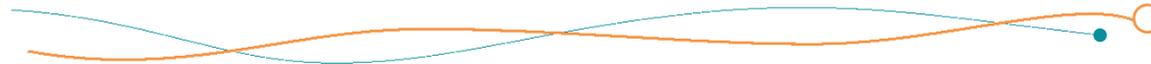


Sclérose en plaques

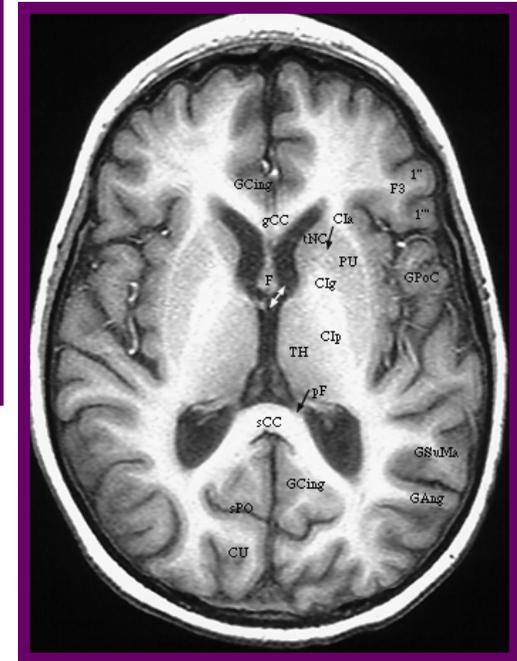
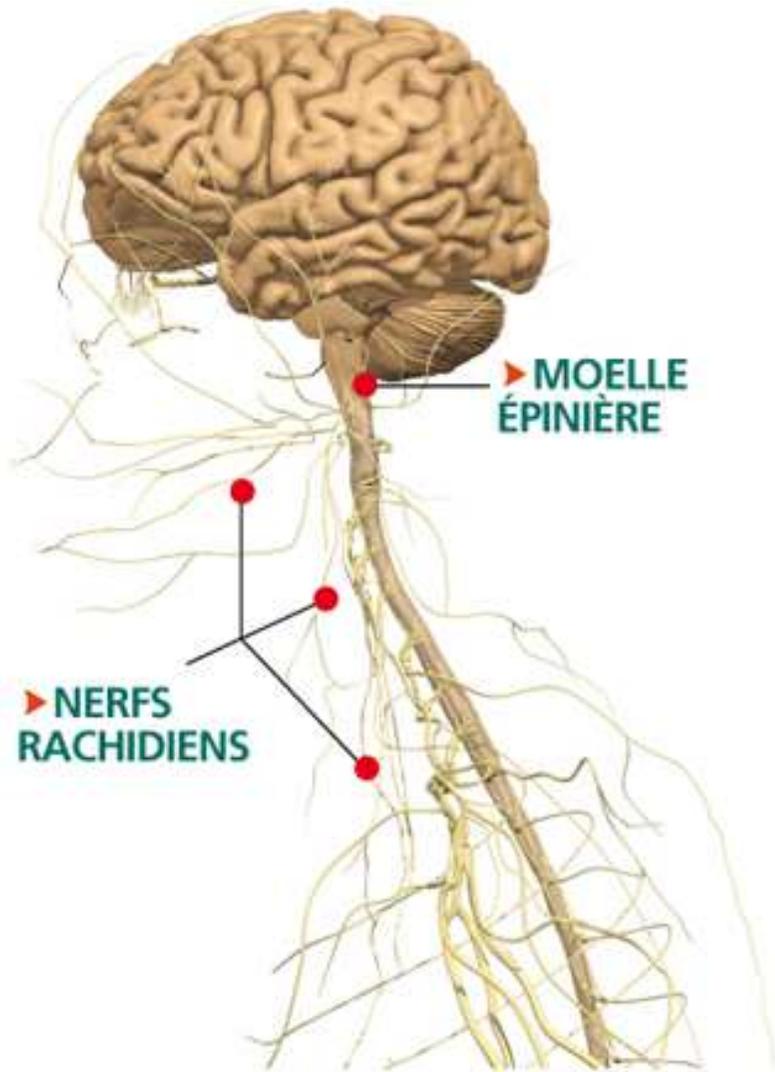
= SEP, sclérose multiloculaire



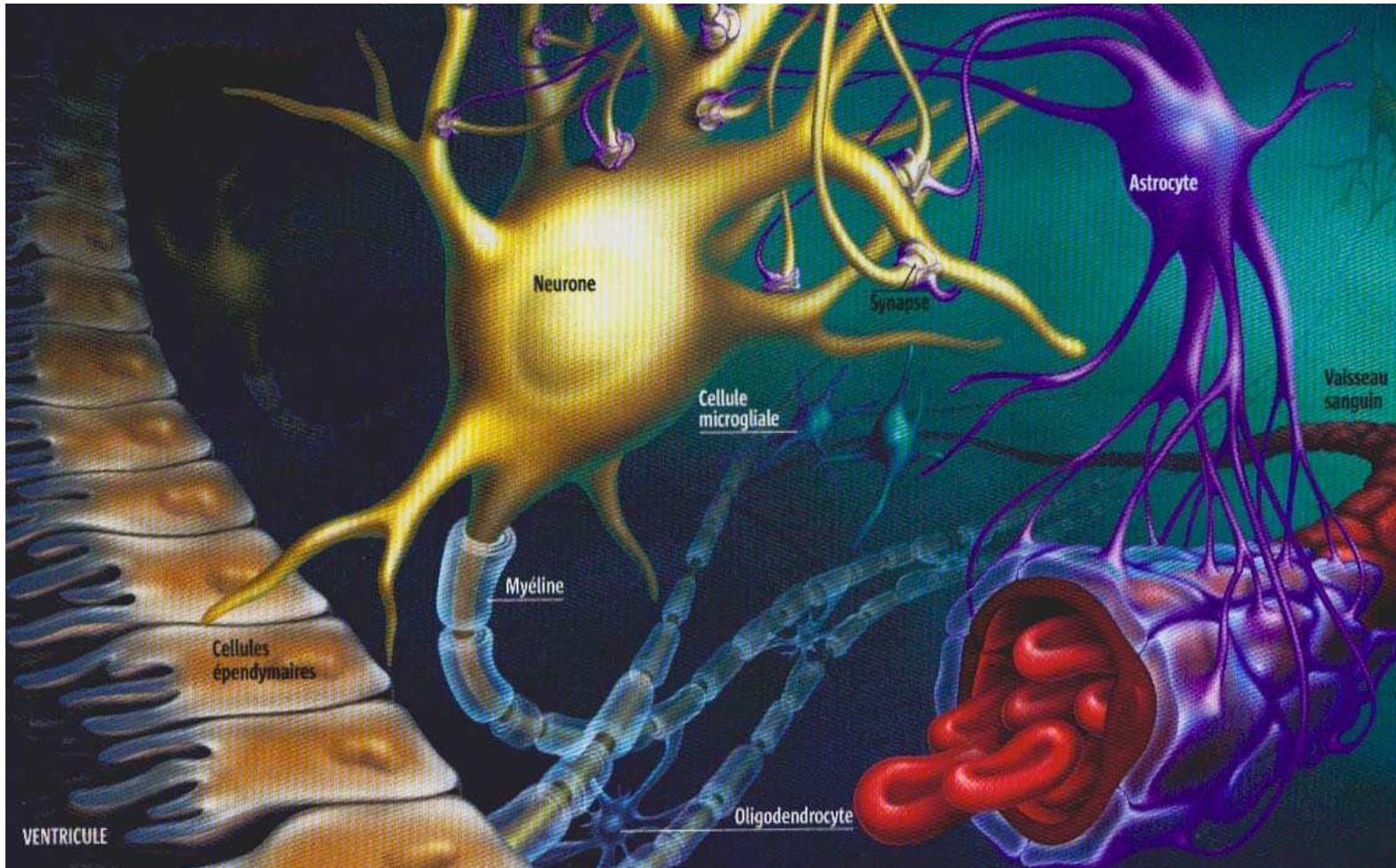
Pr. Sandra VUKUSIC

Département « Sclérose en plaques, pathologies de la myéline et neuro-inflammation »
Hôpital Neurologique Pierre Wertheimer – Hospices Civils de Lyon – France
Fondation Eugène Devic EDMUS sur la Sclérose en Plaques
Observatoire Français de la Sclérose en Plaques (OFSEP)
Centre de Recherche en Neurosciences de Lyon - INSERM 1028 et CNRS UMR5292
Université Claude Bernard Lyon 1

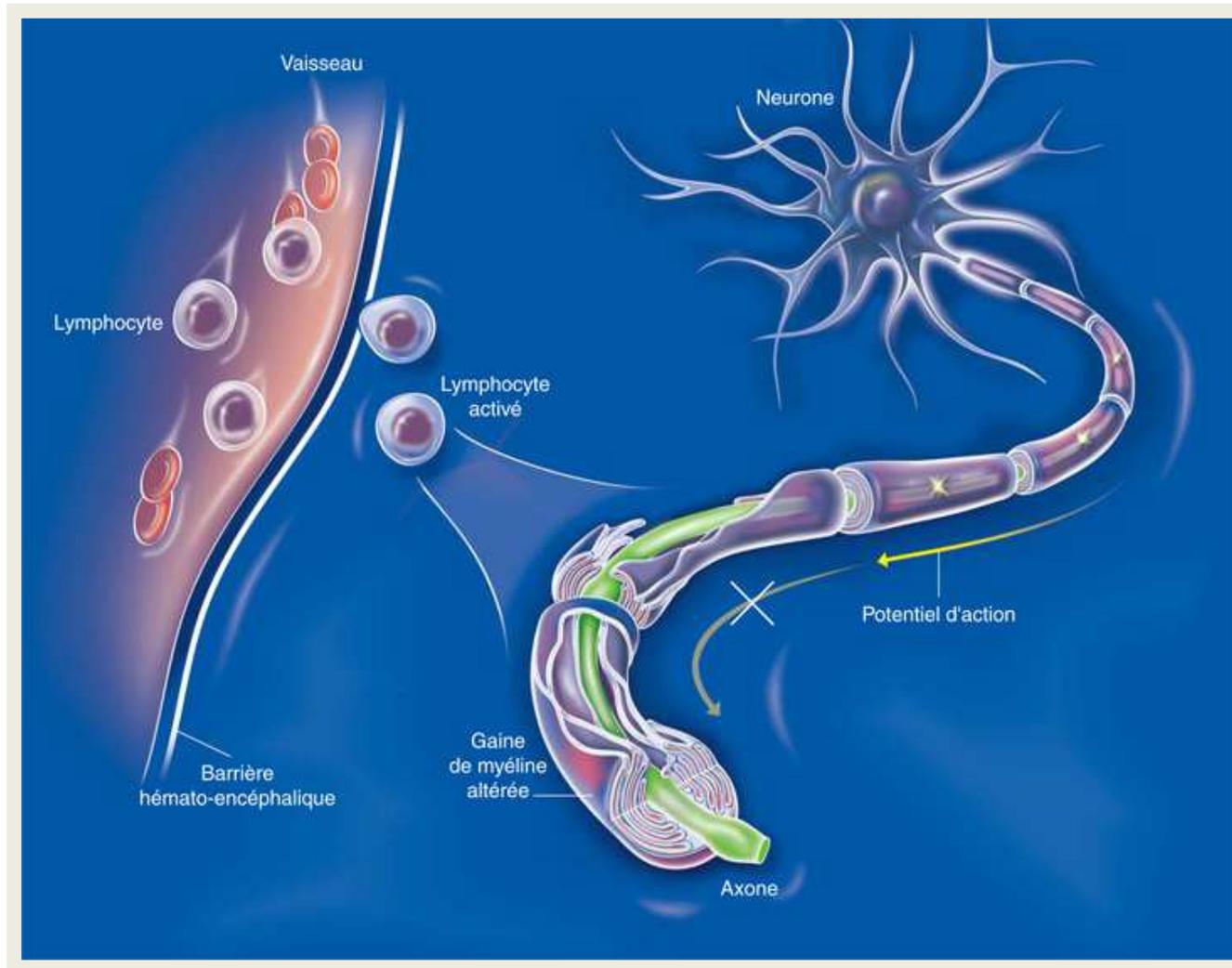
Qu'est-ce que la Sclérose en plaques ?



Qu'est-ce que la Sclérose en plaques ?



Qu'est-ce que la Sclérose en plaques ?



ANATOMO-PATHOLOGIE



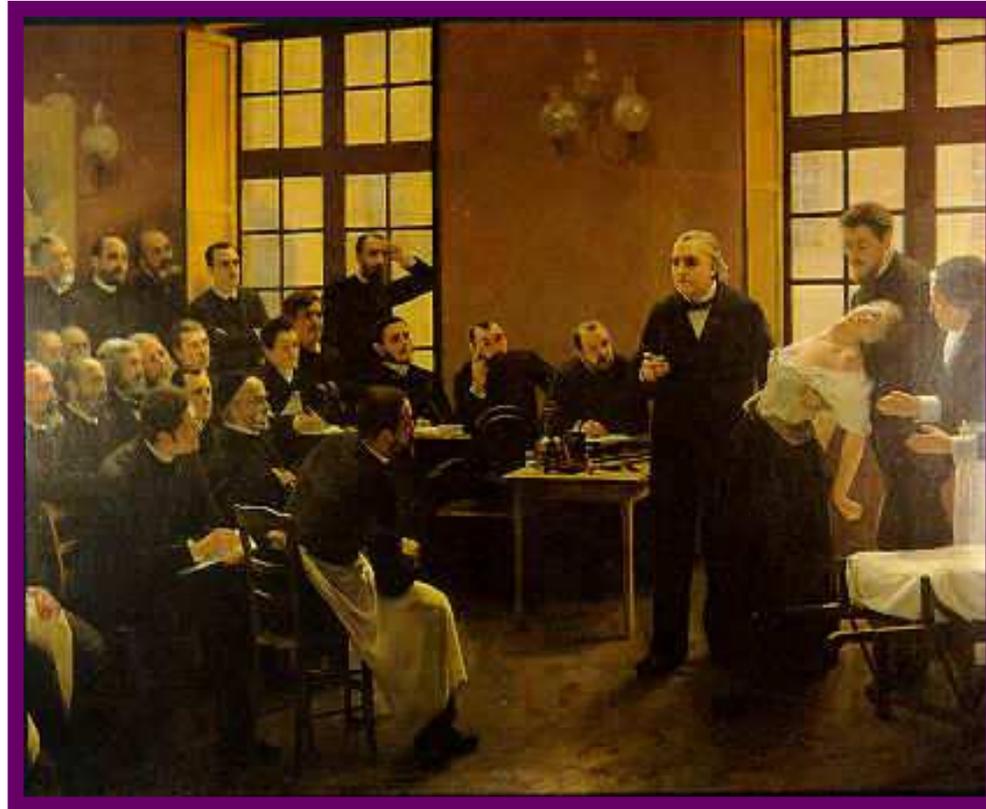
- Foyers d'**inflammation** et de **démyélinisation disséminés** dans la **substance blanche** du **système nerveux central**.

Chaque foyer évolue pour son propre compte :

inflammation / démyélinisation / sclérose / remyélinisation

- Perte axonale, atrophie

HISTORIQUE



1835 : Première représentation des lésions de SEP par **Cruveilhier**.

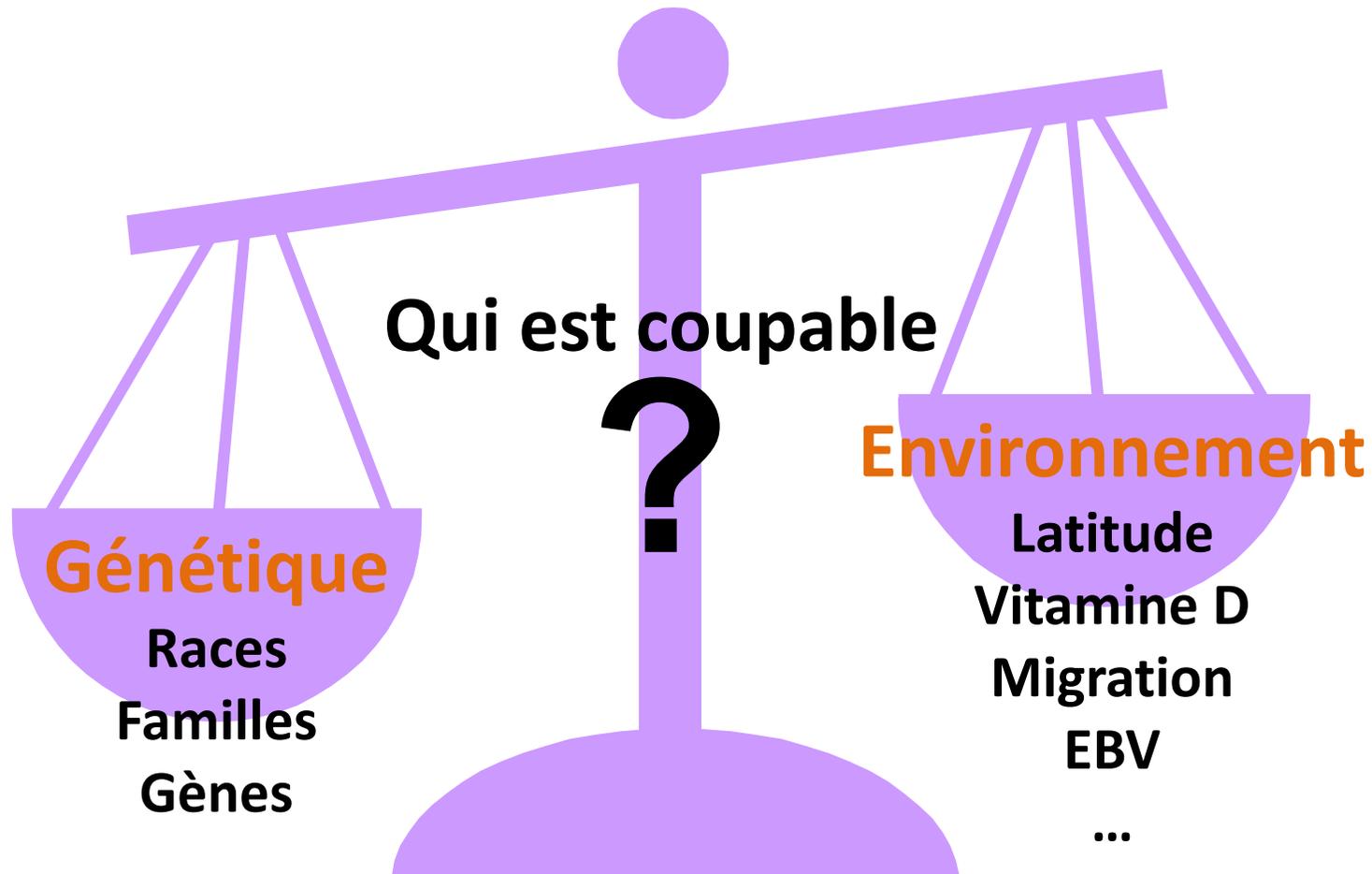
1868 : Première description précise des lésions par **Jean-Martin Charcot**.

EPIDEMIOLOGIE



- Maladie fréquente (> **1 personne/1000** en France)
soit 100.000 patients environ en France
- 1^{ère} cause de handicap non traumatique chez l'adulte jeune
- Sex-ratio : **3 femmes pour 1 homme**
- Age moyen de début : **30 ans**

Quelles sont les causes de la SEP ?



Quelles sont les causes de la SEP ?

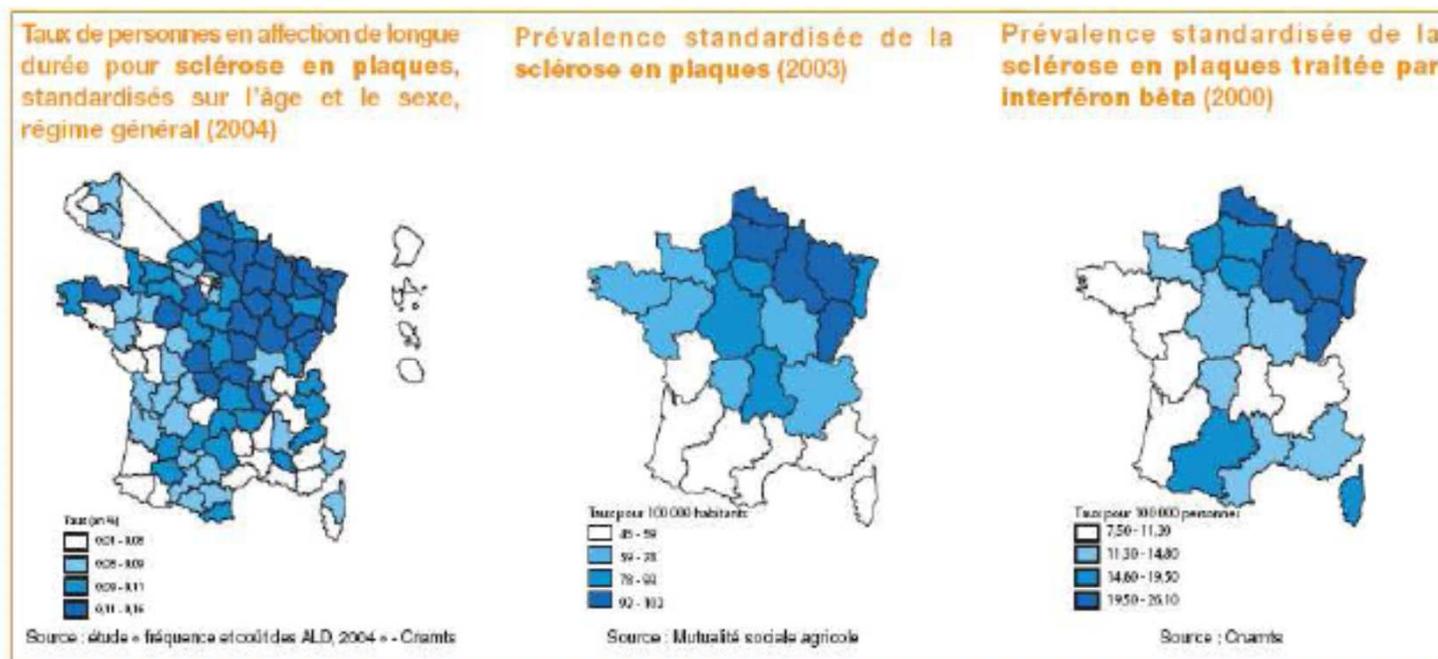


Disparités géographiques de la santé en France : les affections de longue durée

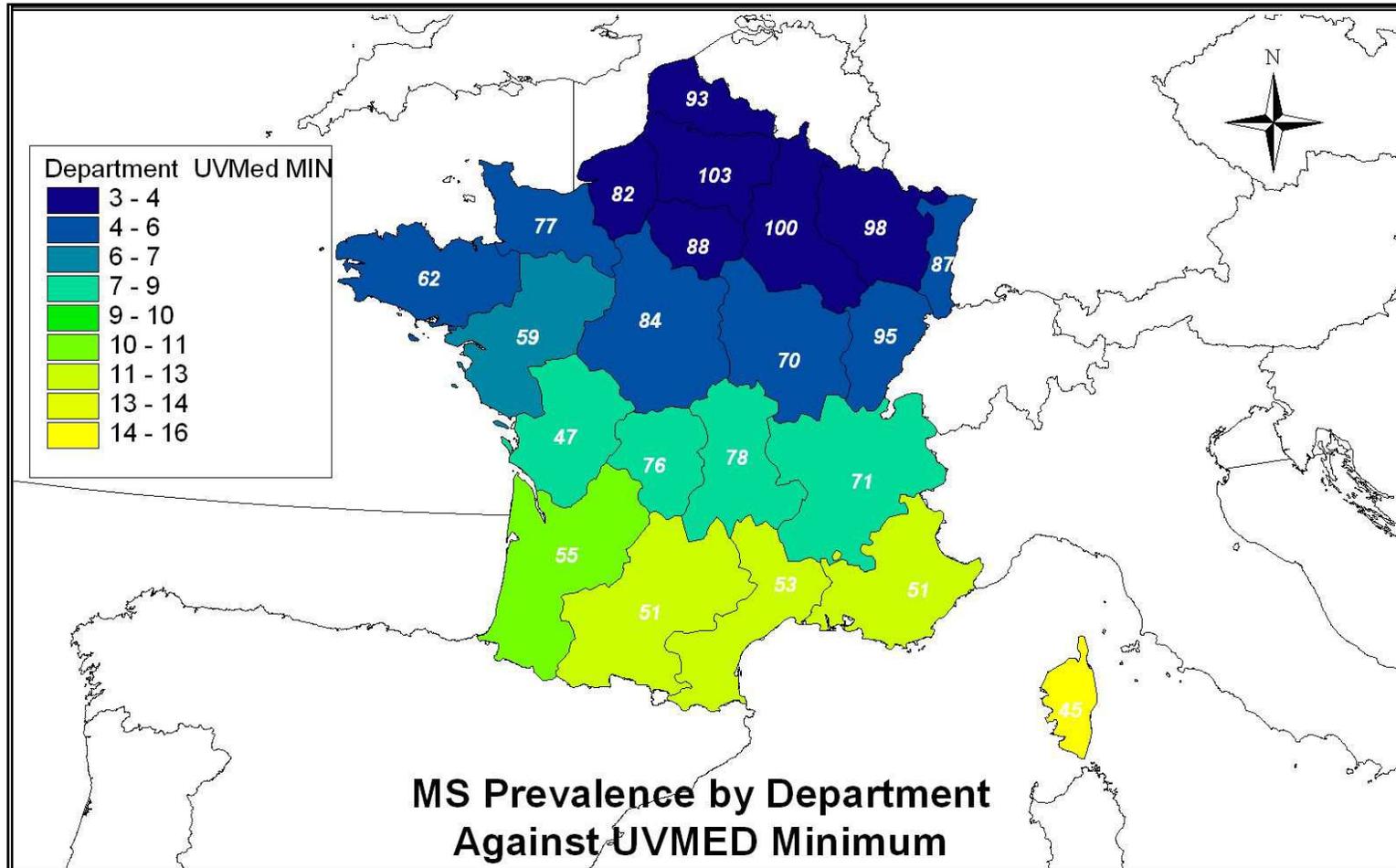
Nathalie Vallier, Benoît Salanave, Alain Weill

Cnamts

http://www.ameli.fr/fileadmin/user_upload/documents/pointreperen_1.pdf



Quelles sont les causes de la SEP ?



Courtesy of Nina Jablonski, PennState University, PA, USA

Quelles sont les causes de la SEP ?



Vitamin D intake and incidence of multiple sclerosis

K.L. Munger, MSc; S.M. Zhang, MD, ScD; E. O'Reilly, MSc; M.A. Hernán, MD, DrPH; M.J. Olek, DO; W.C. Willett, MD, DrPH; and A. Ascherio, MD, DrPH

NEUROLOGY 2004;62:60–65

Nurses'Health Study I (92.253 femmes suivies entre 1980 et 2000)
Nurses'Health Study II (95.310 femmes suivies entre 1991 et 2001).

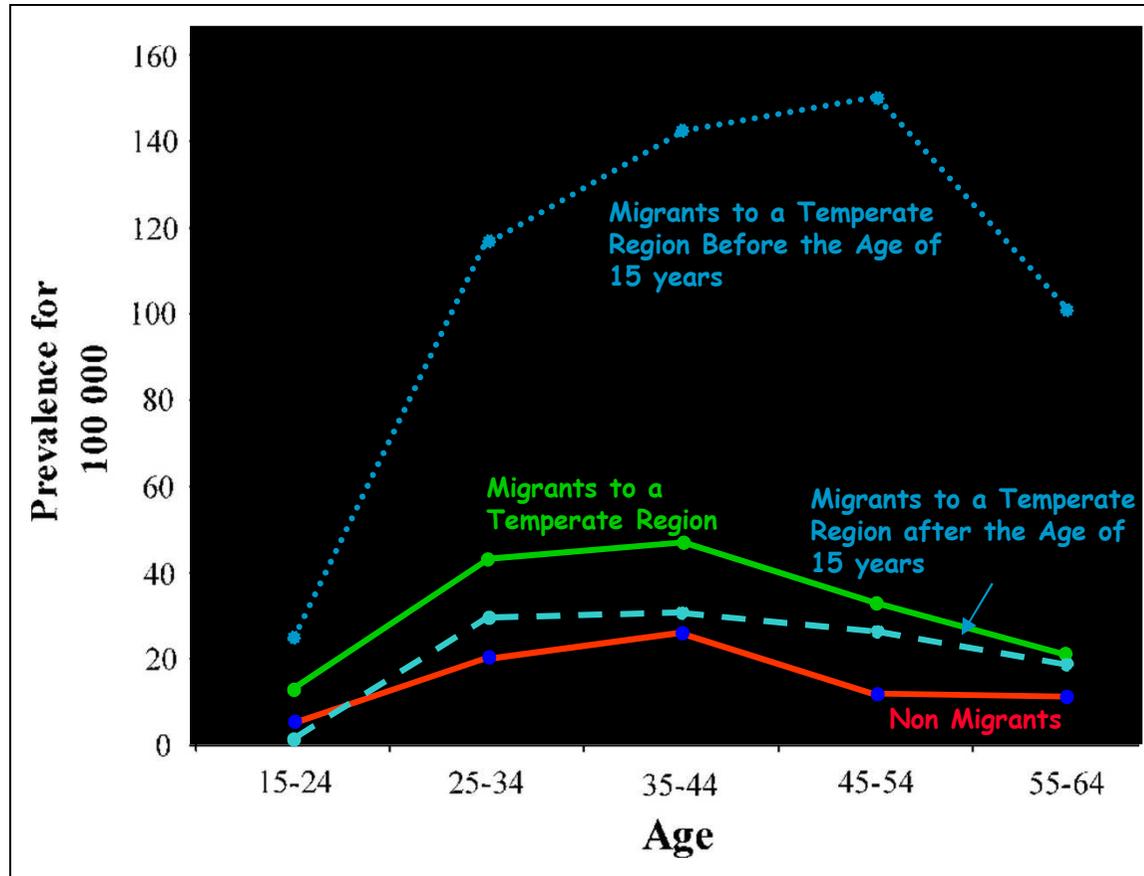
Enquête alimentaire prospective, de référence puis tous les 4 ans. Estimation de :

- l'apport total de vitamine D
- l'apport de vitamine D d'origine alimentaire
- l'apport de vitamine D par des suppléments

173 diagnostics de SEP après l'entrée dans la cohorte
Ajustement sur l'âge, le tabagisme et la latitude au lieu de naissance.

Résultats : Tendance pour une association « protectrice » de l'apport total de vitamine D sur le risque de développer une SEP, significative uniquement pour les apports par suppléments ≥ 400 UI/jour.

Quelles sont les causes de la SEP ?



Age-Specific Prevalence of MS in French West Indies

per 100.000 inhabitants, West Indian population, 31 December 1999

Cabre *et al.* Brain 2005; 128: 2899-2910

Quelles sont les causes de la SEP ?



Infectious Mononucleosis and Risk for Multiple Sclerosis: A Meta-analysis

Evan L. Thacker, SM,¹ Fariba Mirzaei, MD, MPH^{1,2} and Alberto Ascherio, MD, DrPH^{1,2}

Ann Neurol 2006;59:499–503

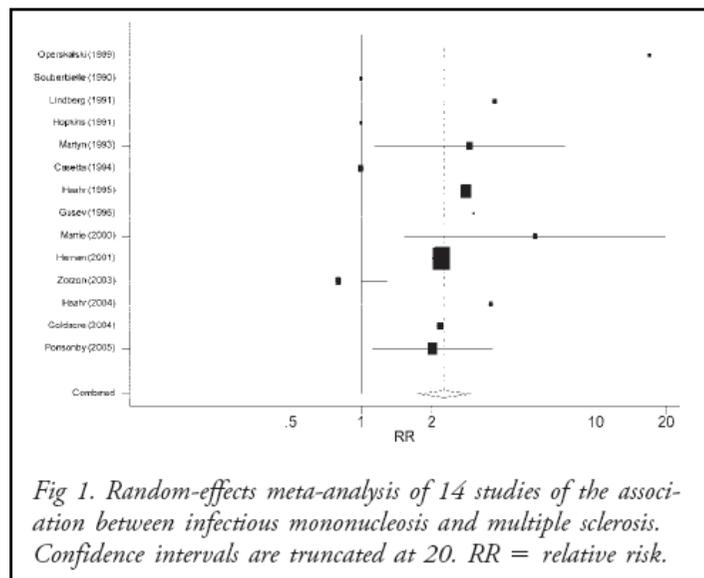


Fig 1. Random-effects meta-analysis of 14 studies of the association between infectious mononucleosis and multiple sclerosis. Confidence intervals are truncated at 20. RR = relative risk.

RR combiné = 2.3 [IC 95% : 1.7-3.0]

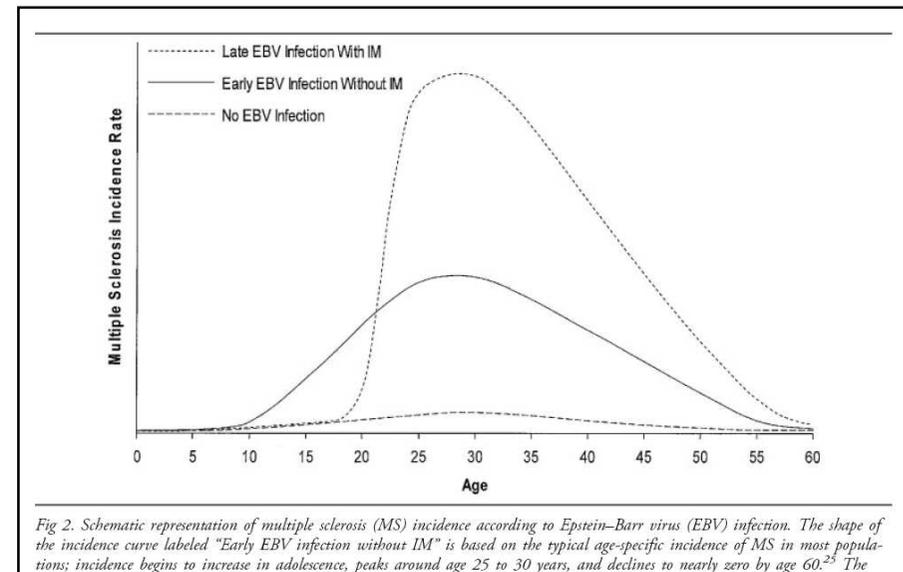


Fig 2. Schematic representation of multiple sclerosis (MS) incidence according to Epstein-Barr virus (EBV) infection. The shape of the incidence curve labeled “Early EBV infection without IM” is based on the typical age-specific incidence of MS in most populations; incidence begins to increase in adolescence, peaks around age 25 to 30 years, and declines to nearly zero by age 60.²⁵ The

Le risque de SEP serait plus important en cas d’infection à EBV tardive (chez l’adolescent ou l’adulte jeune) par rapport au risque d’une infection survenue dans l’enfance.

Quelles sont les causes de la SEP ?

a. Race

b. Agrégation familiale

5-10%

c. Jumeaux

d. Gènes associés

Concordance :

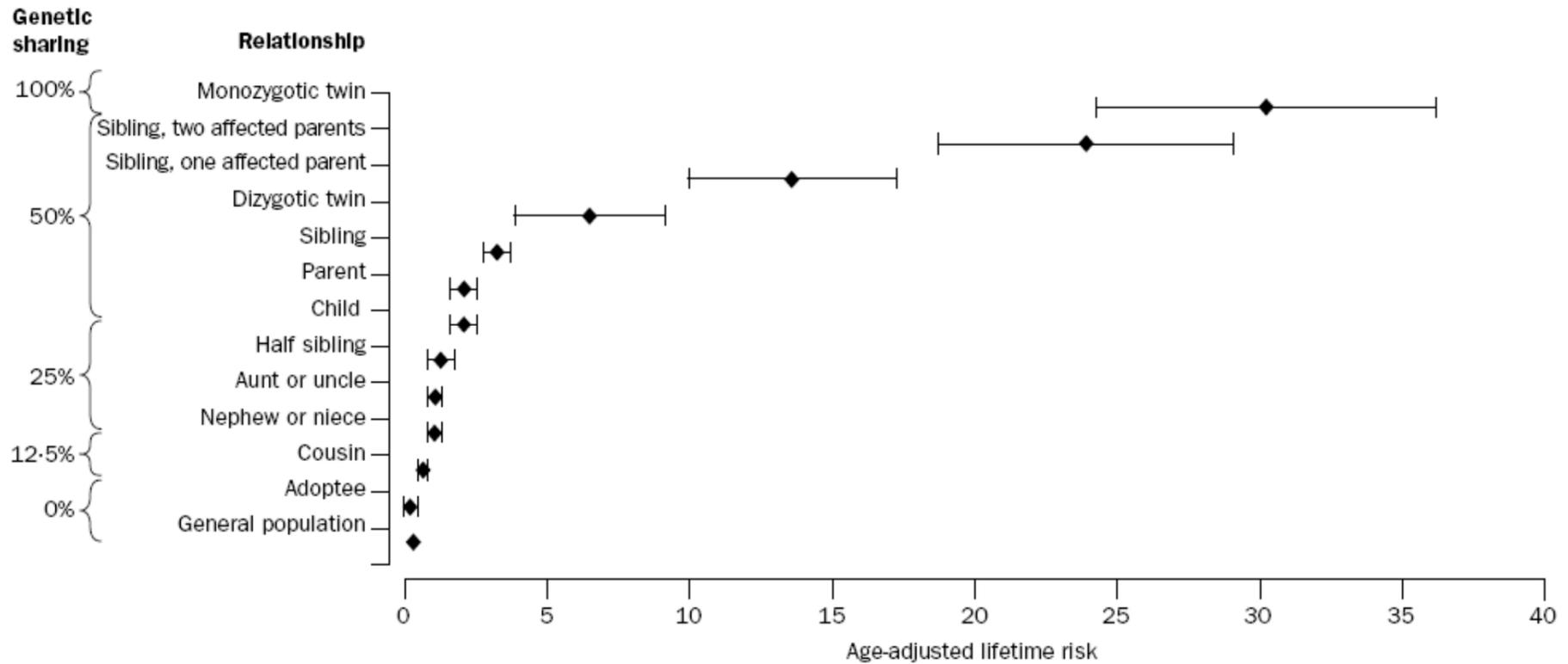
Dizygotes **3%**

Monozygotes **30%**

Quelles sont les causes de la SEP ?



Lancet 2002; 359: 1221-31



Quelles sont les causes de la SEP ?



La susceptibilité à développer une SEP est probablement liée à une **interaction complexe** entre une susceptibilité génétique et l'exposition à différents facteurs d'environnement, qui agissent principalement au cours de l'enfance ou l'adolescence.

Séméiologie

LES SYMPTÔMES DE LA SEP

Troubles visuels

- Baisse de la vue (névrite optique)
- Vision double (diplopie)

Troubles vésicosphinctériens, digestifs et sexuels

- Urgences mictionnelles, mictions fréquentes, difficultés à uriner, incontinence, infections urinaires
- Constipation, incontinence
- Difficultés sexuelles

Troubles de la motricité

- Diminution de la force
- Raideur (spasticité)
- Troubles de coordination et de l'équilibre

Fatigue

Troubles cognitifs

- Difficultés attentionnelles
- Troubles de la mémoire récente
- Ralentissement

Troubles de la parole et de la déglutition

- Dysarthrie
- Fausses routes alimentaires

Troubles de la sensibilité

- Fourmillements
- Engourdissement
- Douleurs
- Décharges électriques



Évolution et pronostic

DEUX EVENEMENTS DE BASE



- **La poussée**

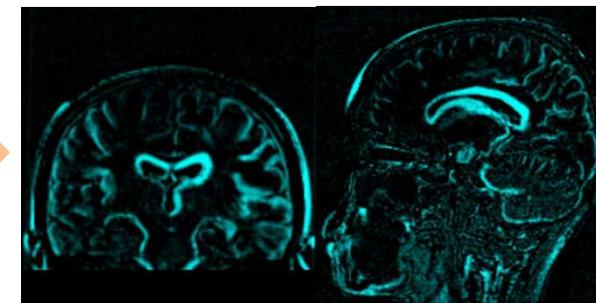
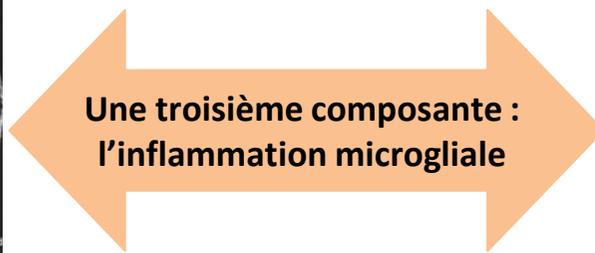
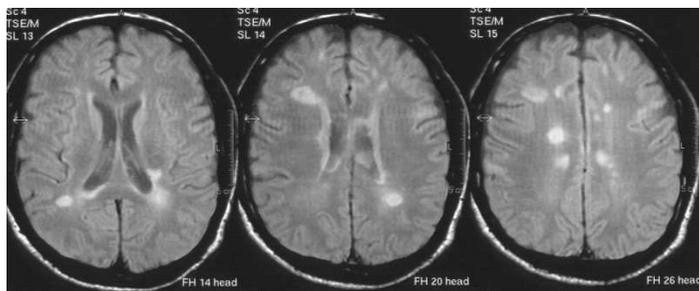
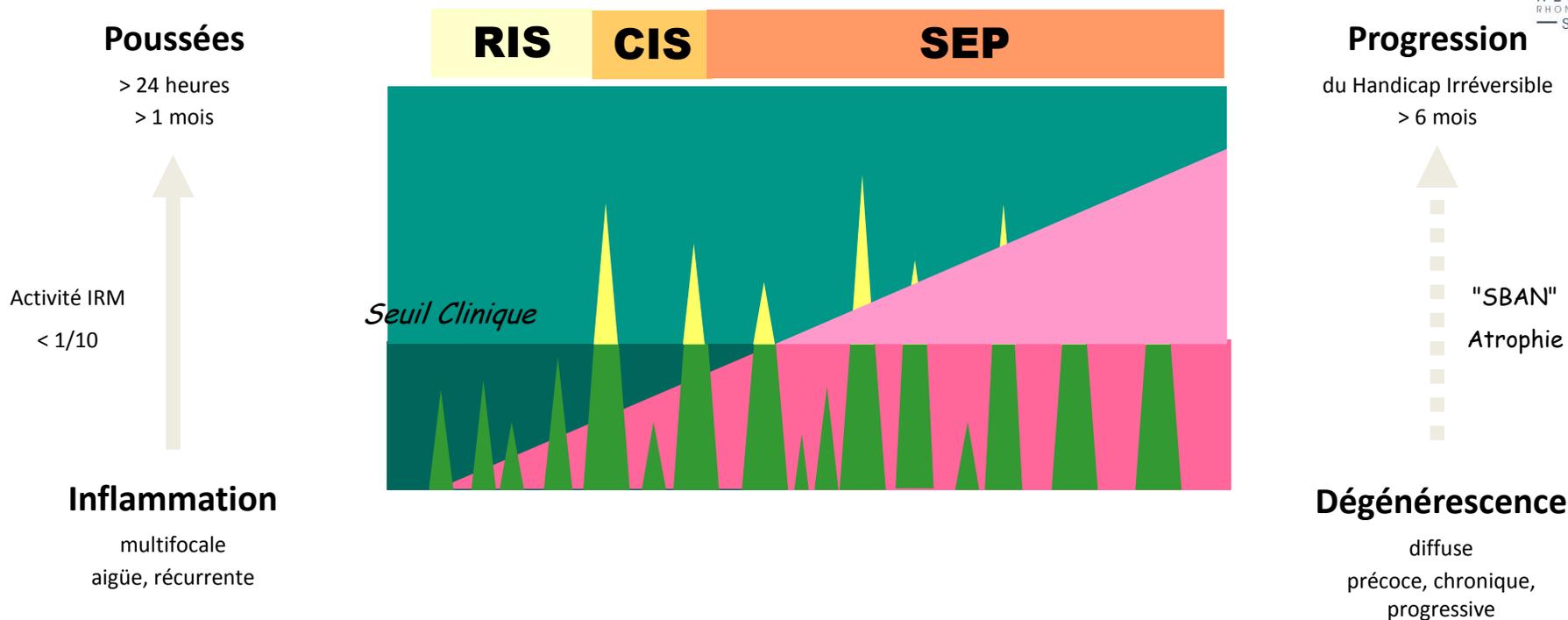
Apparition de nouveaux symptômes neurologiques, réapparition ou aggravation d'anciens symptômes, de manière subaiguë, pendant plus de 24 heures.

Une poussée tous les deux ans en moyenne

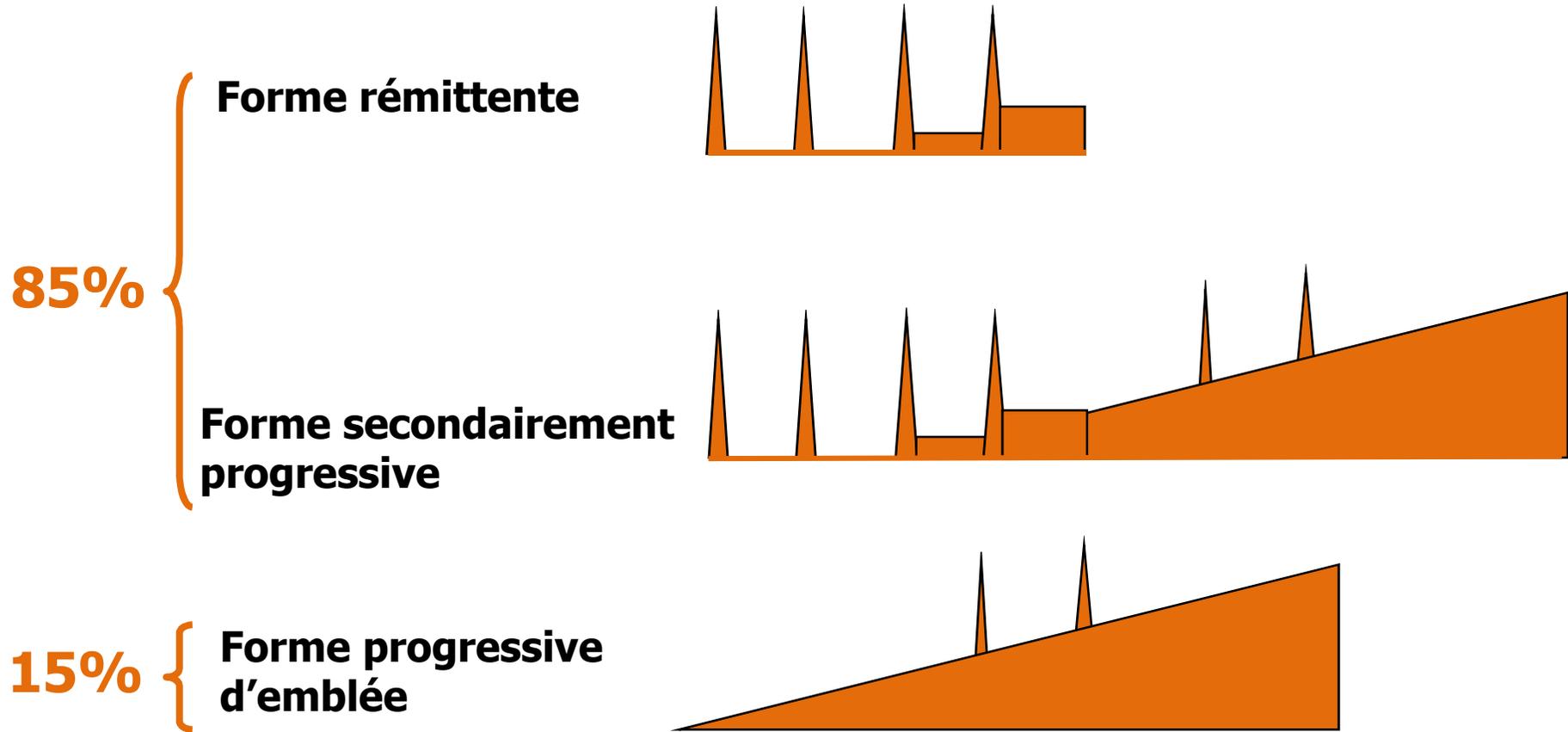
- **La progression**

Aggravation continue des symptômes sur une période d'au moins 6 mois, indépendamment des poussées.

SCHEMA GENERAL DE LA SEP



FORMES EVOLUTIVES

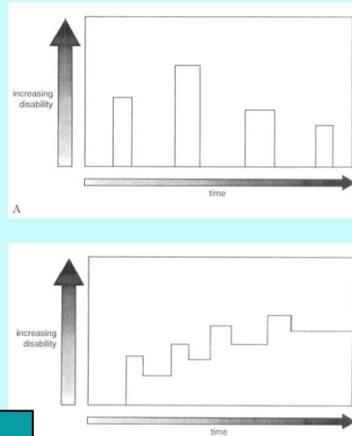


FORMES EVOLUTIVES



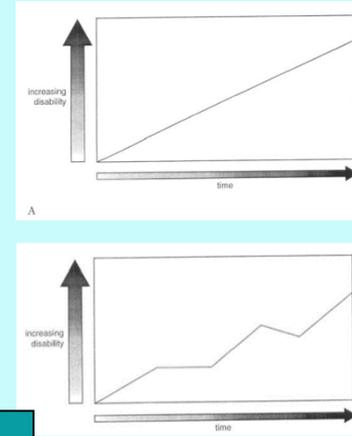
Relapsing-remitting MS

Clearly defined disease relapses with full recovery or with sequelae and residual recovery; periods between disease relapses characterised by a lack of disease progression.



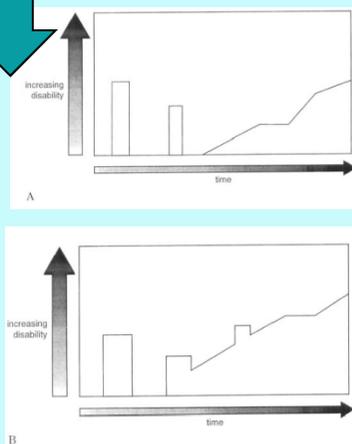
Primary-progressive MS

Disease progression from onset with occasional plateaus and temporary minor improvements allowed.



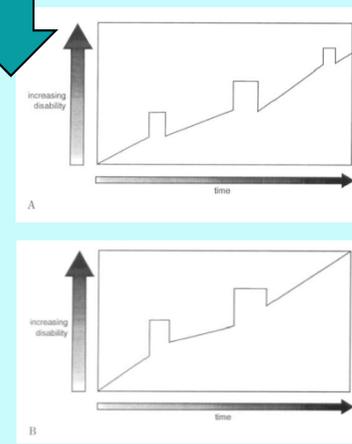
Secondary-progressive MS

Initial RR (relapsing-remitting) disease course followed by progression with or without occasional relapses, minor remissions, and plateaus.



Progressive-relapsing MS

Progressive disease from onset, with clear acute relapses, with or without full recovery; periods between relapses characterised by continuing progression.



FORMES EVOLUTIVES



VIEWS & REVIEWS

Defining the clinical course of multiple sclerosis

The 2013 revisions

OPEN  

Fred D. Lublin, MD
Stephen C. Reingold, PhD
Jeffrey A. Cohen, MD
Gary R. Cutter, PhD
Per Soelberg Sørensen,
MD, DMSc
Alan J. Thompson, MD
Jerry S. Wolinsky, MD
Laura J. Balcer, MD,
MSCE
Brenda Banwell, MD
Frederik Barkhof, MD,
PhD
Bruce Bebo, Jr., PhD

ABSTRACT

Accurate clinical course descriptions (phenotypes) of multiple sclerosis (MS) are important for communication, prognostication, design and recruitment of clinical trials, and treatment decision-making. Standardized descriptions published in 1996 based on a survey of international MS experts provided purely clinical phenotypes based on data and consensus at that time, but imaging and biological correlates were lacking. Increased understanding of MS and its pathology, coupled with general concern that the original descriptors may not adequately reflect more recently identified clinical aspects of the disease, prompted a re-examination of MS disease phenotypes by the International Advisory Committee on Clinical Trials of MS. While imaging and biological markers that might provide objective criteria for separating clinical phenotypes are lacking, we propose refined descriptors that include consideration of disease activity (based on clinical relapse rate and imaging findings) and disease progression. Strategies for future research to better define phenotypes are also outlined.

Neurology® 2014;83:278-286

Deux nouveaux concepts



Maladie active

- Cliniquement : poussées, épisodes aigus ou subaigus de troubles neurologiques nouveaux ou s'aggravant, suivies d'une récupération complète ou partielle, en l'absence de fièvre ou d'infection

Et/ou

- Radiologiquement : survenue de lésions T1 réhaussées par le contraste ou de lésions hyperintenses T2 nouvelles ou augmentant de taille de manière non équivoque.

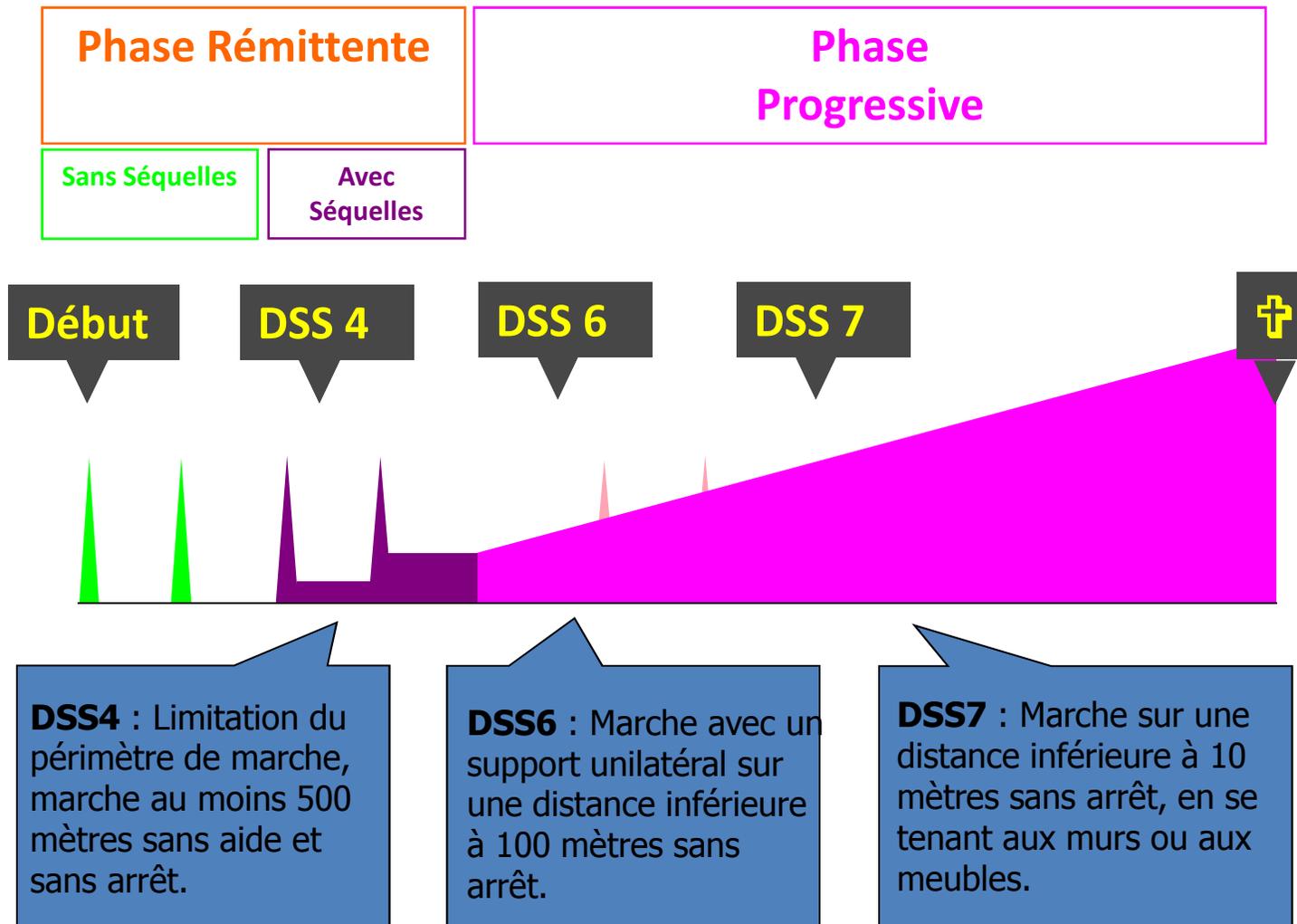
Deux nouveaux concepts



Maladie progressive

- Cliniquement : aggravation continue documentée objectivement des troubles neurologiques/incapacité sans récupération (des fluctuations et des périodes de stabilité peuvent survenir)
- Radiologiquement : les mesures radiologiques de la progression ne sont pas établies ou standardisées et ne sont donc pas utiles (pour le moment) pour la description phénotypique de patients individuels. Sont en cours d'évaluation l'augmentation du nombre et du volume des lésions T1 hypointenses, la perte de volume cérébral et les modifications en imagerie par transfert d'aimantation et tenseur de diffusion.

Pronostic





- **Variabilité inter-individuelle +++**

Formes asymptomatiques

Formes bénignes

20 %

Formes intermédiaires

50 %

Fauteuil roulant

30 %

- **Handicap – Evolution moyenne**

Limitation des capacités de marche

10 ans

Canne obligatoire, moins de 100 m

20 ans

Fauteuil roulant

25-30 ans

- **Mais pronostic individuel imprévisible +++**

Démarche diagnostique

DEMARCHE DIAGNOSTIQUE – LES GRANDS PRINCIPES



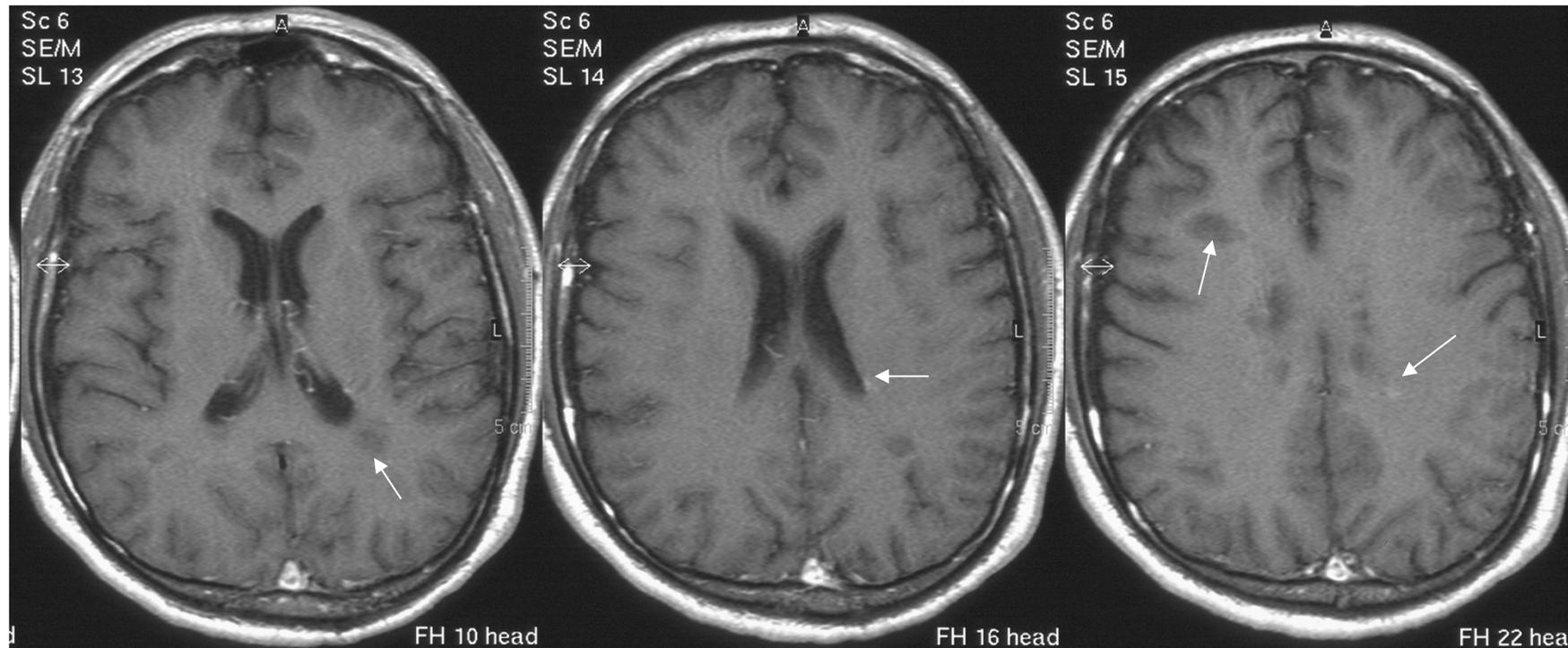
- ✓ **Pas de test diagnostique +++**

- ✓ ***Quatre notions fondamentales :***
 - Dissémination dans le temps
 - Dissémination dans l'espace
 - Inflammation limitée au SNC
 - Absence de meilleure explication

DIAGNOSTIC – L'IRM

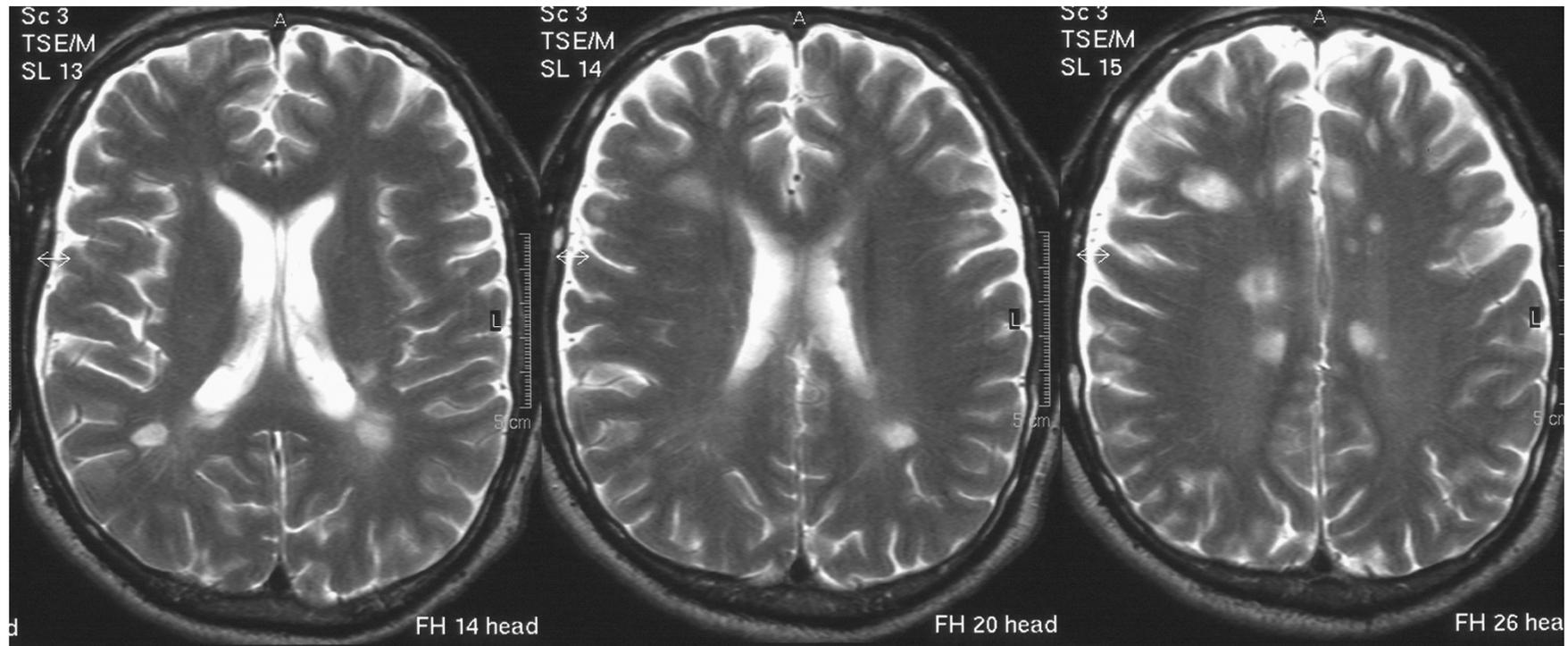


DIAGNOSTIC – L'IRM



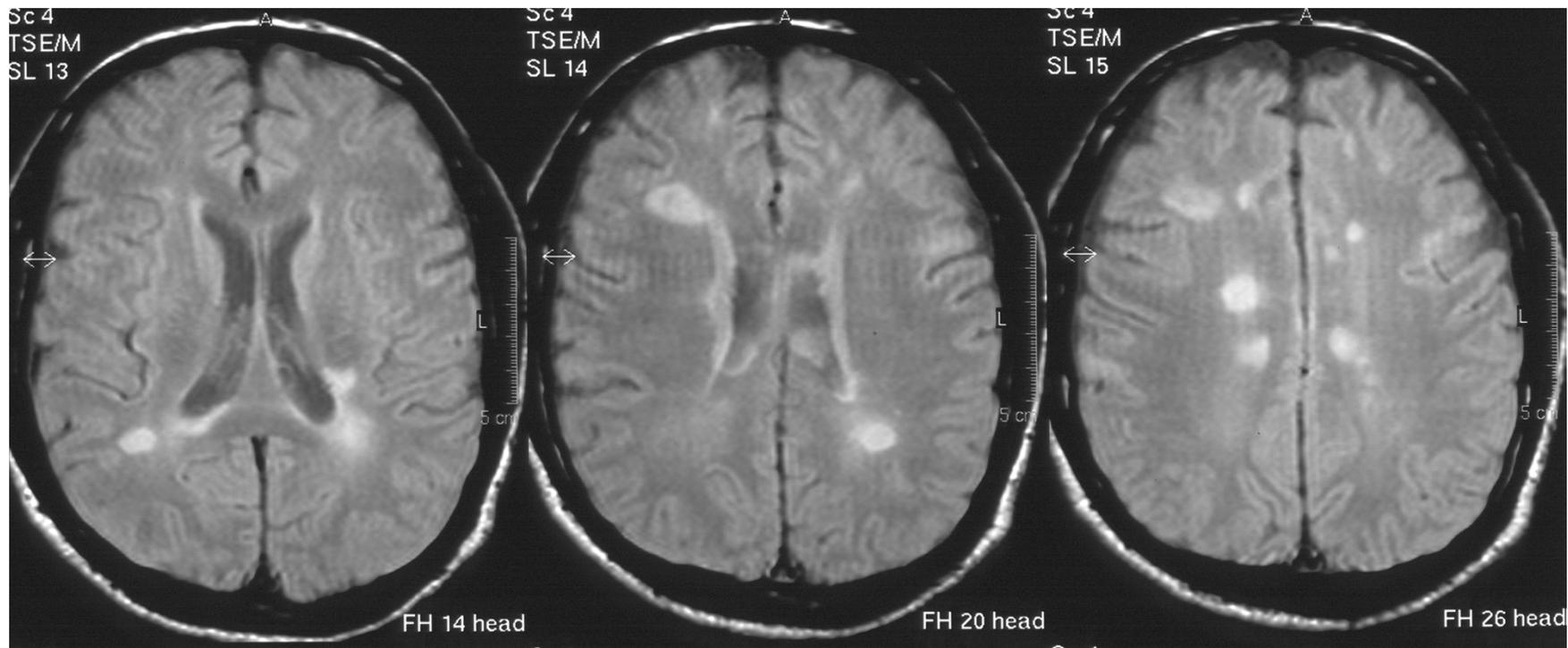
Hyposignal en T1. Réhaussement par le Gadolinium pour les lésions récentes (actives, moins d'un mois).

DIAGNOSTIC – L'IRM



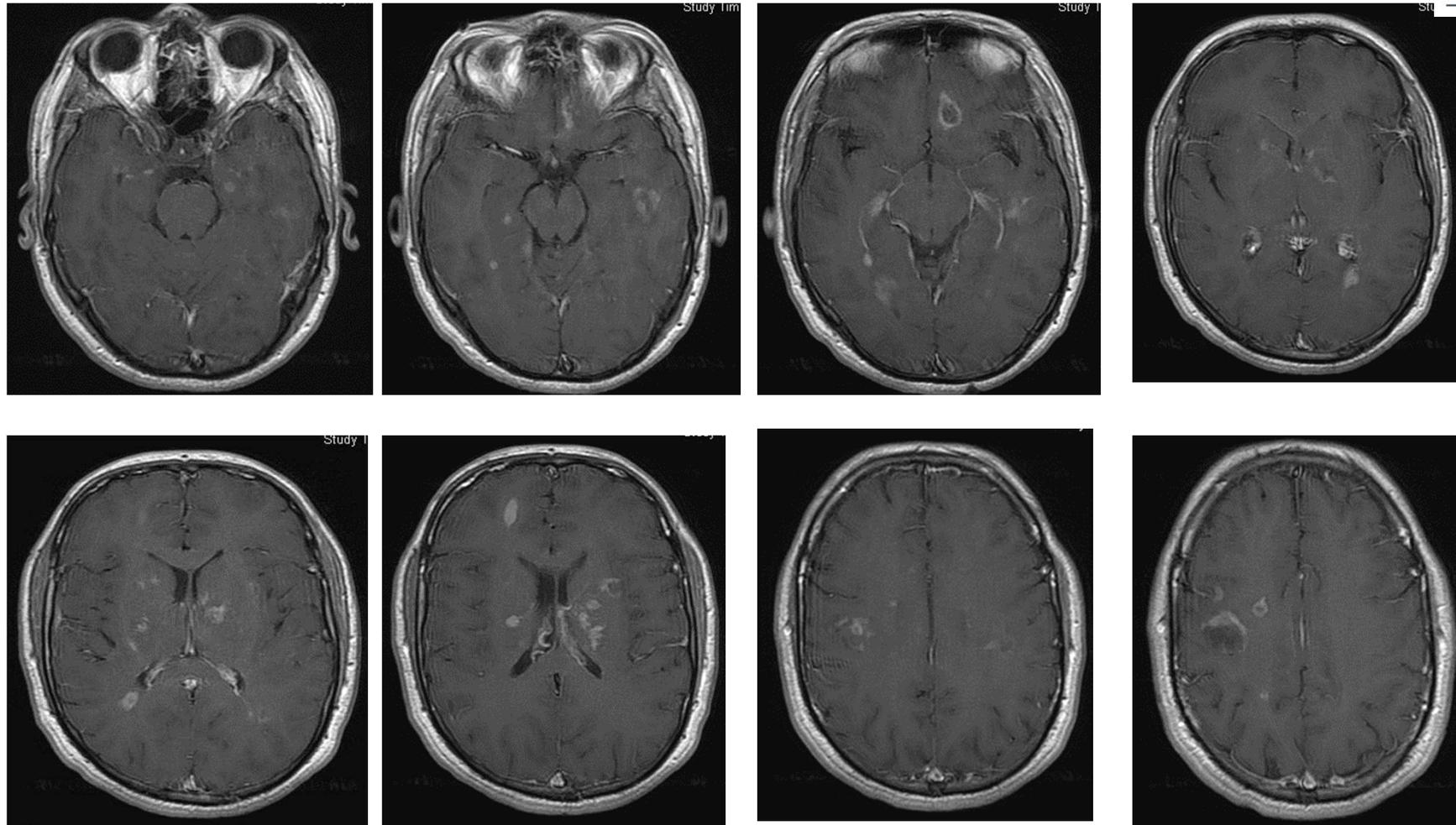
Hypersignal en T2. Localisation surtout périventriculaire. Lésions ovoïdes, > 5 mm, grand axe perpendiculaire à l'axe des ventricules. Lésions juxta-corticales.

DIAGNOSTIC – L'IRM



Hypersignal en FLAIR (Fluid Attenuation Inversion Recovery). Permet de mieux voir les lésions de la substance blanche en supprimant l'hypersignal liquidien du LCR.

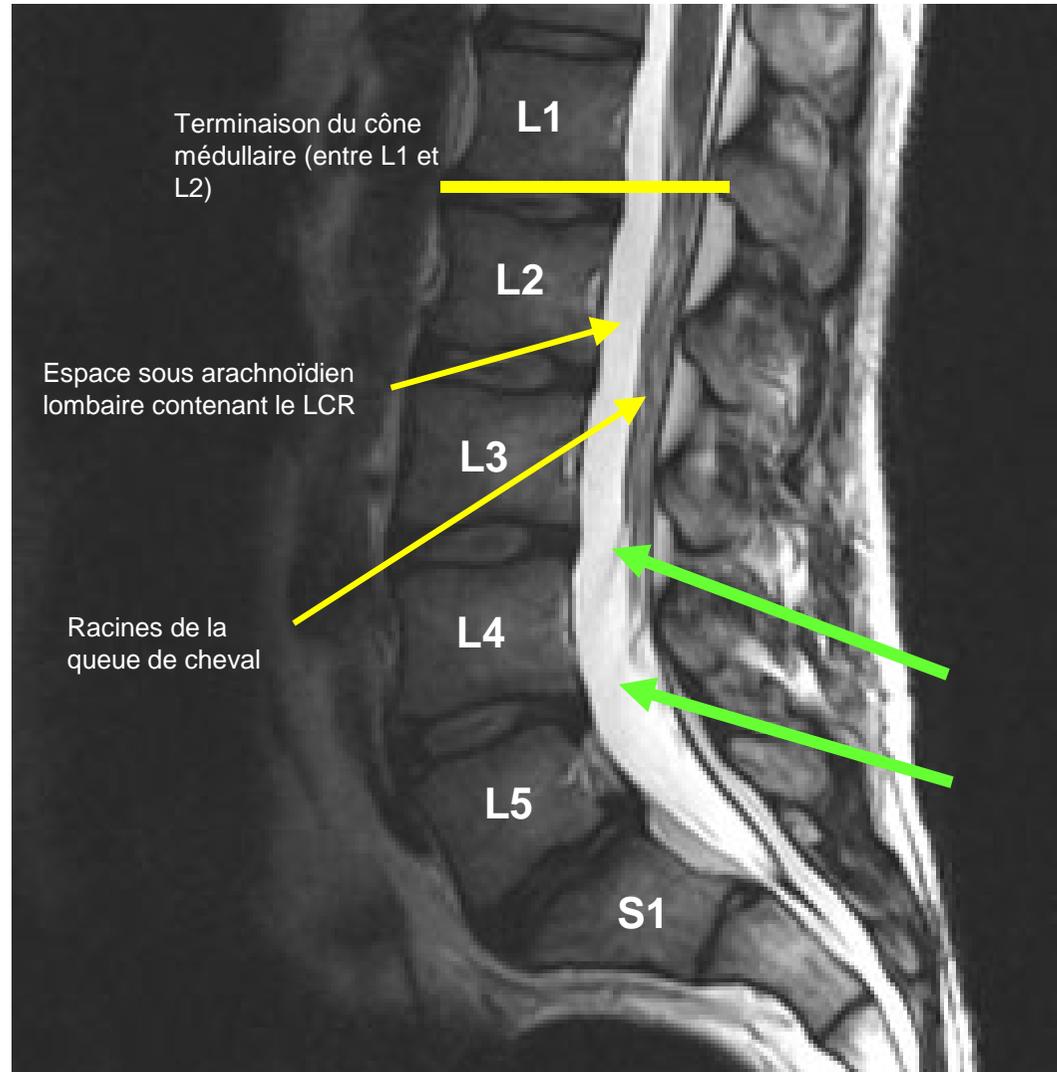
DIAGNOSTIC – L'IRM



DIAGNOSTIC – L'IRM



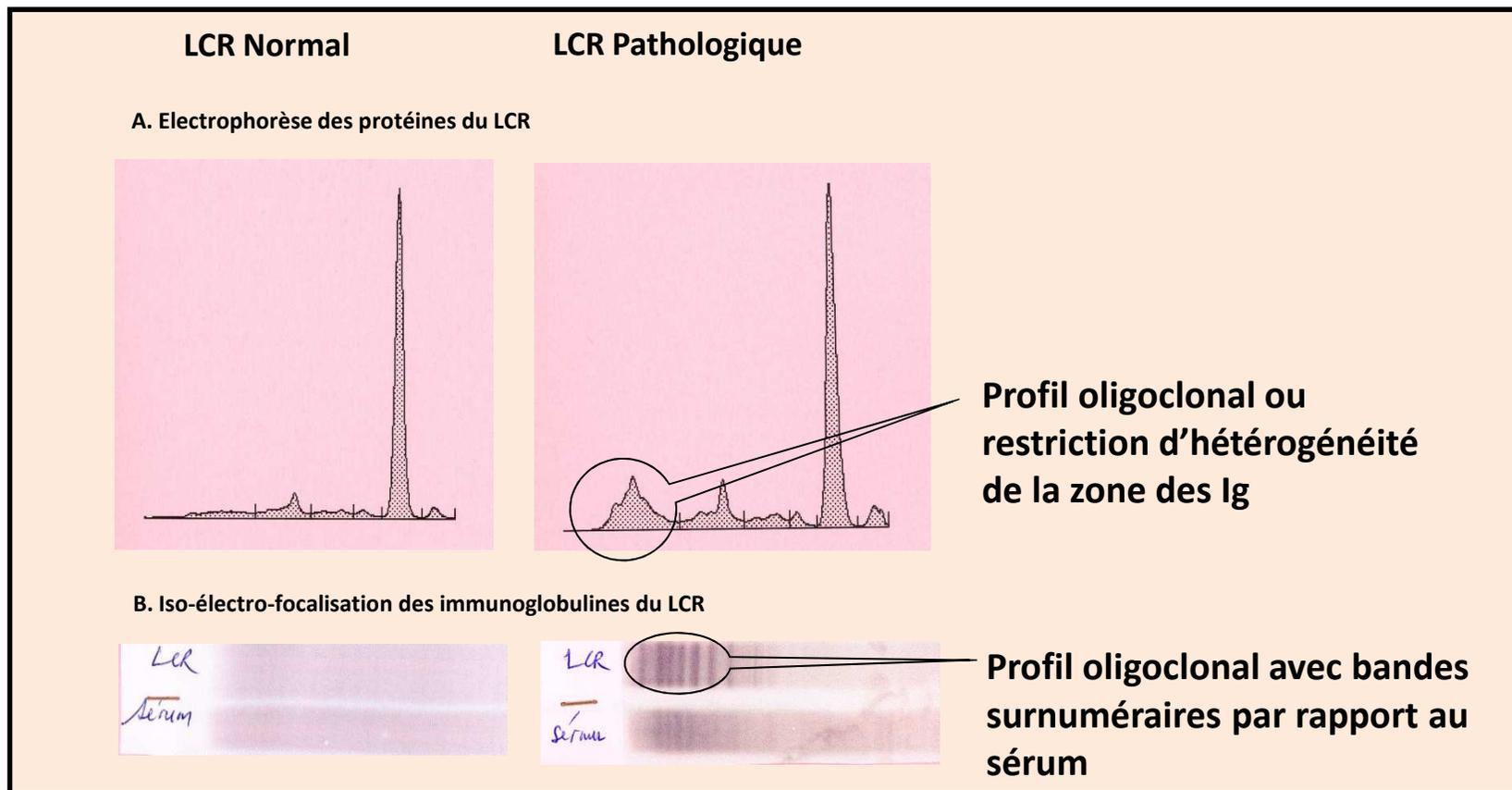
DIAGNOSTIC – LA PONCTION LOMBAIRE



IRM lombaire.
Coupe sagittale
pondérée en T2.

Trajet de l'aiguille
spinale au cours de
la ponction lombaire

DIAGNOSTIC – LE LCR



DIAGNOSTIC – LES POTENTIELS EVOQUES



Place des Potentiels Évoqués dans le diagnostic de SEP

- ✓ **Argument de dissémination dans l'espace**, uniquement quand les critères cliniques et d'imagerie sont insuffisants
- ✓ **Argument de diagnostic positif** pour une NORB si elle n'est pas typique (PEV)
- ✓ (Argument d'organicité parfois)

Les potentiels évoqués ne sont donc pas systématiques dans le bilan diagnostique d'une SEP.

DISSEMINATION DANS LE TEMPS



Critères révisés de Polman (2010)

- Soit 1 nouvelle lésion T2 et/ou Gado (+) par rapport à une IRM précédente, quelque soit la date
- Soit la présence simultanée de lésions Gado (+) et de lésion Gado (–) sur une même IRM

DISSEMINATION DANS L'ESPACE



Critères de Polman (2010)

Au moins une lésion T2 asymptomatique dans au moins 2 des 4 localisations suivantes :

- ✓ Périventriculaire
- ✓ Juxtacorticale
- ✓ Sous- tentorielle
- ✓ Médullaire

Principes de la prise en charge

Traitement médical



- 1. Traitement des poussées**
- 2. Traitement des symptômes**
- 3. Traitement de fond**

PRISE EN CHARGE GLOBALE



- **Annonce du diagnostic et éducation thérapeutique**
- **Prise en charge multi-disciplinaire**
 - Neurologue
 - Infirmière coordinatrice
 - Médecine physique et réadaptation
 - Urologie, ophtalmologie, psychiatrie...
 - Médecine du travail
 - Psychologue
 - Neuro-psychologue
 - Assistante sociale
 - ...
- **Affection de Longue Durée (ALD) n°25** = prise en charge à 100%
- **Prise en charge sociale** : Reconnaissance de la Qualité de Travailleur en situation de Handicap (RQTH), invalidité, aides à domicile, aides au maintien dans l'emploi, aides à la vie scolaire...

PRISE EN CHARGE GLOBALE



- **3 Centres de Ressources et de Compétences**

Lyon – Saint Etienne Service de Neurologie, Sclérose en plaques, pathologie de la myéline et neuro-inflammation (Pr Sandra VUKUSIC)
Hôpital Neurologique Pierre Wertheimer
59 boulevard Pinel – 69677 BRON cedex
Tel : 04.72.35.75.22 – Fax : 04.72.35.75.25
secretariat.neuroa@chu-lyon.fr

Clermont-Ferrand Service de Neurologie (Pr Pierre CLAVELOU)
Hôpital Gabriel Montpied
58, rue Montalembert - 63003 CLERMONT FERRAND Cedex 1
Tel : 04.73.75.22.00

Grenoble Service de Neurologie (Dr Olivier CASEZ)
CHU Nord - Hôpital Michallon
Boulevard de la Chantourne - 38700 La Tronche
Tel : 04.76.76.58.71

- **2 Réseaux ville-hôpital**

Réseau SEP Auvergne <http://reseau-neuro-sep-auvergne.org>

Réseau Rhône-Alpes SEP www.rhone-alpes-sep.org

La recherche en France

L'Observatoire Français de la Sclérose en Plaques (OFSEP)



PROJET OFSEP



MINISTÈRE
DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR
ET DE LA RECHERCHE
COMMISSARIAT GÉNÉRAL
À L'INVESTISSEMENT

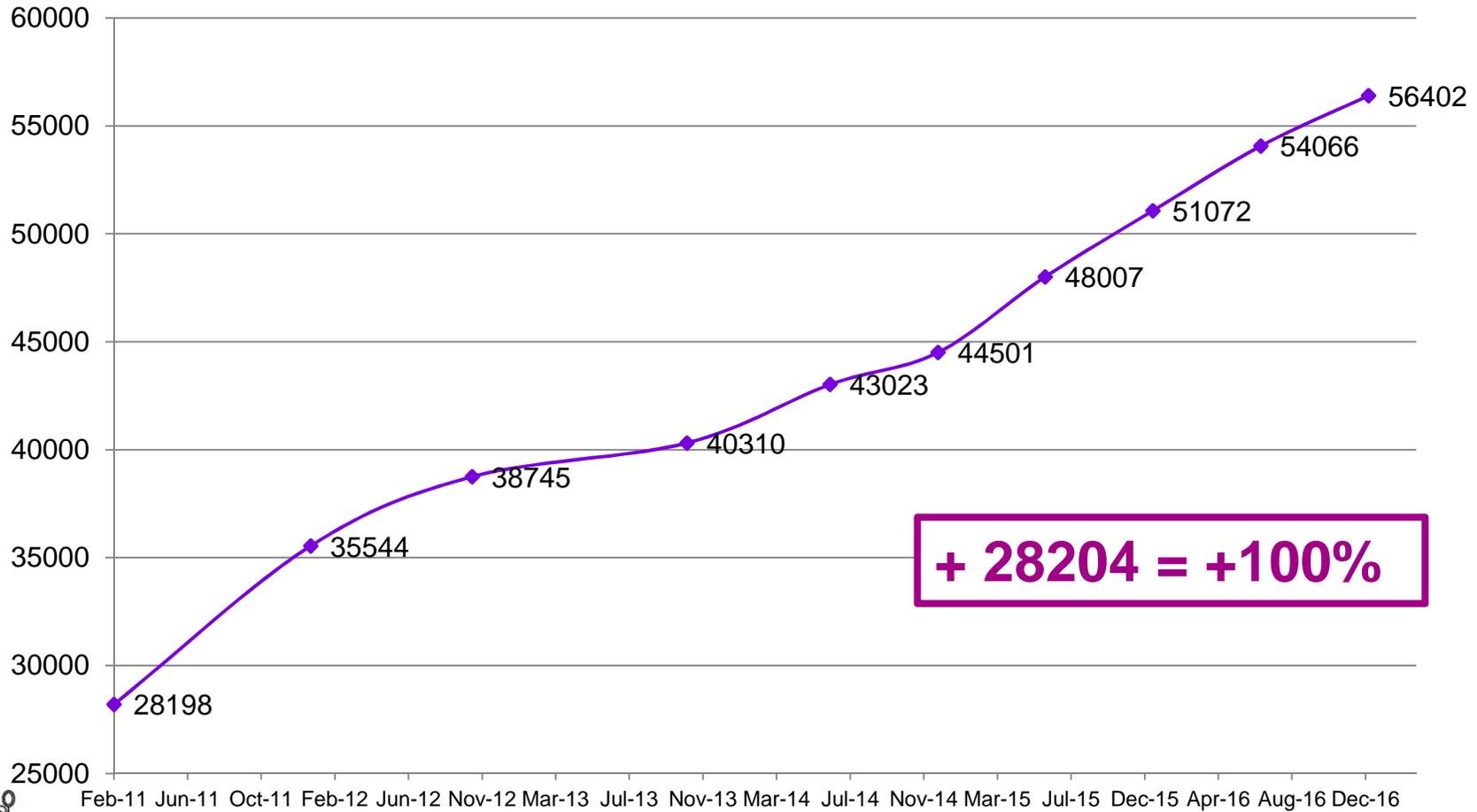
INTITULE DU PROJET	OFSEP
PORTEUR / PARTENAIRE(S) DU PROJET	Université Claude Bernard Lyon 1 Hospices civils de Lyon INSERM
FINANCEMENT	10 341 968 €
TYPE DE COHORTE	Patient
PATHOLOGIE	Maladie chronique
DESCRIPTION	Ce projet vise à consolider et développer la cohorte française de patients porteurs de sclérose en plaque (SEP). Cette cohorte est un instrument unique comportant plus de 30.000 patients, s'appuyant sur 28 centres de référence et 16 réseaux ville-hôpital, et sur un logiciel unique de recueil de données cliniques (EDMUS). Le projet permettra de l'enrichir de données biologiques d'imagerie, et de données socioéconomiques. Il vise aussi à développer, au sein de cette cohorte générique, des cohortes plus ciblées: SEP à début précoce, SEP et grossesse, formes particulières de SEP, suivi pharmaco-épidémiologique des patients traités par natalizumab et suivi de la sécurité de certains traitements.



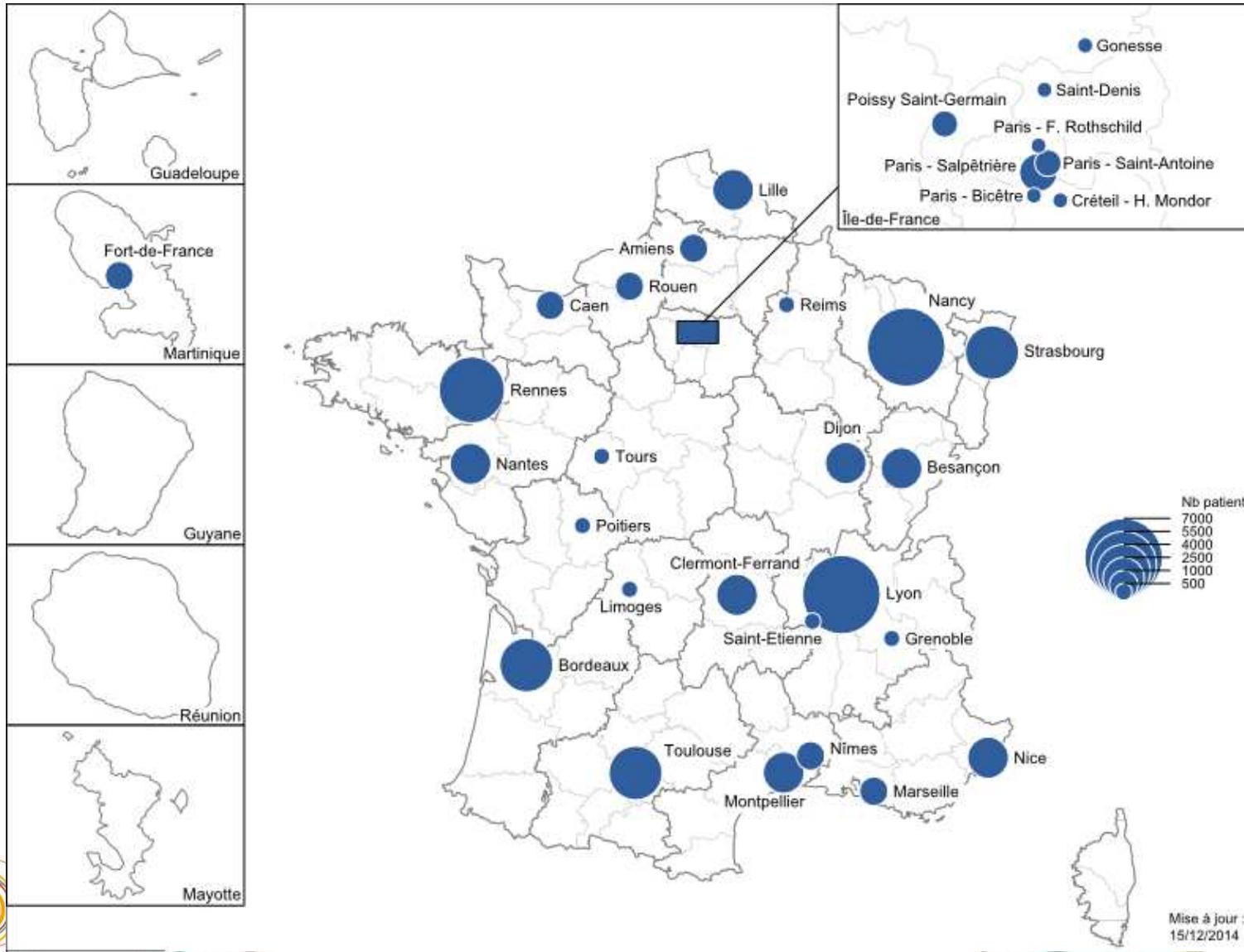
COHORTE OFSEP AU 15/12/2016



Total number of patients (after exclusion of duplicates)

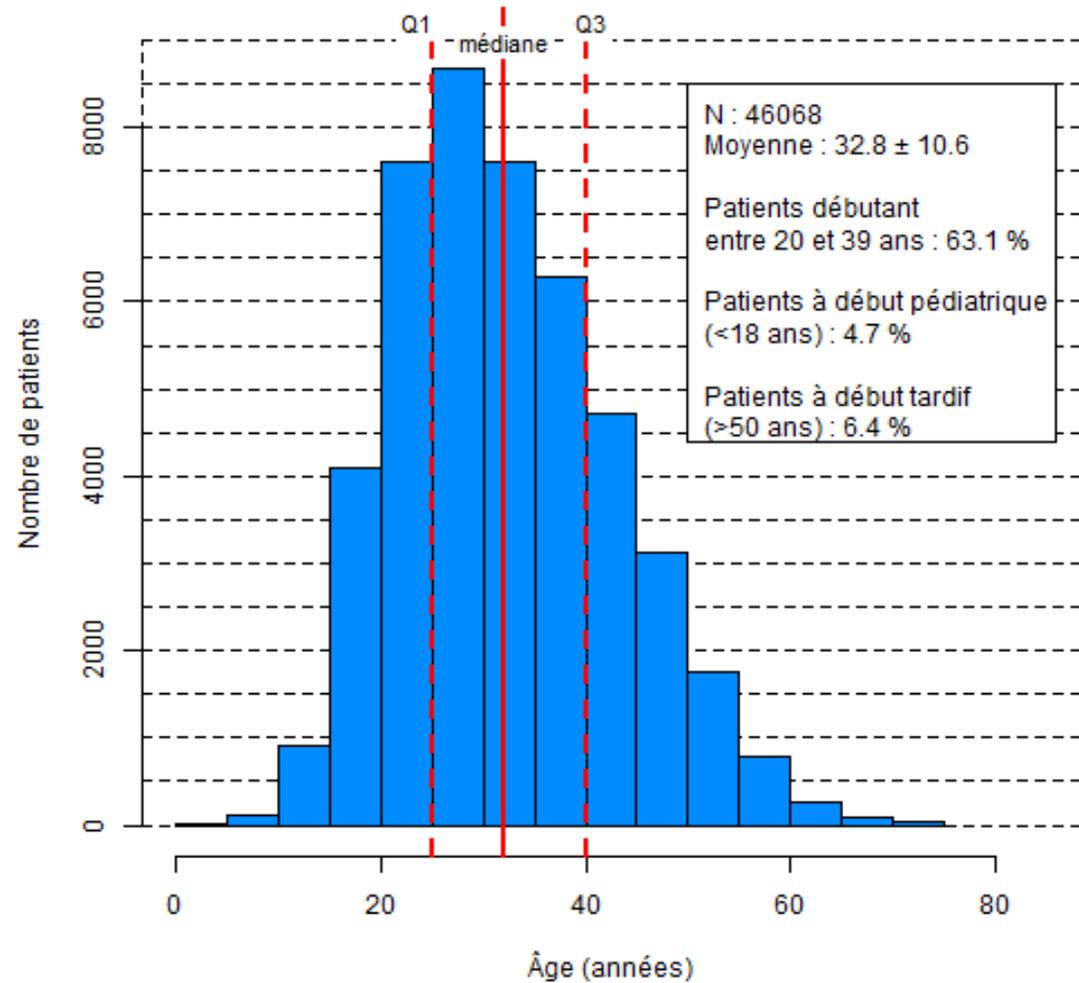
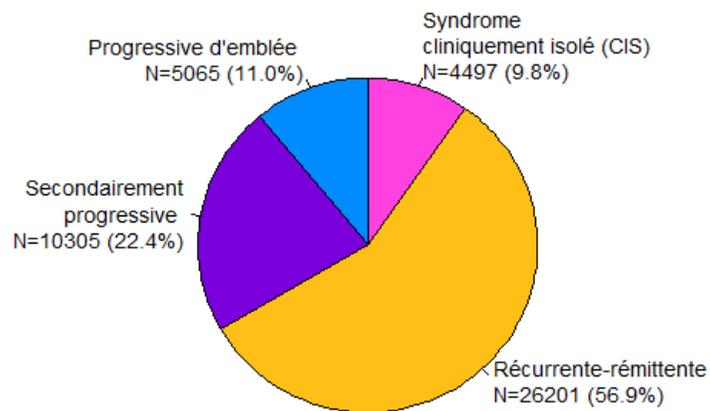
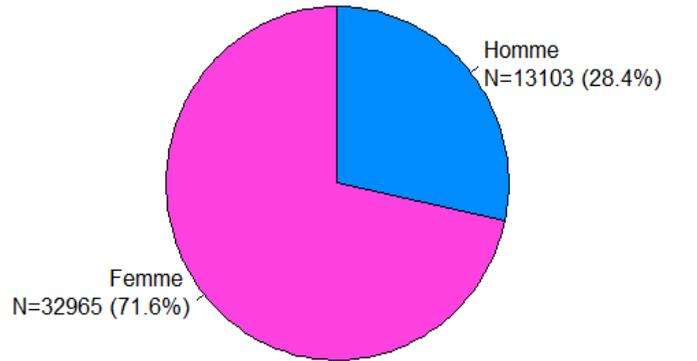


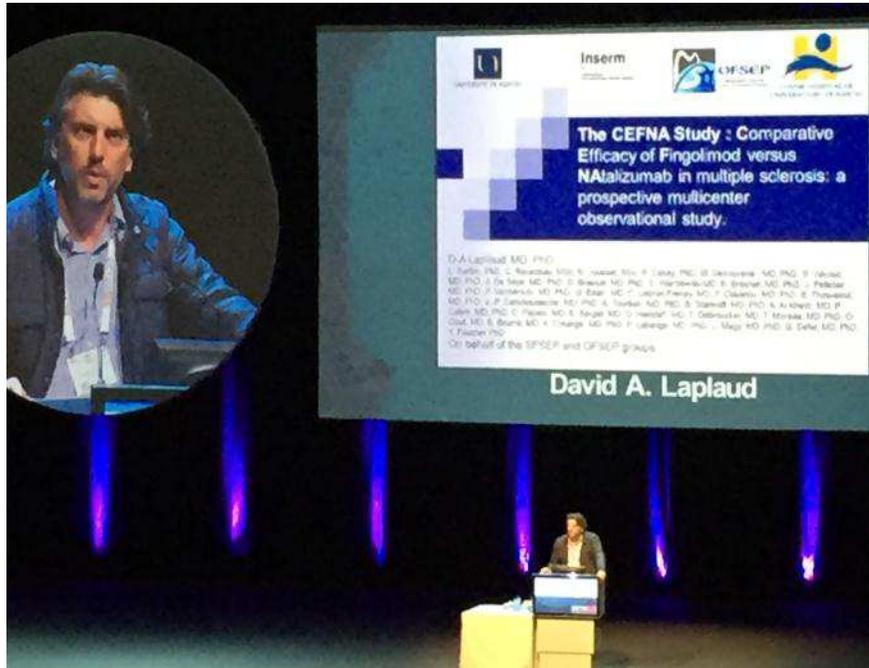
COHORTE OFSEP AU 15/12/2016





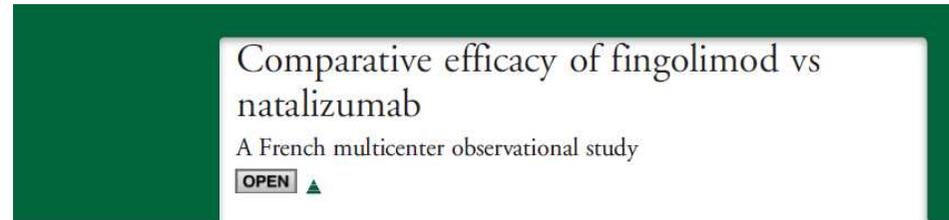
COHORTE OFSEP AU 15/12/2016





STUDY FUNDING

This work has been performed with the help of the French Observatoire de Multiple Sclérose (OFSEP) which is supported by a grant provided by the French State and handled by the "Agence Nationale de la Recherche," within the framework of the "Investments for the Future" program, under the reference ANR-10-COHO-002.



Laetitia Barbin, PhD*
 Chloe Rousseau, MSc*
 Natacha Jousset, BSc
 Romain Casey, PhD
 Marc Debouverie, MD, PhD
 Sandra Vukusic, MD, PhD
 Jerome De Sèze, MD, PhD
 David Brassat, MD, PhD
 Sandrine Wiertelowski, MD
 Bruno Brochet, MD, PhD
 Jean Pelletier, MD, PhD
 Patrick Vermersch, MD, PhD
 Gilles Edan, MD
 Christine Lebrun-Frenay, MD
 Pierre Clavelou, MD, PhD
 Eric Thouvenot, MD, PhD
 Jean-Philippe Camdessanché, MD, PhD
 Ayman Toubah, MD, PhD
 Bruno Stankoff, MD, PhD
 Abdullatif Al Khedr, MD
 Philippe Cabre, MD, PhD
 Caroline Papeix, MD
 Eric Berger, MD
 Olivier Heinzlef, MD
 Thomas Debroucker, MD
 Thibault Moreau, MD, PhD
 Olivier Gout, MD
 Bertrand Bourre, MD
 Alain Créange, MD, PhD
 Pierre Labauge, MD, PhD
 Laurent Magy, MD, PhD
 Gilles Defer, MD, PhD
 Yohann Foucher, PhD‡
 David A. Laplaud, MD, PhD‡
 On behalf of the CEFSEF and OFSEP groups

Comparative efficacy of fingolimod vs natalizumab

A French multicenter observational study

OPEN ▲

ABSTRACT

Objective: To compare natalizumab and fingolimod on both clinical and MRI outcomes in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis (RRMS) from 27 multiple sclerosis centers participating in the French follow-up cohort Observatoire de Multiple Sclérose.

Methods: Patients with RRMS included in the study were aged from 18 to 65 years with an Expanded Disability Status Scale score of 0-5.5 and an available brain MRI performed within the year before treatment initiation. The data were collected for 326 patients treated with natalizumab and 303 with fingolimod. The statistical analysis was performed using 2 different methods: logistic regression and propensity scores (inverse probability treatment weighting).

Results: The confounder-adjusted proportion of patients with at least one relapse within the first and second year of treatment was lower in natalizumab-treated patients compared to the fingolimod group (21.1% vs 30.4% at first year, $p = 0.0092$; and 30.9% vs 41.7% at second year, $p = 0.0059$) and supported the trend observed in nonadjusted analysis (21.2% vs 27.1% at 1 year, $p = 0.0775$). Such statistically significant associations were also observed for gadolinium (Gd)-enhancing lesions and new T2 lesions at both 1 year (Gd-enhancing lesions: 9.3% vs 29.8%, $p < 0.0001$; new T2 lesions: 10.6% vs 29.6%, $p < 0.0001$) and 2 years (Gd-enhancing lesions: 9.1% vs 22.1%, $p = 0.0025$; new T2 lesions: 16.9% vs 34.1%, $p = 0.0010$) post treatment initiation.

Conclusion: Taken together, these results suggest the superiority of natalizumab over fingolimod to prevent relapses and new T2 and Gd-enhancing lesions at 1 and 2 years.

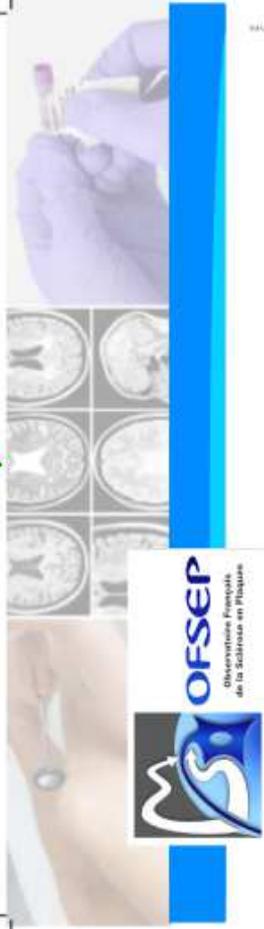
Classification of evidence: This study provides Class IV evidence that for patients with RRMS, natalizumab decreases the proportion of patients with at least one relapse within the first year of treatment compared to fingolimod. *Neurology*® 2016;86:771-778

GLOSSARY

EDSS = Expanded Disability Status Scale; **Gd** = gadolinium; **IPW** = inverse probability of treatment weighting; **JCV** = JC virus; **MS** = multiple sclerosis; **NS** = not significant; **OFSEP** = Observatoire de Multiple Sclérose; **OR** = odds ratio; **PML** = progressive multifocal leukoencephalopathy; **RRMS** = relapsing-remitting multiple sclerosis.

In European countries, natalizumab (Tysabri; Biogen, Cambridge, MA), a monoclonal antibody targeting VLA4, and fingolimod (Gilenya; Novartis Pharmaceuticals, Basel, Switzerland), a sphingosine-1 receptor antagonist,¹ share the same indication as second-line therapies in highly active relapsing-remitting multiple sclerosis (RRMS) or as first-line therapy for aggressive and rapidly evolving disease.

Discontinuation of treatment at 2 years: the higher benefits of fingolimod and natalizumab over placebo



Devenez acteur de la recherche sur la sclérose en plaques

Participez à un grand projet national soutenu par l'État :

L'OFSEP

Observatoire Français de la Sclérose En Plaques

Les données collectées lors de votre suivi médical habituel peuvent faire progresser les connaissances sur la SEP et être utiles à la recherche.

Il suffit de donner votre consentement.

Parlez-en avec votre neurologue



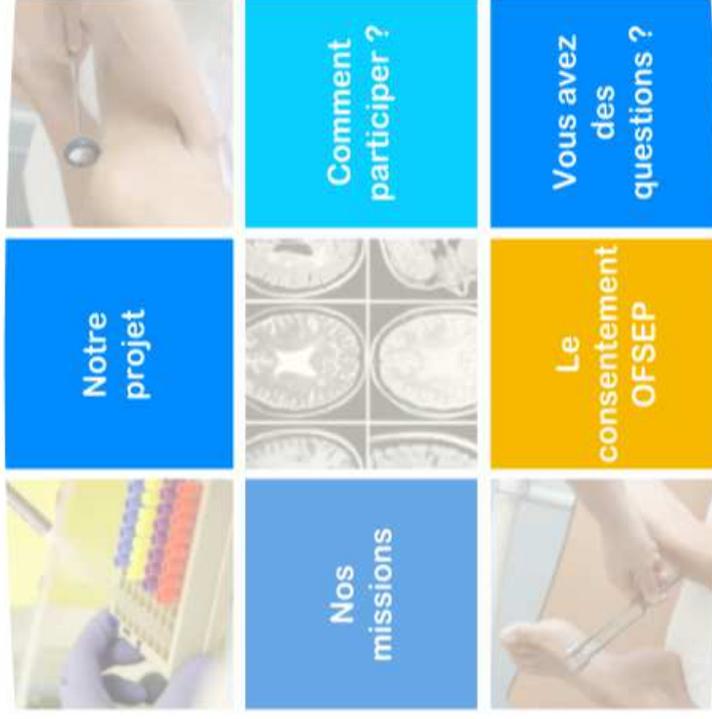
Faculté

de Médecine
Lyon Est

Information aux patients



Devenez acteur de la recherche en participant à l'Observatoire Français de la Sclérose En Plaques



www.ofsep.org

Notre projet

L'**OFSEP** est un projet collaboratif rassemblant des neurologues, des neuroradiologues et des biologistes français travaillant sur la sclérose en plaques (SEP).

Son objectif est d'être **un grand outil de recherche** mis à disposition de la communauté scientifique afin de favoriser la connaissance de la SEP. Il suit déjà près de 50% des patients atteints de SEP en France.

Ce projet est financé par l'État français dans le cadre des « **Investissements d'Avenir** ».



Comment participer ?

- 1 Votre neurologue vous proposera de faire partie de la cohorte OFSEP en vous informant des modalités de participation.
- 2 Vous signerez le formulaire de consentement en complétant les cases correspondant à votre choix.
- 3 Votre neurologue transmettra alors à l'OFSEP les données non nominatives nécessaires pour la recherche.

Important : la participation à l'OFSEP est **libre et volontaire** et ne modifie ni votre prise en charge, ni les traitements qui pourraient vous être proposés. Vous pouvez revenir sur votre consentement à tout moment.

Des études additionnelles validées par l'OFSEP peuvent requérir le recueil d'un consentement écrit supplémentaire. Vous êtes libre de choisir d'y participer ou non, tout comme pour la cohorte OFSEP.

Nos missions

Notre première mission consiste à recueillir des données cliniques, des examens IRM et des échantillons biologiques provenant de toutes les personnes, atteintes de SEP ou de maladies et syndromes apparentés, suivies par les neurologues participants.

Notre seconde mission consiste à conduire ou faciliter des recherches biomédicales à partir des données et échantillons biologiques collectés. Ces recherches ont principalement pour but de mieux connaître les causes et mécanismes de la SEP, d'améliorer les soins et d'évaluer l'efficacité et la sécurité des médicaments.

Pour cela, nous avons besoin de votre participation.

La sécurité, notre priorité

Parce que la sécurité de vos données est impérative et conformément à la loi, notre projet est déclaré auprès de la CNIL.

Les données échangées ne sont pas nominatives et des logiciels spécialisés nous permettent de garantir la confidentialité de vos données.

Le consentement OFSEP

Votre consentement est indispensable pour le recueil et l'utilisation non nominative de vos données, de vos IRM et de vos échantillons biologiques. Deux questions sont fréquemment posées aux neurologues :

★ Qu'y a-t-il derrière une utilisation des données par des tiers (dans d'autres programmes de recherche) ?

La science n'a pas de frontière. L'OFSEP travaille en partenariat avec des chercheurs du monde entier. Tout chercheur souhaitant utiliser ces données nous soumet un projet de recherche. Nous nous assurons alors de l'intérêt scientifique du projet et autorisons ou non l'utilisation des données.

★ À quoi vous sert le numéro de sécurité sociale (NIR) ?

Nous étudions l'économie de la santé, volet indispensable de la recherche. L'Assurance Maladie met à disposition des chercheurs publics ses bases de données. Pour relier ces bases et celles de l'OFSEP, nous avons besoin du NIR. Aucune donnée identifiante n'est transmise et cela ne modifie en rien votre prise en charge.