



Les Régionales
de la Santé

Maladies neurologiques dégénératives et traumatiques :
mieux connaître pour mieux prendre en charge



Jeudi 14 décembre 2017, Paris

Sclérose en plaques

Dr Olivier HEINZLEF

Centre ressource et Compétence

IDF Ouest



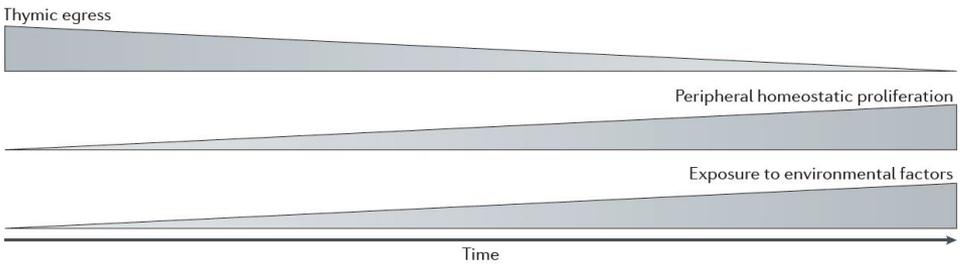
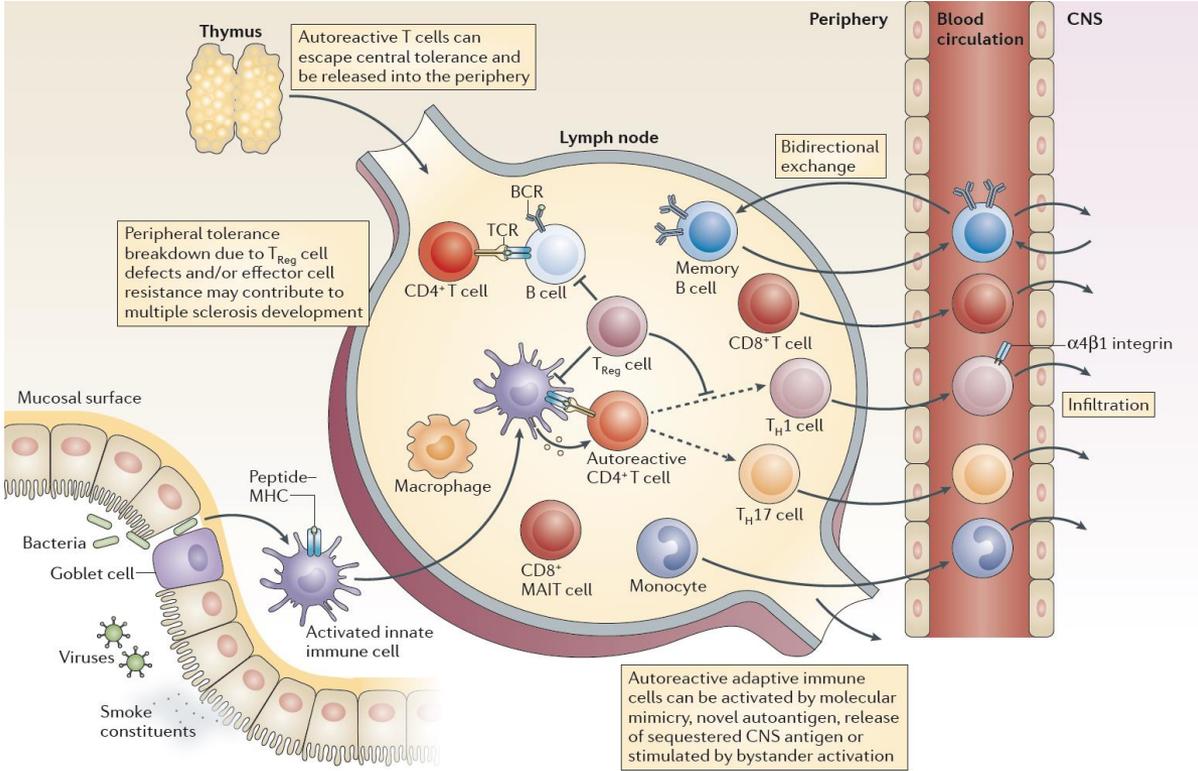
Rappel

- Première cause de handicap neurologique de l'adulte jeune.
- Affection chronique évoluant le plus souvent par poussées plus ou moins régressives.
- Elle touche exclusivement la substance blanche, les lésions prédominant dans les régions richement myélinisées.
- Il n'y a pas de « test » spécifique permettant d'affirmer le diagnostic qui repose sur la dissémination spatiale et temporelle
- Le pronostic de la SEP est lié au risque de survenue d'un handicap permanent.

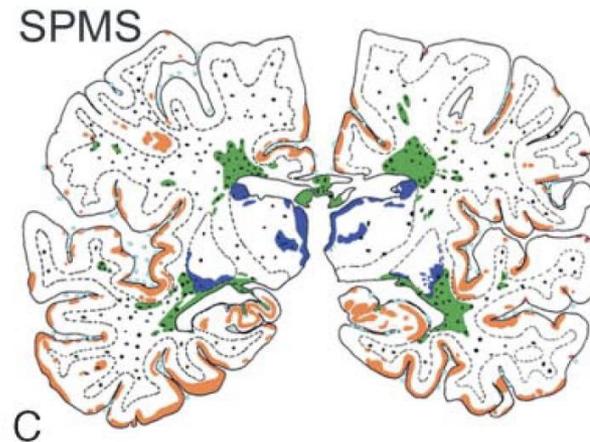
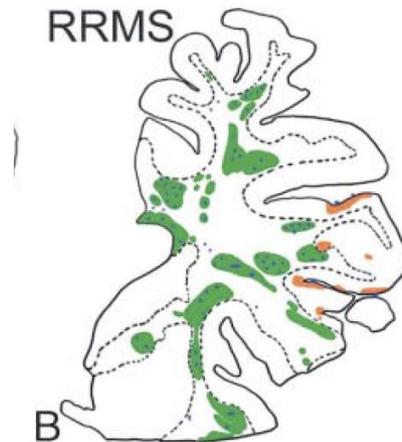
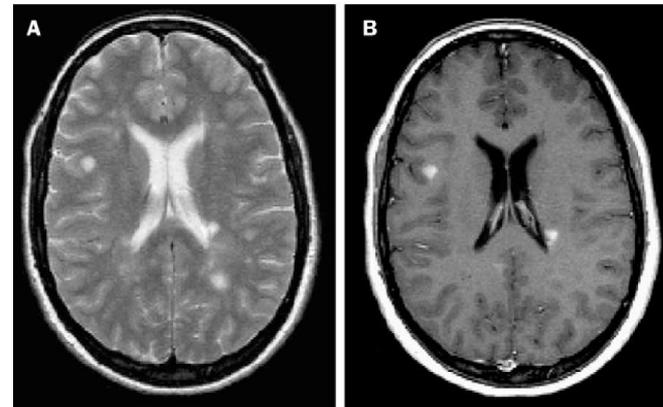
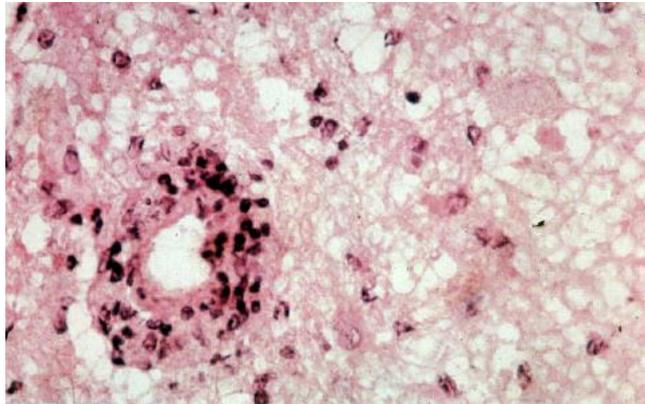
Physiopathologie

- chez un sujet génétiquement prédisposé,
- l'intervention d'un (de plusieurs) agents extérieurs, probablement viraux,
- déclenche une réaction inflammatoire
- de déterminisme auto-immun,
- responsable de la démyélinisation et de l'atteinte axonale
- elle-même responsable des symptômes cliniques

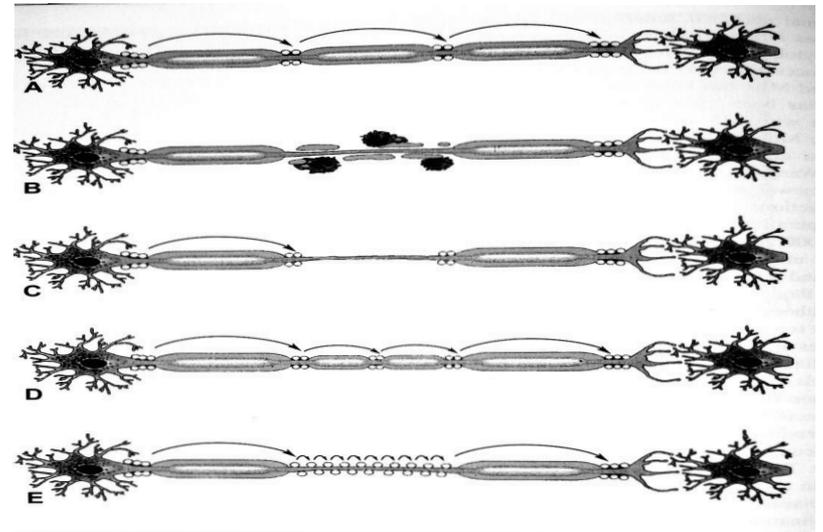
Dysfonction immunitaire au cours de la SEP



Inflammation du SNC



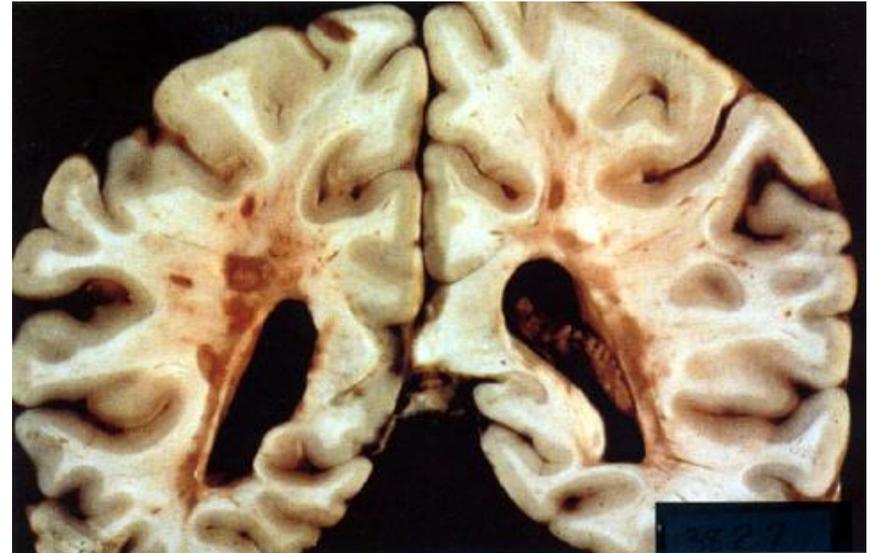
Démyélinisation



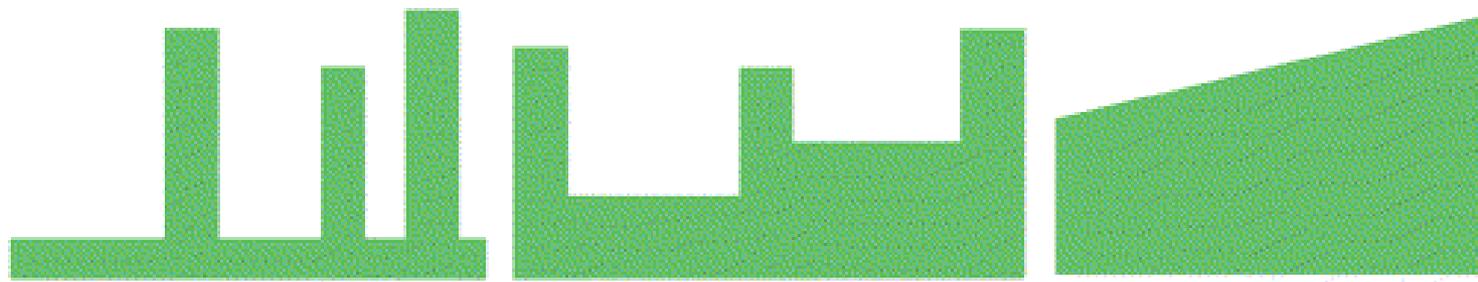
La lésion de SEP

Zones richement myélinisées

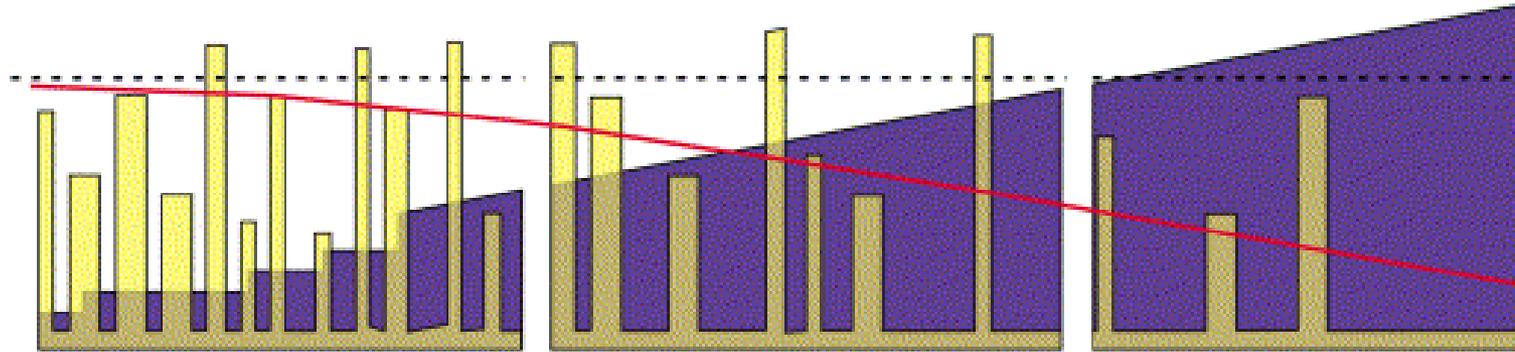
- Nerf optique
- Zones péri-ventriculaires
- Corps calleux
- Cervelet
- Moelle épinière



Symptômes



IRM



Frequent
demyelination
and remyelination

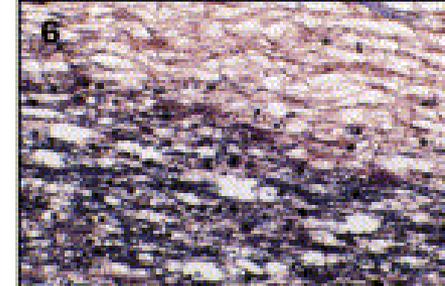
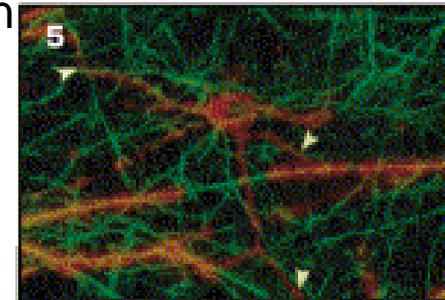
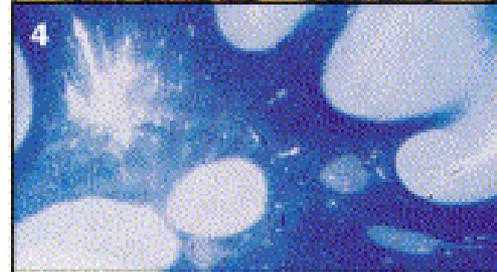
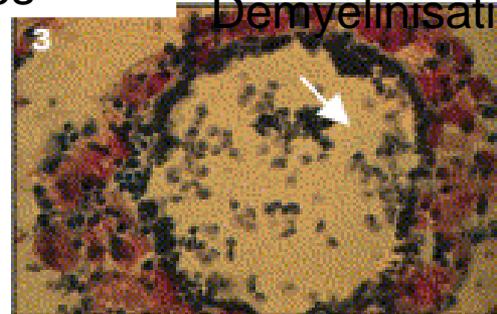
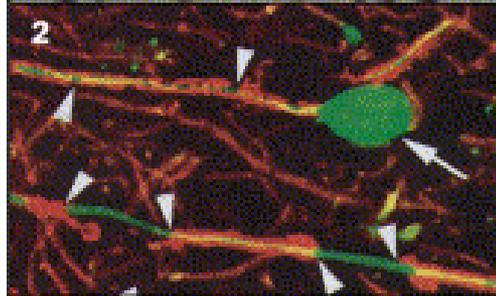
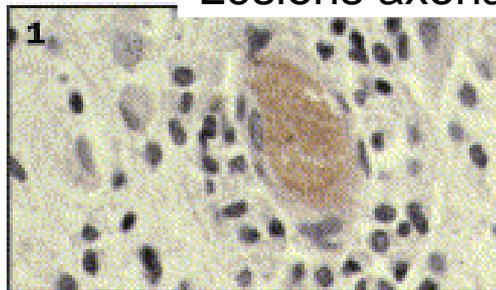
Inflammation
Dé- et re-myélinisation
Lésions axonales

Inflammation
persistante

Demyélinisation

Gliose
Perte axonale

Les plaques



Symptomatologie clinique

- Principalement des troubles moteurs, sensitifs, visuels, génito sphinctériens. Peu de troubles spécifiques : signe de Lhermitte, phénomène de Uthoff

Atteinte cérébrale

- Troubles cognitifs, moteurs, sensitifs, épilepsie (rare), déficit focaux (aphasie rare), dépression

Nerf optique

- **Névrite optique** : baisse de l'acuité visuelle unilatérale et douloureuse

Cervelet

- Troubles de la coordination, troubles de la coordination, troubles de l'équilibre

Tronc cérébral

- Diplopie, oscillopsie, vertige, troubles de la déglutition, dysarthrie, rire et pleurer spasmodique, vertiges, troubles paroxystiques

Moelle épinière

- Déficit moteur, sensitif, raideur, spasmes, troubles urinaires, troubles sexuels, constipation

Autre

- Douleur, Fatigue, sensibilité à la température, intolérance à l'effort

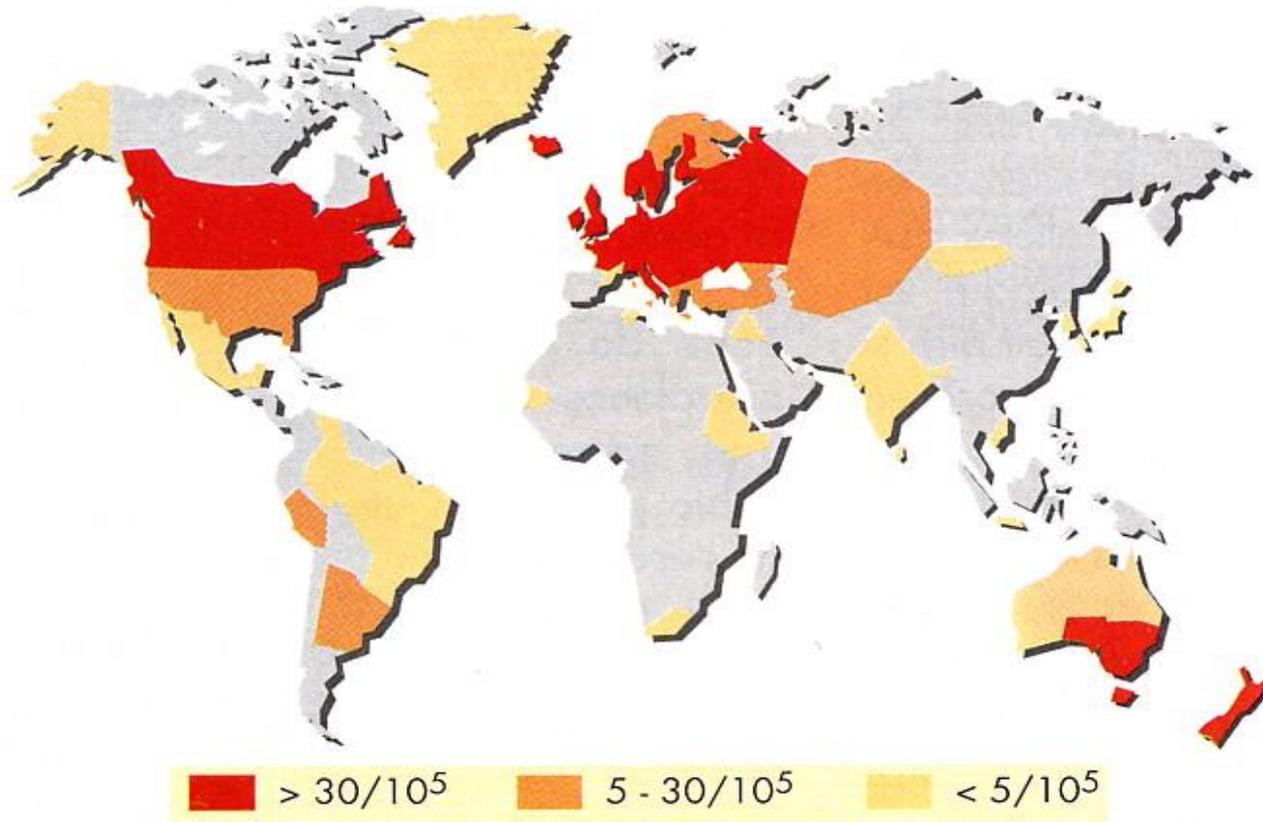
La sclérose en plaques : une maladie complexe



**Vous en pensez quoi :
génétique ou environnement?**

Peut être un peu des deux...

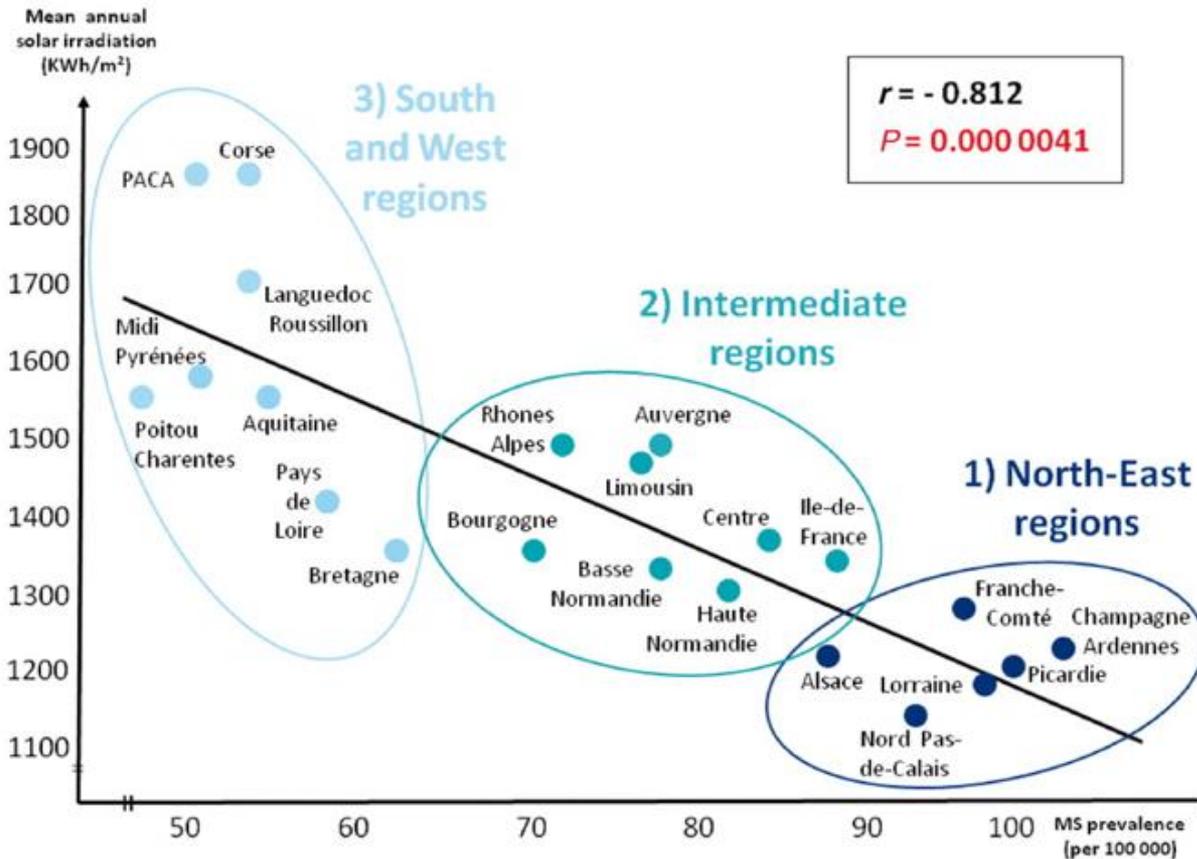
Un gradient Nord-Sud observé au niveau mondial



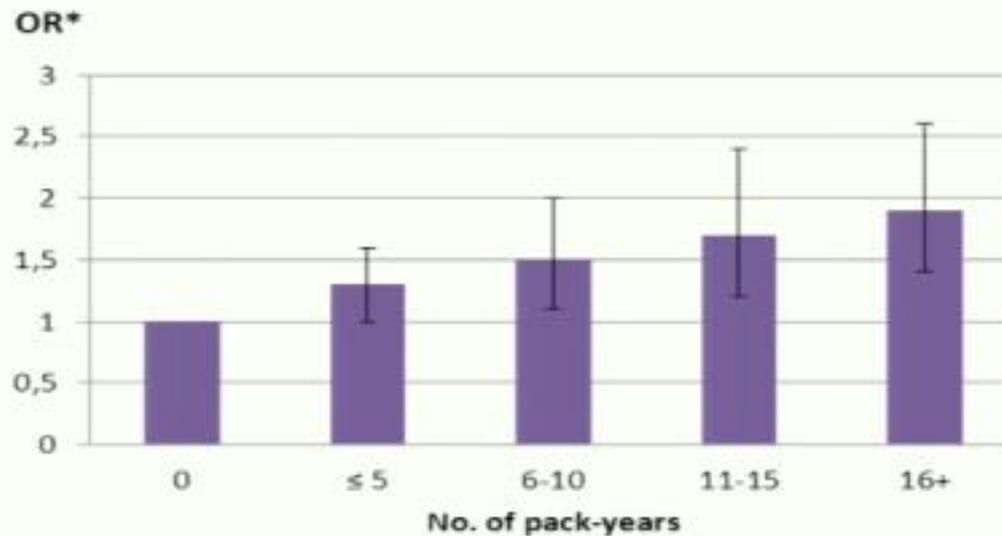
Facteurs environnementaux

- Maladie infectieuse : Mononucléose infectieuse (infection à EBV)
- Ensoleillement
- Vitamine D
- Tabac
- Obésité de l'adolescence
- Alimentation
- Café
- Alcool

Vitamine D



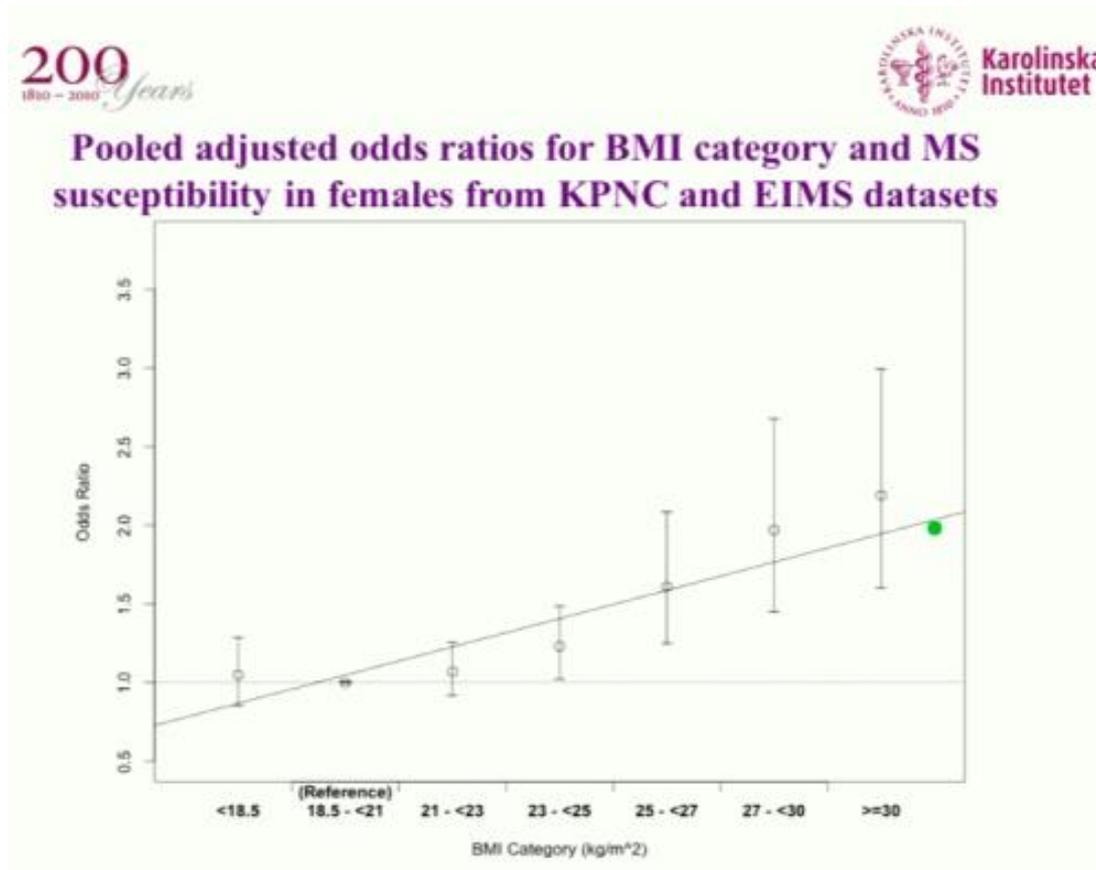
Odds ratio (OR) with 95% confidence interval (CI) of developing multiple sclerosis for ever-smokers compared with never-smokers, by cumulative dose of smoking



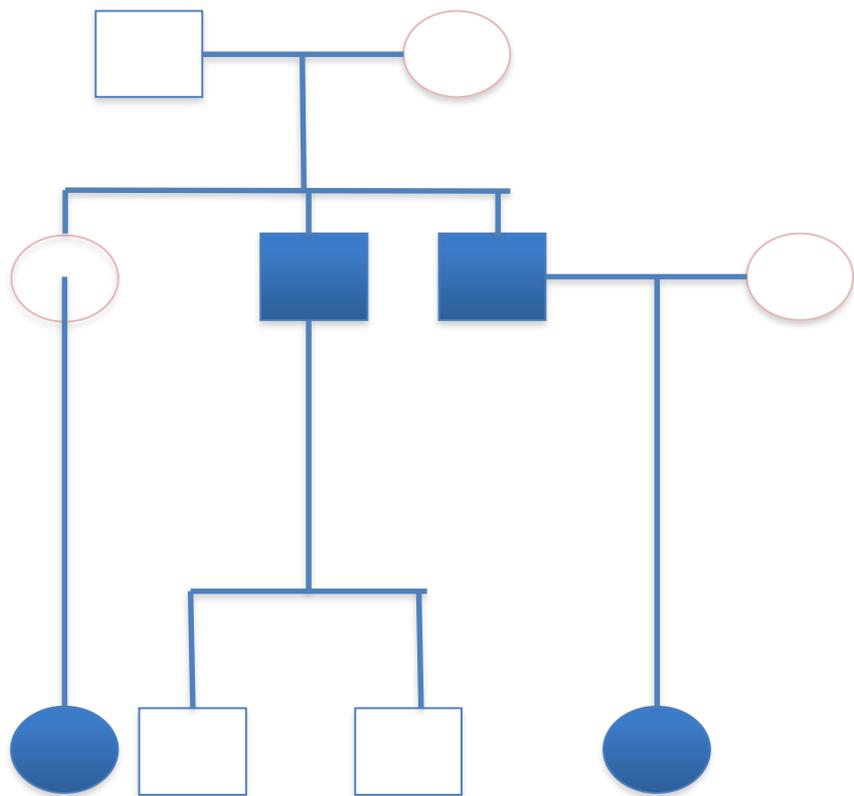
*Adjusted for age, ancestry, residential area, and for gender.

Obésité de l'adolescence et risque de SEP

Le risque de sclérose en plaques augmente avec le poids dans l'adolescence



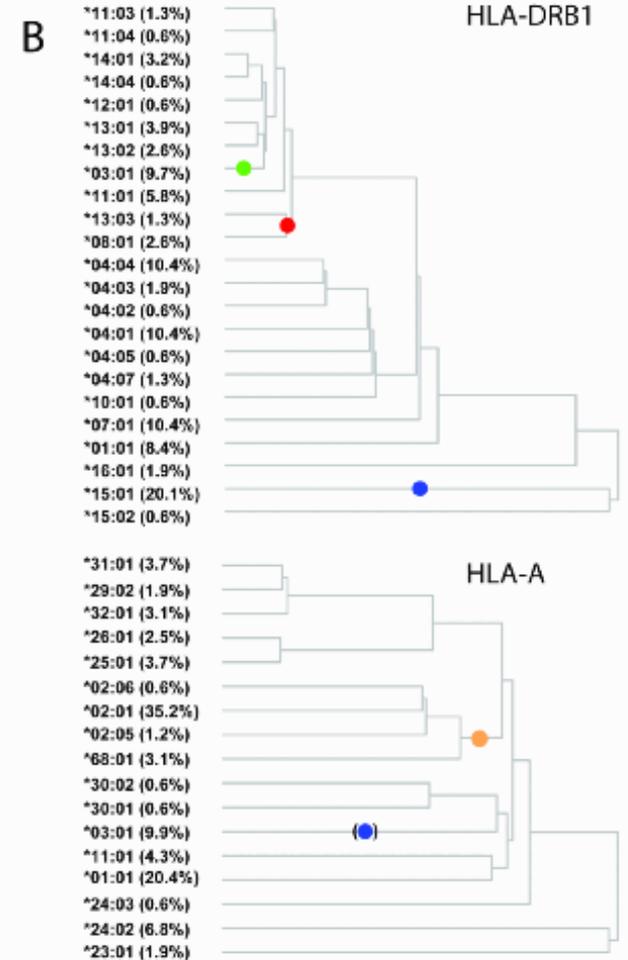
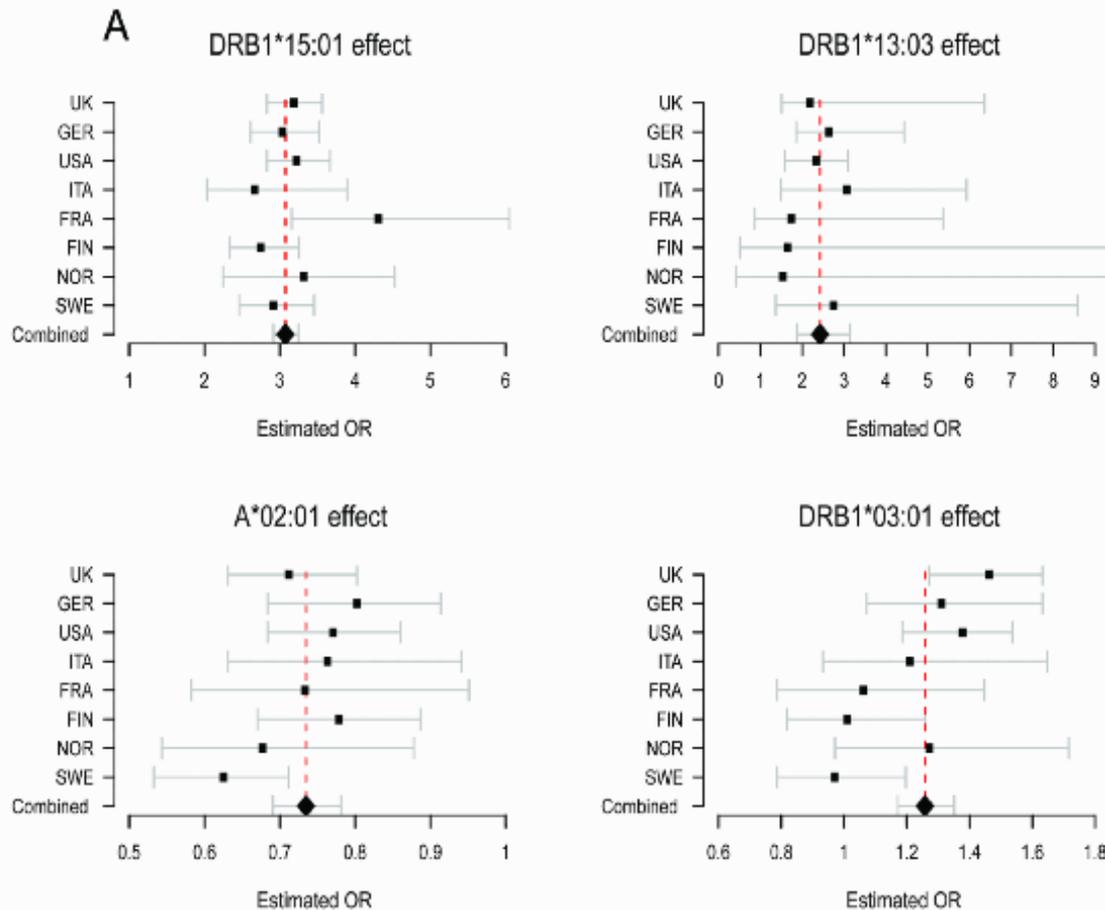
Famille T



Risque de contracter la sep quand un des membres de la famille est touché

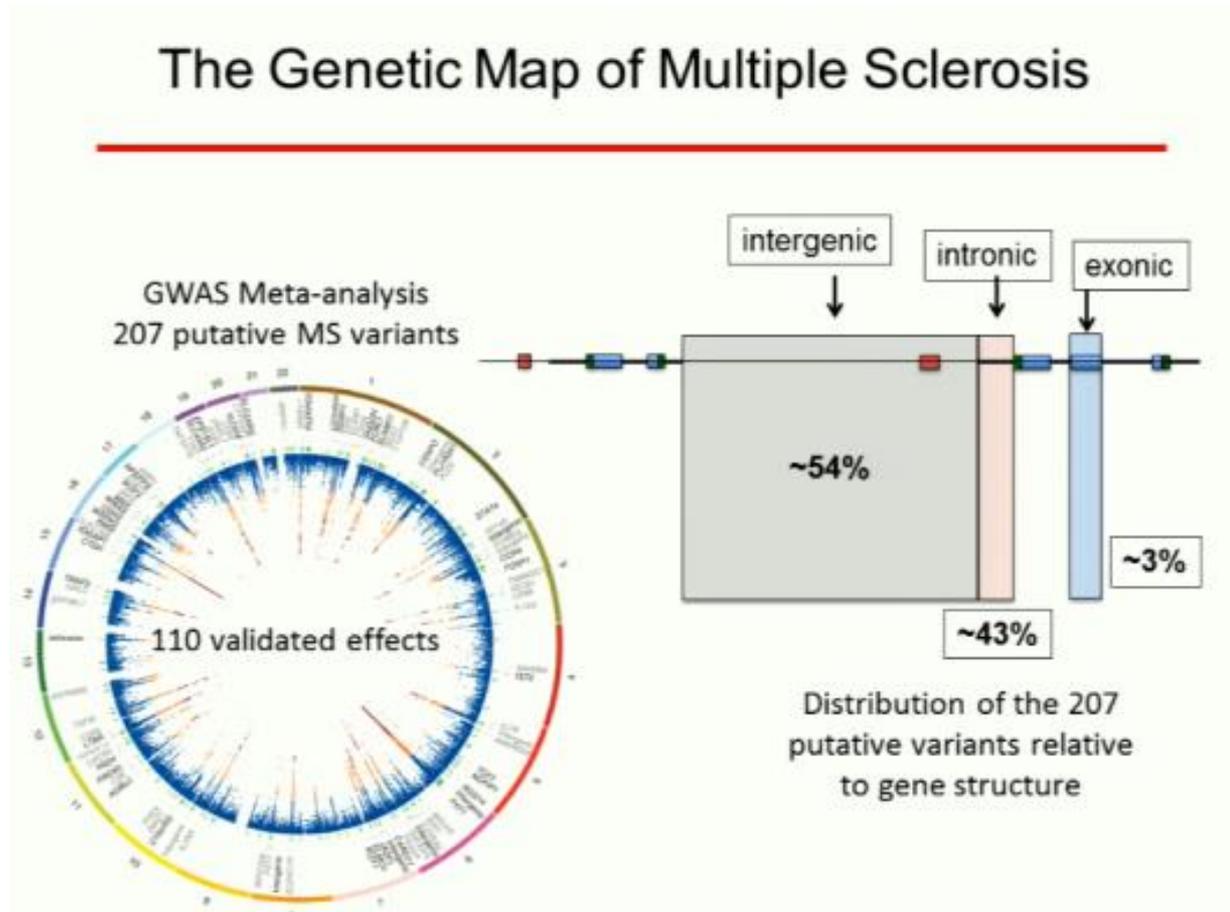
Risque	
30%	SEP chez un jumeau homozygote
6%	SEP chez un jumeau hétérozygote
4%	SEP chez un(e) frère/sœur
2%	SEP chez un parent ou un(e) demi-frère/soeur
1%	SEP chez un(e) cousin(e)-germain(e)
0.1%	SEP chez le/la conjoint(e)
0.1%	Aucun cas de sep dans la famille

HLA



Génétique et SEP

The Genetic Map of Multiple Sclerosis



Genome wide association study

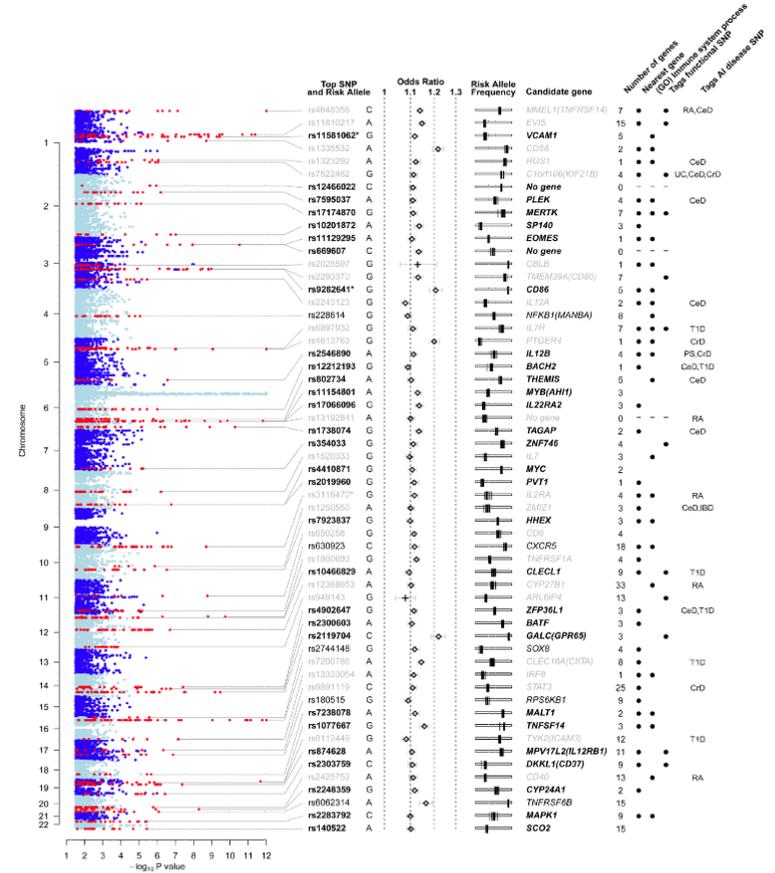
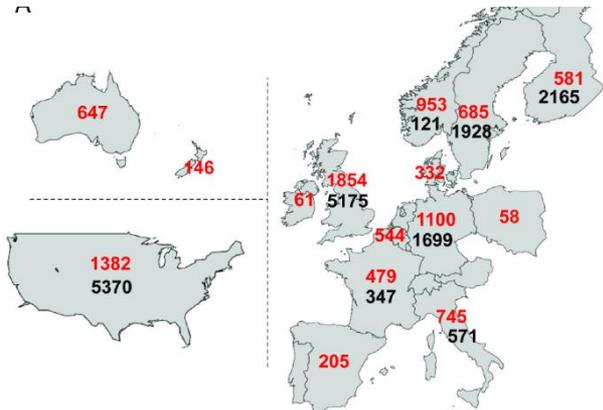
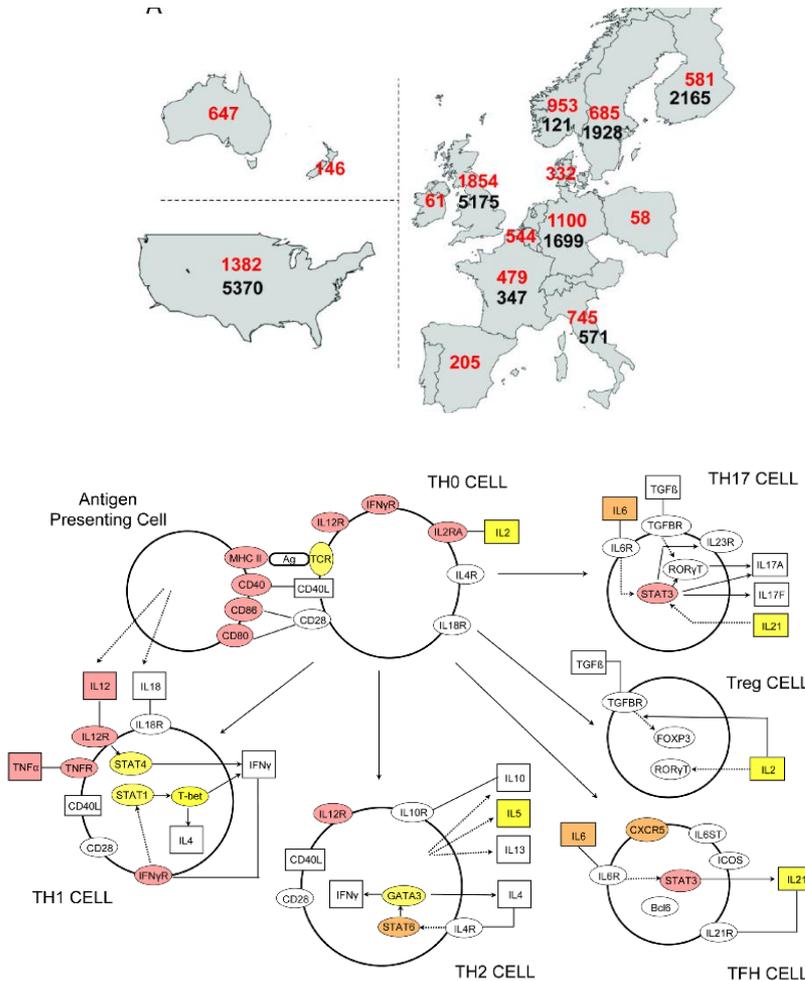


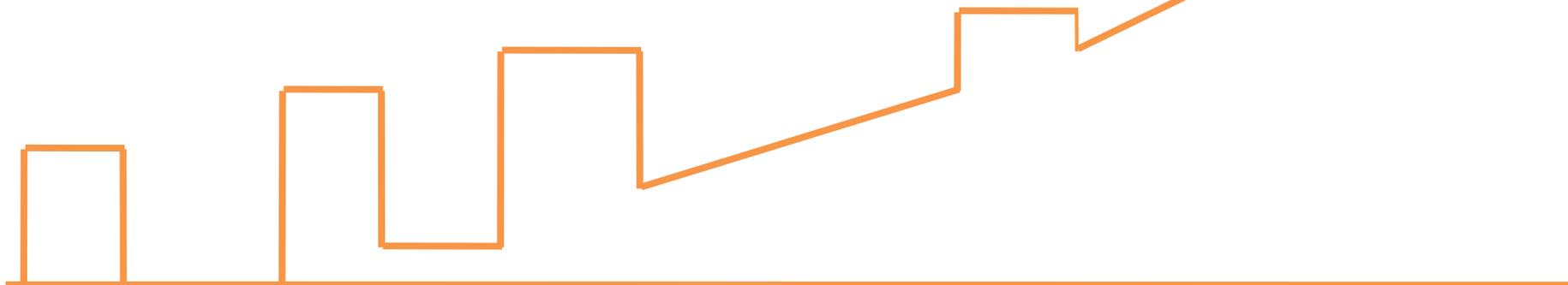
Figure 2. Regions of the genome showing association to multiple sclerosis. Columns from left to

Formes à début par poussées
(85 -90%)

CIS

Récurrente -
Rémittente

Secondairement progressives (SP)
avec/sans poussées surajoutées



Formes à début progressif
(10-15%)

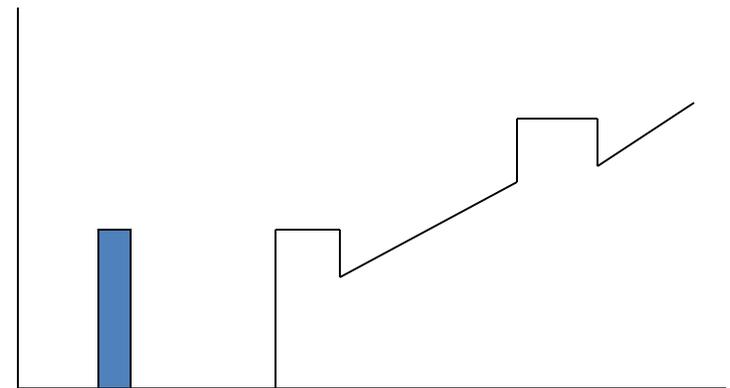
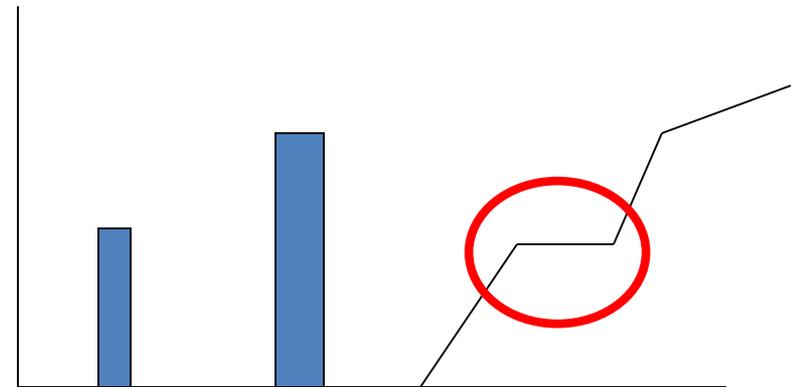
Progressive
primaire

Progressive
rémittente



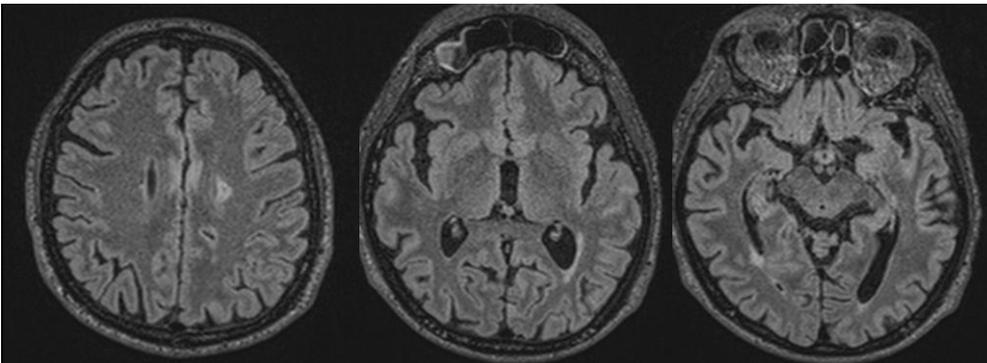
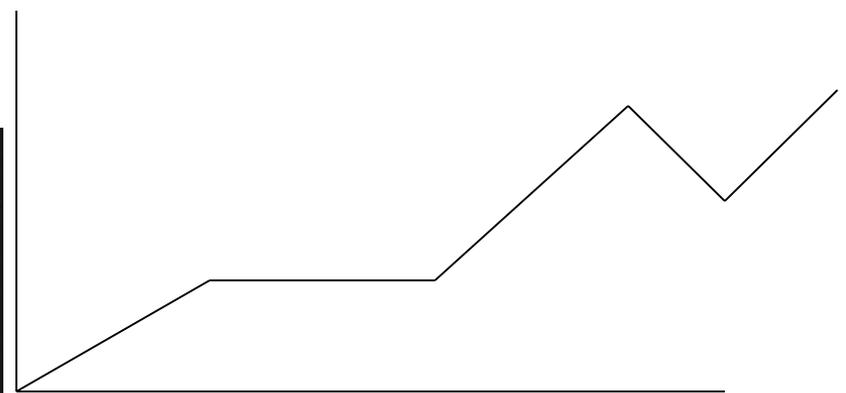
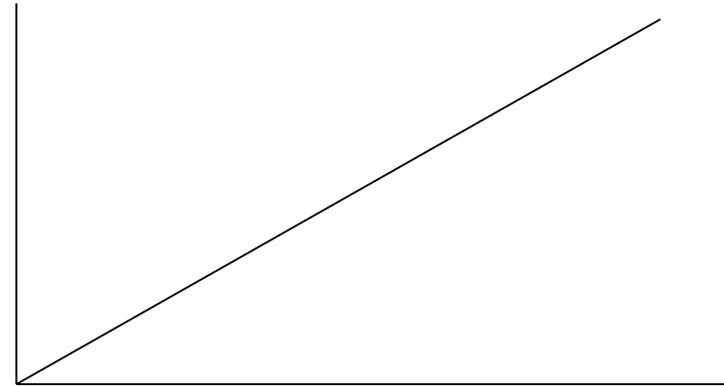
SEP secondairement progressive

- Evolution initiale par poussées
- Suivie par une phase de progression
- Avec ou sans poussées surajoutées, régression mineures et phase de plateau

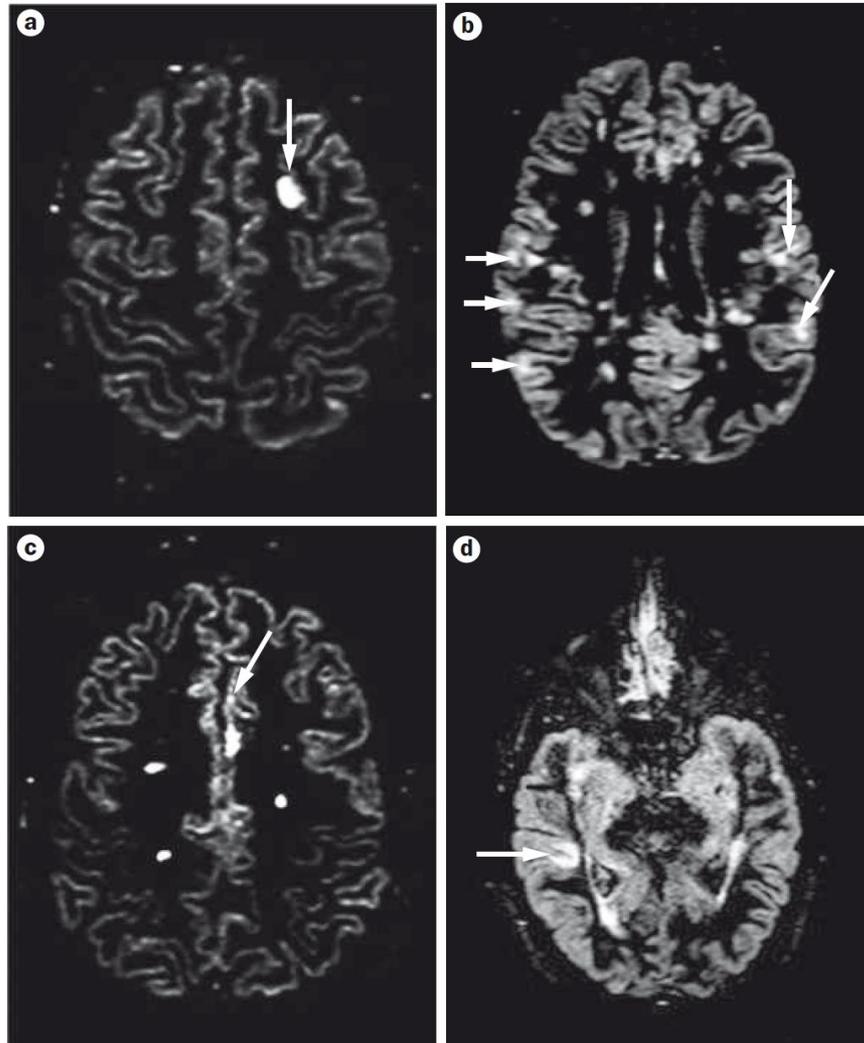


SEP progressive primaire

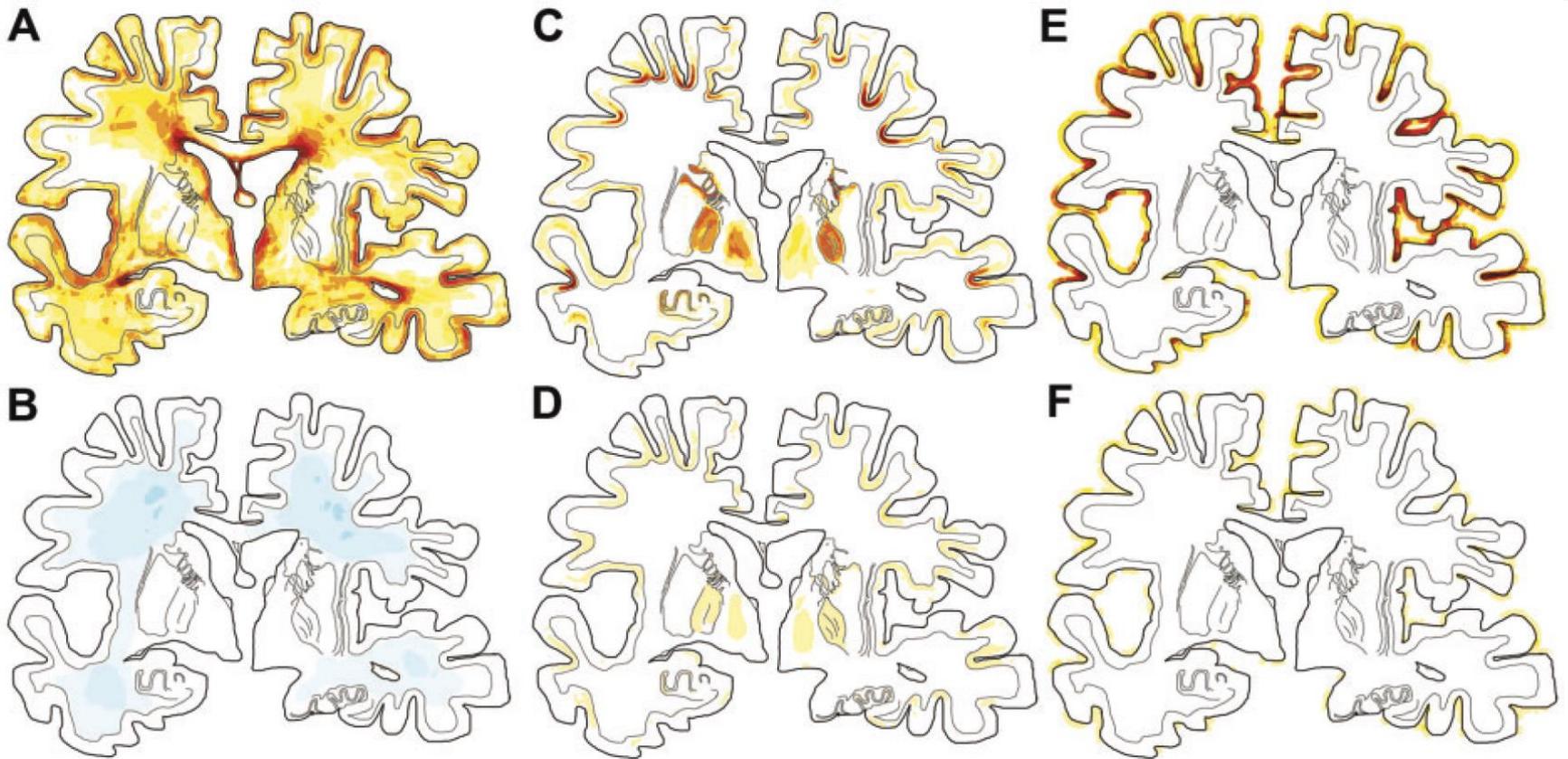
- Prépondérance masculine
- Paraparésie spastique progressive (83%)
- Atteinte progressive :
 - Cervelet (8%)
 - Hémiplégique (6%)
 - Visuelle, tronc cérébral, cognitive (1% chaque)



Lésions corticales

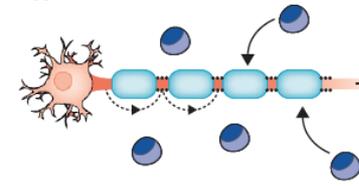
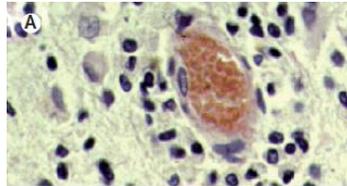


Inflammation et dégénérescence axonale

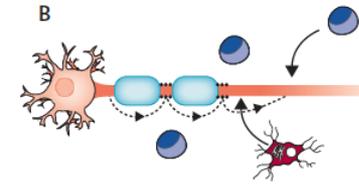
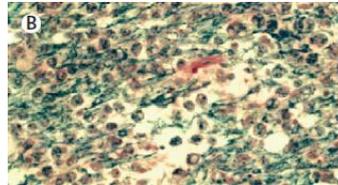


Mécanismes de la maladie (1/2)

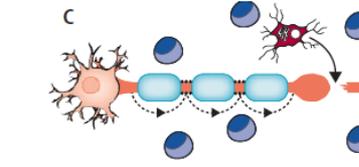
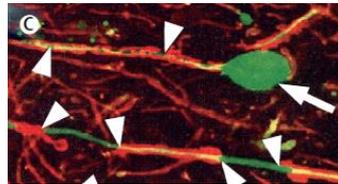
Inflammation
lymphocytaire



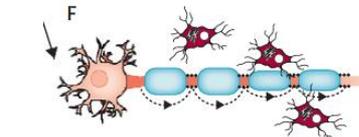
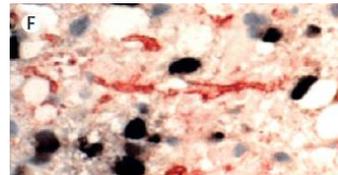
Démyélinisation



Transsection axonale



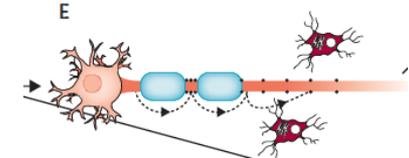
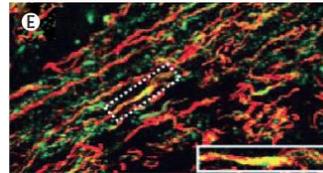
Remyélinisation



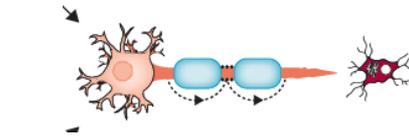
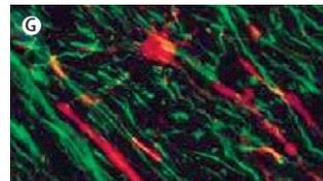
Mécanismes de la maladie (2/2)

En cas d'échec des processus de réparation

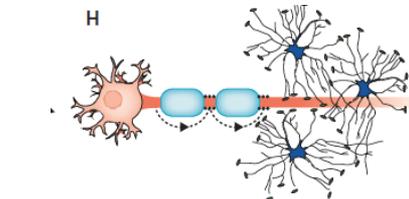
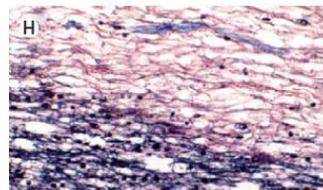
Redistribution des canaux ioniques



neurodégénérescence

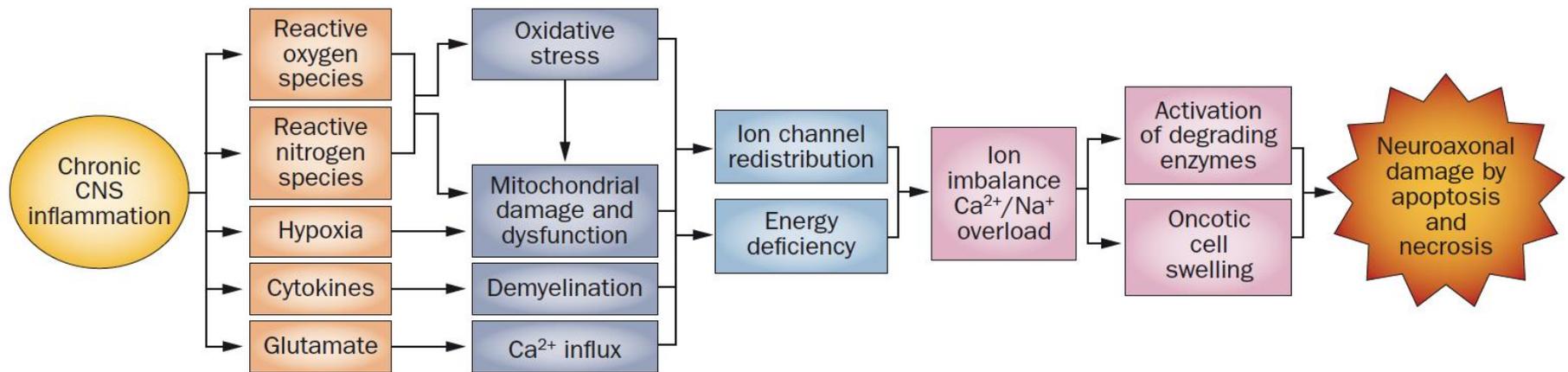


gliose

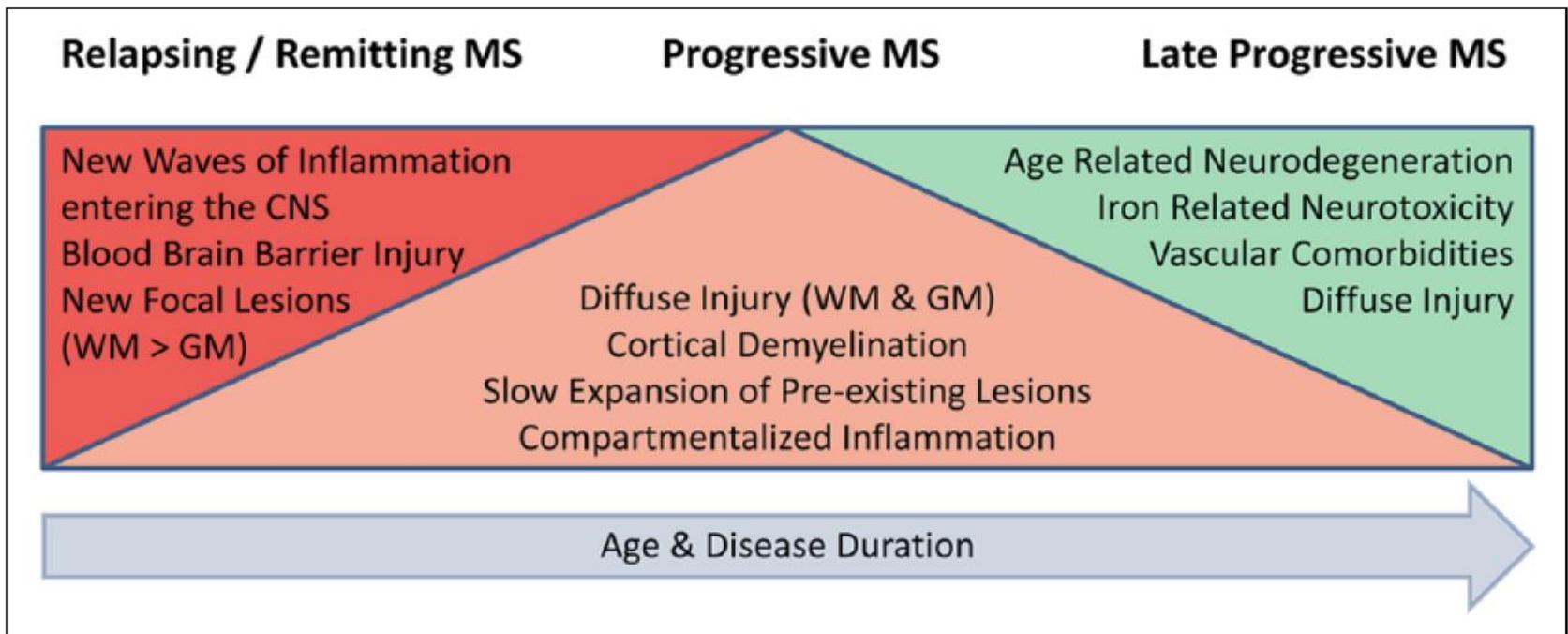


De l'inflammation à la neurodégénérescence

REVIEWS



Pathologie de la sclérose en plaques en fonction du temps



Pronostic

- la moitié des patients ont un handicap modéré à la marche après 7 ans d'évolution,
- **la moitié des patients ont une aide à la marche 15 ans après le début.**
- Certains facteurs sont associés à un meilleur pronostic
- Le sexe, les grossesses, n'ont pas d'influence sur le pronostic à long terme de la maladie.
- Il existe des formes bénignes de la maladie
- Le décès des patients est exceptionnellement dû à une poussée de la maladie
- la SEP réduit peu l'espérance de vie des malades.

Pronostic

- 25 ans après le début, 90% des patients ont un handicap significatif
- Perte de 5 à 10 ans d'espérance de vie

Forme progressive

- Facteur prédictif individuel le plus important : Risque relatif = 6

**Taux de poussée au cours
des 2 premières années**

- Risque relatif = 3

**Intervalle de temps
P1-P2**

- Risque relatif = 2

**Début
polysymptomatique**

- Risque relatif = 2

**Délai avant un handicap
significatif (EDSS= 3)**

- Risque relatif = 2

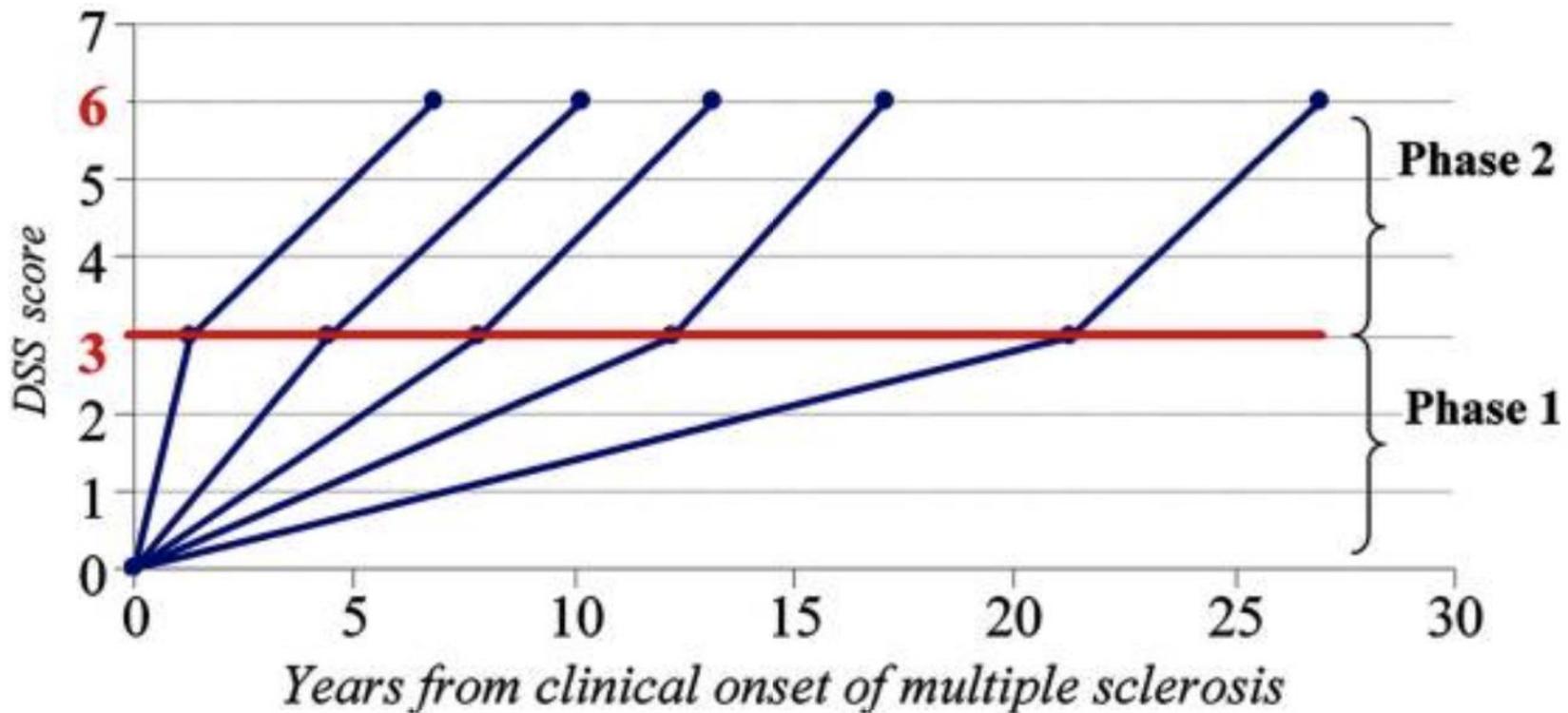
IRM initiale

- Nombre de lésions sur l'IRM initiale prédit le handicap à 14 ans

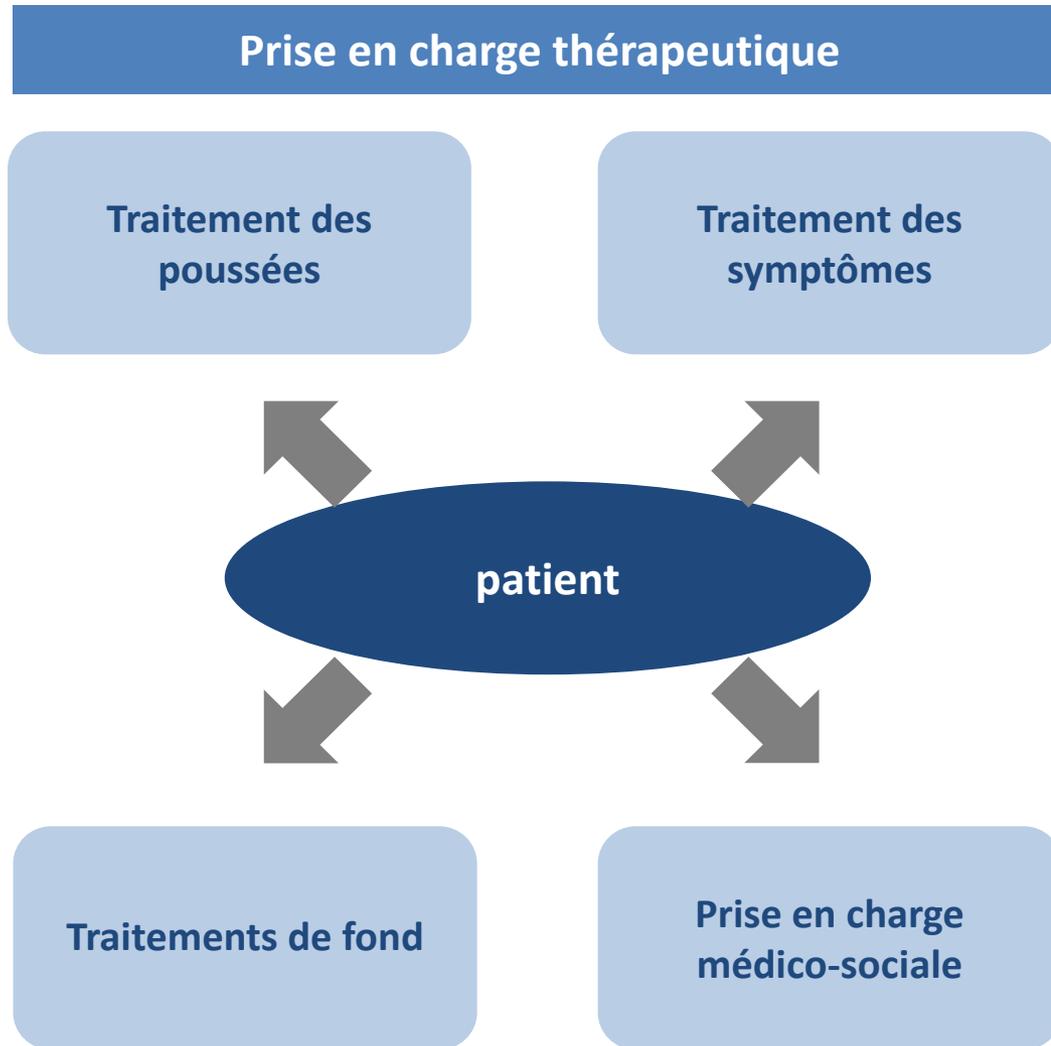
Vitesse d'apparition du handicap

Atteinte EDSS 3-4 : variable selon les patients

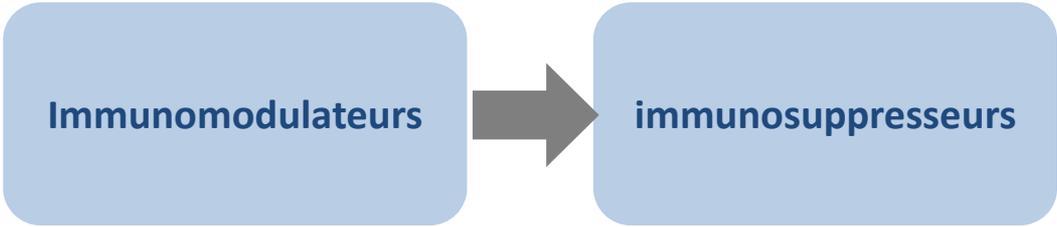
EDSS 3-4 à 6 : évolution parallèle des patients



Traitements



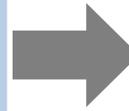
Traitements continus



Traitements séquentiels

Traitements continus

Immunomodulateurs



immunosuppresseurs

Interférons
Copaxone

Traitements de fond
dans la sclérose en
plaques classification

Teriflunomide
Diméthylfumarate
Fingolimod
natalizumab

Ocrelizumab
Cladribine

Traitements
immunosuppresseurs
sélectifs

Traitements
immunosuppresseurs
non sélectifs

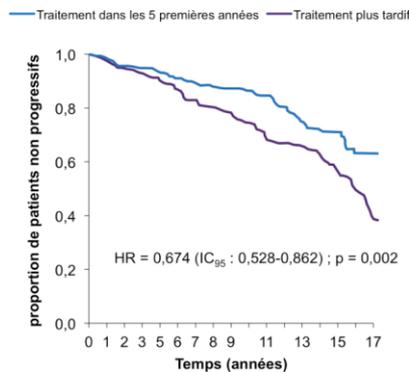
Alemtuzumab

Traitements séquentiels

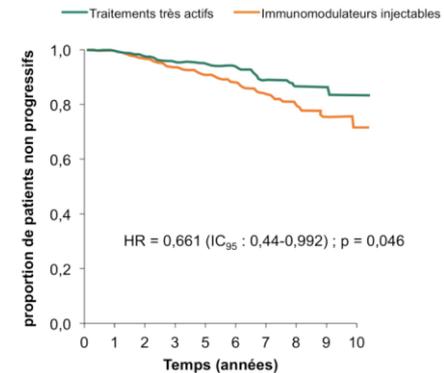
Impact des traitements à long terme sur le risque de passage en forme secondairement progressive

50000 patients de la MS-Base

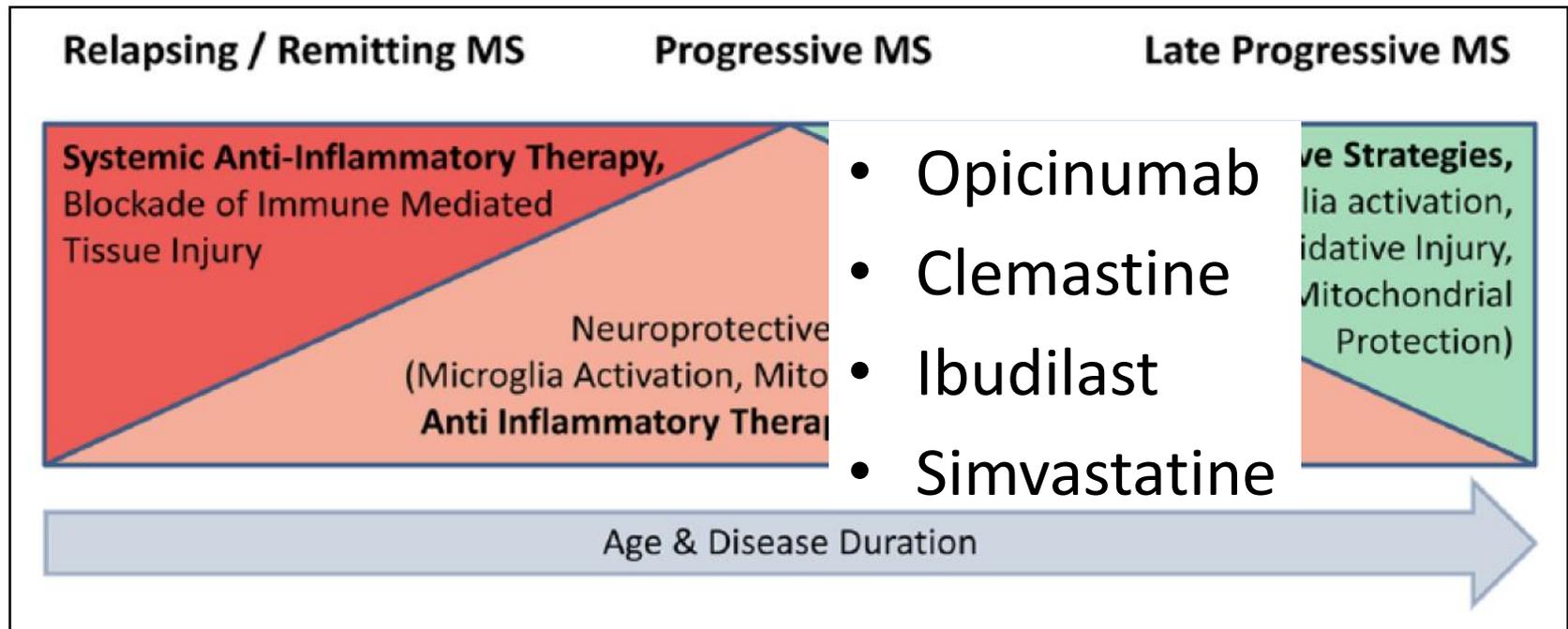
Effet d'un traitement débuté dans les 5 ans après le premier événement ou retardé au-delà sur le temps pour évoluer vers une forme secondairement progressive



Effet des traitements dits "très actifs" comparés aux traitements immunomodulateurs injectables sur le temps pour évoluer vers une forme secondairement progressive



Traitement de la sclérose en plaques en fonction des phases de la maladie



Le futur...



Connexion et ré-identification des personnes



Il est extrêmement difficile de faire des prophéties surtout lorsqu'elles concernent le futur
Proverbe Chinois