurologique >24h, en dehors d' épisode fébrile, >1 mois après la dernière poussée
- ≠Fluctuation:
  - Souvent <24h
  - Contexte de chaleur, d'infection, état dépressif
  - Augmentation de la spasticité due à une épine irritative: infection cutanée locale, urinaire, fécalome

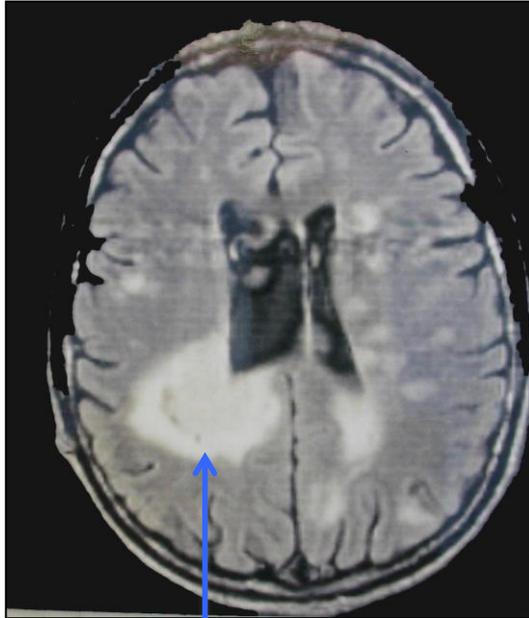
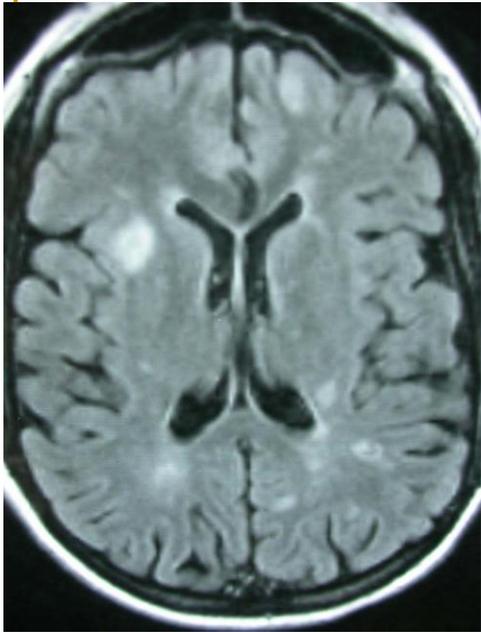
# Examens complémentaires

- Critères de Mc Donald
  - Dissémination temporelle
  - Dissémination spatiale

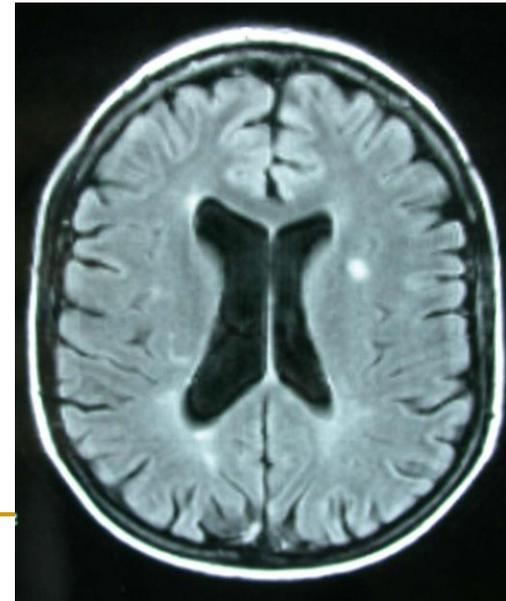
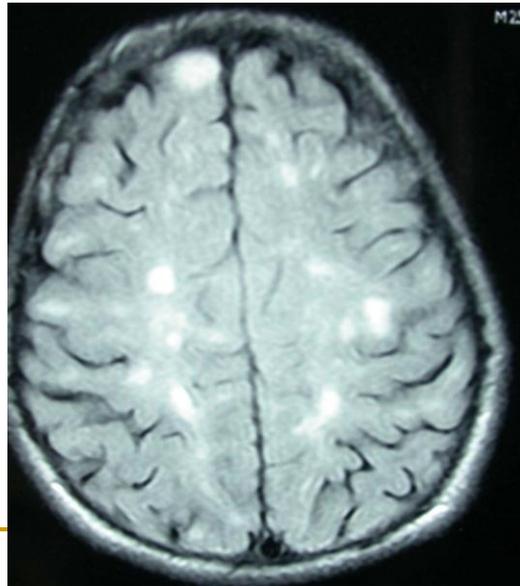
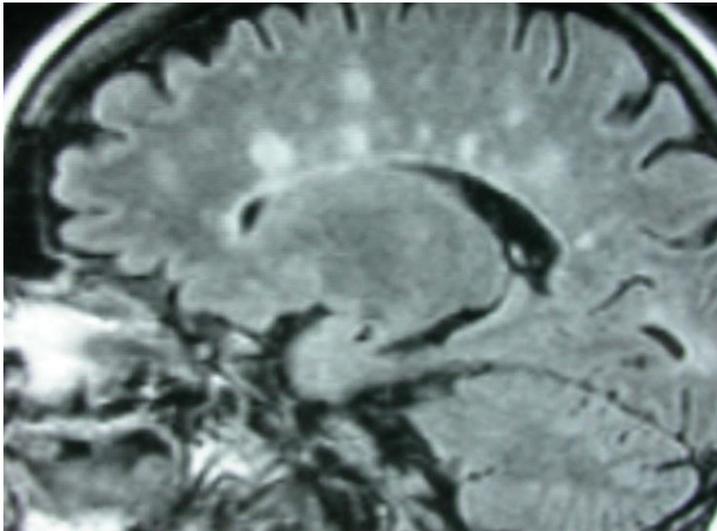
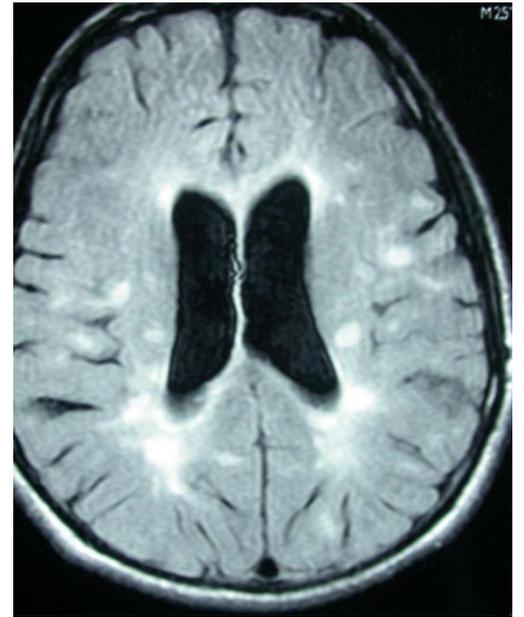


# IRM (critères diagnostiques 2017)

- Dissémination spéciale
  - $\geq 1$  lésions T2 dans  $\geq 2$  sur 4 sites du SNC typiques de SEP
    - Périventriculaire
    - **Cortico-juxtacortical**
    - Sous tentoriel
    - Médullaire
- Dissémination temporelle
  - Présence simultanée de lésions rehaussées et non rehaussées par le Gado à tout moment
  - Ou 1 nouvelle lésion T2 et/ou gado+ sur 1 nouvelle IRM
  - Présence de BOC



Pseudo-tumoral



# Examens complémentaires:

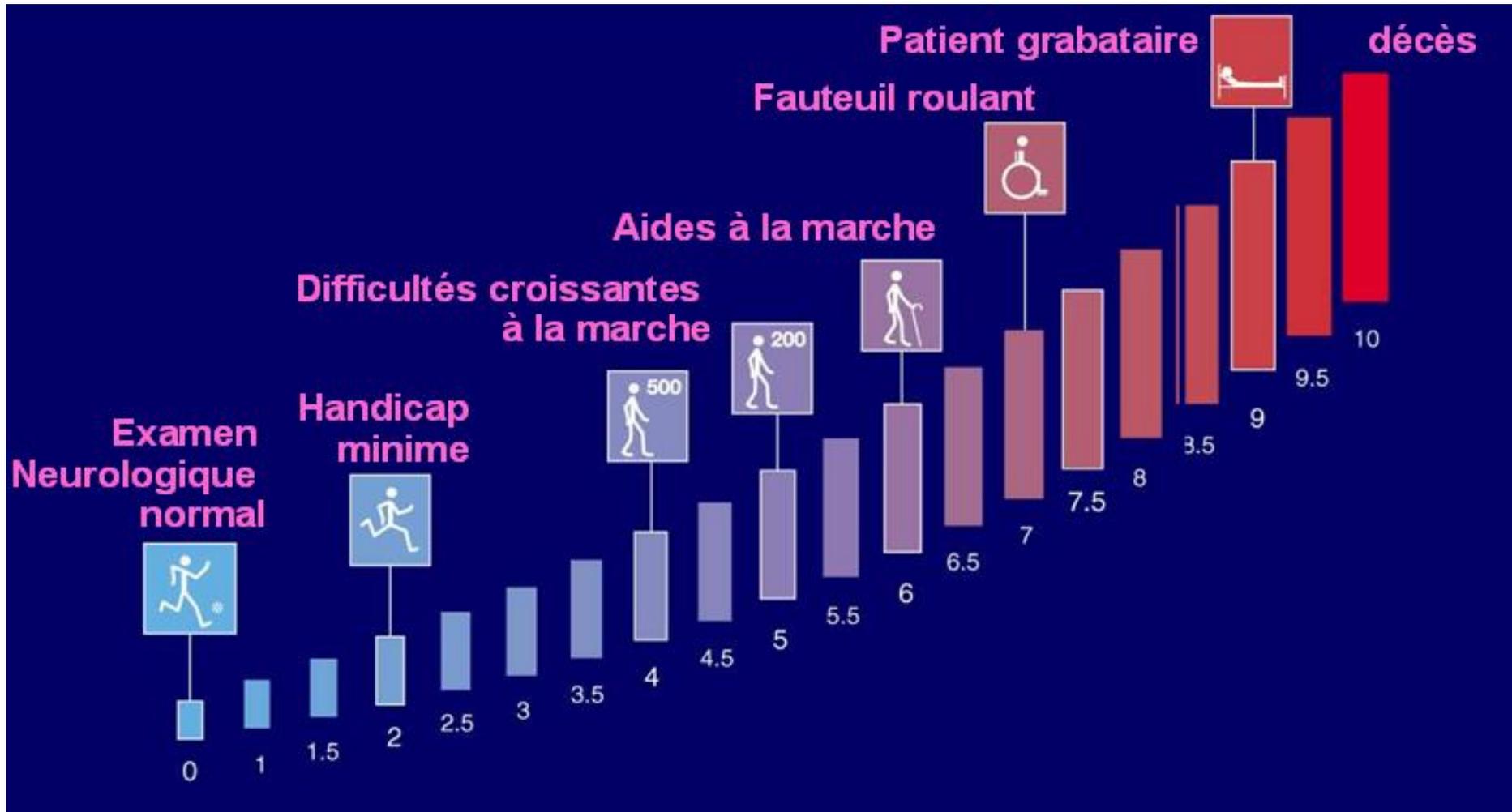


- Ponction Lominaire ++
  - Pas nécessaire
    - Si le critères spatial ou temporel manque
    - Diagnostic différentiel
  - BOC (bandes oligo-clonales)
- Potentiels évoqués:
  - PEV, PEA, PES
- Recherche de diagnostic différentiels:
  - Sérologie VIH, Lyme,
  - Anticorps: FAN, APL, EPP
  - Enzyme de Conversion de l' Angiotensine
  - VS, CRP

# Critères diagnostiques 2017

| Présentations cliniques                        | Données complémentaires indispensables   |
|--|--|
| ≥ 2 poussées cliniques objectives, ≥ 2 lésions | Aucune   |
| ≥ 2 poussées cliniques objectives, 1 lésion    | <b>Dissémination spatiale :</b><br>1 nouvelle poussée clinique dans un territoire différent du SNC<br>ou IRM (≥ 2/4 localisations : périventriculaire (PV), <b>corticale</b> -juxta-corticale, sous-tentorielle, médullaire) |
| 1 poussée clinique objective, ≥ 2 lésions      | <b>Dissémination temporelle :</b><br>1 nouvelle poussée clinique ou IRM (gadolinium+ ou -)<br><b>Ou</b><br><b>LCR : bandes oligoclonales</b>   |
| 1 poussée clinique objective, 1 lésion         | <b>Dissémination spatiale</b><br>et<br><b>Dissémination temporelle</b>   |
| Forme primaire progressive                     | 1 année de progression et 2/3 (≥ 1/3 localisations : PV, <b>corticale</b> -juxtacorticale, sous-tentorielle, ≥ 2 localisations médullaires) IRMc et médullaire, LCR  |

# Évaluation du déficit neurologique: EDSS



---

# Traitements

---

---

# Traitements des poussées

- Solumédrol IV 1g/j (3-5j)
- Réduit la durée et l'intensité de la poussée
- Aucune étude valide sur le traitement PO
- Par d' effet démontré sur:
  - Taux annualisé de poussée
  - Handicap au long cours
- Toute poussée ne se traite pas: uniquement les poussées « gênantes »

# Traitements symptomatiques

- Prise en charge à 100%
- Fatigue: Mantadix, Prozac, éviction de la chaleur, rééducation
- Signe de Lhermitte: Tegretol
- Spasticité: Toxine botulinique, Liorésal, Dantrium,
- Douleur: Laroxyll, Lyrica, +/- Rivotril
- Diplopie: prismes
- Troubles génito-sphinctériens:
  - Urinaire: anticholinergiques,  $\alpha$ -bloquants, toxine, sondages intermittents
  - Ano-rectal: laxatifs, règles hygièno-diététique, verticalisation
  - Génito-sexuels: Viagra (érection), lubrifiant (sècheresse vaginale)
- Soins d'escarre
- ...

---

# Traitement de fond

---

# Les traitements de fond

|    | 1 ère ligne   |          |           |         |                                     | 2 ème ligne |         |              |         |
|----|---|----------|-----------|---------|-------------------------------------|-------------|---------|--------------|---------|
|    | Interféron<br>AVONEX<br>BETAFERON<br>REBIF<br>EXTAVIA<br><b>PLEGRIDY<br/>(2016)</b> | copaxone | Tecfidera | Aubagio | Imurel<br>Methotrexate<br>Cell cept | Gilenya     | Tysabri | Mitoxantrone | Endoxan |
| RR | +   | +        | +         | +       | +                                   | +           | +       | +            | +       |
| SP | +   |          |           |         | +                                   |             |         | +            | +       |
| PP |   | -        |           |         | (+)                                 | -           | -       | +            | (+)     |

# Les traitements classiques de 1<sup>ère</sup> ligne

## ■ Interférons $\beta$

- ❑ 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)*

## ■ Acétate de glatiramer

- ❑ COPAXONE®: 1 sous-cutanée par jour
- ❑ COPAXONE®: 3 sous-cutanées par semaine (2017)

# Les traitements classiques de 1<sup>ère</sup> ligne

- Efficacité
  - Réduction de 30 à 40% de la fréquence des poussées
  - Impact modéré sur le risque de progression du handicap
- Profil bénin d'effets secondaires
  - Interféron :
    - Syndrome pseudo-grippal
    - Réactions cutanées
    - fatigue
    - Atteinte hépatique
  - Acétate de Glatiramer
    - Réactions cutanées
  - Pas de risque de cancer ou d'infection sévère même après une longue exposition

# Les nouveaux traitements de 1<sup>ère</sup> ligne

|                   |  |
|-------------------|--|
| <b>AUBAGIO®</b>   | 1 cp/j<br>Perte de la densité capillaire<br>Troubles digestifs<br>Perturbation du foie |
| <b>TECFIDERA®</b> | 1 cp matin et soir<br>Flush<br>Troubles digestifs<br>Quelques cas de LEMP              |

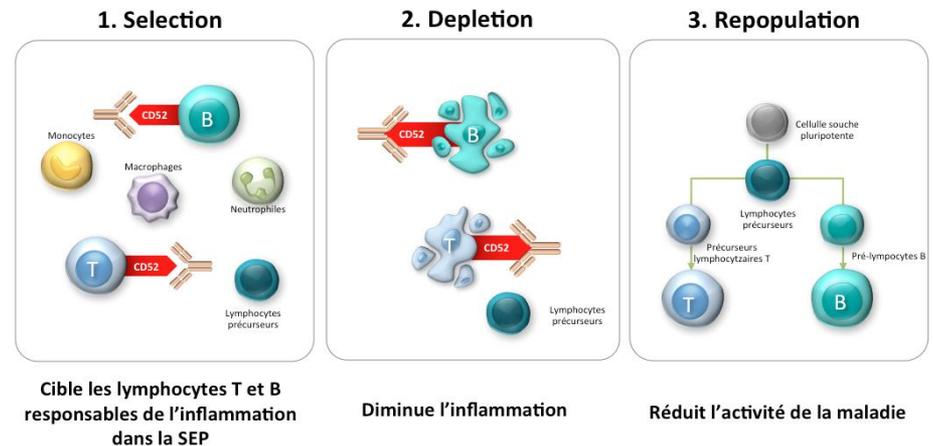
# Traitements de 2<sup>ème</sup> ligne

(ou si maladie très active d'emblé)

|                      |   |
|----------------------|---|
| <b>MITOXANTRONE®</b> | <b>1 perfusion par mois pdt 6 mois puis arrêt</b><br>Leucémie 1/400 jusqu'à 10 ans<br>Toxicité cardiaque 2/1000<br>Aménorrhée     |
| <b>TYSABRI®</b>      | <b>1 perfusion par mois</b><br>Surveillance risque d'allergie (2 <sup>ème</sup> et 3 <sup>ème</sup> perfusions)<br>Risque de LEMP |
| <b>GILENYA®</b>      | <b>1cp/j</b><br>Troubles cardiaques<br>Troubles oculaires<br>Risque infectieux<br>LEMP (19 cas dans le monde)                     |

# Alemtuzumab (LEMTRADA®)

- Mode d'action
  - ❑ Anticorps monoclonal
  - ❑ Détruit certains lymphocytes
  - ❑ 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

# Alemtuzumab (LEMTRADA®)

- Mode d'action
  - Anticorps monoclonal
  - Détruit certains lymphocytes
  - 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

- Situation Administrative du LEMTRADA
- ✓ AMM en 2013
  - ✓ Autorisation d'importation (dispositif dérogatoire)
  - ✓ 6 janvier 2016 Commission de la Transparence :
    - ✓ avis favorable : forme sévère de SEP-RR,  $\geq 2$  poussées invalidantes ou plus au cours d'une année, avec activité inflammatoire à l'IRM cérébrale malgré un traitement de 1<sup>ère</sup> ligne ou de 2<sup>ème</sup> ligne
  - ✓ Evaluation HAS : pas d'inscription sur la liste en sus = pas de remboursement
  - ✓ Arrêt des autorisation d'importations (Octobre 2016)

Indiqué dans les formes agressives de SEP

# Alemtuzumab (LEMTRADA®)

| Pays               | Prise en charge             |  |
|--------------------|-----------------------------|--|
|                    | Oui/Non/Evaluation en cours | Périmètres (indications) et condition(s) particulières   |
| Royaume-Uni        | Oui                         | Population de l'AMM  |
| Allemagne          |                             |  |
| Finlande           |                             |  |
| Autriche           |                             |  |
| Luxembourg         |                             |  |
| Suède              |                             |  |
| Irlande            |                             |  |
| Ecosse             |                             |  |
| Grèce              |                             |  |
| Slovénie           |                             |  |
| Lituanie           |                             |  |
| Pays-Bas           |                             |  |
| Belgique           |                             |  |
| République Tchèque |                             |  |
| Pologne            |                             |  |
| Espagne            |                             |  |
| Italie             |                             |  |
| Norvège            |                             |  |
| Croatie            | Oui                         | Traitement de :<br>-1ère intention chez les patients avec SEP active et sérologie JCV+ ;<br>-2ème intention pour les patients JCV+, nécessitant un traitement plus efficace que le fingolimod. |
| Danemark           |                             |  |
| Estonie            | Oui                         | Réservé aux patients prétraités par au moins 2 traitements de 1ère intention (interféron bêta ou acétate de glatiramère) et ayant eu 2 poussées.   |
| Slovaquie          | Oui                         | Restreints aux patients en échec d'au moins 3 traitements de fond de mode d'action différent.  |

# Cladribine (MAVENCLAD®)

CLARITY

## Mécanisme

- Destruction des lymphocytes B et T, par perturbation de la synthèse d'ADN
- Modulation de l'expression de cytokines:
  - Diminue les cytokines pro-inflammatoires
  - Augmente des cytokines anti-inflammatoires

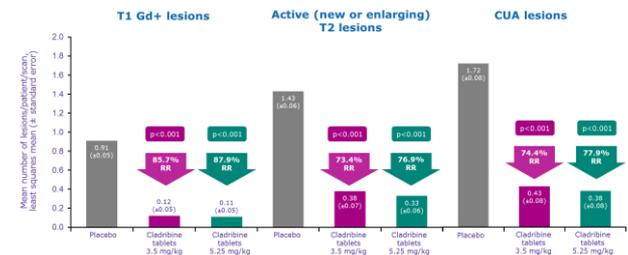
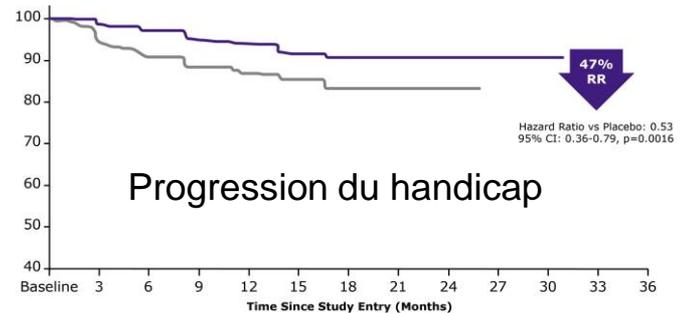
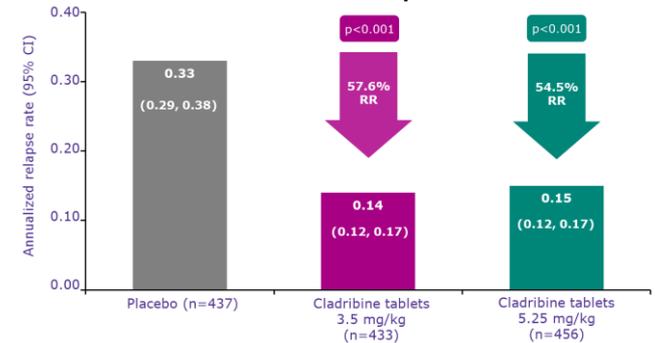
## Posologie

- 3,5 mg/kg sur 2 ans
- 1 prise par jour pdt 5 jours par mois, 2 mois d'affilés. A recommencer au bout d'un an

## Effets secondaires:

- Infections herpétiques.
- Tumeurs?

## Tx annualisé de poussées



# Cladribine (MAVENCLAD®)

## ■ Mécanisme

- Destruction des lymphocytes B et T, par perturbation de la synthèse d'ADN
- Modulation de l'expression de cytokines:
  - Diminue les cytokines pro-inflammatoires
  - 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. A recommencer au bout d'un an

## ■ Effets secondaires:

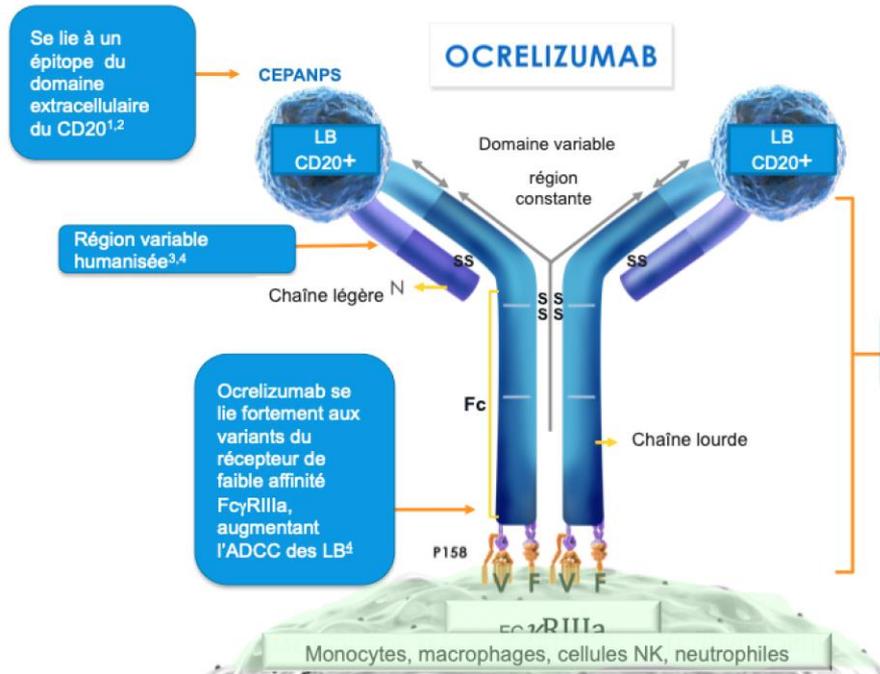
- Infections herpétiques.
- Tumeurs?

## Situation Administrative du MAVENCLAD

- ✓ Initialement avis négatif en 2011
- ✓ Mais recul assez rassurant sur la sécurité
- ✓ AMM européenne 2018 dans les formes très actives de SEP récurrentes
- ✓ Commission de transparence: SMR insuffisant car:
  - ✓ Comparaison contre placebo et non tt actif, faible nombre de patients traités par immunomodulateurs dans l'étude CLARITY

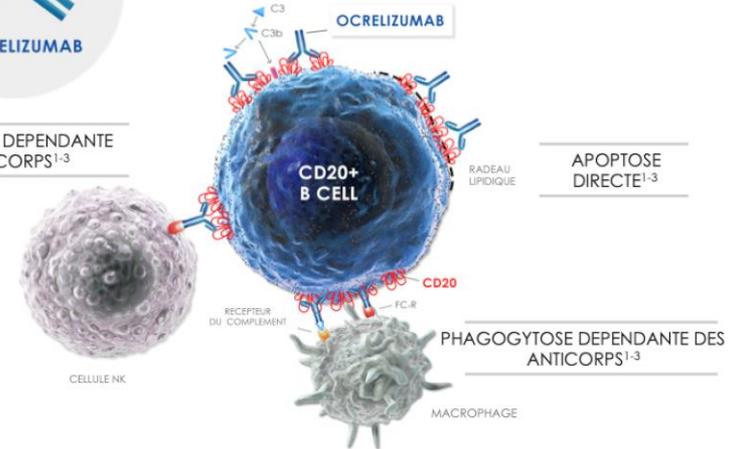
# Ocrélizumab (OCREVUS®)

- Mode d'administration :
  - 1 perfusion/6 mois
- Tolérance
  - Infections
  - Réactions aux injections



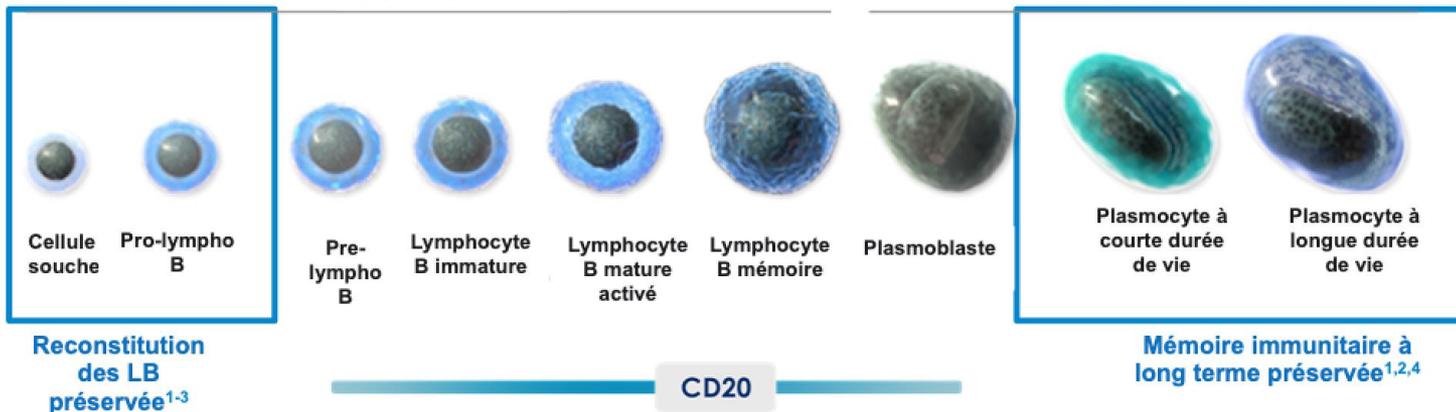
CYTOTOXICITE DEPENDANTE DES ANTICORPS<sup>1-3</sup>

CYTOTOXICITE DEPENDANTE DU COMPLEMENT<sup>1-3</sup>



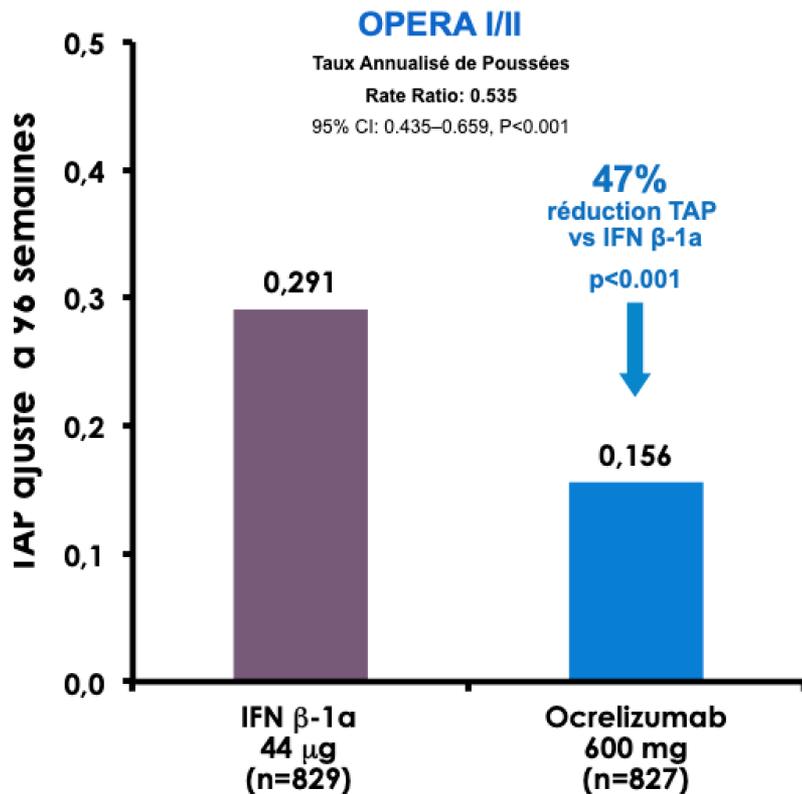
## Cellules B

## Cellules plasmatiques



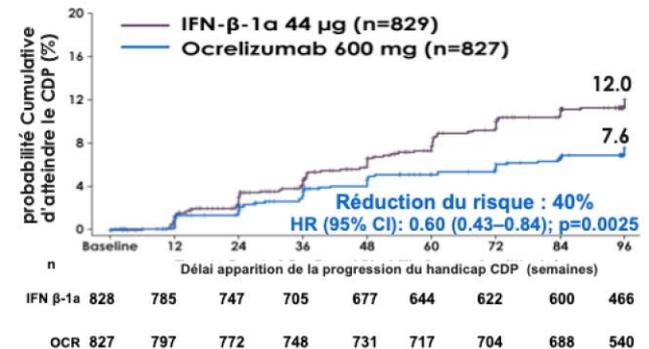
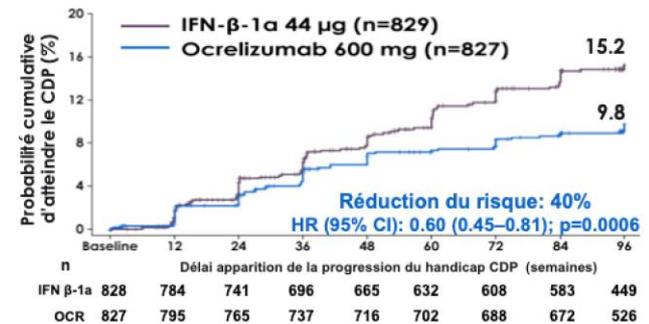
# Ocrélizumab (OCREVUS®)

## OPERA I & OPERA II (1656 patients)



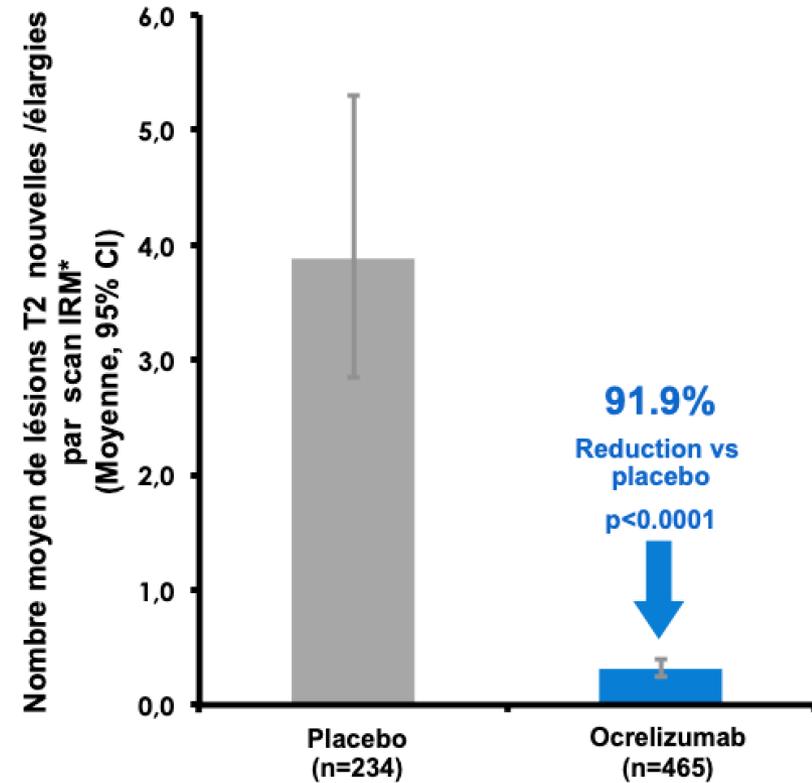
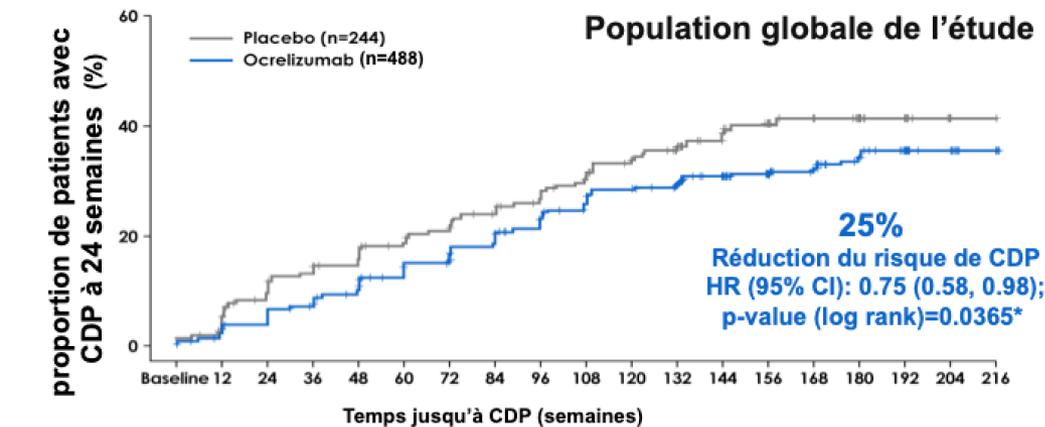
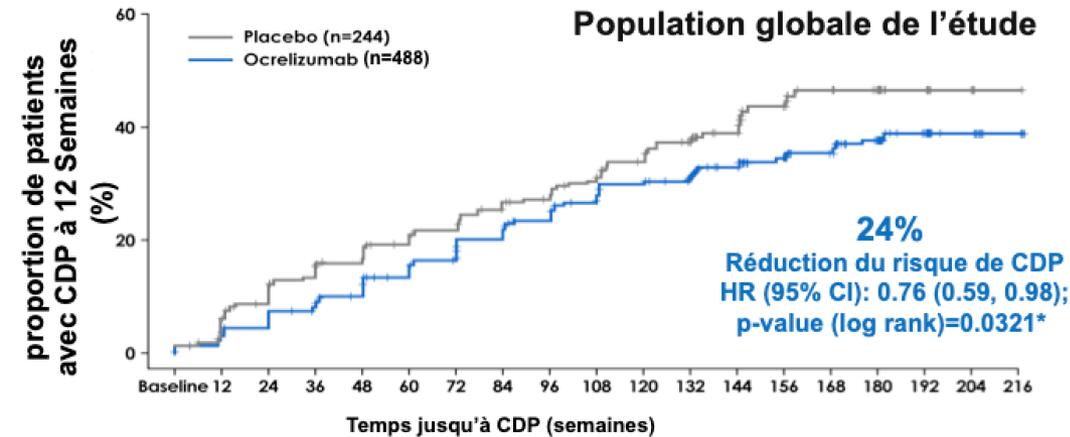
Délai d'apparition CDP à S12

Délai d'apparition CDP à S24



# Ocrélizumab (OCREVUS®)

## ORATORIO (732 patients)



# Ocrélizumab (OCREVUS®)

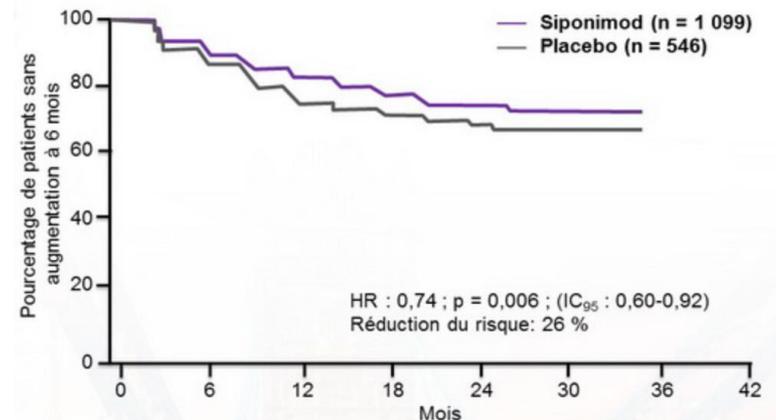
## Situation Administrative de l'OCREVUS

- ✓ AMM européenne
  - ✓ Formes récurrentes actives, définie par des paramètres cliniques ou d'imagerie
  - ✓ Formes primaires progressives à un stade précoce avec signes d'activité à l'imagerie
  
- ✓ En France
  - ✓ Formes récurrentes:
    - ✓ SMR important
    - ✓ ASMR III à un stade précoce et ASMR V chez les SEP très actives ou sévères
  - ✓ Formes primaires progressives
    - ✓ SMR modéré
    - ✓ ASMR V (pas encore paru au journal officiel)

# Siponimod

- Agoniste des S1P
- N = 1651 patients ayant une forme II progressive de sclérose en plaques
- Résultats de l'étude EXPEND (Ectrims 2016) :
  - Réduction de la progression du handicap de 21%
  - Réduction des poussées de 55%
  - Réduction de l'aggravation T2 sur l'IRM = 80%
  - Réduction de l'atrophie de 23%

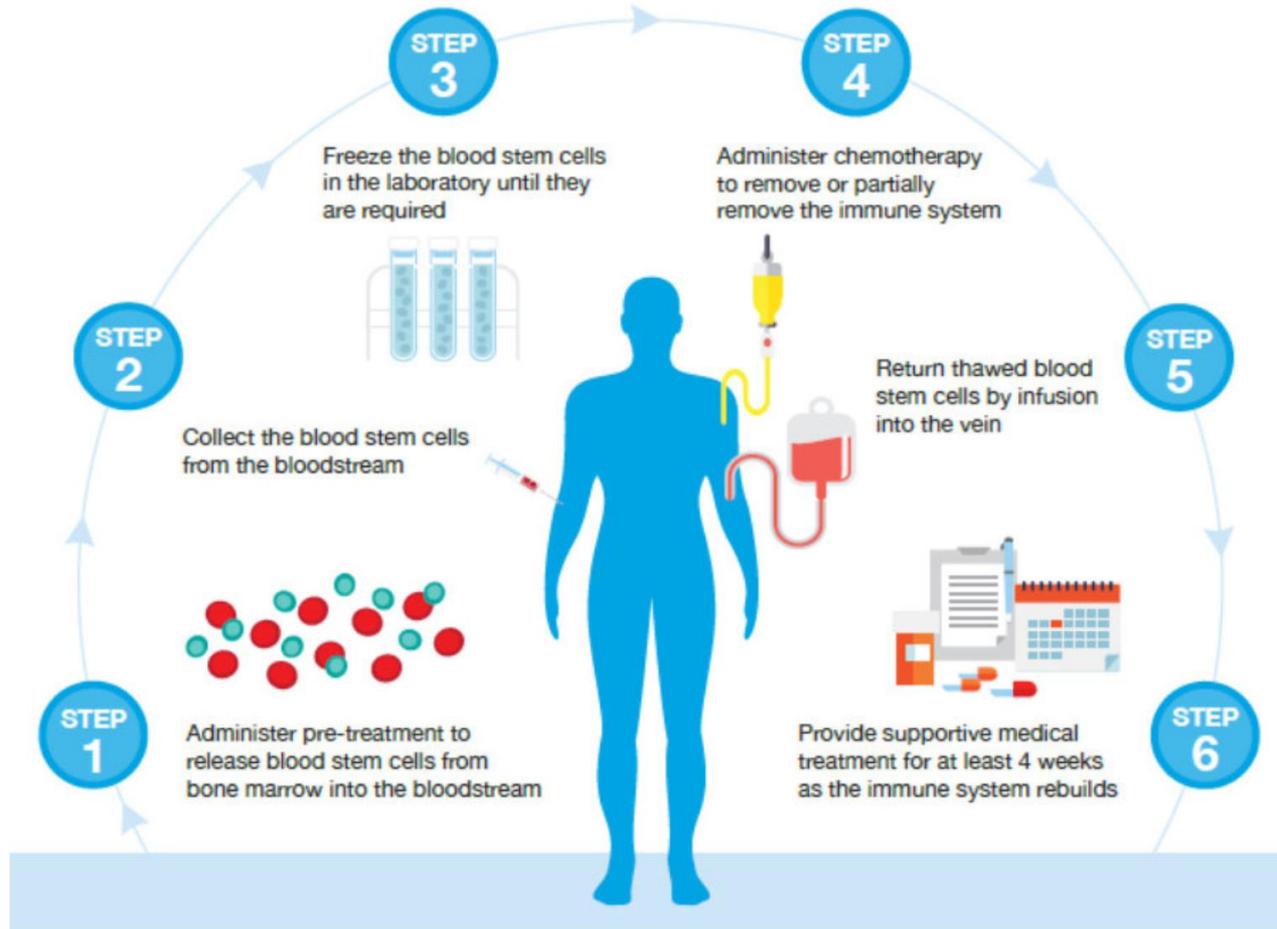
Temps entre inclusion et augmentation significative de l'EDSS, confirmée à 6 mois



titre du Neurologue

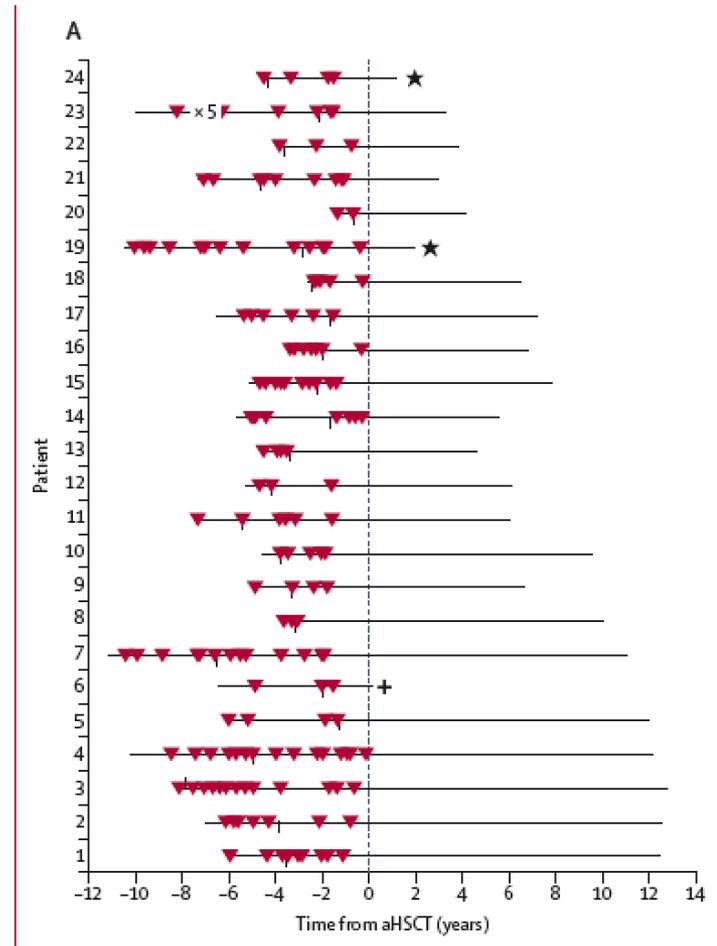
ECTRIMS 2016 - D'après Kappos L et al., abstr. 250 actualisé

# Greffe de cellules souches



# Greffe de cellules souches: étude canadienne

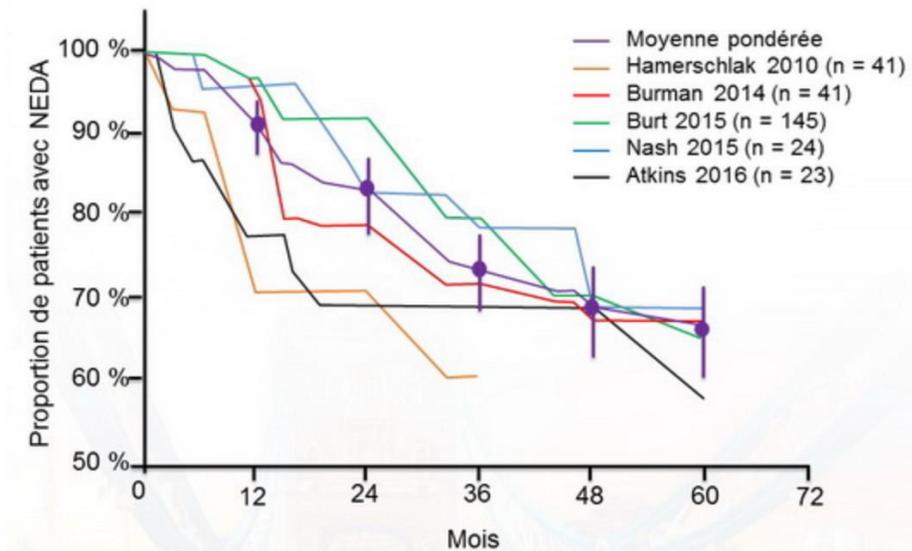
- N = 24 patients ayant une sclérose en plaques active
- Suivis pendant 13 ans
- 1 décès des complications de la greffe
- Aucune poussée, aucune activité IRM chez les 23 patients survivants
- Amélioration du handicap chez 35%
- 70% libres de progression du handicap



# Greffe de cellules souches: méta-analyse

- Études depuis 1995
- N= 764 patients traités
- Principalement des formes rémittentes
- Le taux de mortalité, qui a été longtemps un frein à cette thérapeutique:
  - 3,6 % avant 2005,
  - 0,3 % après 2005
  - 0 % après 2011.

Estimation poolée du NEDA au cours du temps à partir de la transplantation



titre du Neurologue

ECTRIMS 2016 - D'après Sormani MP et al., abstr. 751 actualisé

Sormani, Ectrims 2016

---

# Vaccination

---

# Types de vaccins

- **Vaccins vivants atténués :**
  - BCG, ROR, VZV, FJ, rotavirus
- **Vaccins non vivants :**
  - Vaccins inactivés : poliomyélite, rage, hépatite A, cholera
  - Antigènes vaccinaux purifiés : diphtérie, tétanos, coqueluche, haemophilus influenzae type B, hépatite B, pneumocoque, méningocoque groupe C, grippe, HPV, typhoïde (injectable)

# Vaccination et SEP

- La SEP n'augmente pas le risque d'un vaccin
  - Pas plus de réaction allergique, ni plus de syndrome pseudogrippal
- Avec les traitements de la SEP
  - « Immunomodulateurs »
    - Pas de sur-risque infectieux
    - Pas de contre-indication vaccinale
  - « Immunosuppresseurs »
    - Sur-risque infectieux
    - Contre-indication aux vaccins vivants
    - Pas de contre-indication aux autres vaccins

---

# Vaccination et SEP

- Sous immunosuppresseurs
  - Des vaccins contre-indiqués
  - Des vaccins sont à réaliser, en plus du calendrier vaccinal classique
    - Ex: vaccination VZV avant le Fingomimod

---

# Vaccination et SEP

- Interaction SEP – vaccin
  - Globalement:
    - **Aucun vaccin n'augmente le risque de SEP**

# Vaccination et SEP

## ■ Interaction SEP – vaccin

### □ Au cas par cas

- DTP: protecteur possible du risque de SEP et de poussées (Farez & Correale, J Neurol 2011; Confavreux et al, NEJM 2001)
- Vaccin anti-coqueluche: pas d'augmentation du risque de SEP (Farez & Correale, J Neurol 2011), pas assez de données sur le risque de poussée
- Vaccin anti-haemophilus influenzae B: pas de données, mais vaccin réalisé chez les nourrissons « non à risque de SEP » à court terme

# Vaccination et SEP

## ■ Interaction SEP – vaccin

### □ Au cas par cas

#### ■ Vaccin anti-hépatite B

□ Polémique dans les années 1990-2000

□ Données épidémiologiques nombreuses (méta-analyse de 12 études en 2013, 1 autre étude en 2014), polémique close

■ **Pas d'augmentation du risque de SEP**

■ **Chez les patients SEP vaccinés, pas d'augmentation du risque de poussée**

■ Mais le mal est fait : médias, patients, associations...

# Central nervous system demyelinating diseases and recombinant hepatitis B vaccination: a critical systematic review of scientific production

V. Martínez-Sernández · A. Figueiras

| Study                                | Study group (N)           |                       | Comparison group (N)      |                       | Adjusted RR             | 95 % CI   |
|--------------------------------------|---------------------------|-----------------------|---------------------------|-----------------------|-------------------------|-----------|
|                                      | Positive (%) <sup>a</sup> | Negative <sup>b</sup> | Positive (%) <sup>a</sup> | Negative <sup>b</sup> |                         |           |
| Zipp et al. [12]                     | 6 (<0.1)                  | 27,223                | 25 (<0.1)                 | 107,444               | 0.9 <sup>c</sup>        | 0.4–2.1   |
| Sadovnick and Scheifele [13]         | 5 (<0.1)                  | 289,646               | 9 (<0.1)                  | 288,648               | 0.55 <sup>d</sup>       | 0.2–1.7   |
| Touzé et al. [14]                    | 6 (5.0)                   | 115                   | 4 (3.3)                   | 117                   | 1.7 ( $\leq 2$ months)  | 0.5–6.3   |
|                                      | 10 (8.3)                  | 111                   | 7 (5.8)                   | 114                   | 1.5 ( $> 2$ –6)         | 0.5–5.3   |
| Ascherio et al. [15]                 | 32 (16.7)                 | 160                   | 99 (15.3)                 | 546                   | 0.9 (indefinite)        | 0.5–1.6   |
|                                      | 9 (5.3)                   | 160                   | 35 (6.0)                  | 546                   | 0.7 (24 months)         | 0.3–1.8   |
| Confavreux et al. [16]               | –                         | –                     | –                         | –                     | 0.7                     | 0.2–2.2   |
| Touzé et al. [17]                    | 13 (5.5)                  | 223                   | 12 (3.4)                  | 343                   | 1.8                     | 0.7–4.6   |
| DeStefano et al. [18]                | 34 (7.7)                  | 406                   | 77 (8.1)                  | 873                   | 0.9                     | 0.6–1.5   |
| → Hernán et al. [19]                 | 11 (6.7)                  | 152                   | 39 (2.4)                  | 1,565                 | 3.1 <sup>e</sup>        | 1.5–6.3   |
| Özakbas et al. [20]                  | –                         | –                     | –                         | –                     | MS relapse rate         | $p < 0.1$ |
|                                      | –                         | –                     | –                         | –                     | EDSS score              | $p < 0.1$ |
| Mikaeloff et al. [22]                | 10 (30.3)                 | 23                    | 136 (42.1)                | 187                   | 1.1                     | 0.5–2.2   |
| Ramagopalan et al. [23] <sup>f</sup> | 2,032 (15.0)              | 11,492                | 1,099 (15.2)              | 6,117                 | 0.9                     | 0.8–1.0   |
| Mikaeloff et al. [24]                | 85 (30.4)                 | 195                   | 4.2)                      | 1,543                 | 0.7 ( $\leq 36$ months) | 0.5–1.0   |
|                                      | 69 (26.1)                 | 195                   | 7.8)                      | 1,543                 | 0.9 ( $> 36$ months)    | 0.7–1.3   |

# Vaccination et SEP

## ■ Interaction SEP – vaccin

### □ Au cas par cas

#### ■ Vaccin anti HPV

- 2 vaccins différents: bivalent, quadrivalent
- Polémique ayant pris le relais de celle sur le vaccin contre l'hépatite B
- 5 cas rapportés en 2009 (dont 3 étaient déjà des CIS avant la vaccination) après le vaccin quadrivalent (Gardasil®) Suxon et al, Mult Scler 2009
- **Pas d'augmentation du risque de SEP et pas d'augmentation chez les patients SEP du risque de poussée**
  - Registre danois et suédois (Madrid Scheller et al, Jama 2015), cohorte californienne (Langer-Gould et al, Jama Neurol 2014), cohorte française (Grimaldi- Bensouda et al, J Autoimmun 2017)

# Vaccination et SEP

## ■ Interaction SEP – vaccin

### □ Au cas par cas

#### ■ Vaccin anti grippal

- **Pas d'augmentation du risque de poussée**, voir effet indirectement protecteur via la prévention de l'infection grippale (hypothèse des infections « triggers » potentiels des poussées) De Keyser et al, J Neurol Sci 1998
- **Pas d'augmentation du risque de SEP** (Bardage et al, BMJ 2011; Lee et al, Am J Prev Med 2011; Williams et al, Vaccine 2011)

# Vaccination et SEP

## ■ Interaction SEP – vaccin

### □ Au cas par cas

#### ■ Vaccin ROR

□ Peu de données

□ Pas d'augmentation du risque de SEP (DeStefano et al, Jama Neurol 2003)

□ Pas d'étude sur le risque de poussée chez les SEP

□ Vaccin vivant donc contre-indiqué sous immunosuppresseur

# Vaccination et SEP

## ■ Interaction SEP – vaccin

### □ Au cas par cas

#### ■ Vaccin anti-BK (BCG)

□ Peu de données

□ Pas d'augmentation du risque de SEP (Farez & Correale, J Neurol 2001)

□ Pas d'augmentation du risque de poussée chez les SEP  
(Salvez et al, J Neurol 1995; Ristori et al, Neurol 2014)

□ Vaccin vivant donc contre-indiqué sous immunosuppresseur

# Vaccination et SEP

## ■ Interaction SEP – vaccin

### □ Au cas par cas

#### ■ Vaccin anti-fièvre jaune

- Pas d'augmentation du risque de SEP (Casexa et al, Neuroepidemiol 1994; Kurtzke et al, Acta Neurol Scand 1997)
- Chez les patients SEP: augmentation du risque de poussée (x12) dans une cohorte de 7 patients (Farez & Correale, arch Neurol 2011). Étude à la Salpêtrière en cours rassurante.

# Vaccination et SEP

- Modification de l'efficacité vaccinale
  - Pas d'impact de la SEP sur l'efficacité vaccinale
  - Impact potentielle des traitements sur l'efficacité vaccinale
    - Négligeables avec les immunomodulateurs
    - A considérer avec les immunosuppresseurs
  
- Vaccination des apparentés
  - Faux débat
    - Aucun vaccin du calendrier vaccinal n'augmente le risque de SEP ou de poussée chez les patients SEP
    - Donc pas de contre-indication pour les patients, y compris pour le vaccin contre l'hépatite B et HPV
    - Et pas de raison de contre-indiquer pour les personnes apparentées!