

Sclérose en Plaques: Quoi de neuf pour le neurologue?

Dr Antoine GUÉGUEN

Service de Neurologie

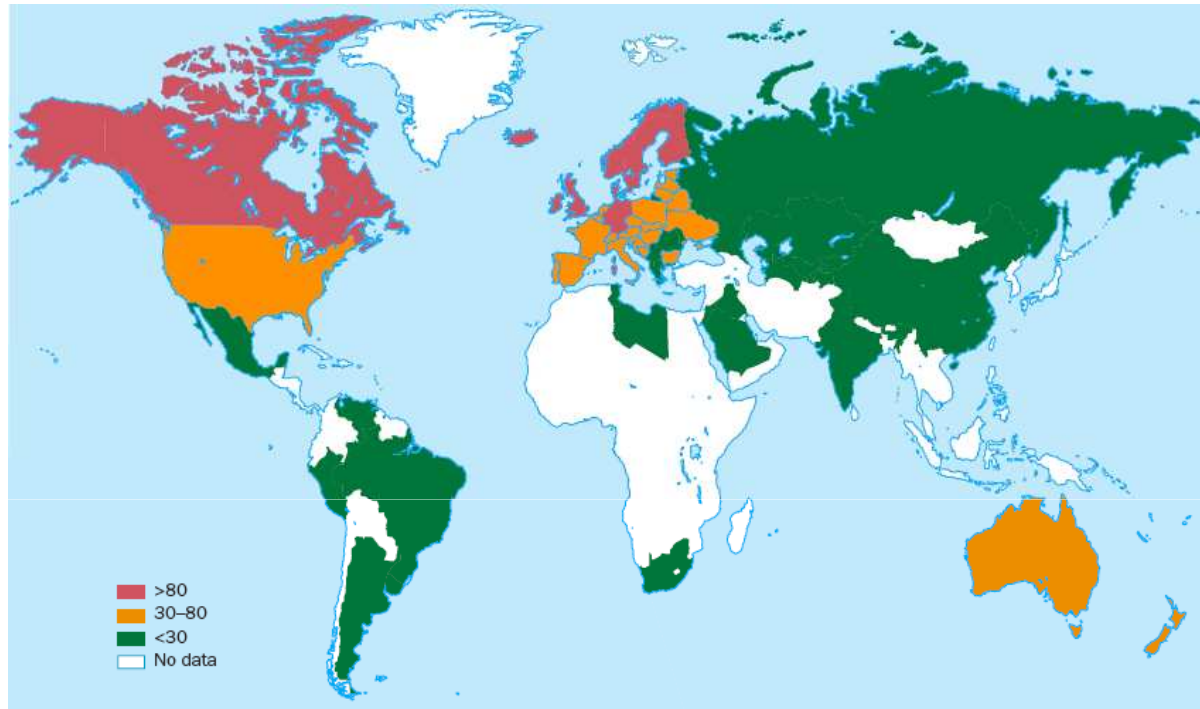
Fondation Ophtalmologique A. de Rothschild

Introduction

George A. SCHUMACHER :

« Multiple sclerosis has become a focus of growing interest to neurologists, general physicians and the public. The disorder has an uneven but worldwide distribution and is present in approximately 30 to 60 people per 100.000 in the temperate zones of the world. Though some of these individuals remain unaffected by serious disability, in the majority the disease leads to crippling and ultimately premature death. To the public a special appeal lies in the frequent occurrence of multiple sclerosis in the young adult. Often with disruption of early family life. »

Épidémiologie de la Sclérose en Plaques



- Importante disparité de prévalence en fonction des continents :
Amérique du nord et Europe > Australie, Nouvelle-Zélande et Balkan > Amérique du sud Asie
- En Europe la prévalence est évaluée à 83 / 100 000 et l'incidence à 4.3 / 100 000
- En France la prévalence et l'incidence de la SEP augmentent
- Le sexe ratio est de 2F : 1H

Les manifestations de la maladie

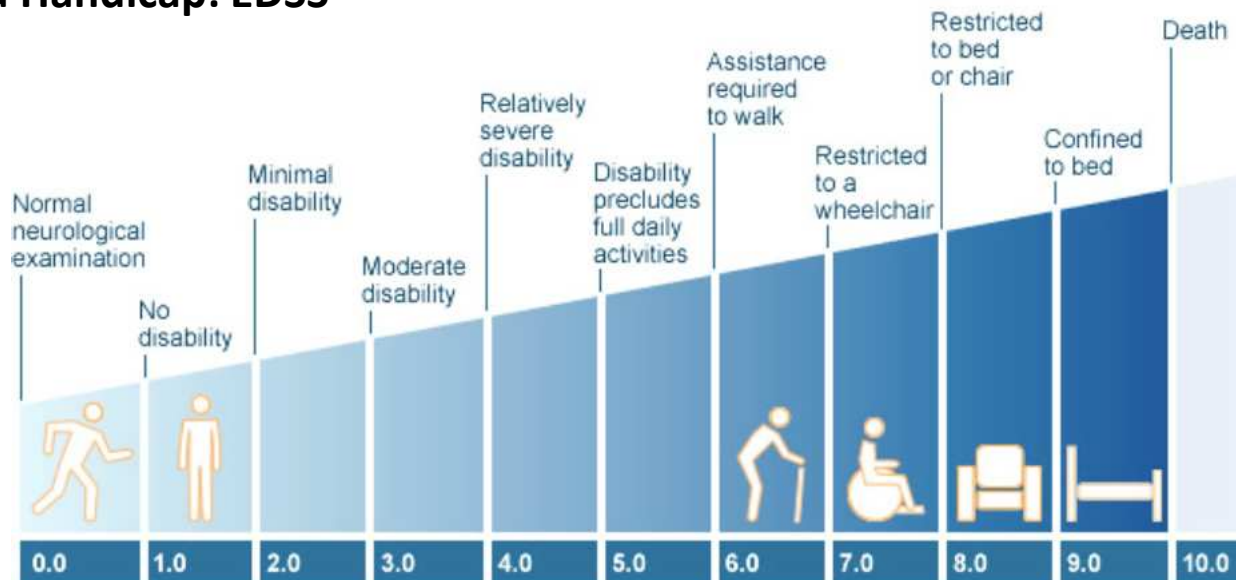
Aggravation aiguë: Poussée

- Sa durée est supérieure à 24H
- Distincte de plus 1 mois d'un précédent épisode
- Récupération complète ou avec séquelles

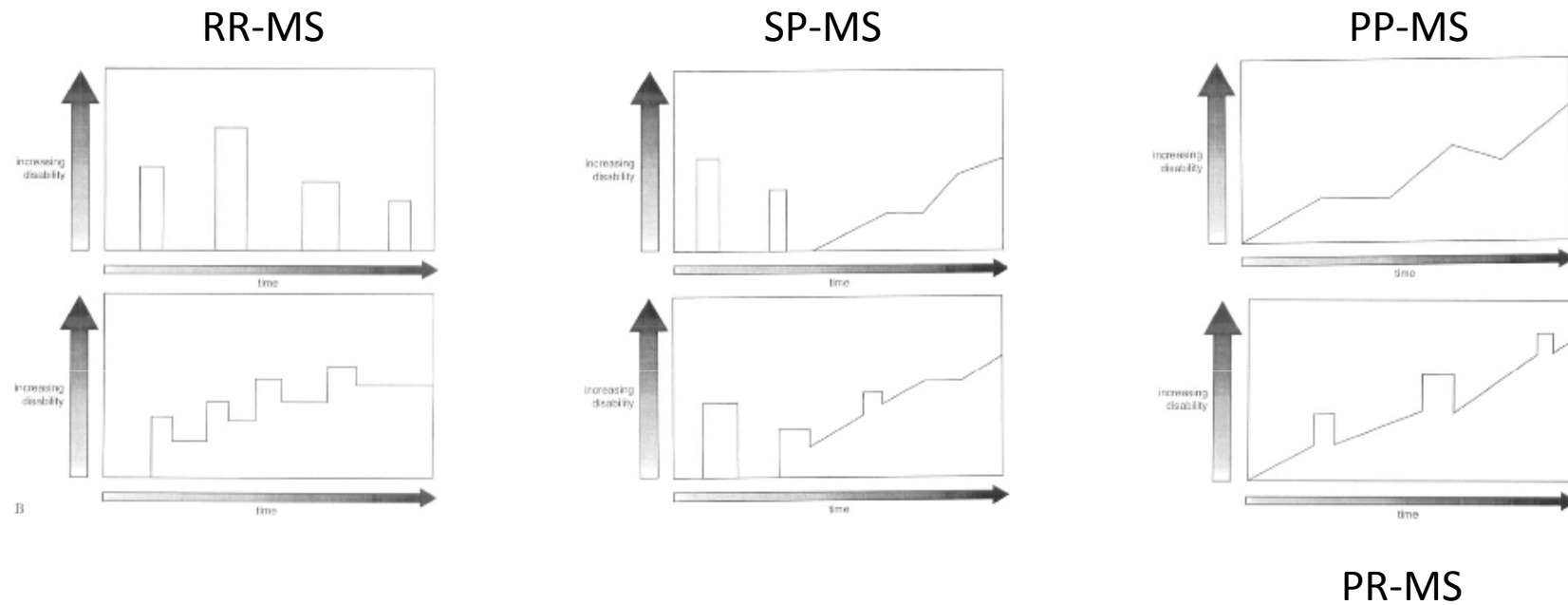
Aggravation Progressive

- Progression du handicap en dehors de toute poussée
- Confirmation de la progression à 6 mois

Echelle du Handicap: EDSS



Les modes évolutifs



Multiple Sclerosis = MS
 Relapsing Remitting (58%) = RR
 Secondary Progressive (27%) = SP
 Primary Progressive (15%) = PP
 Progressive Relapsing = PR
 Prévalence en France = (n%)

Différences selon le mode évolutif

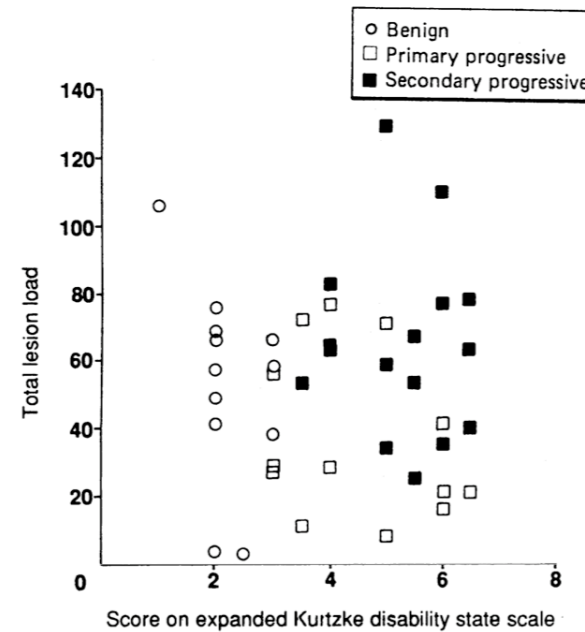
	RR-MS	SP-MS	PP-MS	PR-MS
Sexe				
Homme	32 %	39 %	p=0.006 46 %	38 %
Femme	68 %	61 %	54 %	62 %
Age de Début	29 ±9.3	29.8 ±9.9	p=0.002 40.6 ±10.7	37.3 ±11.5
Symptôme 1 ^{ère} poussée				
NORB	21%	22%	2%	1%
Tronc Cérébral	9%	12%	1%	0%
Voies Longues	46%	47%	p<0.00 87%	80%
Plusieurs localisations	24%	19%	1 10%	19%
Récupération 1 ^{ère} poussée	83%	81%		
Durée d'Evolution	8.7 ±8.6	17.6 ±9.6	9.6 ±8.4	10.9 ±7.4

- La proportion d'hommes est plus importante dans les formes PP
- Les formes RR et SP débutent 10 ans plus tôt que les formes PP
- Plus de NORB, moins d'atteinte des voies longues comme 1^{ère} poussée

Patterns of disease activity in multiple sclerosis: clinical and magnetic resonance imaging study

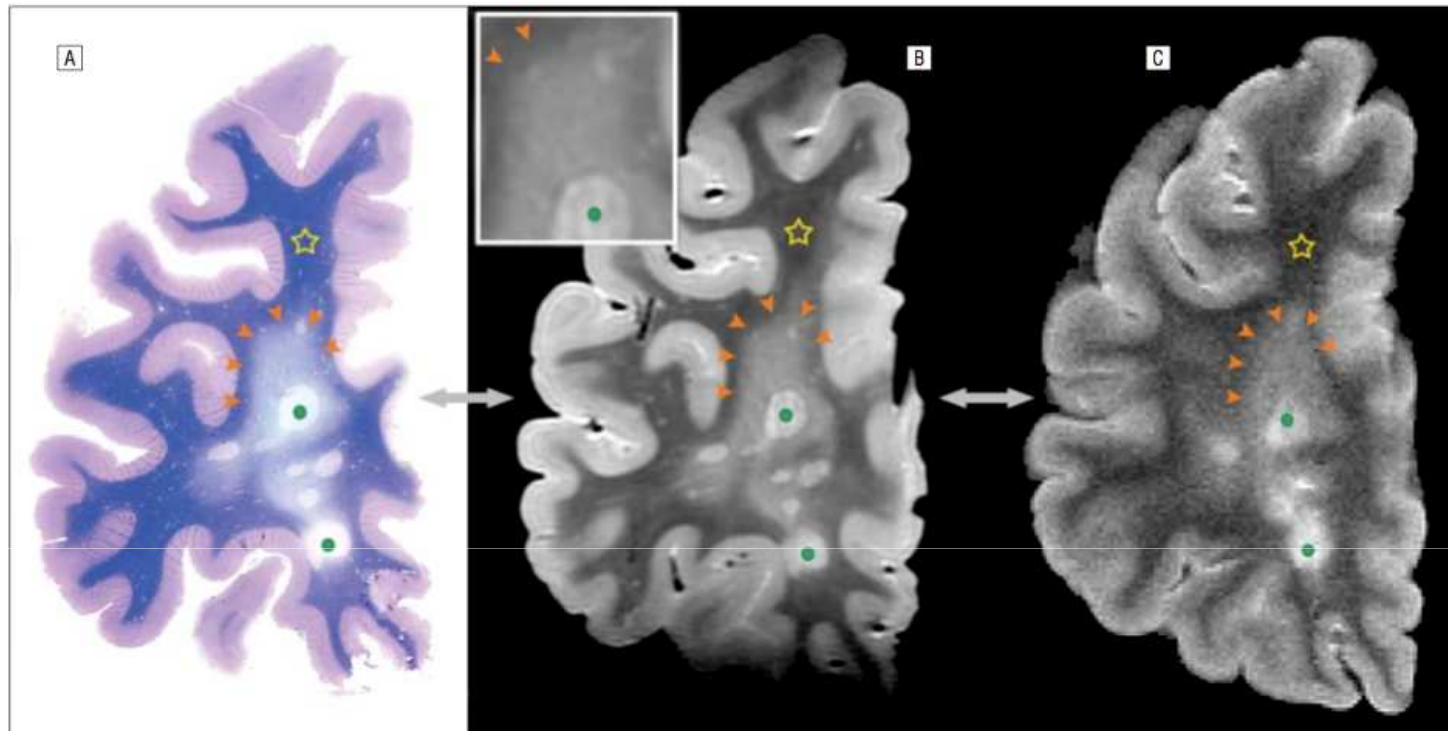
BMJ VOLUME 300 10 MARCH 1996

- PP-MS ont moins de lésions que les autres formes. RR-MS non différent de SP-MS. (36.7 vs 52.7, 64.6; p=0.05)
- SP-MS lésions plus larges et confluentes (p=0.007)
- PP-MS lésions plus rares et de petite taille (<5mm. 85%, p=0.032)
- Absence de corrélation entre le handicap et la charge lésionnelle quelle que soit la forme de MS



	Classification of multiple sclerosis			p Value
	Primary progressive (n=13)	Secondary progressive (n=16)	Benign (n=12)	
No of lesions/patient	30.5 (18.0)	44.3 (21.7)	40.7 (20.3)	0.15
No of confluent lesions >5 mm diameter	1.3 (2.5)	5.0 (4.0)	1.5 (2.5)	0.007
% Of lesions <5 mm diameter	85 (17)	59 (15)	75 (19)	0.032
Lesion load*	38.5 (12.6)	69.0 (21.0)	58.5 (17.7)	0.05
Periventricular	18.5	38.3	26.4	
Discrete cerebral white matter	15.5	24.4	26.7	
Internal capsule	1.4	2.1	2.6	
Brain stem	3.5	3.9	4.0	
Cerebellum	1.0	2.4	1.4	
Total	38.5	69.0	58.5	

Lésions inflammatoires de la substance blanche

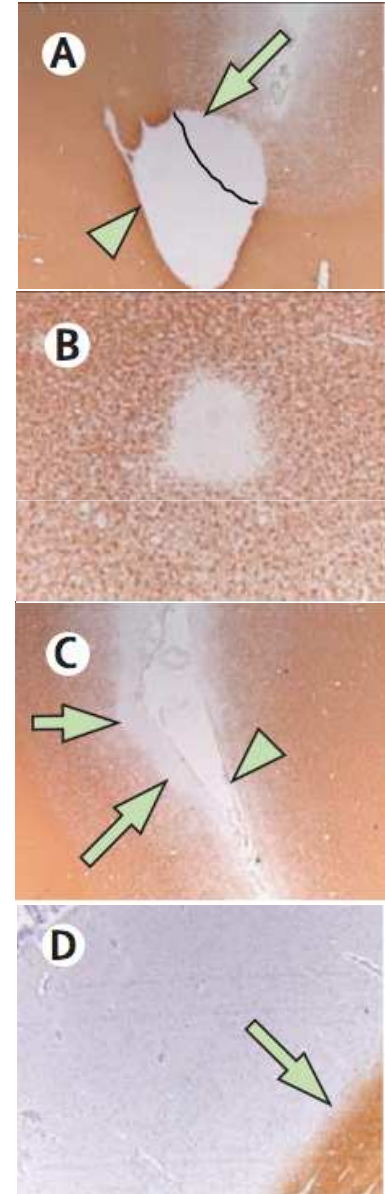


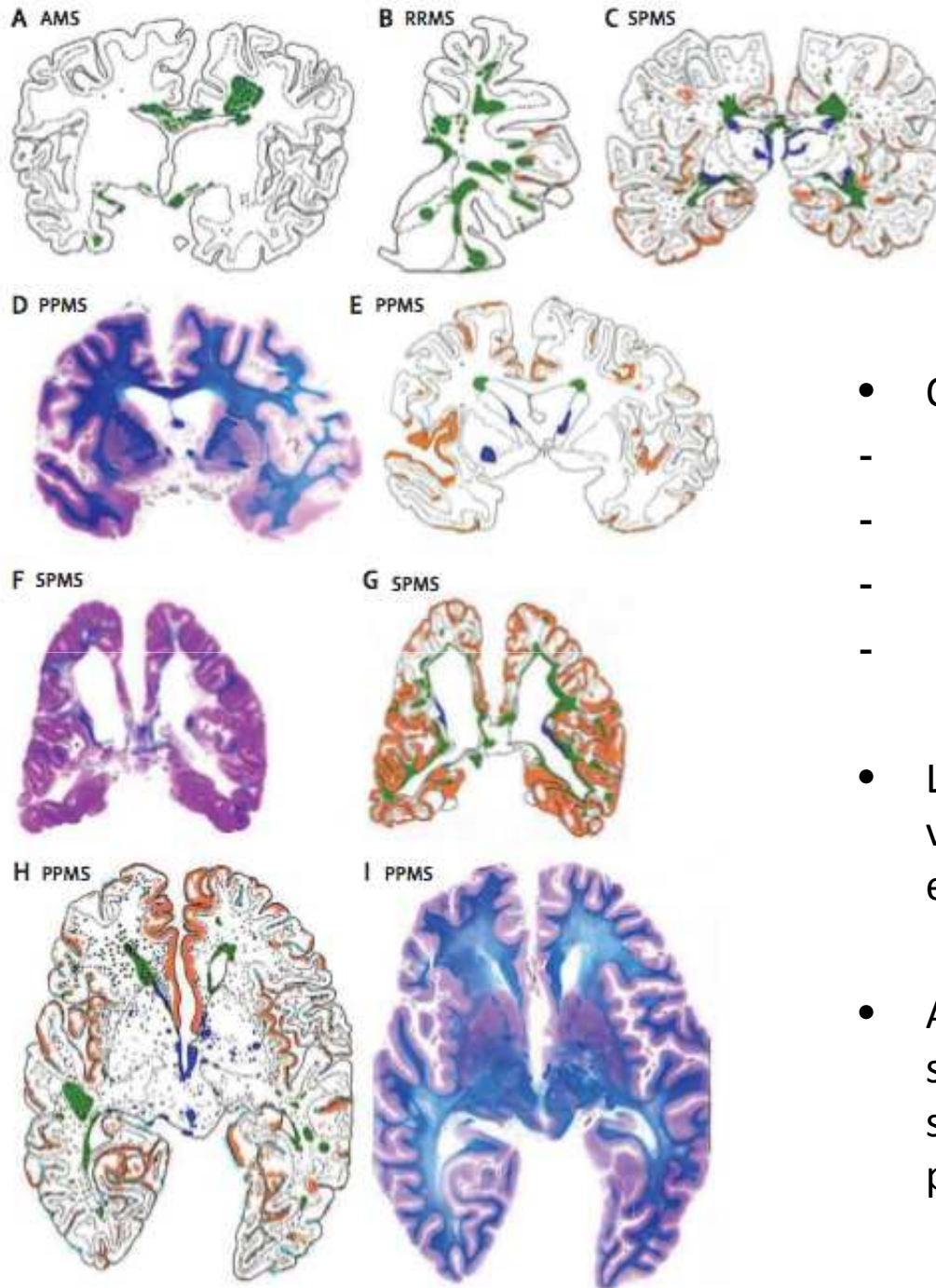
- Inflammation focale : plaques de type I, II, III ou IV ●
- DAWM (Diffusely abnormal white matter) : Substance blanche macroscopiquement normale mais avec des lésions microscopiques
- 73% de la substance blanche macroscopiquement normale répond à la définition de DAWM★

Lésions inflammatoires de la substance grise

Quatre types de démyélinisation corticale

- Type I Lésion mixte atteinte de la substance blanche sous-corticale et du cortex
- Type II Lésion intracorticale centrée par un vaisseau
- Type III Lésion corticale Subpial. Atteinte des couches externes du cortex
- Type IV Atteinte du cortex dans son ensemble



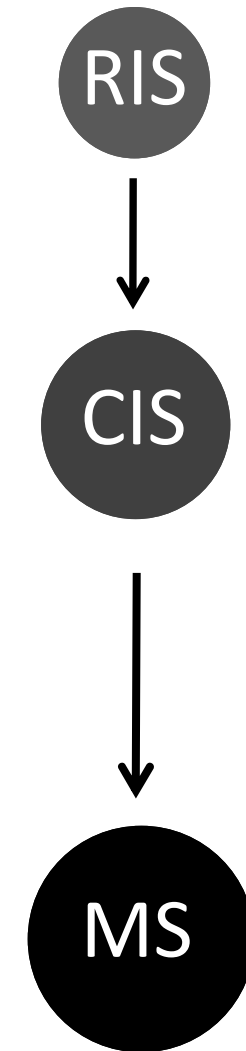


Type de lésions en fonction du mode et du stade évolutif

- Quatre types de lésions identifiés:
 - démyélinisantes focales
 - inflammatoires diffuses
 - inflammatoires de la substance grise
 - atrophie
- La proportion de ces différentes lésions varie au cours de l'évolution de la maladie et selon son mode évolutif
- Atteinte corticale et inflammation diffuse sont caractéristiques des formes secondairement progressives et primaires progressives de SEP

Les Stades Evolutifs

- Le Syndrome Radiologiquement Isolé
 - Stade près clinique
 - IRM inflammatoires
- Le Syndrome Cliniquement Isolé
 - Événement clinique unique
 - DIS ou DIT non satisfait
- Le Stade Sclérose en Plaques
 - Cliniquement définit
 - Radiologiquement définit



- Le taux de conversion en CDMS dans la cohorte londonienne après un CIS que l'IRM soit anormale ou pas est de 43% à 5ans, 59% à 10 ans et 68% à 14 ans

N Engl J Med 2002; 346:158–64

- Le taux de patients qui n'ont pas converti en CDMS après un CIS dans la cohorte de Gothenburg (n=308) est de 20% à 25 ans

Mult Scler 2003; 9:260–74

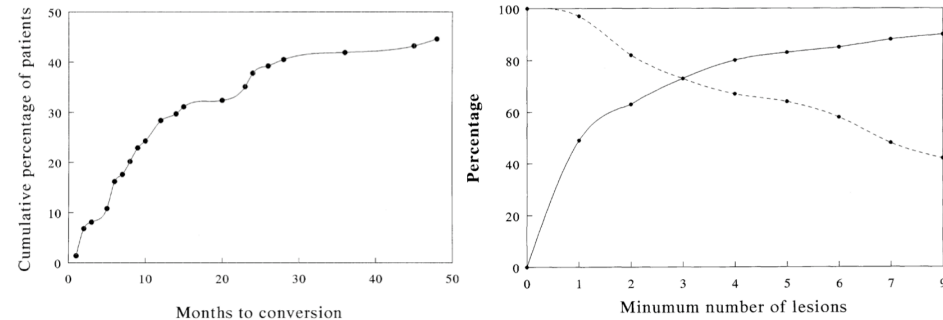
Comment identifier les patients qui évolueront vers une SEP après un premier événement démyélinisant?

- La nature multifocale du CIS est un facteur de mauvais pronostic OR=1.9
- Les NORB sont de meilleur pronostic (50% si B+ vs 22% si B-)
- Les myélites transverses n'évoluent quasiment jamais vers une SEP

Comparison of MRI criteria at first presentation to predict conversion to clinically definite multiple sclerosis

Brain (1997), 120, 2059–2069

Objectif: définir des critères IRM prédictifs de la conversion en CDMS



Régression logistique:

- Lésions gadolinium + et juxta-corticales
- *Lésions Infratentorielles et périventriculaires*

Critères de Barkhof: ≥ 3 critères

- ≥ 9 lésions T2 ou 1 lésion G+
- 1 lésion sous corticale
- ≥ 3 lésions périventriculaires
- 1 lésion sous tentorielle

➔ **80% des patients évoluent vers une CDMS**

(Sen 82%, Spe 78%, NPV 84%, PPV 75%, Accuracy 80%)

MRI criterion	Cut-off point	Prevalence (n)	CDMS (n)	PPV (%)
Periventricular lesions	3	35	24	69
Basal ganglia and internal capsule lesions	1	15	10	67
Hypointense lesions on T1	1	20	14	70
Callosal/subcallosal lesions	1	38	26	69
Juxtacortical lesions	1	38	24	63
Gadolinium-enhancement	1	28	20	71
Infratentorial lesion	1	28	19	68
Lesions > 6 mm	2	30	21	70
Large gadolinium-enhancing lesion	1	10	6	60
Occipital lesions	1	30	12	40
Parietal lesions	3	33	23	70
Temporal lesions	1	39	26	67
Frontal lesions	3	35	24	69
Oval	NA	39	25	64
Total number of lesions	9	30	24	80

No. of abnormal MRI criteria*	Prevalence in 74 patients (%)	Observed risk (% with CDMS)	Calculated risk (%), median (range)†
0	24 (32)	16	14
1	9 (12)	11	28 (20–32)
2	16 (22)	54	55 (39–57)
3	12 (16)	75	64 (64–77)
4	13 (18)	87	84

Les critères diagnostiques et leur évolution

McDonald 2005

- Dissémination dans l'espace :
Critère de Barkhof
 - Dissémination dans le temps:
Nouvelle lésion T2 ou prise de gadolinium sur une IRM à 3 mois
- ➔ Application parfois difficile en pratique clinique

McDonald 2010

- Dissémination dans l'espace:
≥ 1 lésion T2 dans au moins 2 des 4 localisations (périventriculaire. juxtacorticale. infratentorielle. moelle épinière)
 - Dissémination dans le temps:
i) nouvelle lésion T2 ou prise de gadolinium sur une IRM de suivi ii) présence simultanée de lésions rehaussées et non rehaussées par le gadolinium
- ➔ Ils rendent possible le diagnostic de SEP avec une seule IRM.

Quant débuter un traitement de première ligne?

ETOMS: INFB 1a 22 μ vs Placebo n=302

i) épisode démyélinisant ≤ 3 mois ii) Age 18-40 iii) 4HS T2 / 3HS T2 dont 1 sous tentoriel et G+

Conversion en CDMS: Rebif 34% vs placebo 45%, p= 0.047 (HR = 0.61 - 95% CI 0.37- 0.99, p=0.045)

Taux annualisé de poussées: Rebif 0.33 vs Placebo 0.43, p= 0.045

BENEFIT: INFB 1b vs placebo n=487

Conversion en CDMS: BetaFeron 28% vs Placebo 45% (HR=0.5 - CI 95% 0.36-0.7)

Taux annualisé de poussées: -37%

NNT 1 pour 5.9 TTT

CHAMPs: INFB 1a IM vs placebo

Conversion en CDMS: Avonex 35% vs Placebo 50% (HR 0.56 - CI 0.38-0.82, p=0.002)

Taux annualisé de poussées: -30%

➔ Réduction du risque de conversion en CDMS est identique à celui des poussées à un stade plus avancé de la maladie: Les INF ne sont pas plus efficaces à un stade précoce de la maladie

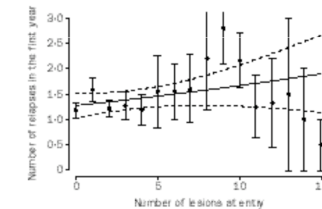
➔ A 5ans il n'y pas de différence en terme de handicap entre les patients traités au stade CIS au CDMS

L'IRM peut elle aider à identifier les patients avec un mauvais pronostic qui bénéficieraient d'un traitement précoce?

Predictive value of gadolinium-lesion counts for relapse rate

Gadolinium-enhancing-lesion count	First year			Second year		
	n	Relative risk per five lesions	p	n	Relative risk per five lesions	p
At entry	215	1.09	0.100	137	1.00	0.980
Mean of entry and at 6 months	215	1.06	0.257	137	1.08	0.301
Mean of all monthly scans months 0-6	170	1.13	0.023	91	1.15	0.128
SD of all monthly scans months 0-6	170	1.27	0.020	91	1.59	0.01

- Nbr G+ IRM initial a une valeur prédictive de la fréquence des poussées la 1^{er} année pour moins de 10 lésions
- Nbr G+ Moyen et SD IRM/mois x 6 a une valeur prédictive de la fréquence des poussées la 1^{er} année
- SD du Nbr G+ IRM/mois x 6 a une valeur prédictive de la fréquence des poussées la 2^{ème} année



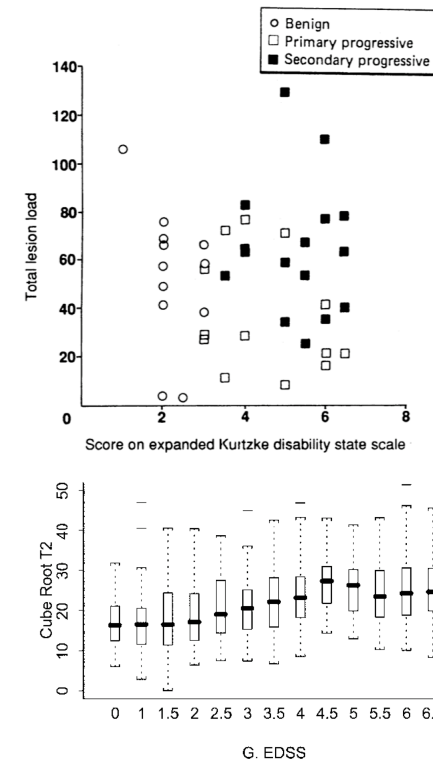
Predictive value of gadolinium-lesion counts for increase in EDSS

	Median (IQR) number of gadolinium-enhancing lesions				
	All patients (n=307)	Disease course		Type of study	
		Relapsing-remitting (n=237)	Secondary progressive (n=70)	Natural course (n=95)	Placebo (n=212)
At entry	2 (4-0)	2 (4-0)	1 (3-0)	1 (3-0)	2 (5-0)
6 months	1 (4-0)	1 (4-0)	0 (2-0)	1 (4-0)	1 (3-8)
Mean months 1-6	1.6 (3-0)	1.7 (3-1)	1.2 (2-4)	1.5 (2-6)	1.6 (3-6)
12 months	1 (3-0)	1 (4-0)	0 (2-0)	1 (3-0)	1 (4-0)
24 months	2 (4-0)	2 (4-0)	2 (4-0)	2 (4-0)	2 (4-0)

- Nbr G+ Moyen ne parvient pas à prédire l'augmentation du score EDSS à 12mois et 24 mois

La charge lésionnelle T2 a-t-elle une valeur prédictive du handicap

- Absence de corrélation entre le handicap et la charge lésionnelle quelle que soit la forme de MS
- EDSS corrélé à la charge lésionnelle T2 entre 1.5 et 4.5 au delà de l'EDSS 4.5 la charge lésionnelle T2 est stable «Effet Plateau »
- En tenant compte de cet effet, la corrélation reste faible entre le handicap et la charge lésionnelle T2 ($R^2 = 0.2$)



Éléments de mauvais pronostic qui conduisent à un traitement précoce

- Activité inflammatoire et charge lésionnelle importante sur l'IRM à 6mois
- Séquelles après la première poussée
- Sévérité de la poussée

Que peut on attendre des traitements de première ligne?

→ Réduction du risque de poussée

Diminué de 27 % sous INF (HR=0.73 - 95% CI 0.55 to 0.97, p = 0.03)

Il faut traiter 100 patients pour que 27 patients soient libres de poussée à 1an

Le risque de rester libre de poussée est augmenté de 28 % à 1an, de 39% à 2ans et de 33% à 3ans sous copaxone

Le risque de poussée est diminué de 36% (HR= 0.64 - 95% CI 0.31 to 1.34, p= 0.02)

→ Réduction du risque de progression du handicap

Risque de 20% sous INF et 29% sous placebo (HR=0.69 - 95% CI 0.55 to 0.87)

Il faut traiter 100 patients pour que 9 n'aient pas de progression du handicap

N'est pas modifié de manière significative sous copaxone (HR= 0.75 - 95% CI 0.51 to 1.12, p =0.16)

Réduction discrète du score EDSS de -0.33, 95% CI -0.58 to -0.08, p = 0.009

Nombre élevé de poussés pendant les 5 première années de la maladie prédit le handicap à 15 ans

One-year MRI scan predicts clinical response to interferon beta in multiple sclerosis

Echec des INF: une progression du score EDSS ≥ 1

- La survenue de ≥ 1 nouvelle lésion T2 sur IRM à 1 an prédit dans 71% des cas un échec au INF (PPV 95%, Sen 91.1%, Spé 83.2%)
- Les patients qui présentent ≥ 1 nouvelle lésion T2 sur IRM à 1 an du début du traitement par INF ont un risque 16 fois supérieur de présenter une progression du score EDSS (HR 16.8, 95% CI 7.6–37.1, $p < 0.001$)
- Le risque d'être en échec du traitement par INF est proportionnel au nombre de nouvelles lésions T2 sur l'IRM à 1 an du début du traitement par INF:
 - 1 nouvelle lésion RR = 9.6 (95% CI 3.9–23.7, $p < 0.001$)
 - 2 nouvelles lésions RR = 21.2 (95% CI 8.8–51.1, $p < 0.001$)
 - ≥ 3 nouvelles lésions RR = 29.8 (95% CI 12.5–70.8, $p < 0.001$)

Les traitements de seconde ligne

TYSABRI

AFFIRM NTZ vs Placebo

- Patients libres de poussée: 67% vs 41% p<0.001, RR: -59% (HR=0.41 - 95%CI 0.34-0.51, p<0.001)
- Taux annualisé de poussées: 0.26 vs 0.81, RR: -68%, p<0.001
- Patients sans progression du handicap: 17% vs 29%, RR: - 42%, p<0.001
- Variation du score EDSS: NA

GILENYA

FREEDOMS FTY vs Placebo

- Patients libres de poussée: 70.4% vs 45.6% RR:-52% (HR 0.48 -54%, p<0.001)
- Taux annualisé de poussées: 0.18 vs 0.4 (RR -55%, p<0.001)
- Patients sans progression du handicap: 87.5% vs 81.0% (HR=0.63, p=0.02)
- Variation du score EDSS:0.0 vs 0.13, p=0.02

La mise sur le marché des traitements de seconde ligne a conduit à redéfinir les objectifs thérapeutiques: « Disease free »

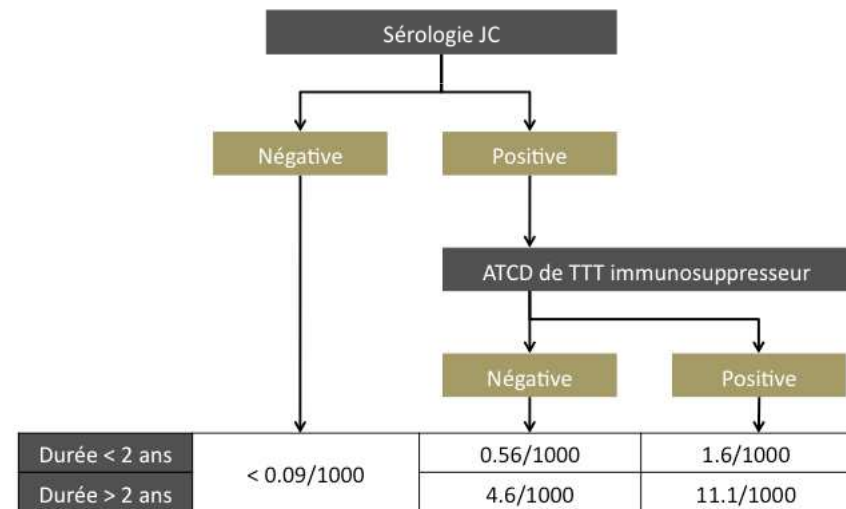
Les risques des traitements de seconde ligne

Tysabri

- Risque de LEMP: 230 cas ont été rapportés causant 66 décès
- Stratification en fonction de la sérologie JC, du temps d'exposition au Tysabri >2ans et ATCD de traitement immunosuppresseur
- Risque de rebond « IRIS clinique » à l'arrêt: 12% avec augmentation EDSS>1

Gilenya

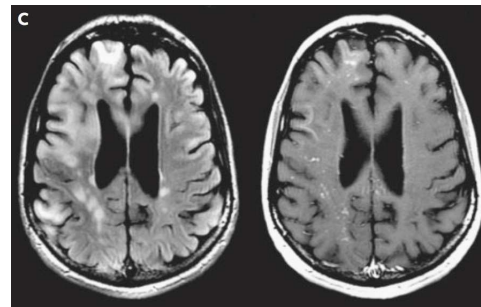
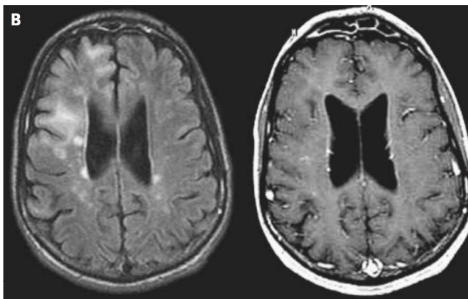
- Lymphopénie parfois profonde
- Risque de bradycardie et TC
- Risque d'œdème maculaire
- Cas d'encéphalite virale



Ces risques ne permettent pas d'envisager un changement de traitement immunomodulateur sur une simple activité IRM

Place de L'IRM dans le suivi des patients traités par Tysabri

- IRM du bilan près thérapeutique:
 - L'AMM demande ≥ 1 lésion gadolinium ou ≥ 9 lésions T2
- IRM de suivi pendant le traitement:
 - Annuelle chez les patients JC négatif et tout les 6 mois chez les patients JC positif
 - Confirmer l'absence d'activité radiologique
 - Rechercher une LEMP préclinique



Conclusions

- L'IRM a supplanté les autres explorations diagnostiques
- L'IRM est indiquée lors de tout changement de traitement et pendant le suivi des patients traités par Tysabri
- Les modifications thérapeutiques restent avant tout dictées par la clinique bien que l'IRM ait sa place dans la discussion