

Avertissement : notes prises au vol... erreurs possibles... prudence !

Mardi 30 octobre 2018

Sclérose en plaques : avancées thérapeutiques

Prof. P. Lalive

La sclérose en plaques (SEP) est une maladie autoimmune démyélinisante du SNC.

Les 1ères manifestations apparaissent entre 20 et 40 ans.

Un peu plus de femmes que d'hommes (3F:1H), sauf dans les formes progressives où le rapport est 1:1.

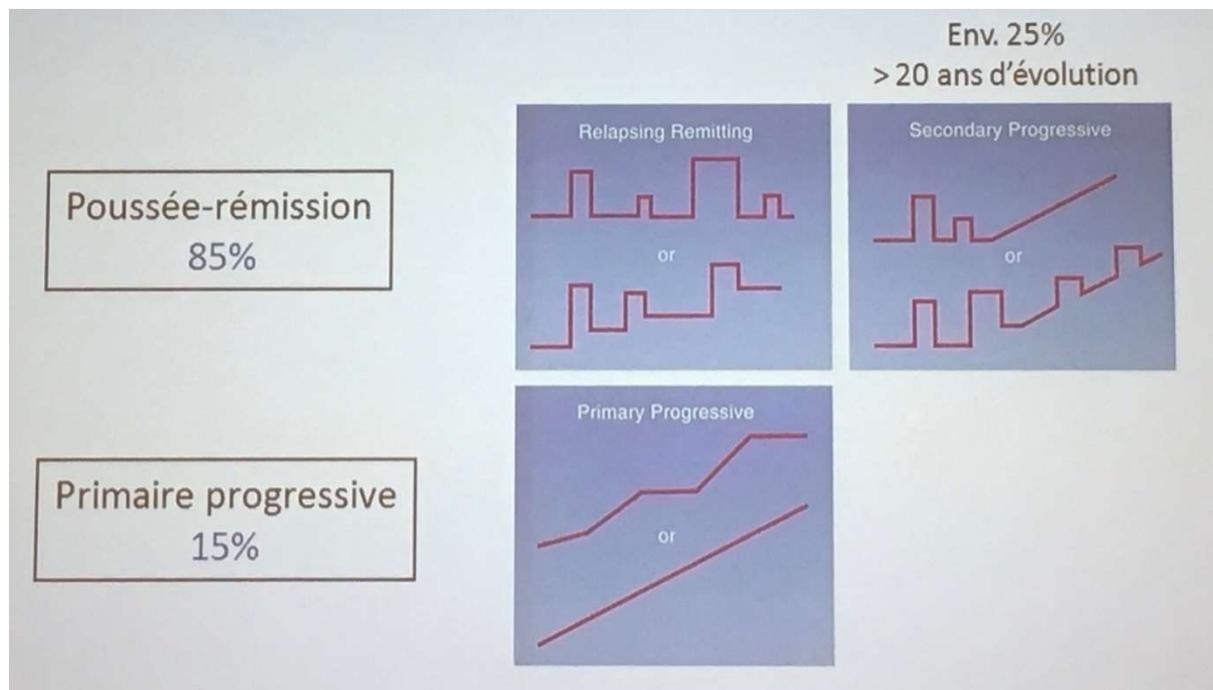
La prévalence de la SEP est de 1.5/1000 dans les pays occidentaux.

En plus de susceptibilité génétique, on parle de facteurs environnementaux tels le tabac, le déficit en Vit. D et l'obésité...

Il y a 2 formes cliniques...

La forme « poussées rémissions » 85% des SEP, et la forme primaire progressive 15% des SEP.

Environ 25% des formes poussées rémissions peuvent évoluer en secondaire progressive après 20 ans d'évolution...



Jusqu'à maintenant la forme poussée rémission était la seule qui répondait à un traitement...mais les choses semblent être en train de changer...

Les symptômes cliniques initiaux sont les suivants...

Troubles de la sensibilité		34%
Parésies		22%
Troubles visuels (névrite optique)		13%
Troubles de la coordination (ataxie)		11%
Oculomotricité (diplopie)		8%
Vertige		4%
Paraparésie		2%
Facial/trijumeau, céphalée, fatigue		2%
Troubles vésicaux/intestinaux		} < 1%
Spasticité		
Syndrome psycho-org./démence, psychose		

Pour diagnostiquer une SEP en poussée-rémission il faut...

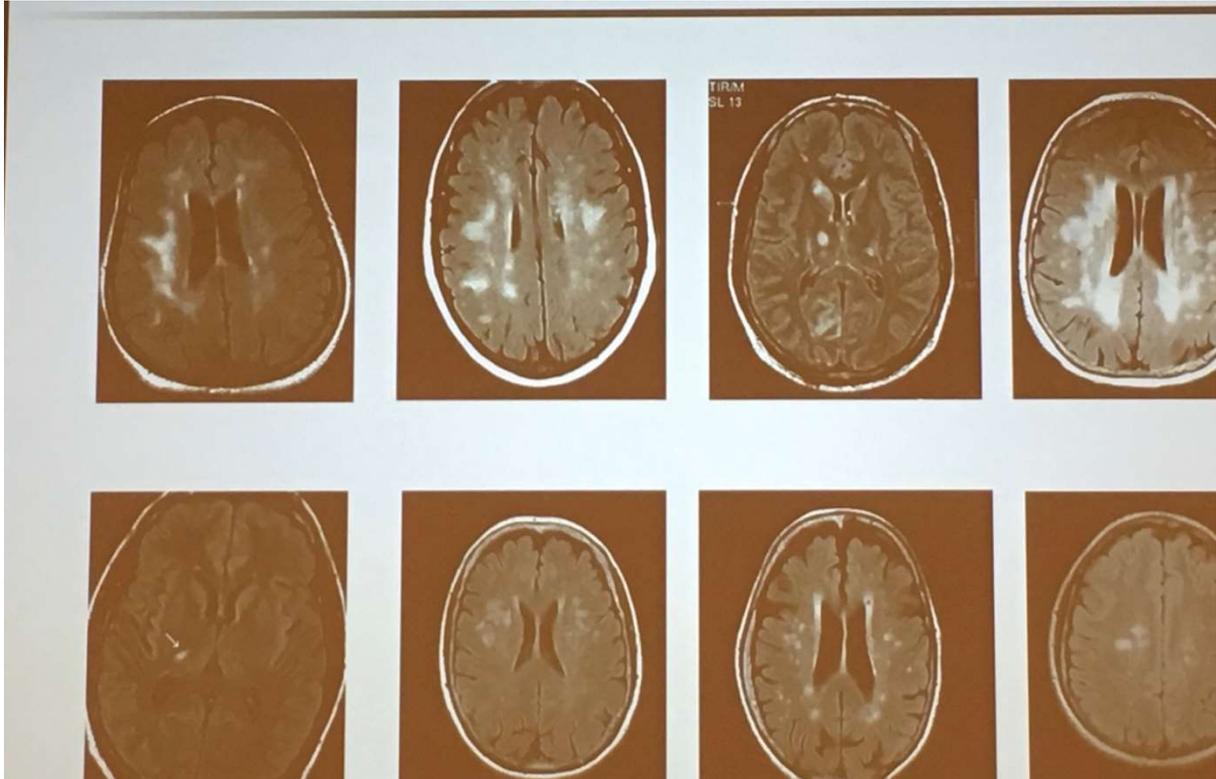
De multiples atteintes dans le névraxe (>1 lésion dans 2/5 des régions classiques tels les régions paraventriculaires, juxtacorticales, dans la fosse postérieure, le tronc cérébral, le pédoncule cérébral et le cervelet, la moelle épinière)...et il faut au moins 2 événements dans le temps...soit une nouvelle poussée clinique, soit une nouvelle lésion à l'imagerie, ou la présence simultanée d'une lésion inactive et d'une lésion active, soit la présence à la PL d'IgG intrathécale dans le LCR.

Il n'existe pas de test diagnostique spécifique, comme la présence de certains anticorps spécifiques car la maladie est à médiation cellulaire...

Pour poser le diagnostic il y a une clinique évocatrice et l'exclusion d'autre diagnostics différentiels.

Toute « tache blanche » dans le névraxe à l'IRM n'évoque donc pas seulement une SEP...

Dans cette série de 8 IRM cérébrales de 8 patients différents...seul la dernière en bas à D est une SEP...



(pas eu le temps de noter les autres diagnostics...il doit y avoir des vasculites, des encéphalomyélites, des maladies dégénératives et d'autres raretés...).

Pour ce qui est des traitements ce sont toujours les corticostéroïdes à très hautes doses pendant 3-5 jours, lors de poussées aiguës, avec éventuellement des plasmaphérèse et des IVIG (immunoglobulines intraveineuses)...

Pour les traitements de fonds, il y a les immunorégulateurs...dont le plus vieux est l'interféron bêta, le glatiramer acétate, le teriflunomide, l'acide fumarique, le fingolimod et les anticorps monoclonaux alemtuzumab, natalizumab (Tyzabri®) et ocrélizumab (Ocrevus®).

Le but du traitement c'est NEDA...No Evidence of Disease Activity, c'est-à-dire pas de poussée clinique, pas d'handicap moteur, pas de nouvelles lésions à l'IRM...Si NEDA stable à 2 ans, l'EDSS (Expanded Disability Status Scale) est superposable à 7 ans avec une VPP de 78.3%...

Les patients à mauvais pronostic sont ceux qui ont :

- Des symptômes multifocaux
- Une atteinte des systèmes efférents (audition, vue etc...) ?
- Un taux de poussées-rémissions élevés au cours des 1ers 2-5 ans
- Un handicap moteur substantiel après 5 ans
- De larges lésions démyélinisantes à l'IRM

Les patients à bon pronostic sont ceux qui ont :

- Une névrite optique
- Des symptômes sensitifs isolés
- Un long intervalle jusqu'à la 2è poussée
- Pas de handicap après 5 ans

- Une IRM normale

Avec les traitements injectables (interféron bêta, interféron bêta pegylé, glatiramer), on réduit les poussées de 30-35% par an...

Avec les traitements oraux (teriflunomide, Ac. Fumarique, fingolimod) on réduit les poussées de 37% pour le 1^{er} et de 52-54% pour les 2^e et 3^e.

Avec les traitements iv (anticorps monoclonaux) alemtuzumab, natalizumab et ocrélizumab on réduit les poussées de 55% par rapport à l'interféron pour le 1^{er}, de 68% pour le 2^e et de 46% pour le 3^e (tjrs par rapport à l'interféron)...

Plus un médicament est efficace, plus il présente d'effets secondaires...

Le Tysabri® (natalizumab) est un inhibiteur sélectif des intégrines alpha4bêta1 exprimées à la surface des leucocytes...Il a un effet antimigratoire des leucocytes à travers l'endothélium vers le parenchyme cérébral.

Le Tysabri® est très efficace mais il présente le risque de réactiver le JC virus et de déclencher une leuco-encéphalopathie multifocale progressive (LEMP).

Il existe un test pour déterminer avant le début du traitement si le patient a des anticorps anti JCV signant la présence de ce dernier.

Si le test est positif à un taux > 1.5, il y a une chance sur 100 de développer une LEMP après 5 ans de traitement (si j'ai bien entendu...).

L'Ocrevus®(ocrelizumab) est un anticorps monoclonal IgG1 humanisé anti-CD20 (petit cousin du Mabthera®= rituximab), donc anti lymphocyte B.

L'Ocrelizumab a une nette supériorité (+40%) par rapport à l'interféron bêta dans l'étude OPERA1 (A Study of Ocrelizumab in Comparison With Interferon Beta-1a (Rebif) in Participants With Relapsing Multiple Sclerosis).

L'Ocrelizumab est même pour la 1^{ère} fois efficace dans la SEP primaire progressive, avec une baisse du risque de progression de 24% par rapport au placebo...

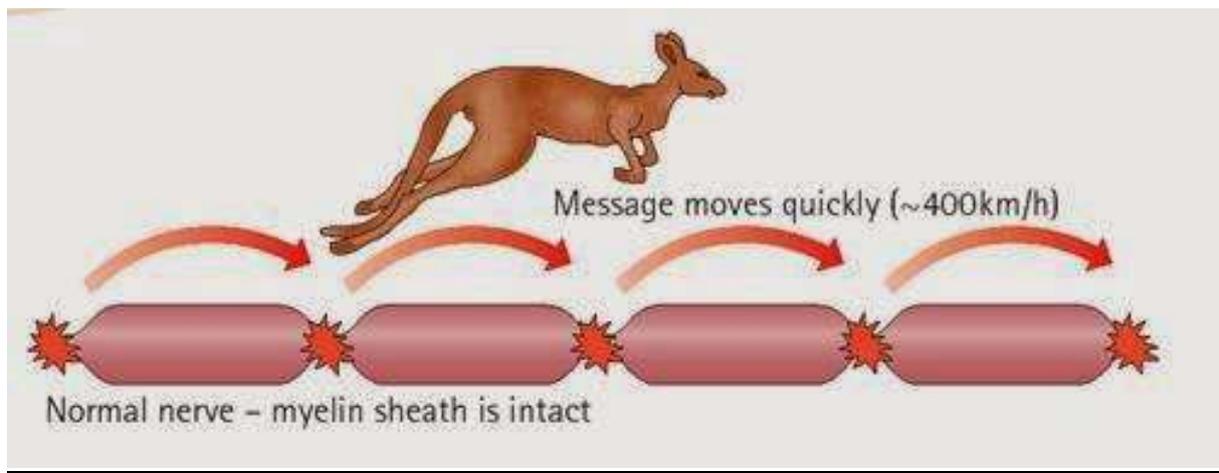
Le risque de l'Ocrelizumab sont des réactions allergiques liées à la perfusion, des risques infectieux avec des infections des VAS plus fréquentes...

Il est contre-indiqué lors de grossesse, et d'infection active (TBC, HIV, hépatite B et C).

Ne pas oublier de vacciner (surtout contre la grippe) avant de commencer le traitement...

L'efficacité à long terme de ces traitements semble se confirmer avec moins de handicap et moins de poussées...

On retiendra donc que la SEP est une maladie auto-immune, que le diagnostic doit être précoce (time is brain), la prise en charge thérapeutique doit être rapide avec une approche stratégique ouvertement discutée avec le patient, qu'il faut un suivi vigilant par rapport à l'immunosuppression, et que le risque de handicap chronique est en diminution constante depuis 20 ans.



Compte-rendu du Dr Eric Bierens de Haan
transmis par le laboratoire MGD

ericbdh@bluewin.ch
colloque@labomgd.ch