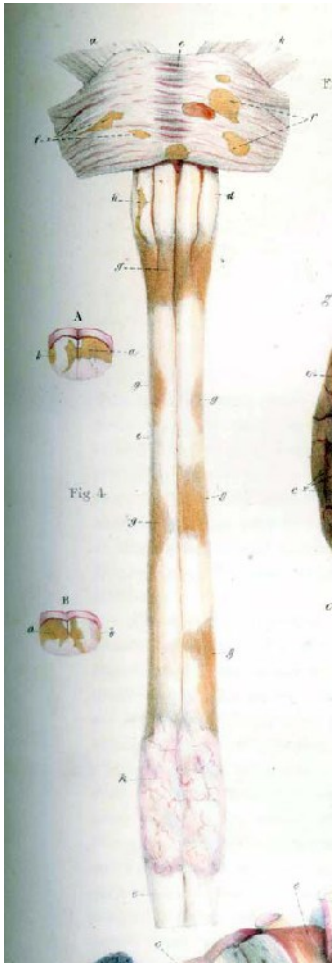
la sclérose en plaques :
Actualités diagnostiques et thérapeutiques



P Hautecoeur

Université Lille Nord de France
Pôle de Recherche
et d'Enseignement Supérieur

Etiopathogénie

- **Prédisposition génétique :**
  - 50 à 100 gènes de prédisposition
    - -Dr2 pour les caucasiens : (risque x 3)
    - -Récepteur IL2 et Il-7 (LcT régulateurs)
    - -Kiff-1B (protéine axonale CMT)
    - -DRB101 protecteur (EBERS)
    - -**Interaction Vitamine D et HLA-DRB1*15**

- **Facteurs environnementaux**
  - Intrications possibles de ces facteurs ou avec la génétique
  - Expansion, mondialisation et féminisation de la maladie
  - facteurs infectieux :
    - Un agent viral ? Epstein-Barr virus (activation, réactivation?)
    - Les parasites : helminthiases et niveau d'hygiène ?
    - Barrière digestive en dialogue avec la flore commensale
      Plaque payer, IL10 et T reg , théorie hygiéniste
  - Facteurs toxiques :
    - Le tabac
    - La pollution
    - L'alimentation ? (obésité)
    - Le sel et les Th17
  - Facteurs écologiques :
    - des conditions climatiques particulières?
      Soleil, mélatonine, vitamine D

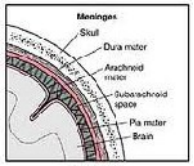
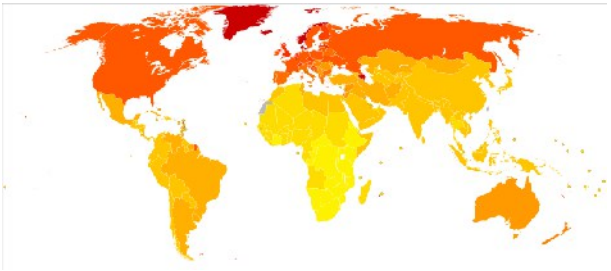
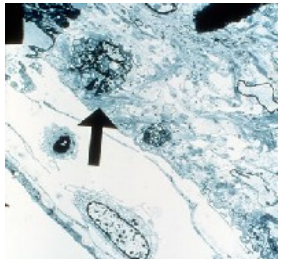


Figure 2

Infection latente des LcB dans les follicules méningés (Serafini 2010)



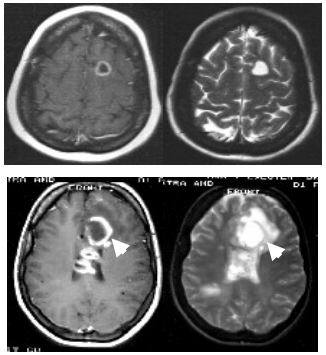
Physiopathologie

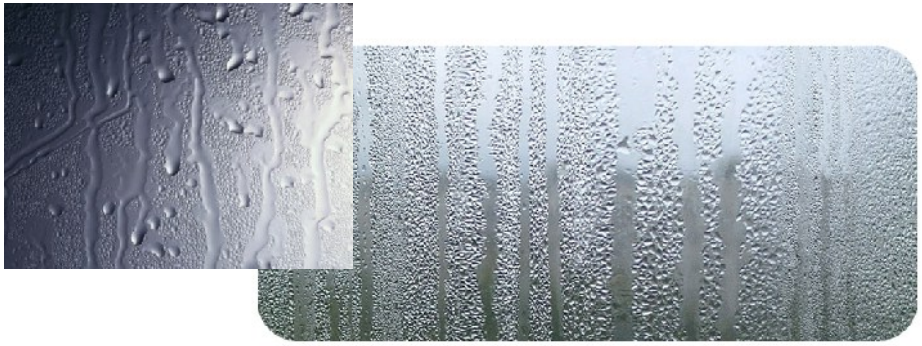


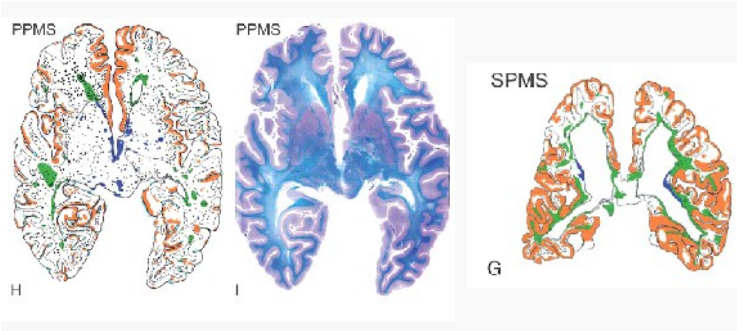
John W Prineas

- **Agression du SNC (axone, myéline, glie) par lymphocytes ou macrophages**
  - **Auto-immunité ou réaction immunitaire ?**
  - **Atteinte substance blanche et grise**

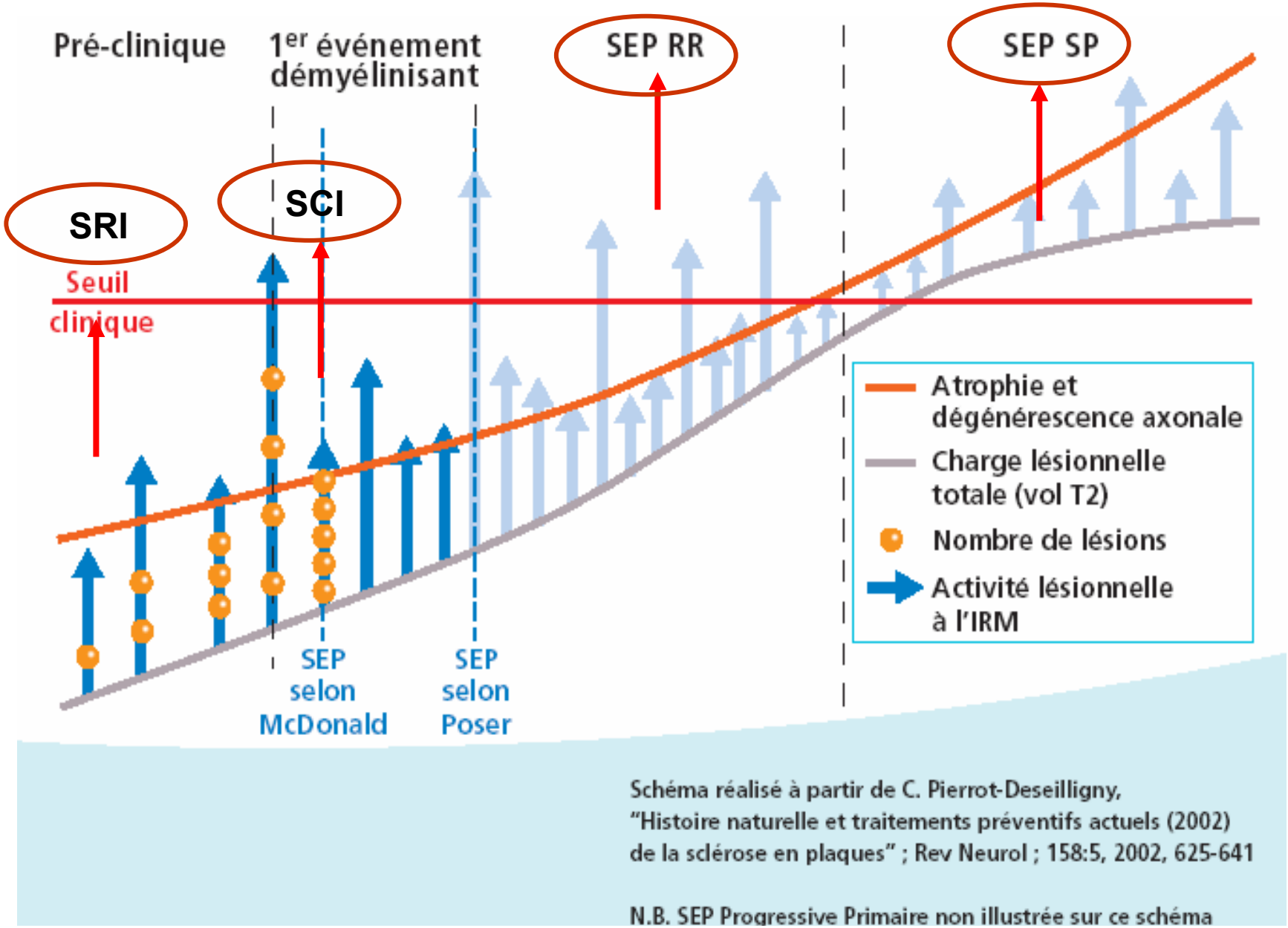
- **De l'inflammation à tous les stades pendant des années**







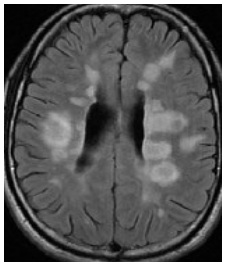
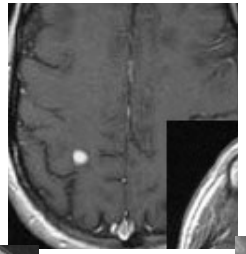
- **Mais l'agression n'est pas éternelle**

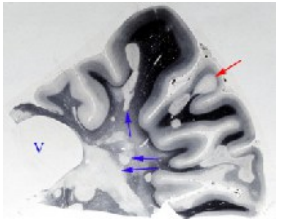
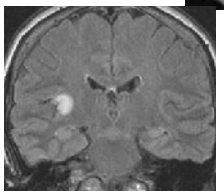
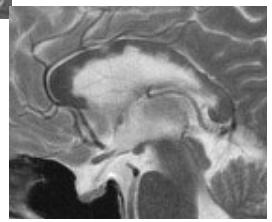


Les 4 phases de la maladie

Le syndrome radiologiquement isolé

- RIS ou syndrome radiologiquement isolé = Patients présentant des hypersignaux évocateurs de SEP et Barkhof positif (DS en IRM)
- HRIS si DTS en IRM

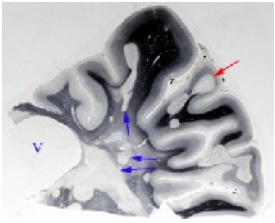



- Quand les patients font leur évènement clinique, ils entrent directement dans le statut SEP (definition de haut risque avant l'événement clinique par la DTS IRM) = CIS SEP
- Faut il les traiter ? Objectifs:
  - Etude prospective clinique et IRM pour des patients ayant des Hsg évocateurs de SEP (Barkhof+) sans évènement clinique.
  - Distribution oligoclonale

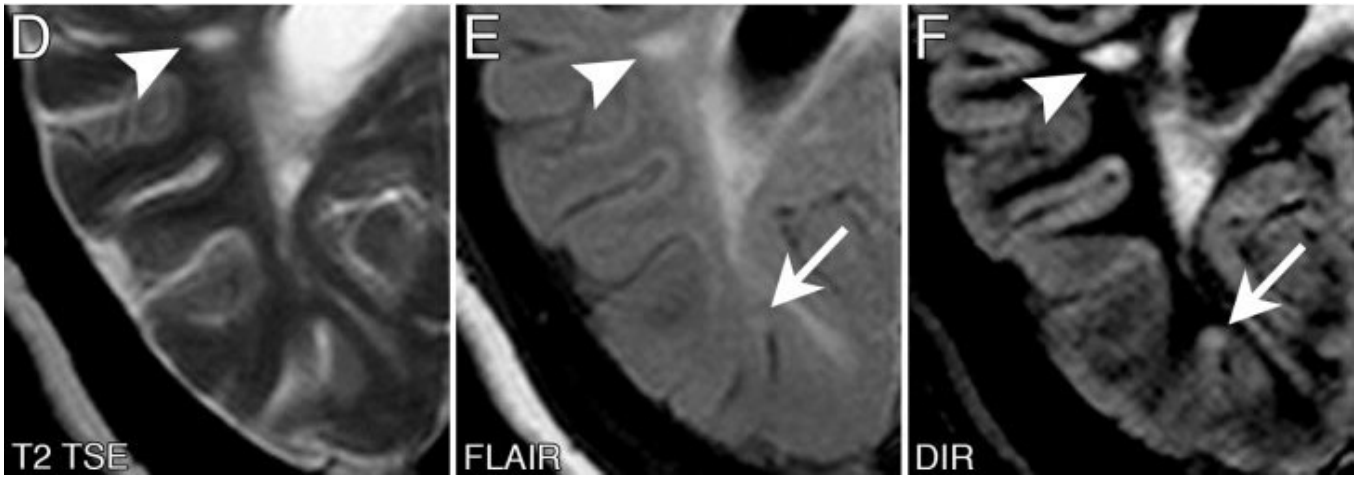
Spécificité des plaques corticales

- *« Les taches n'épargnent pas la substance grise contrairement à ce qui a été soutenu par quelques auteurs » …Il est vraisemblable qu'un certain nombre de fibrilles cylindraxiles se régénèrent…. »* **Déjerine 1909**



- Double inversion recovery brain imaging 3T: diagnostic value in the detection of multiple sclerosis lesions. **Watties MP, and al.** AJNR Am J Neuroradiol. 2007 Jan;28(1) : 54-9

- Poster 181 ECTRIMS 2012, **Calabrese et al :** addition des anomalies de substance grise au critères de DIS permet d'identifier les patients à haut risque de convertir vers SEP-CD (**Sp 97,4%,** Se 35,8%)



le syndrome cliniquement isolé :
Des symptômes initiaux transitoires et aspécifiques

- **Troubles visuels : Névrite optique (30%)**
  - **(FO normal ou non, douleur ou non+++)**
- **Troubles sensitifs (20%)**
- **Troubles moteurs (40%)**
- **Atteinte des nerfs crâniens (10%)**
- **troubles de l 'équilibre**
- **troubles sphinctériens**
- **autres troubles …**
- **Souvent précédés d'une primo manifestation passée inaperçue**

Evolution

- Poussée

Apparition de nouveau(x) symptôme(s) et ou réapparition ou exacerbation d'ancien(s) signes durant plus de 24 h (à 48 h?).
déficit objectivé à l 'examen.
en l 'absence de fièvre.
Séparée de la précédente poussée d 'une période d'au moins un mois (fin ou début?)

- Progression / EDSS

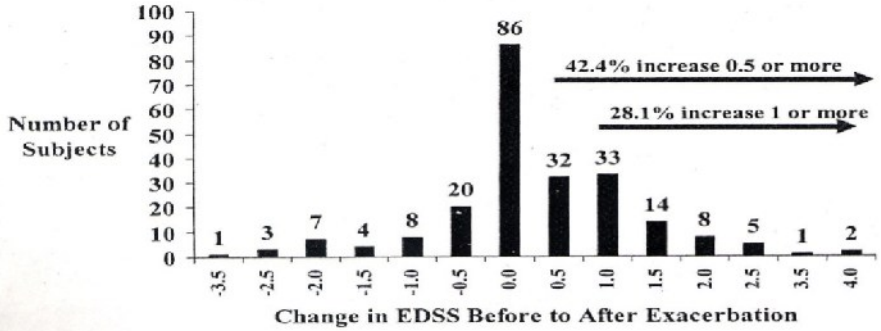


Figure 2. The net change in Expanded Disability Status Scale (EDSS) score from before an exacerbation to after. Forty-two percent of patients demonstrate measurable residual.

December (1 of 2) 2003 NEUROLOGY 61 1529

Diagnostic Criteria for Multiple Sclerosis: 2010 Revisions to the McDonald Criteria

Chris H. Polman, MD, PhD,[1] Stephen C. Reingold, PhD,[2] Brenda Banwell, MD,[3] Michel Clanet, MD,[4] Jeffrey A. Cohen, MD,[5] Massimo Filippi, MD,[6] Kazuo Fujihara, MD,[7] Eva Havrdova, MD, PhD,[8] Michael Hutchinson, MD,[9] Ludwig Kappos, MD,[10] Fred D. Lublin, MD,[11] Xavier Montalban, MD,[12] Paul O'Connor, MD,[13] Magnhild Sandberg-Wollheim, MD, PhD,[14] Alan J. Thompson, MD,[15] Emmanuelle Waubant, MD, PhD,[16] Brian Weinshenker, MD,[17] and Jerry S. Wolinsky, MD[18]

New evidence and consensus has led to further revision of the McDonald Criteria for diagnosis of multiple sclerosis. The use of imaging for demonstration of dissemination of central nervous system lesions in space and time has been simplified, and in some circumstances dissemination in space and time can be established by a single scan. These revisions simplify the Criteria, preserve their diagnostic sensitivity and specificity, address their applicability across populations, and may allow earlier diagnosis and more uniform and widespread use.

ANN NEUROL 2011;69:292–302

TABLE 2: 2010 McDonald MRI Criteria for Demonstration of DIT

DIT Can Be Demonstrated by:
1. A new T2 and/or gadolinium-enhancing lesion(s) on follow-up MRI, with reference to a baseline scan, irrespective of the timing of the baseline MRI
2. Simultaneous presence of asymptomatic gadolinium-enhancing and nonenhancing lesions at any time

Based on Montalban et al 2010.[24]
MRI = magnetic resonance imaging; DIT = lesion dissemination in time.

TABLE 1: 2010 McDonald MRI Criteria for Demonstration of DIS

DIS Can Be Demonstrated by ≥1 T2 Lesion[a] in at Least 2 of 4 Areas of the CNS:
Periventricular
Juxtacortical
Infratentorial
Spinal cord[b]

Based on Swanton et al 2006, 2007.[22,27]
[a]Gadolinium enhancement of lesions is not required for DIS.
[b]If a subject has a brainstem or spinal cord syndrome, the symptomatic lesions are excluded from the Criteria and do not contribute to lesion count.
MRI = magnetic resonance imaging; DIS = lesion dissemination in space; CNS = central nervous system.

SEP PP

Progression d'un an

+ 2 des 3 critères suivants (exclusion des lésions symptomatiques) :

- DS cérébrale basée sur ≥ 1 lésions T2 dans au moins 1 des régions caractéristiques de SEP (PV, juxtacorticale ou infratentorielle)
- DS dans la moelle avec ≥ 2 lésions T2 spinales
- LCR +

Qu'apportent les Hauts Champs ?

Eur Radiol (2006) 16: 1494–1500
DOI 10.1007/s00330-005-0082-4

NEURO

Mike P. Wattjes
Götz G. Lutterbey
Michael Harzheim
Jürgen Giesecke
Frank Träber
Luisa Klotz
Thomas Klockgether
Hans H. Schild

Imaging of inflammatory lesions at 3.0 Tesla in patients with clinically isolated syndromes suggestive of multiple sclerosis: a comparison of fluid-attenuated inversion recovery with T2 turbo spin-echo

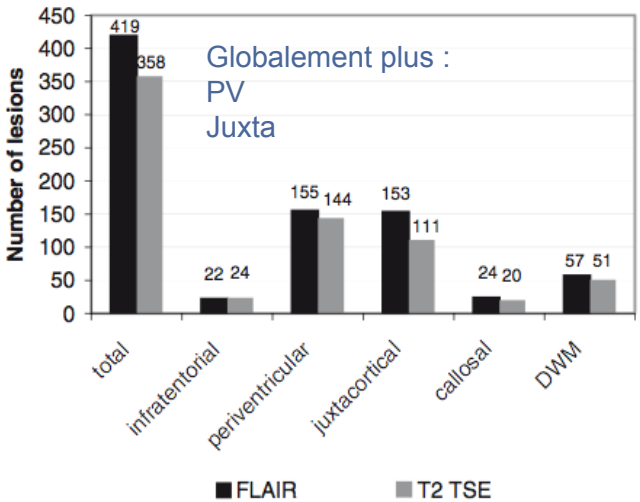


Fig. 1 Lesion analysis of the different detection rates of the FLAIR and T2 TSE according to the anatomic location

3T

- Meilleure détection des lésions
- Pas de diagnostic plus précoce

7T

- Mieux que le 3T (SG)
- Beignet, grain de café
- Veines

Eur Radiol
DOI 10.1007/s00330-012-2619-7

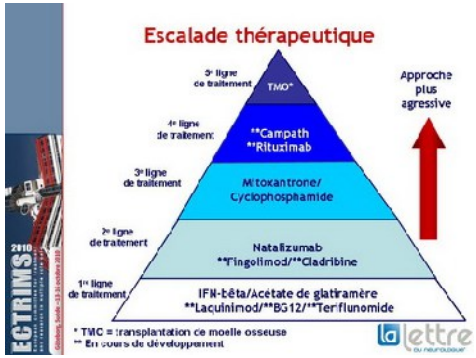
NEURO

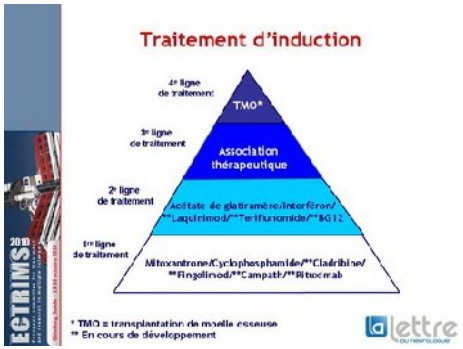
Clinical application of multi-contrast 7-T MR imaging in multiple sclerosis: increased lesion detection compared to 3 T confined to grey matter

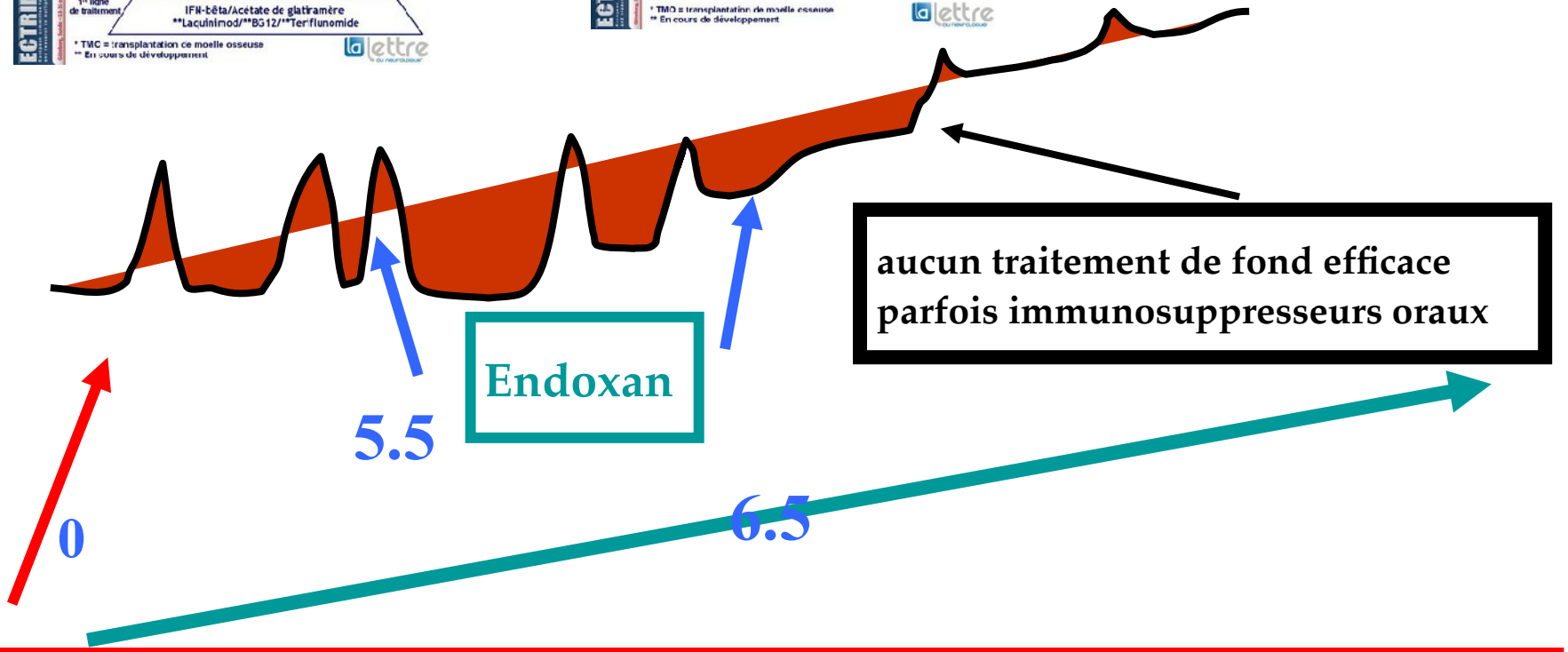
Wolter L. de Graaf · Iris D. Kilsdonk · Alexandra Lopez-Soriano · Jaco J. M. Zwanenburg · Fredy Visser · Chris H. Polman · Jonas A. Castelijns · Jeroen J. G. Geurts · Petra J. W. Pouwels · Peter R. Luijten · Frederik Barkhof · Mike P. Wattjes

Wattjes et al. 2006, Eur Radiol 16:1494-500; de Graaf et al. 2012; Eur Radiol

les traitements de fond







-le plus précocement possible : **Immunomodulateurs** : **Betaferon, Avonex, Rebif, Copaxone, Extavia**
-Tysabri, Elsep, Gilenya : si forme très inflammatoire

Les immunomodulateurs :

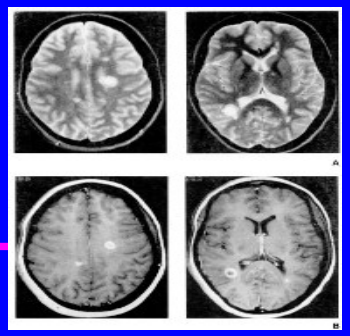
une valeur sûre avec le temps

- **Retarde la SEP si prescrit après le premier événement**
  - **ETOMS, CHAMPS, BENEFIT, PRECISE**
  - **5ans de recul, - 40%**

- **Ralentissent le passage vers la forme secondairement progressive?**
  - Les résultats du Registre Suédois (Tedeholm H , Carra A et al)
    - (887 patients traités par IFN-bêta et GA , comparés à une cohorte historique de 218 patients non traités .
    - diminue de 60 % le risque de progression secondaire dans les SEP RR
    - Le délai jusqu'à progression secondaire est de 22 ans (rémission complète) et 15 ans (absence de rémission complète) dans le groupe traité vs, respectivement, 13 et 8 ans chez les patients non traités.

- **Pas de toxicité à long terme**
- **Grossesse et immunomodulateurs possible**
- **Mortalité sous immunomodulateurs retardée**

Les Zumab :



Sang

Macrophage

CD4+ TH17

IL2

VLA4

VCAM1

Natalizumab

Daclizumab CD25

Alemtuzumab

CD52

LFA1

ICAM 1

Lymphocyte B, T (CD4, CD8, T reg)

système nerveux

Cellule dendritique

Le B : éclaireur dans NAWM

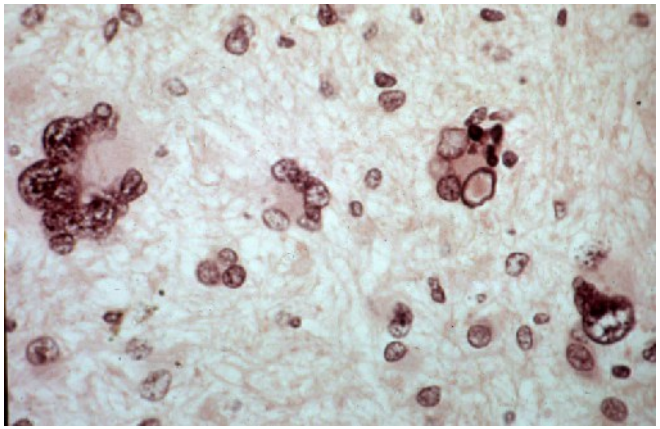
Rituximab et Ocrélizumab : anti CD20

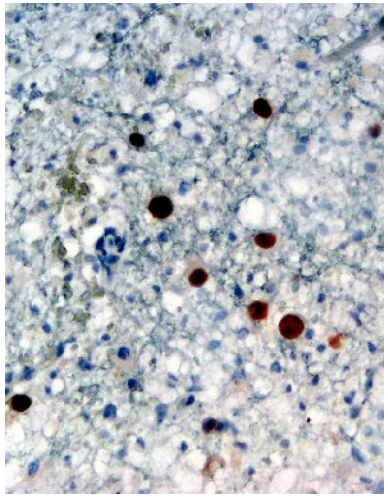
INF

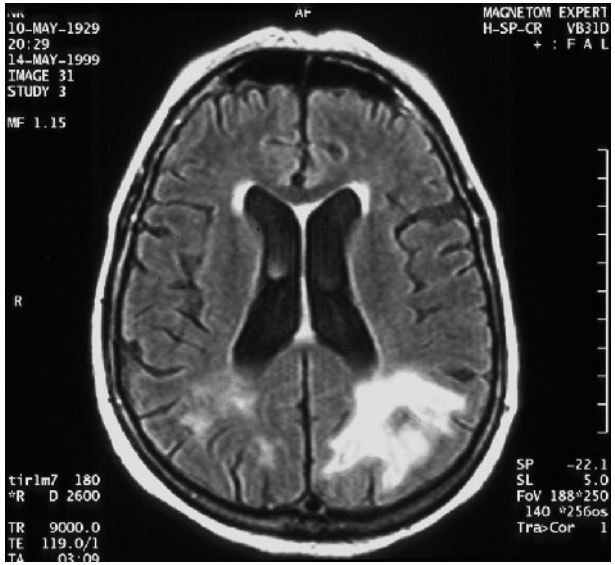
Astrocyte

La leuco encéphalopathie multifocale progressive

10 cas dans le nord







Inclusions oligodendrogliales

Virus JC

Anticorps anti JC virus

60% dans la SEP, 67% dans la population générale

sur une étude de 800 sérums de patients sous Tysabri, 54% étaient séropositifs JC et 100 % en cas de LEMP

2 à7.5% de sero+ par an ou 18 mois

Maladie grave mais moins mortelle que prévue

Effet rebond et syndrome de reconstitution immunitaire (IRIS) avec ou sans LEMP.

Les autres « Zumab »

- **Alemtuzumab : anti CD52 (Campath)**
  - En 1999 : essai négatif dans les formes progressives
  - Etude princeps dans les formes à poussées:
    - 334 patients ; Rebif ou12mg ou 24mg en perfusion 5 j /an; 3 ans
    - Diminution risque nouvelle poussée de 73% et du risque d'aggravation de 71% par rapport à Rebif 44
    - Basedow , purpura thrombopénique, 1 mort par hémorragie cérébrale
  - Etude CAMMS 223 phase II (versus Betaferon chez 334 patients), à 5 ans :
    - TAP : 0.11/0.35; EDSS amélioré sous Al
    - 30% thyroïde et purpura
    - Phases III en cours
- **Rituximab et Ocrelizumab : Anticorps anti Lc B CD20**
  - Diminution de 91% des plaques actives et du risque de poussée de 2.5 dans les 48 s suivantes
  - LEMP (dans lupus) et infections opportunistes ++
- **Daclizumab : anti corps dirigé contre Rc de l'IL2 (CD25)**
  - étude CHOICE : 230 patients, 32%(1mg sc) et 42% (2 mg sc) sans poussée et 77% sans gado
  - Etude DECIDE en 2010 (versus Avonex)
- **anti-CD40** : marqueurs d'activation les plus exprimés par les cellules microgliales et macrophagiques

Les nouvelles molécules par voie orale

- **Fingolimod ou Gilenya (FTY720)**
  - **«lymphocytes Go Home »**
  - **TRANSFORM, FREEDOMS, INFORMS**
  - **Réduction du taux annualisé de poussées de 52 %**

  0,33 IFN β-1a, 0,16 pour 0,5 mg et 0,20 pour 1,25 mg ;
  - **Tolérance :**

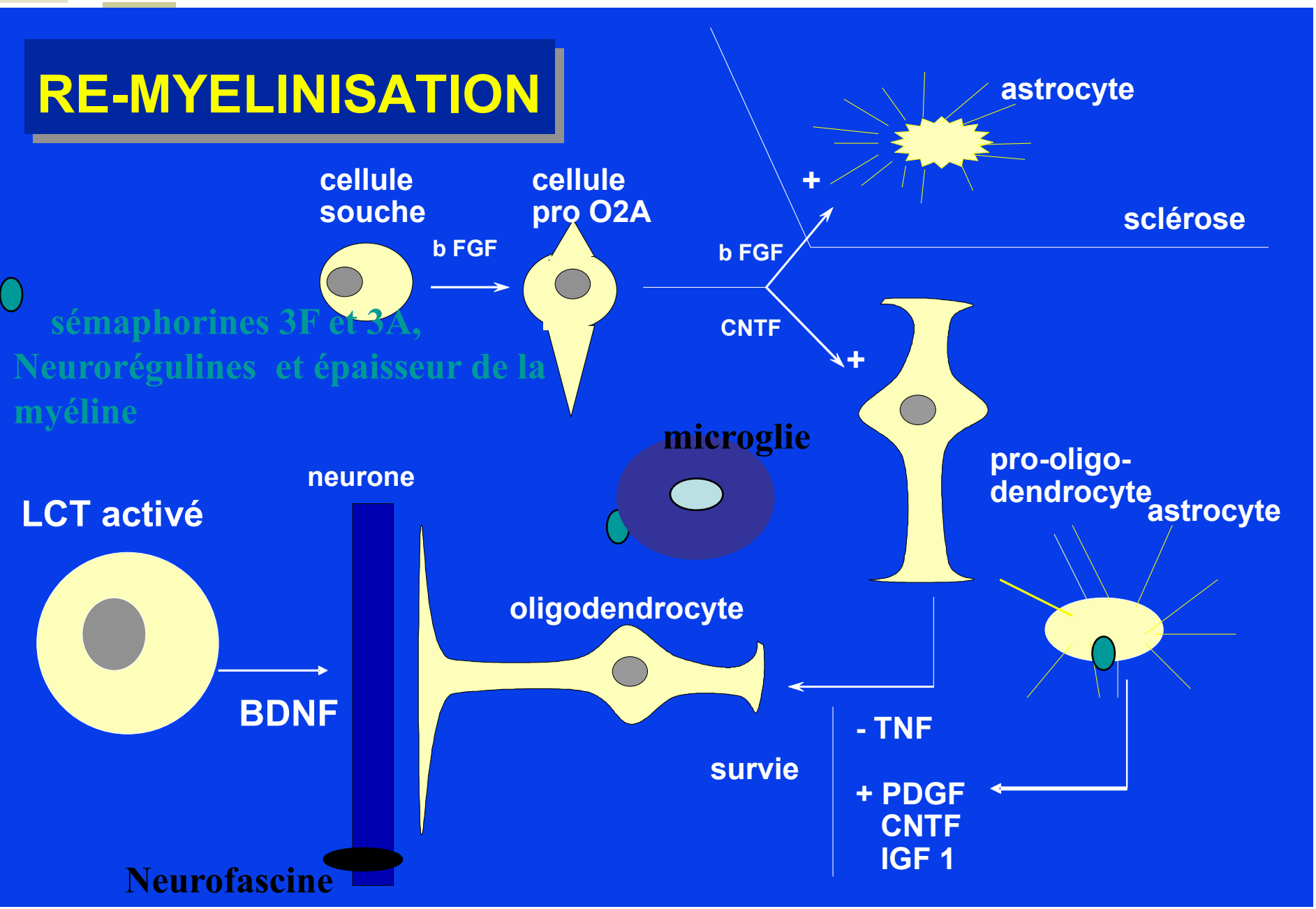
    .Œdème maculaire : moins de 1 % des cas.

    .Bradycardie, troubles respiratoires, troubles hépatiques

    .Infections

- **Teriflunomide :**
  - inhibe la synthèse des pyrimidines dans les lymphocytes B et T (inhibiteur de la dihydro-orotate déshydrogénase)
  - Phase II positive, phase III en cours (TEMSO RRMS, TOWER : SCI)
  - grossesse
- **BG12**
- **Laquinimod :**
  - diminue l'infiltration du cerveau par les lymphocytes et les macrophages,
  - ALLEGRO,BRAVO

RE-MYELINISATION



Les cellules souches

- **Cellules souches autologues ou allogéniques**
  (+- immunosuppresseurs)
- **hématopoïétiques, mésenchymateuses, neurales, foetales, embryonnaires et pluripotentes induites….**
- **but : immunomodulation et Remyélinisation**
- **Chez l'animal : Intraveineux, LCS ou cerveau**
- **Résultats chez l'homme : Greffes de cellules souches mésenchymateuses de moelle osseuse (non hématopoïétiques)**
  - 100 millions de cellules en 2/3 Intrathécale 1/3 Intraveineux
  - 15 SEP et 14 SLA
  - À 6 mois : amélioration ou stabilisation

La Dalfampridine

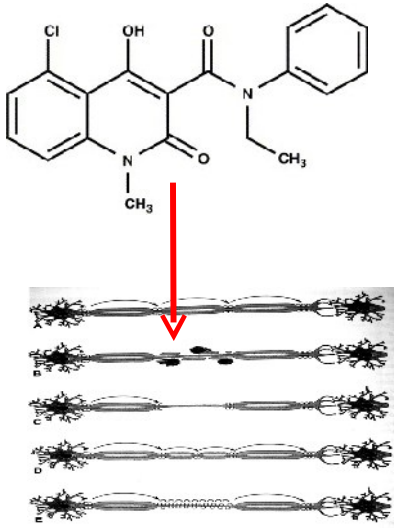
ANN NEUROL 2010;68:494–502

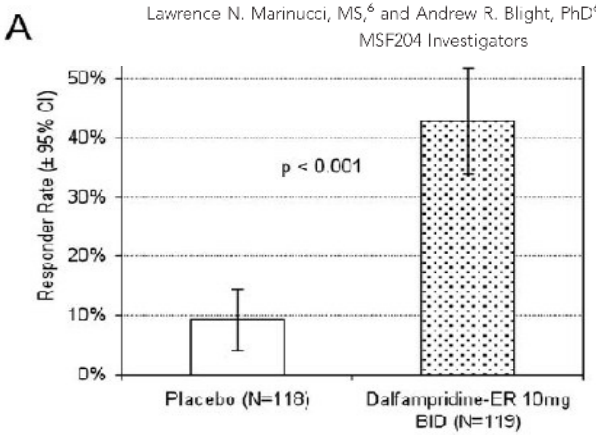
A Phase 3 Trial of Extended Release Oral Dalfampridine in Multiple Sclerosis

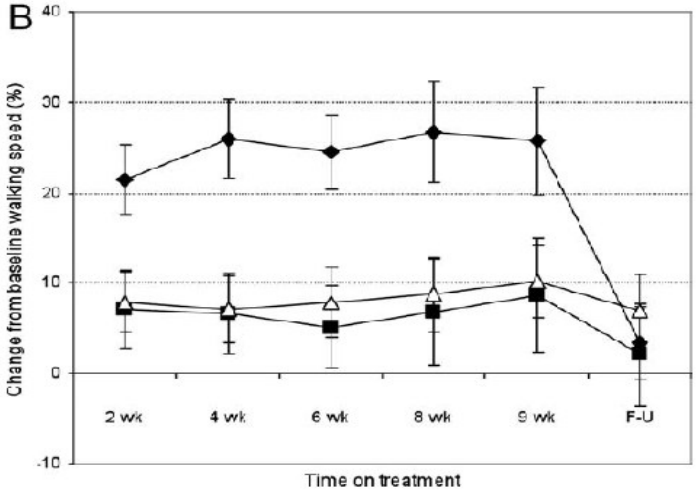
Andrew D. Goodman, MD,[1] Theodore R. Brown, MD, MPH,[2] Keith R. Edwards, MD,[3] Lauren B. Krupp, MD,[4] Randall T Schapiro, MD,[5] Ron Cohen, MD,[6] Lawrence N. Marinucci, MS,[6] and Andrew R. Blight, PhD[6] on behalf of the MSF204 Investigators

- Dérivé du 3-4 diaminopyridine, bloqueur des canaux potassiques.
  - amélioration de la vitesse de marche de30 à 40%.
  - Effet positif sur la qualité de vie et l'impression subjective.

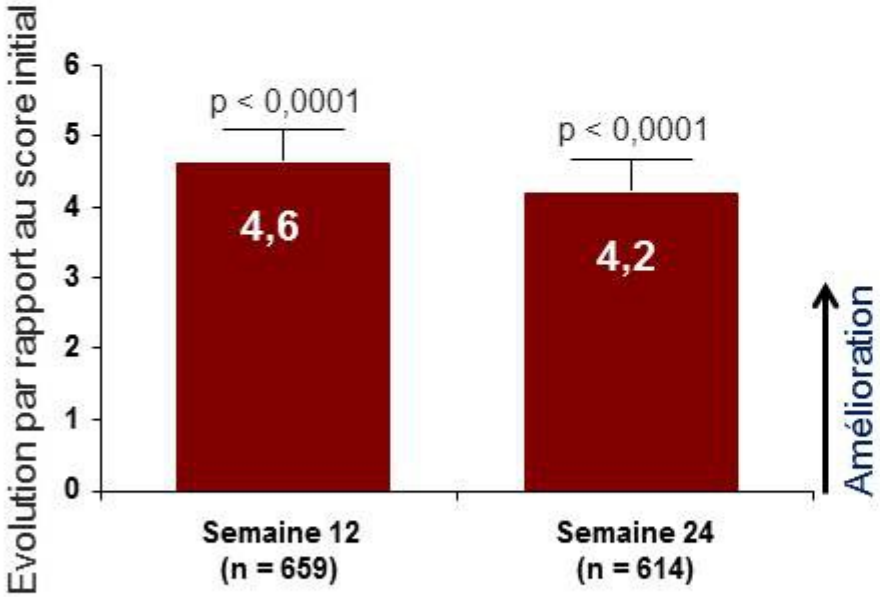
Améliore la conduction dans les nerfs démyélinisés

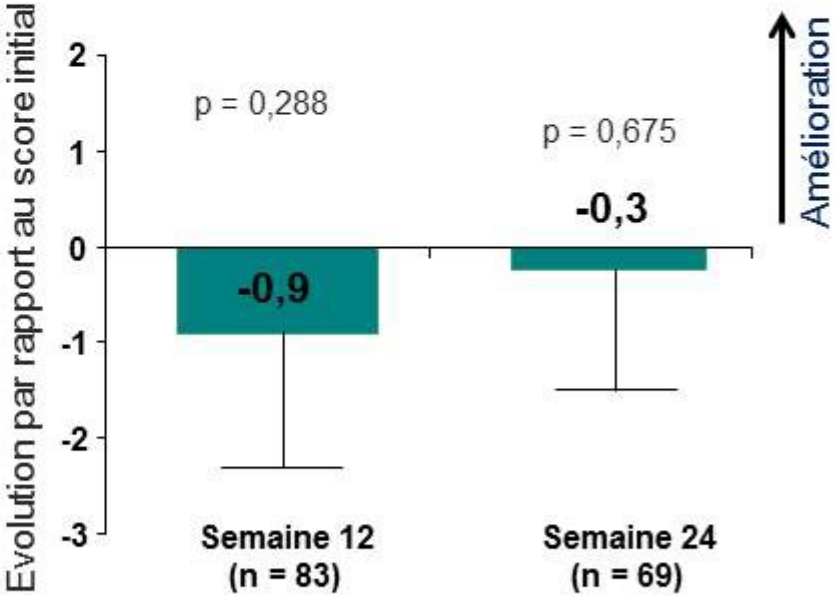






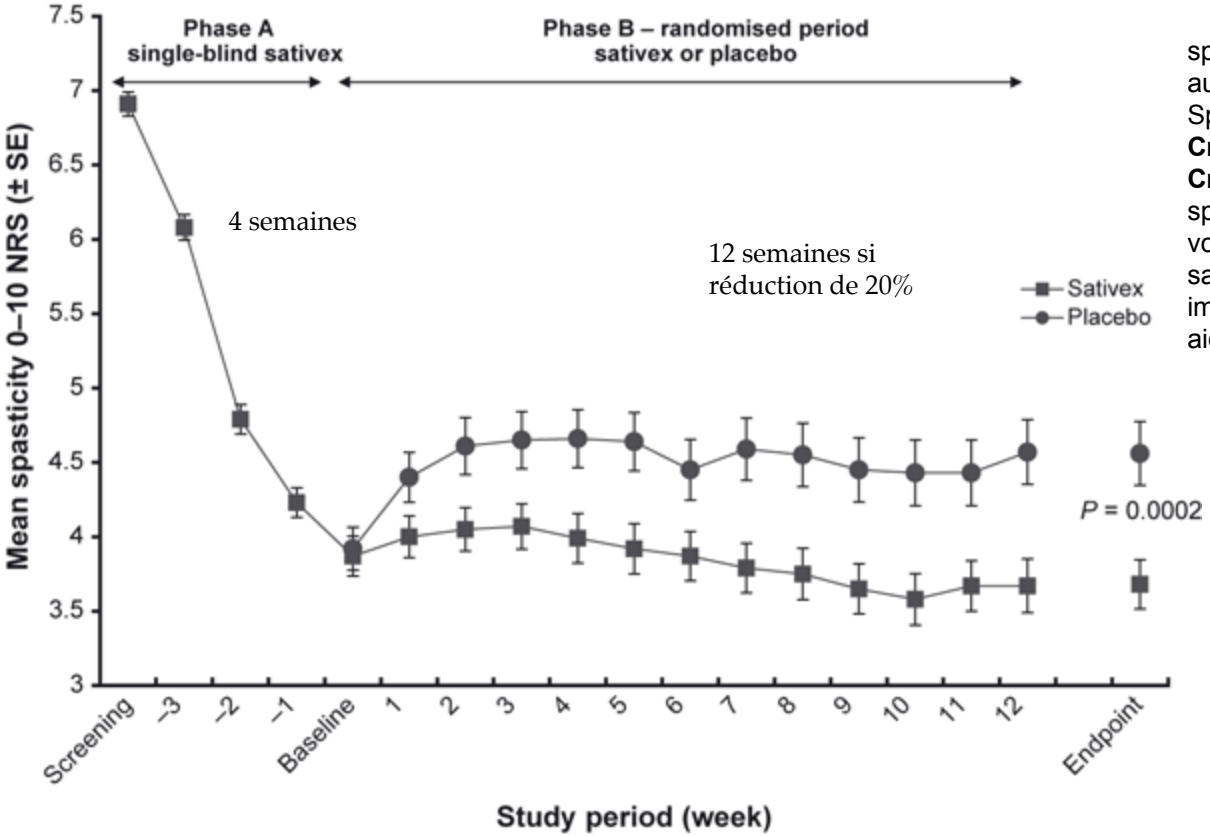
Evolution de la composante physique de la qualité de vie sur l'échelle SF-36 chez les patients répondeurs et non répondeurs





Et augmentation périmètre de marche sur 6 minutes de 20 % chez 45% des patients

A randomized, double−blind, placebo−controlled, parallel−group, enriched−design study of nabiximols* (Sativex®), as add−on therapy, in subjects with refractory spasticity caused by multiple sclerosis



spasticité > ou égale à 4 (NRS) résistante aux traitements PO
Spray buccal, 12 sprays /jour maximum
Critère principal: spasticité NRS (0-10)
Critères secondaires: sommeil (NRS), spasticité (Ashworth), spasmes, motricité volontaire, capacités fonctionnelles, Qvie, santé générale, vitesse de marche, impression de changement global patients, aidants et soignants

A Novotna and al.; European Journal of Neurology 2011. Volume 18, Issue 9, pages 1122-1131, 1

La plante : Cannabis sativa contient 60 substances « cannabinoides »
Les principe actifs (plante femelle) : -9 tetrahydrocannabinol (THC) « côté planant », cannabidiol : Delta 9THC free extract (CBD) « côté relaxant ».
Ex Sativex en spray : ratio THC/CBD =1; amélioration spasticité de 30%, rien pour la douleur

Sativex à long terme?

A placebo-controlled, parallel-group, randomized withdrawal study of subjects with symptoms of spasticity due to multiple sclerosis who are receiving long-term Sativex® (nabiximols)

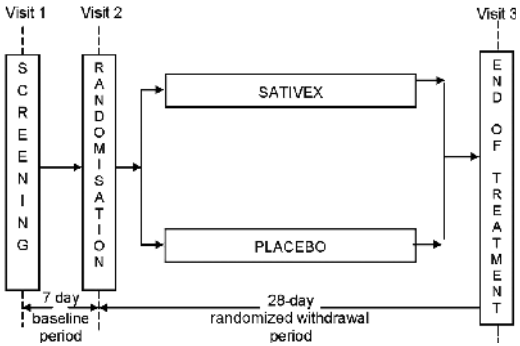


Table 1. Demographics and baseline characteristics – Randomized-withdrawal period

Characteristic	Sativex (n = 18)	Placebo (n = 18)
Age (years) + SD	59.7 years (9.0 years)	54.4 years (10.4 years)
Gender (Male/Female)	9/9	6/12
Type of multiple sclerosis		
Primary progressive	5	5
Secondary progressive	10	9
Relapsing/remitting	3	4
Duration of MS (+ Median)	17.8 years (8.5 years)	15.1 years (10.1 years)
EDSS	6.75	6.92
Baseline spasticity severity (NRS) - Mean (SD)	3.6 (1.7)	4.1 (2.2)
Duration of Sativex use (years)	4.2 years	3.0 years
Mean (median) sprays per day	7.3 (6.5)	9.2 (6.0)

Le critère principal : Nb de jours entre le début du TT(Sativex®/PCB) et l'arrêt de celui-ci pour inefficacité : Maintien de l'efficacité à long terme confirmé