

Cas clinique / Mise au point « Maladies Inflammatoires »

J2N

Samedi 1^{er} février 2019

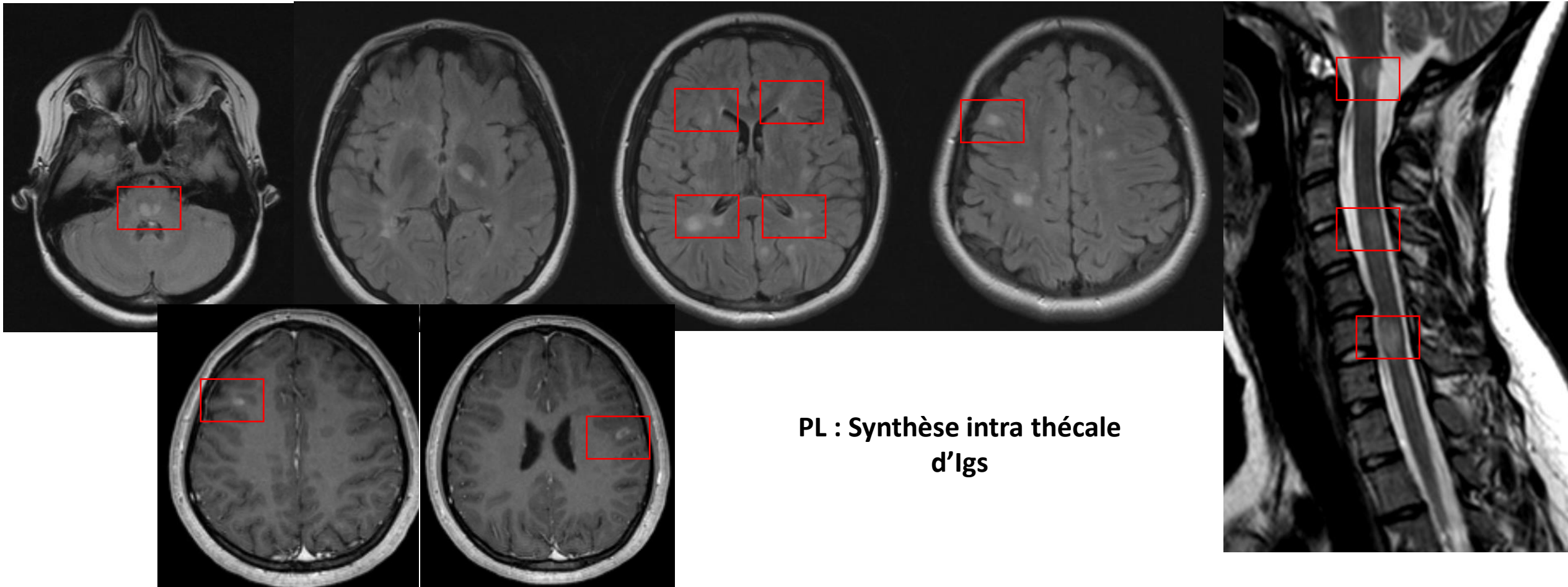
Laure Michel
CHU de Rennes

Ibtissam, née en 1995

* P 02/2011 : Sd cérébelleux – Dysesthésies des 4 membres – Diplopie - RPM

Hospitalisation en Pédiatrie en 03/2011

IRMc, m 15/03/2011



PL : Synthèse intra thécale
d'Igs

Nous sommes en 2011...

Critères diagnostics de SEP ?

2005 Revisions	
Si r	1. There are two ways to show dissemination in time using imaging: a. Detection of gadolinium enhancement at least 3 months after the onset of the initial clinical event, if not at the site corresponding to the initial event b. Detection of a <i>new</i> T2 lesion if it appears at any time compared with a reference scan done at least 30 days after the onset of the initial clinical event
Cri	8... EP ?

Sclérose en Plaques :

Des Critères Diagnostiques en permanente évolution

- Allison and Millar 1954
- McAlpine 1957, 1965
- Schumacher 1965
- McDonald and Halliday 1977
- Poser 1983
- McDonald (International) criteria 2001, 2005, 2010, 2017

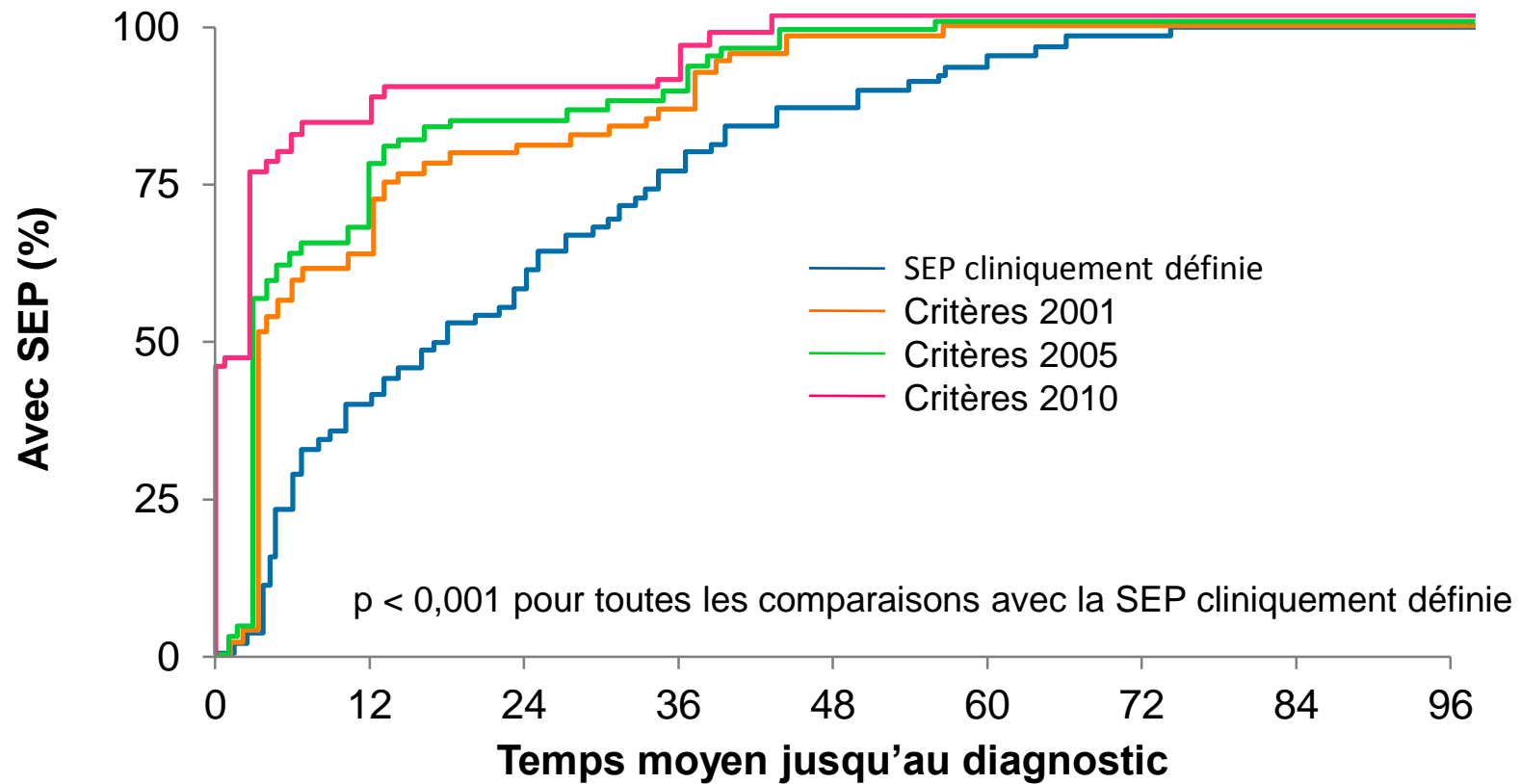
Sclérose en Plaques :

Comment éviter les erreurs diagnostiques ?

- Garder à l'esprit que les critères de McDonald ont été développés et validés pour **identifier la SEP ou une forte probabilité de SEP chez des patients ayant une présentation clinique typique de CIS**, mais pas pour différencier la SEP d'autres maladies
- L'intégration des données d'anamnèse, examen, imagerie et examens complémentaires **par un clinicien expérimenté pour la SEP** reste fondamentale pour faire un diagnostic fiable de SEP ou un diagnostic alternatif

Sclérose en Plaques :

Diagnostic plus précoce de SEP

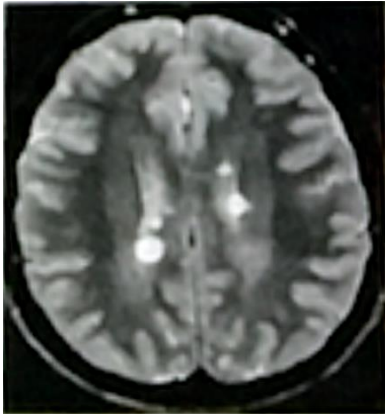


Sclérose en Plaques :

Critères Mcdonald 2017 de Dissémination

- **Dissémination spatiale** : ≥ 1 T2 lésions dans ≥ 2 localisations

Périventriculaire



Corticale /Juxta-corticale



Sous-tentorielle



Moelle épinière



- Plus de distinction entre les lésions symptomatiques ou asymptomatiques
- Les lésions corticales ont la même valeur que les lésions juxta-corticales

Sclérose en Plaques :

Critères Mcdonald 2017 de Dissémination

- **Dissémination Temporelle**

- Présence simultanée de lésions rehaussées par le gadolinium et non rehaussées à n'importe quel moment

OU

- 1 nouvelle lésion T2 ou prenant le contraste sur l'IRM de suivi par rapport à une IRM de référence quel que soit le délai
-
- Plus de distinction entre les lésions symptomatiques ou asymptomatiques

Ibtissam, née en 1995

* P 02/2011 : Sd cérébelleux – Dysesthésies des 4 membres – Diplopie - RPM

Hospitalisation en Pédiatrie en 03/2011

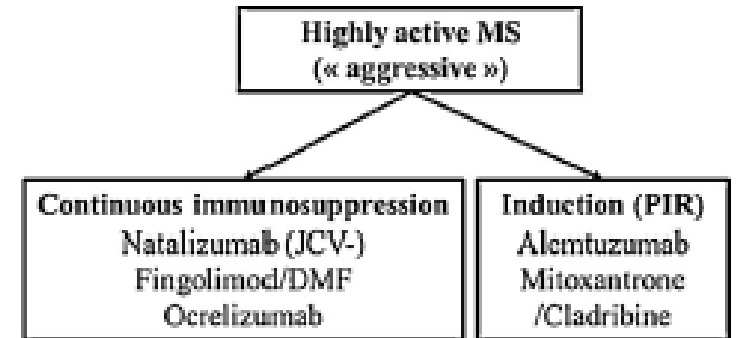
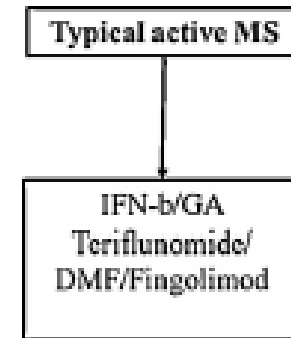
IRMc, m 15/03/2011 : Dissémination spatiale / Cs ELP : EDSS 2 (F Ce 1, FP 1) – Pas dissémination temporelle

IRMc le 26/04/2011: +2 nouvelles lésions Gd+ au niveau frontal

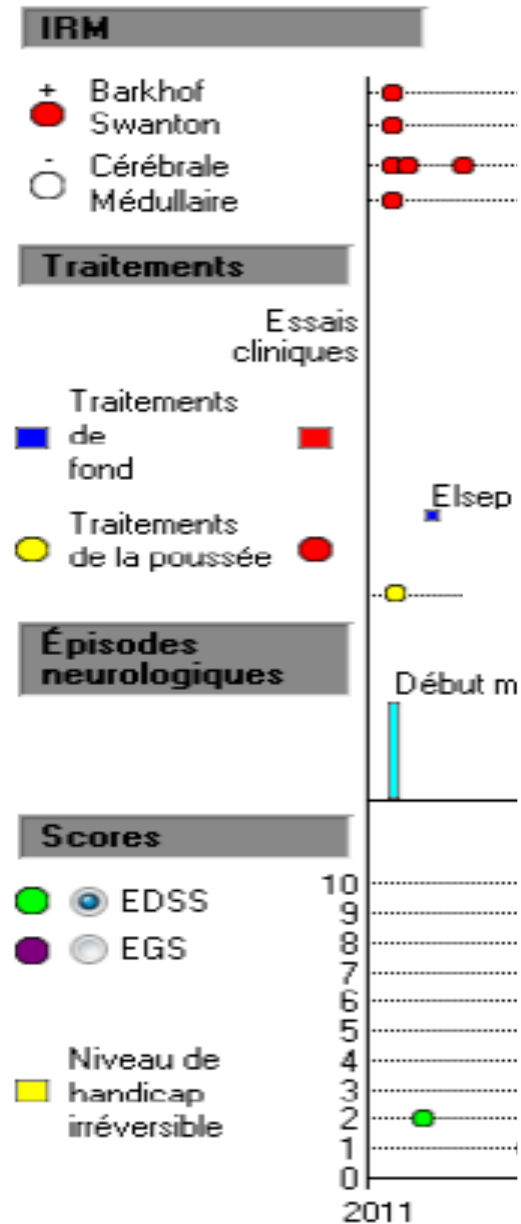


QUEL TRAITEMENT ?

Induction vs escalation ?



3 cures de Mitoxantrone (Juin, Juillet, août)



Meilleur pronostic si

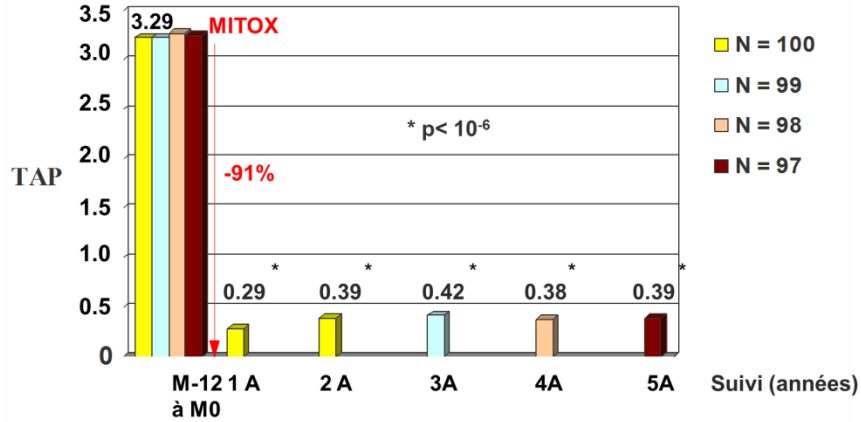
EDSS M0 ≤ 4

âge < 40 ans

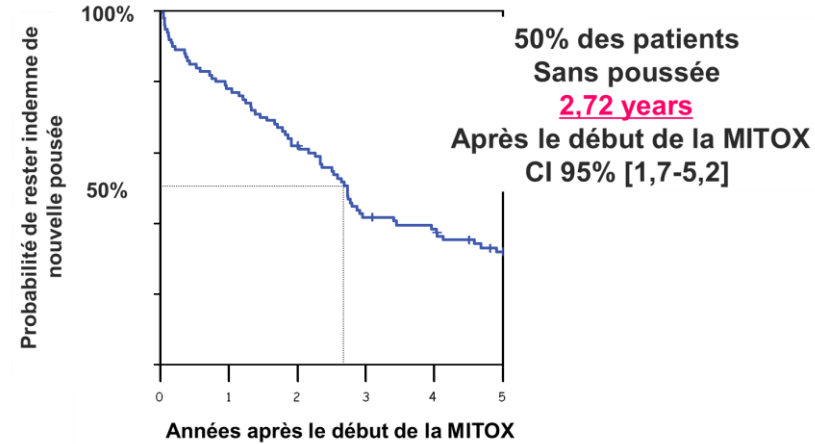
Mitoxantrone as induction treatment in aggressive relapsing remitting multiple sclerosis: treatment response factors in a 5 year follow-up observational study of 100 consecutive patients

Emmanuelle Le Page,¹ Emmanuelle Leray,² Grégory Taurin,¹ Marc Coustans,¹ Jacques Chaperon,² Sean P Morrissey,^{1,3} Gilles Edan¹

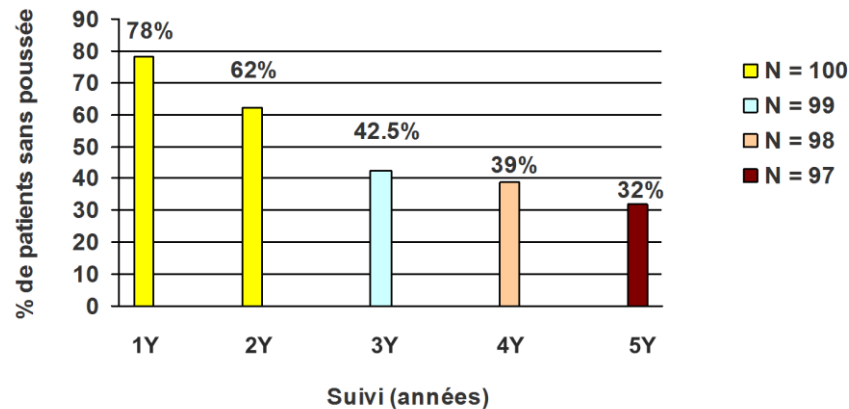
Reduction du Taux Annuel de Poussées (TAP) sur 5 ans



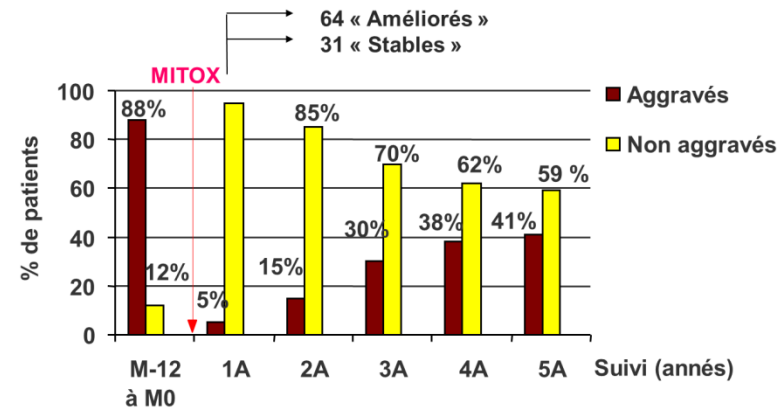
Temps médian de la 1ère poussée > début de la MITOX



Percentage de patients sans nouvelle poussée sur 5 ans



Patients améliorés, stables ou aggravés par rapport à la fin de l'induction



Le % de patients «aggravés» pdt la 1^{ère} A de suivi était réduit de 94%

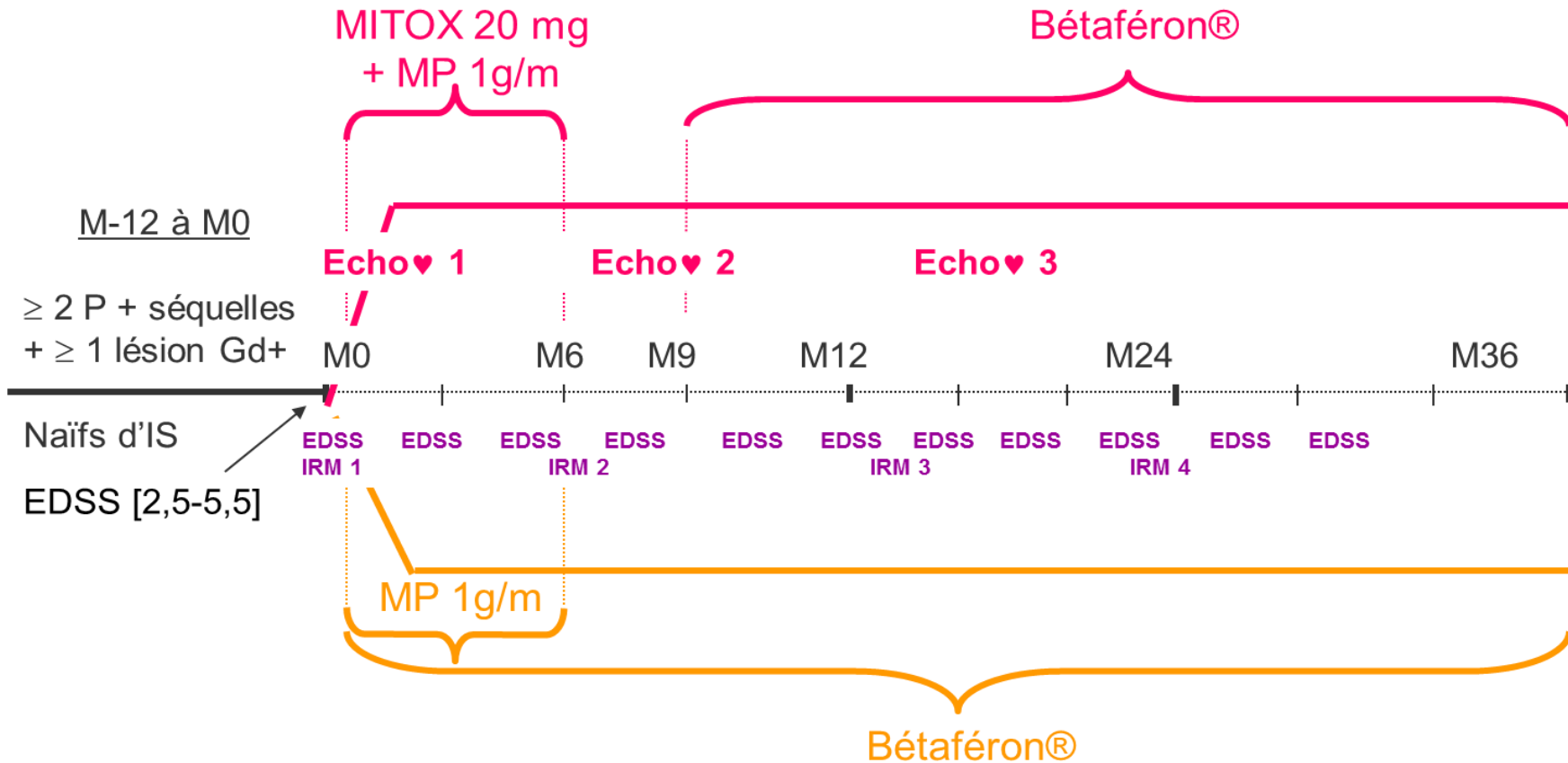
Aggravé*: EDSS ↑ d' 1.0 point ou plus au dessous de 5.5 et 0.5 point ou plus au dessus de 5.5, confirmé à 3 M

Mitoxantrone prior to interferon beta-1b in aggressive relapsing multiple sclerosis: a 3-year randomised trial

G Edan,^{1,2,3} G Comi,^{4,5} E Le Page,^{1,2} E Leray,^{2,3} M A Rocca,^{5,6} M Filippi,^{5,6} for The French–Italian Mitoxantrone Interferon-beta-1b Trial Group*

Patients jeunes : 33 ans
 SEP-RR très actives

- Cliniquement
 - TAP : 2,5
 - EDSS 4
- En IRM: 8 lésions Gado + 2/3 naïfs de tout traitement de fond

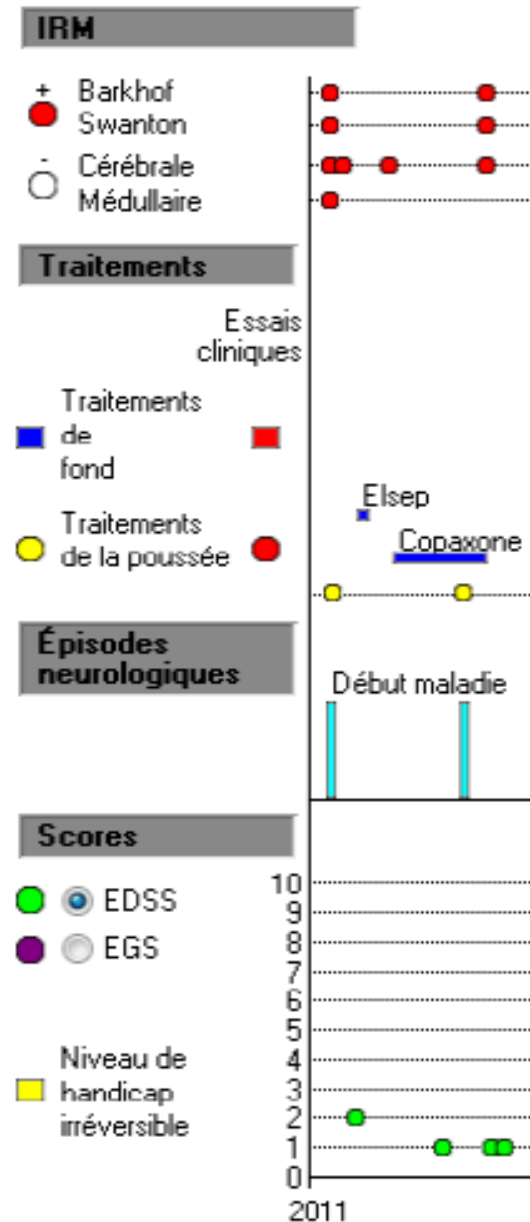


Mitoxantrone prior to interferon beta-1b in aggressive relapsing multiple sclerosis: a 3-year randomised trial

G Edan,^{1,2,3} G Comi,^{4,5} E Le Page,^{1,2} E Leray,^{2,3} M A Rocca,^{5,6} M Filippi,^{5,6} for The French—Italian Mitoxantrone Interferon-beta-1b Trial Group*

Marqueurs inflammation	MITOX – Beta-FN N = 55	Beta-FN N = 54	% réduction	p
TAP	0.44	1.15	-61.5%	<0.003
% Aggravés	9%	26%	-65%	<0.024
% Sans poussée	53%	26%	X 2	<0.01
IRM Gd+ à M9	12%	43%	-72%	<0.01
Nouvelles lésions T2 sur 36 mois (moy)	3.5 +/- 5 (N = 18)	10 +/- 10 (N = 13)	-65%	<0.041

Ibtissam, née en 1995



* P 02/2011 : Sd cérébelleux – Dysesthésies des 4 membres – Diplopie - RPM

Hospitalisation en Pédiatrie en 03/2011

IRMc, m 15/03/2011

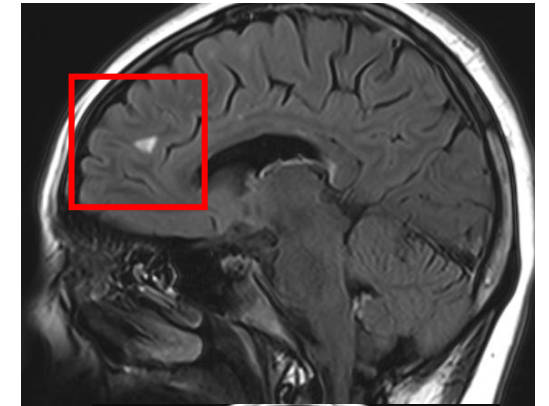
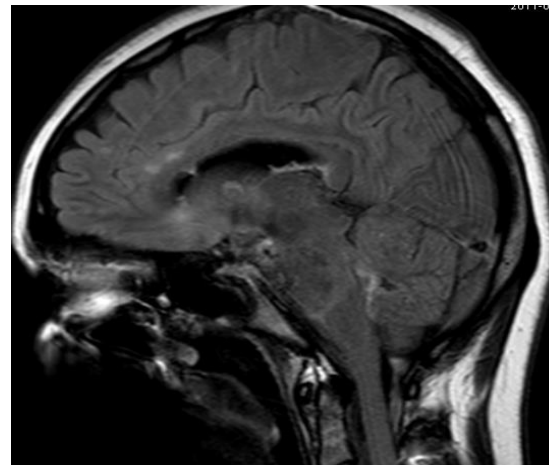
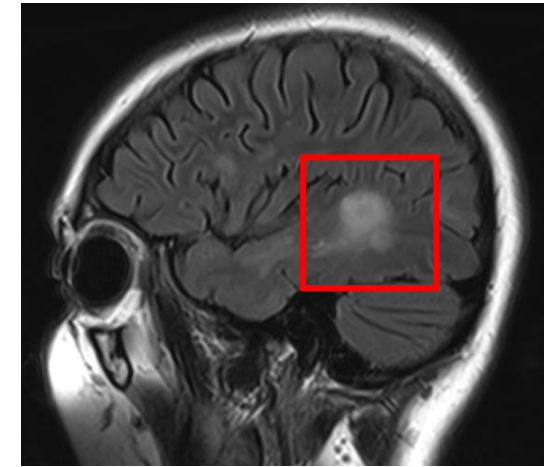
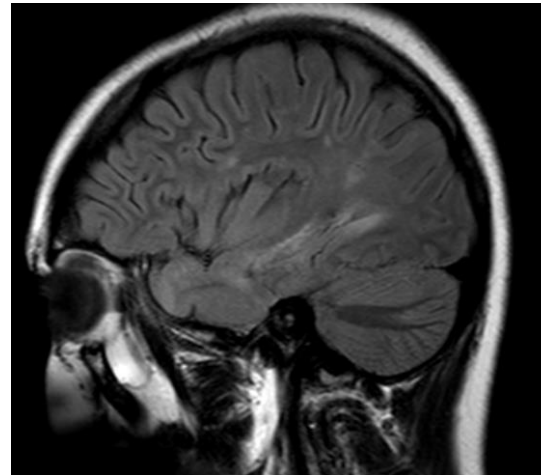
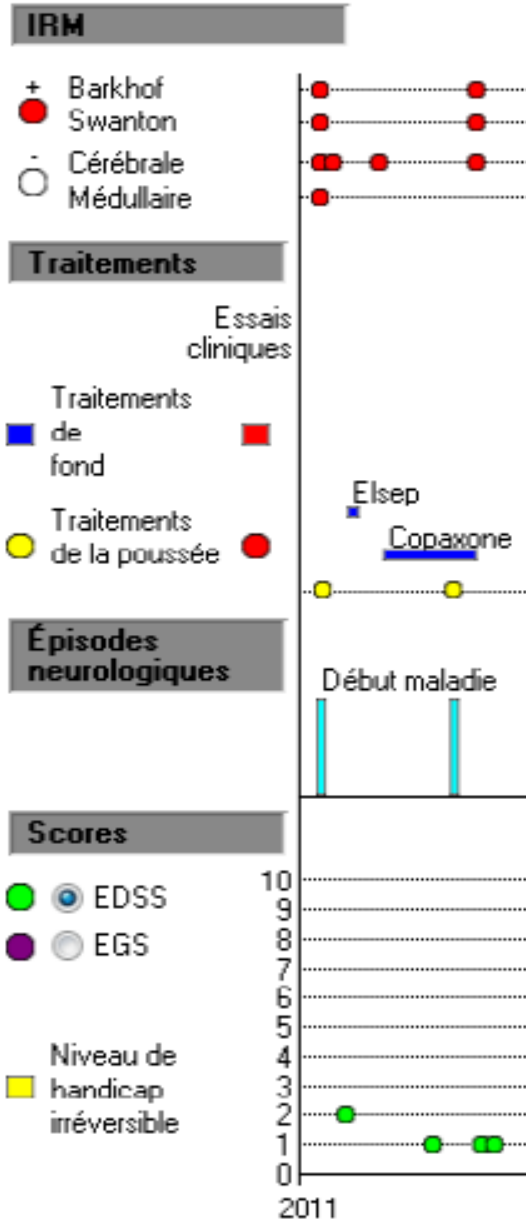
* IRMc stable en 09/2011

* Relai Acétate de Glatiramère en 11/2011

* P 06/2012 : Pares x 4 et tbs sens périnée

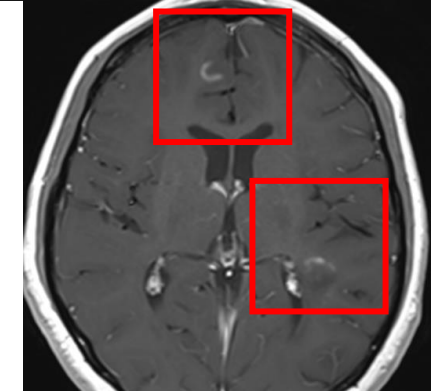
* IRMc 09/2012

Ibtissam, née en 1995

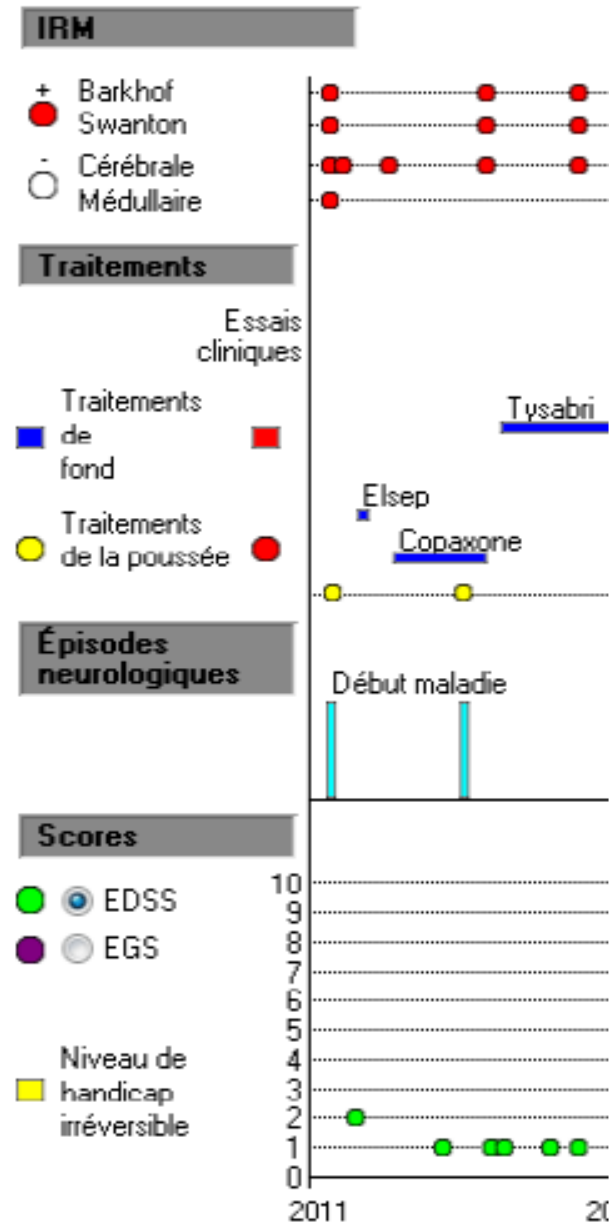


09/2011

09/2012



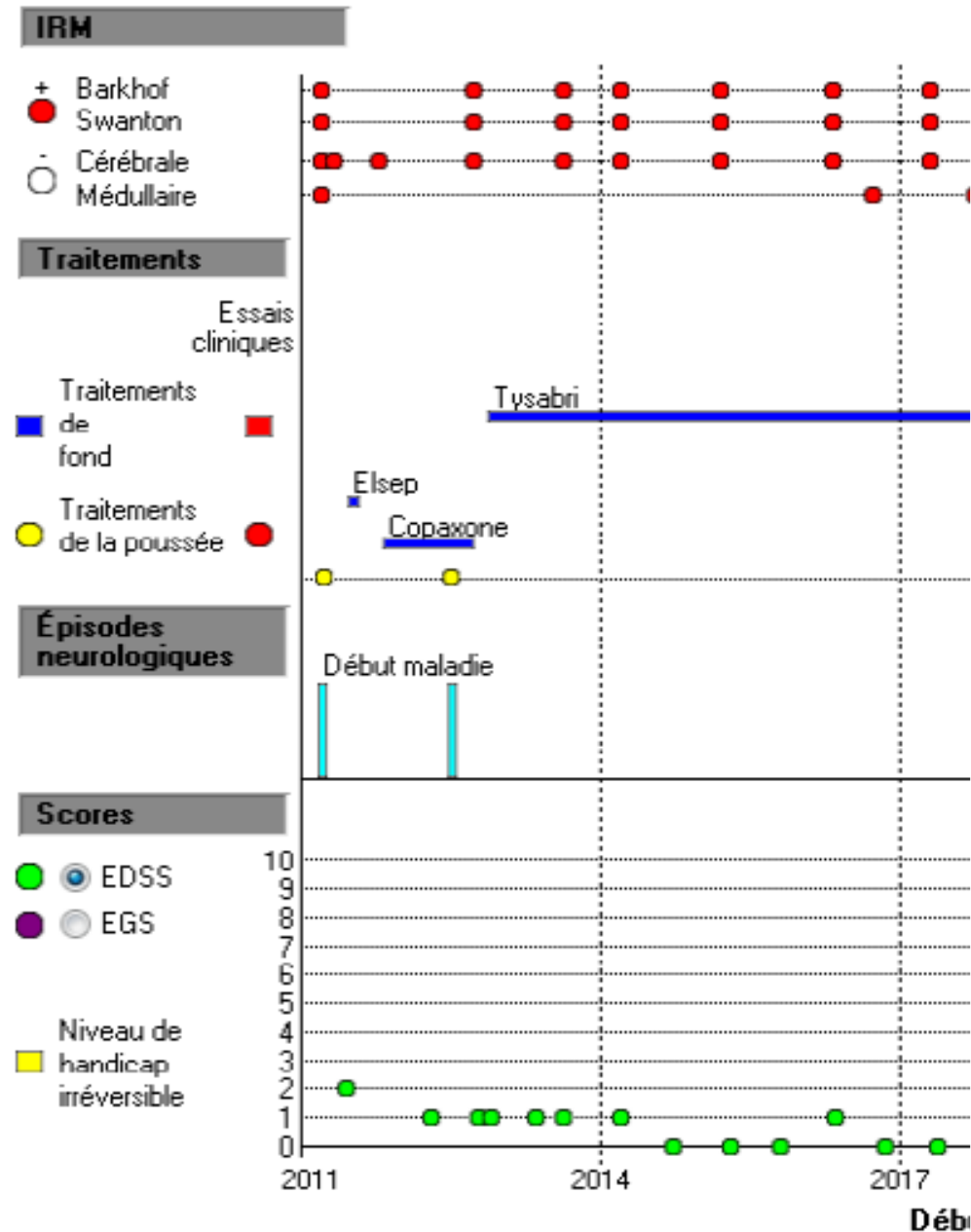
Ibtissam, née en 1995



JCV négatif

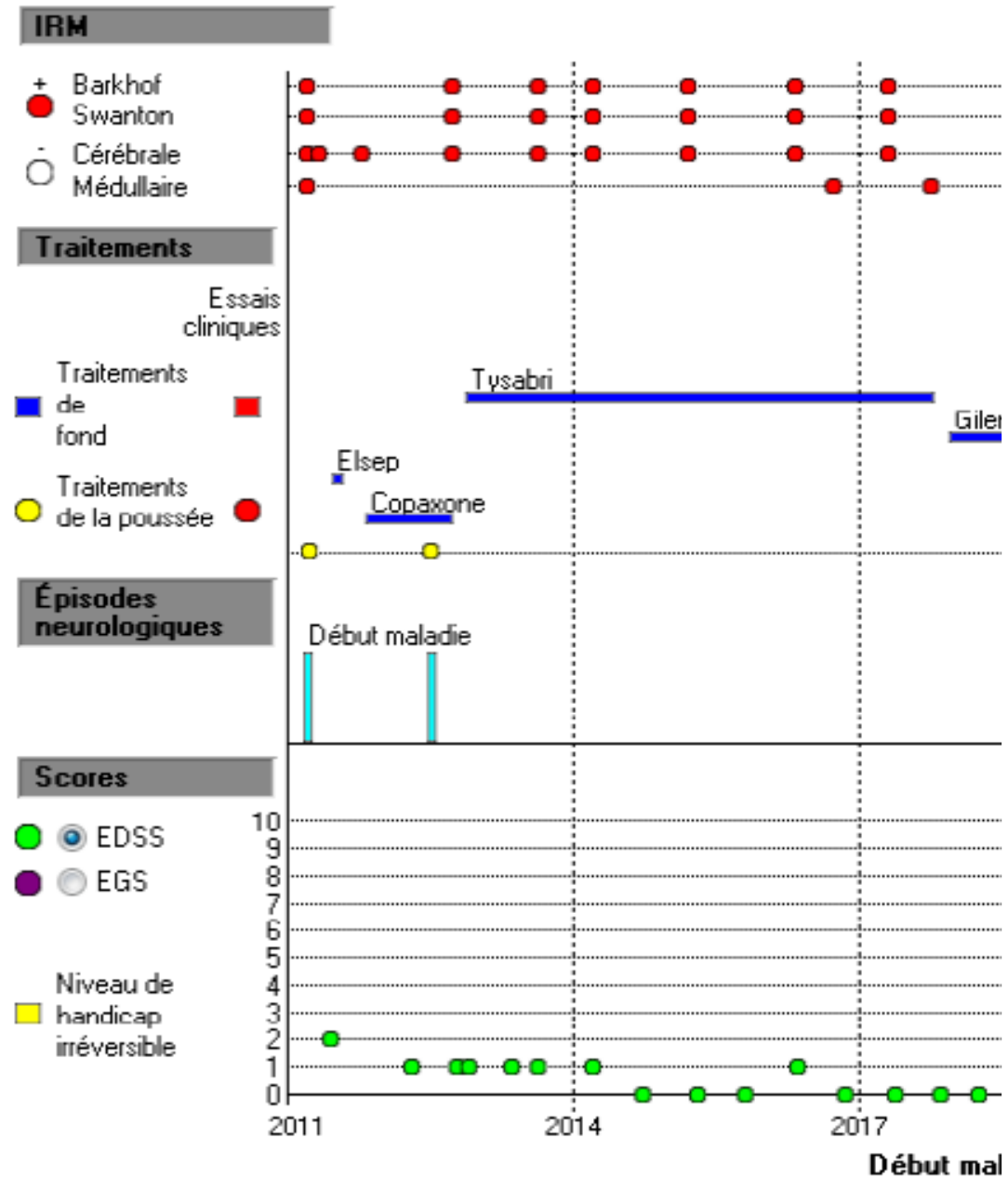
Début Natalizumab en 11/2012

Ibtissam, née en 1995



Clinique Stable
IRM Stable

Ibtissam, née en 1995



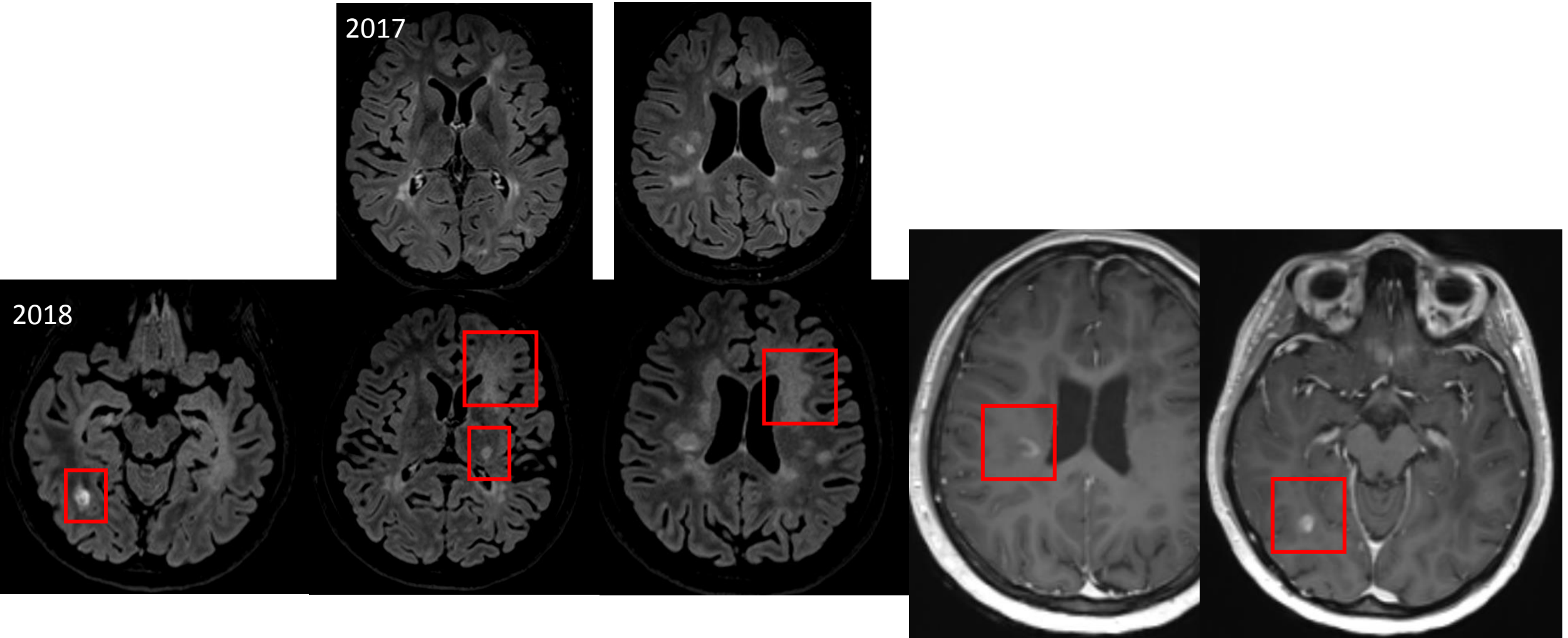
* Mauvaise tolérance des perfusions mensuelles

* Arrêt du Natalizumab en 10/2017

* Début du **FTY** en 11/2017

* P en 06/2018 : RPM, tbs vésico sphinctériens

Ibtissam, née en 1995



Rebond à l'arrêt du Natalizumab

2011

Natalizumab and drug holiday in clinical practice: An observational study in very active relapsing remitting Multiple Sclerosis patients

A. Kerbrat ^a, E. Le Page ^a, E. Leray ^{a,b}, T. Anani ^c, M. Coustans ^d, C. Desormeaux ^e, C. Guiziou ^f, P. Kassiotis ^g, F. Lallement ^h, D. Laplaud ⁱ, P. Diraison ^d, F. Rouhart ^j, E. Sartori ^k, R. Wardi ^h, S. Wiertlewski ⁱ, G. Edan ^{a,*}

- 21/27 (67%) ≥1 poussée ds les 6 mois suivant l'arrêt du Natalizumab
- 3 patients IRM active sans poussée
- 4 patients (15%) ont présenté un rebond avec poussées sévères et ≥ 20 prises de contraste en IRM "rebond"

Recurrence or rebound of clinical relapses after discontinuation of natalizumab therapy in « highly active MS patients » (*Sorensen et al. Journal of Neurology April 2014*)

- ✓375 patients traités ≥ 6 mois par natalizumab dans l'indication d'une SEP authentiquement active
- ✓suivis 3–12 M > l'arrêt du natalizumab

→83 (22 %) ont présenté un rebond : TAP > à celui avant natalizumab

Neurol Sci (2015) 36:465–467
DOI 10.1007/s10072-014-1960-9

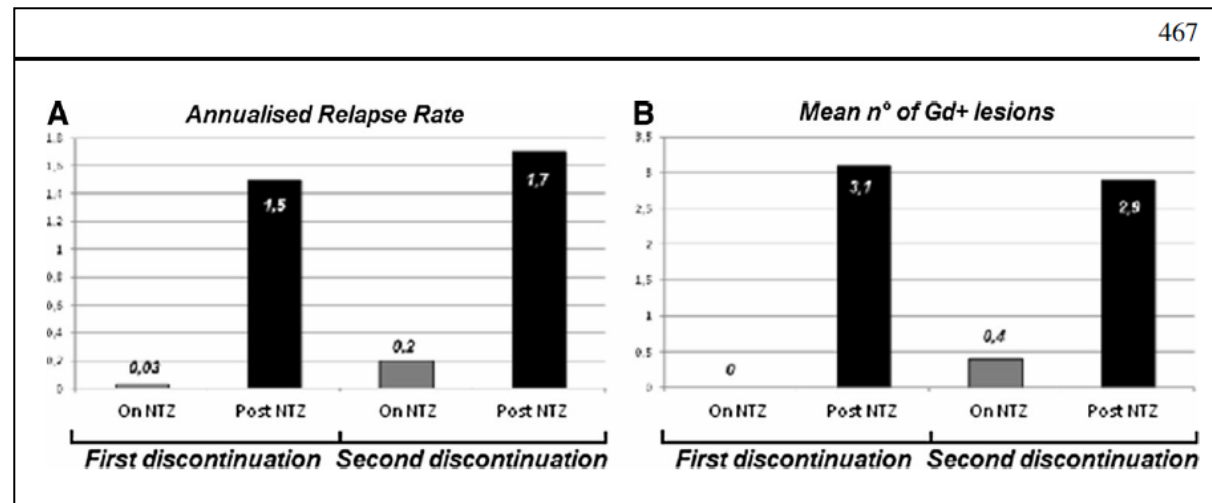
BRIEF COMMUNICATION

Recurrence of disease activity after repeated Natalizumab withdrawals

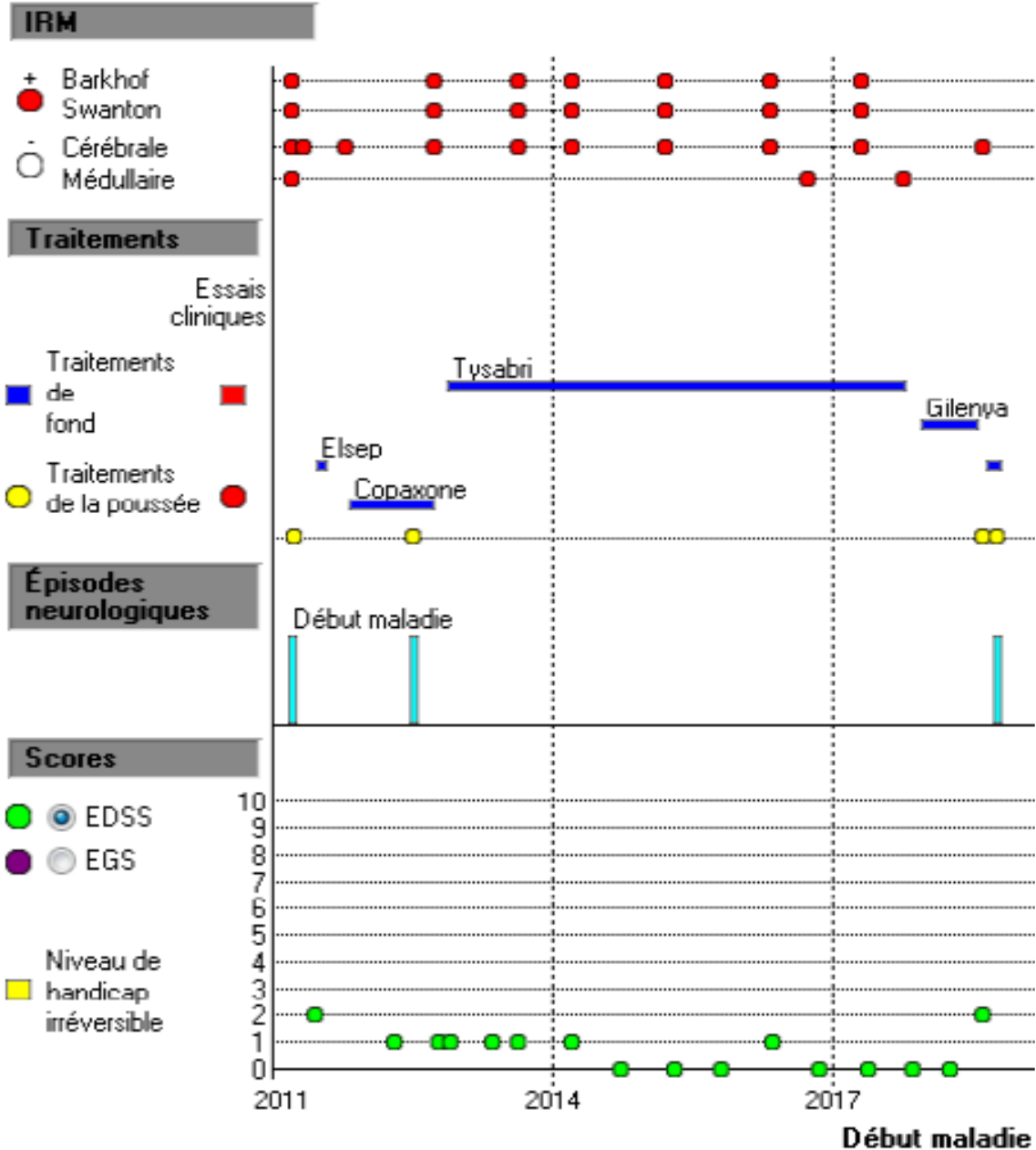
Laura Ferrè · Lucia Moiola · Francesca Sangalli ·
Marta Radaelli · Valeria Barcella · Giancarlo Comi ·
Vittorio Martinelli

« Qui a rebondi rebondira »

15 patients ayant arrêté à 2 reprises le tysabri®
13 ont présenté une réactivation de la maladie après les 2 arrêts malgré un traitement de première ligne

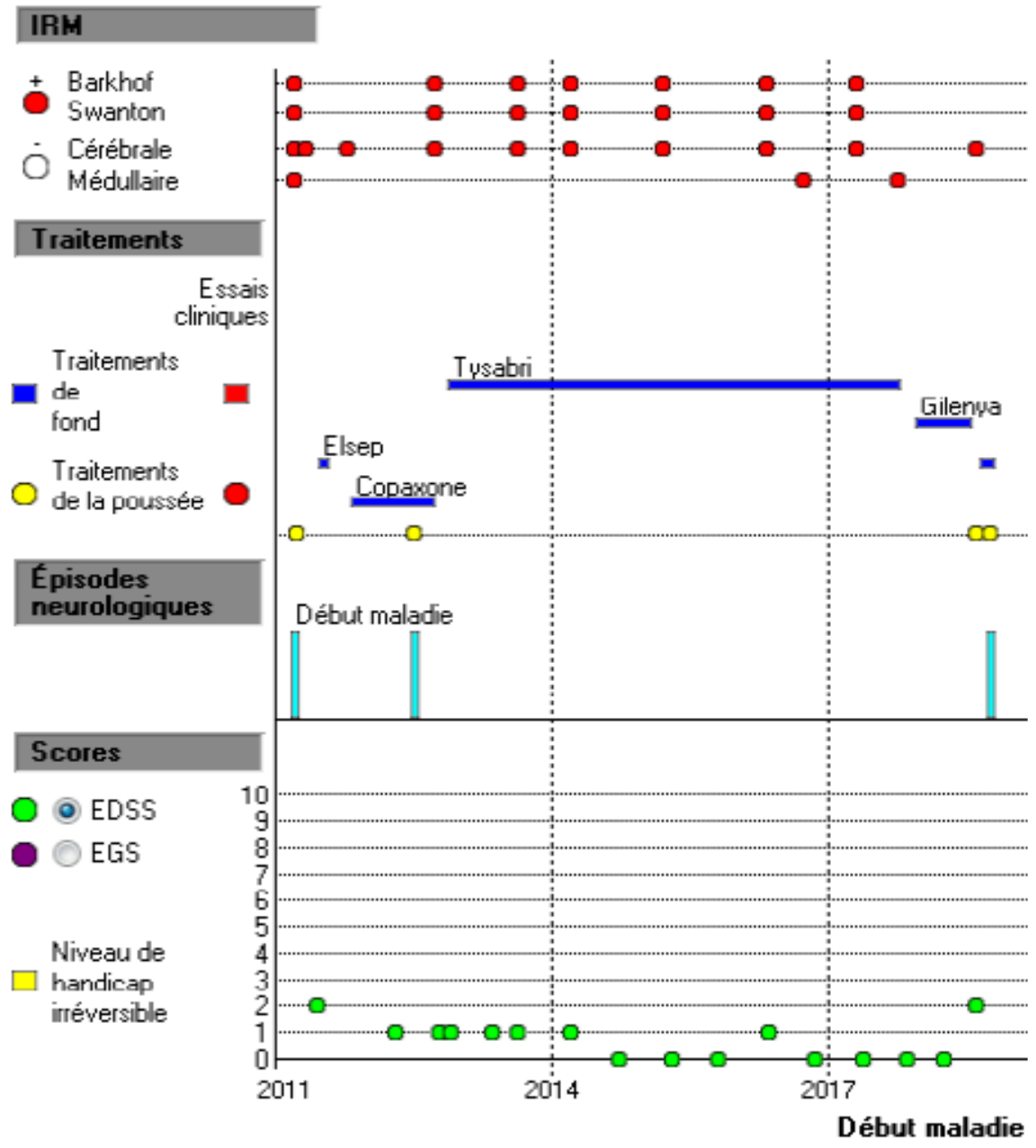


Ibtissam, née en 1995



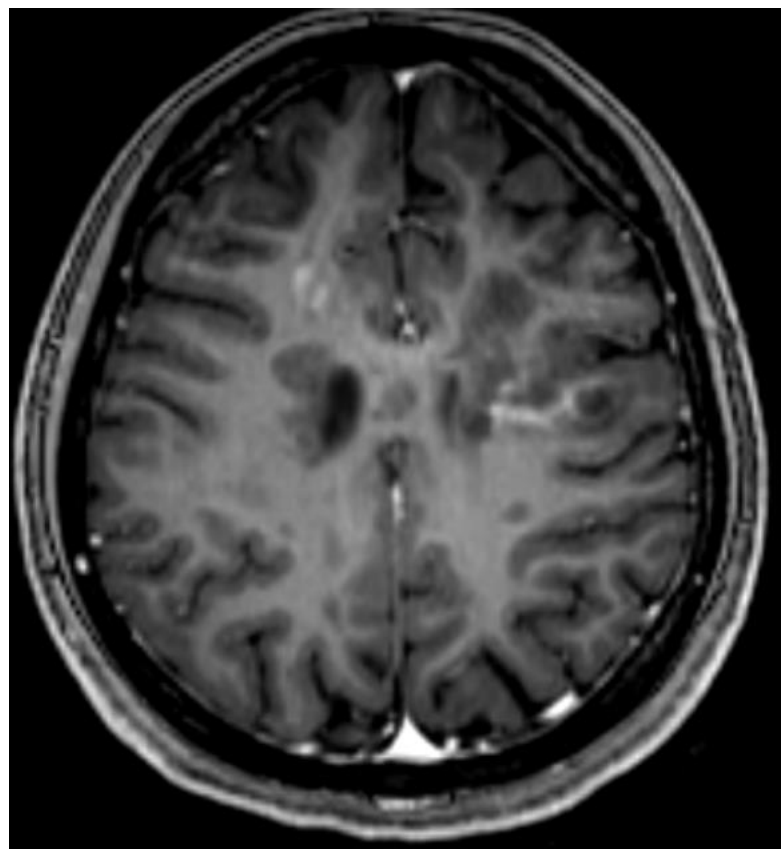
Reprise de la Mitoxantrone

Ibtissam, née en 1995

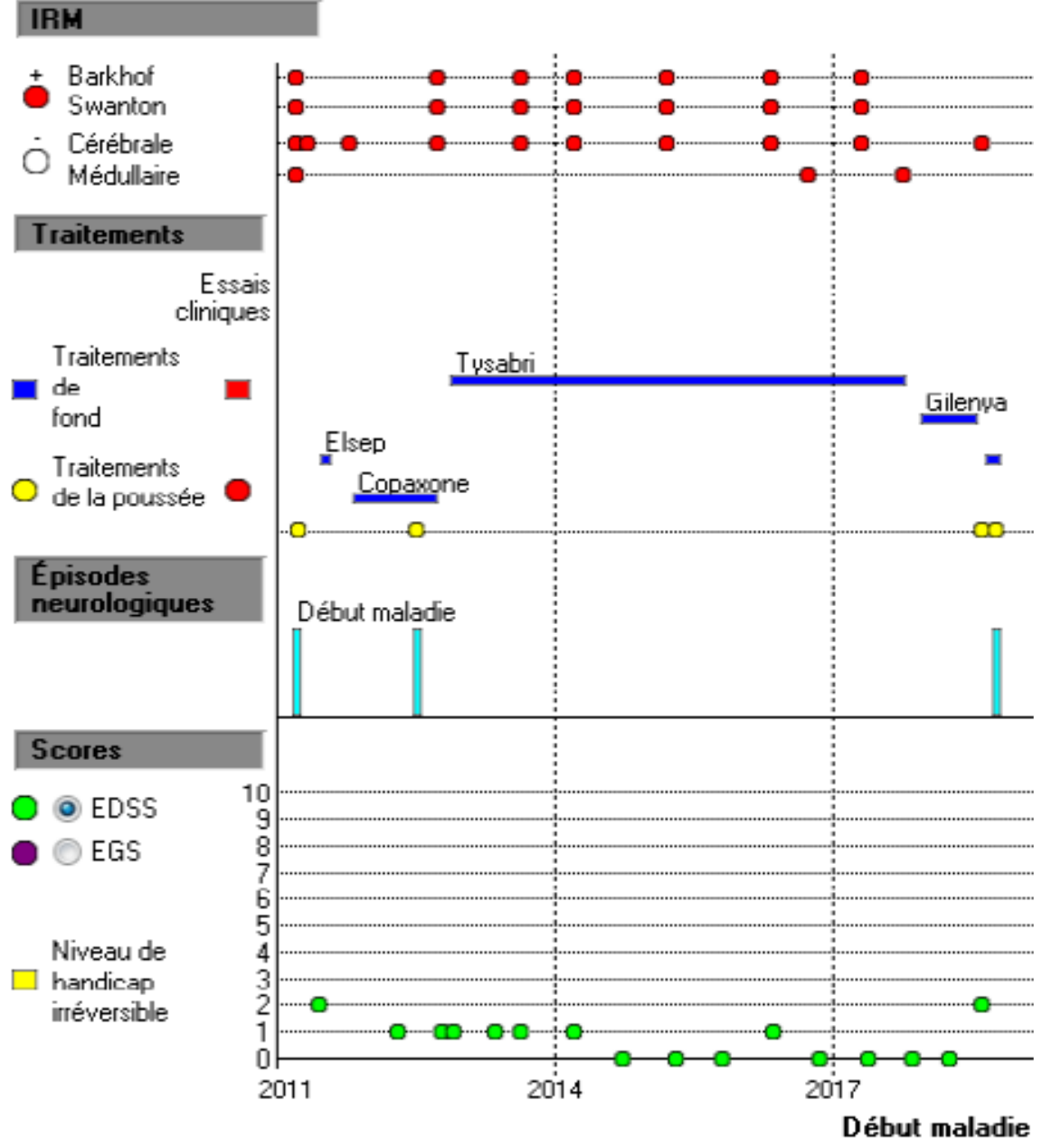


*P 08/2018 (M2 MITOX) : dysarthrie et RPM

*IRM 08/2018 (M2 MITOX)



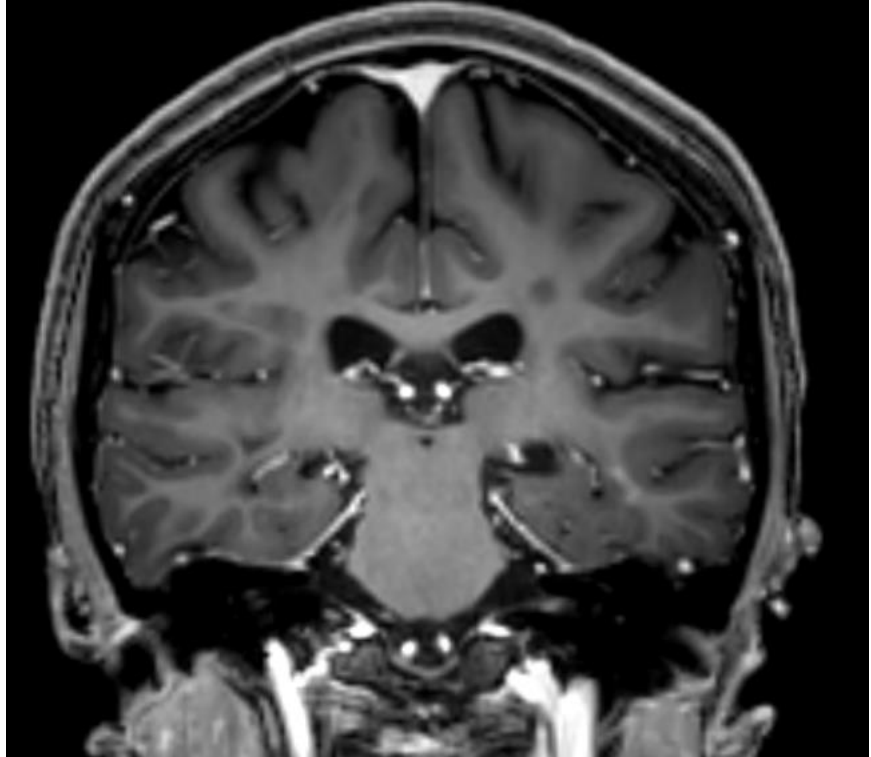
Ibtissam, née en 1995



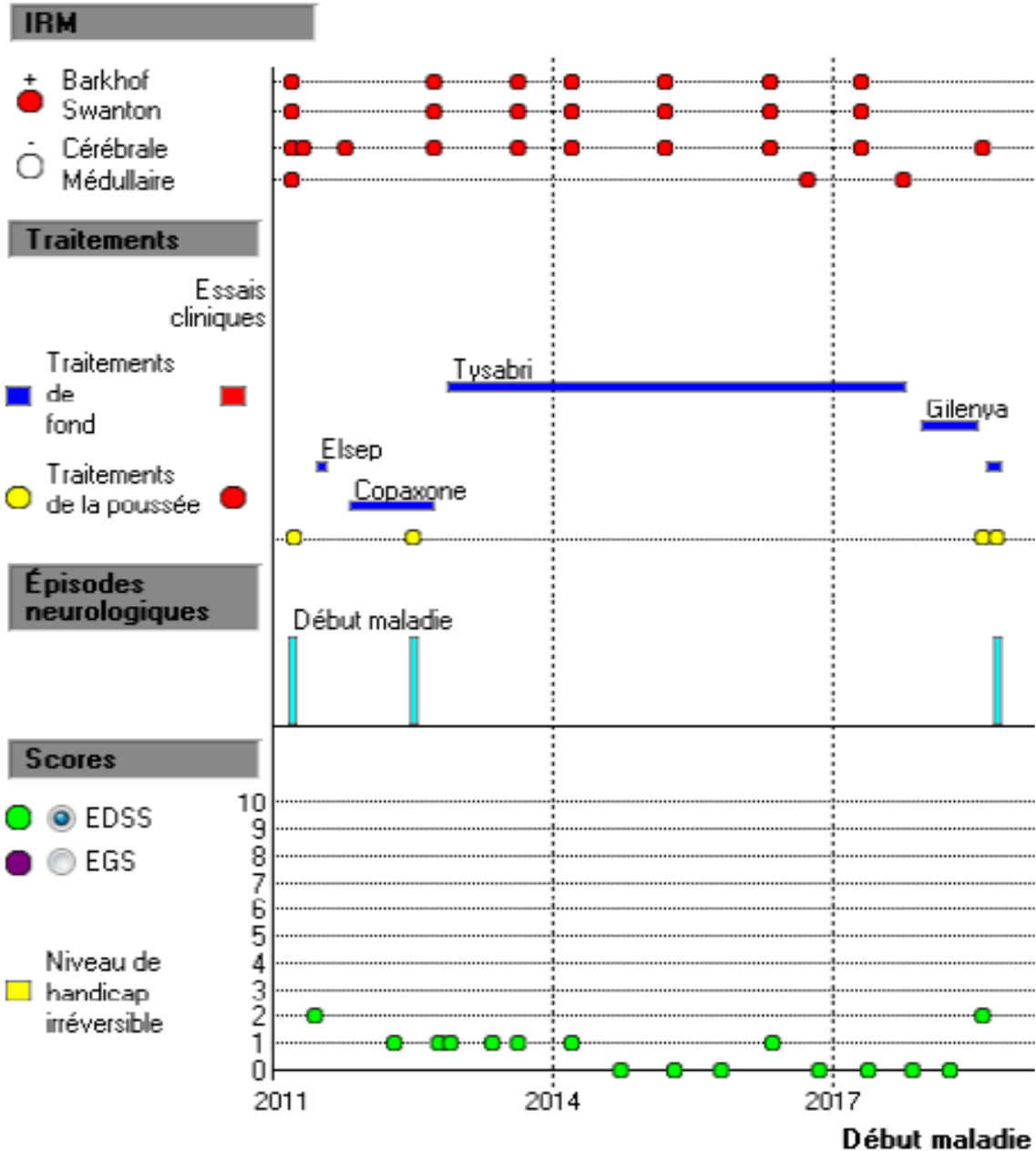
*P 08/2018 (M2 MITOX) : dysarthrie et RPM

*IRM 08/2018 (M2 MITOX)

*IRM 10/2018 (M3 MITOX)



Ibtissam, née en 1995



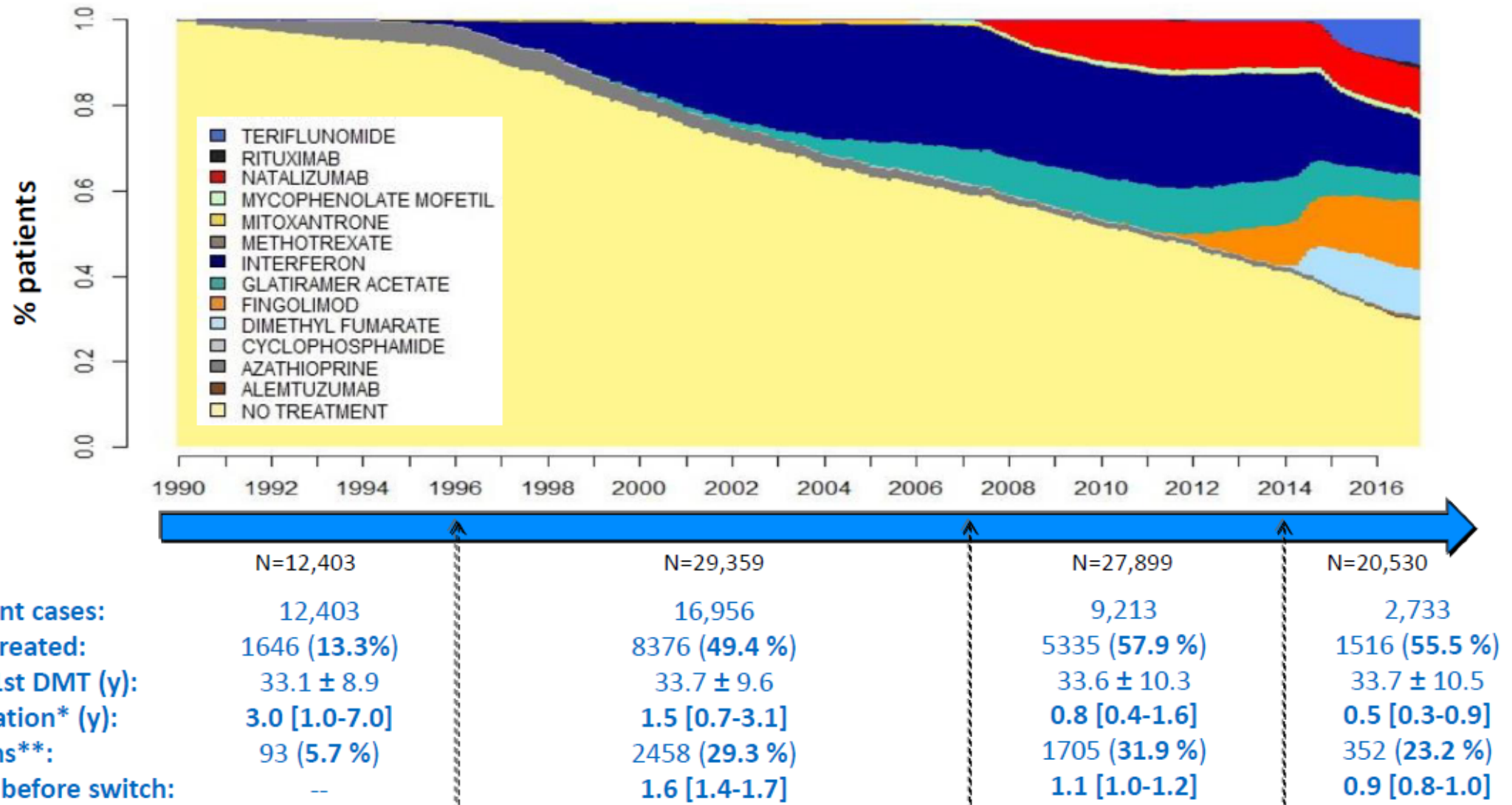
*P 08/2018 (M2 MITOX) : dysarthrie et RPM

*IRM 08/2018 (M2 MITOX)

*IRM 10/2018 (M3 MITOX)

Que Proposer ?

Le Paysage Thérapeutique



Diapositive aimablement fournie par E. LERAY (Rennes)

2 nouveaux traitements ont une AMM dans l'indication de la SEP

Cladribine = Mavenclad®

« **formes très actives de sclérose en plaques (SEP) récurrente** définies par des paramètres cliniques ou l'imagerie (IRM) (voir rubrique 5.1) »

Avis de la CT septembre 2018 = SMR insuffisant

“ Insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale”

Ocrelizumab = Ocrevus®

« **formes actives de sclérose en plaques récurrente (SEP-R)** définies par des paramètres cliniques ou d'imagerie »

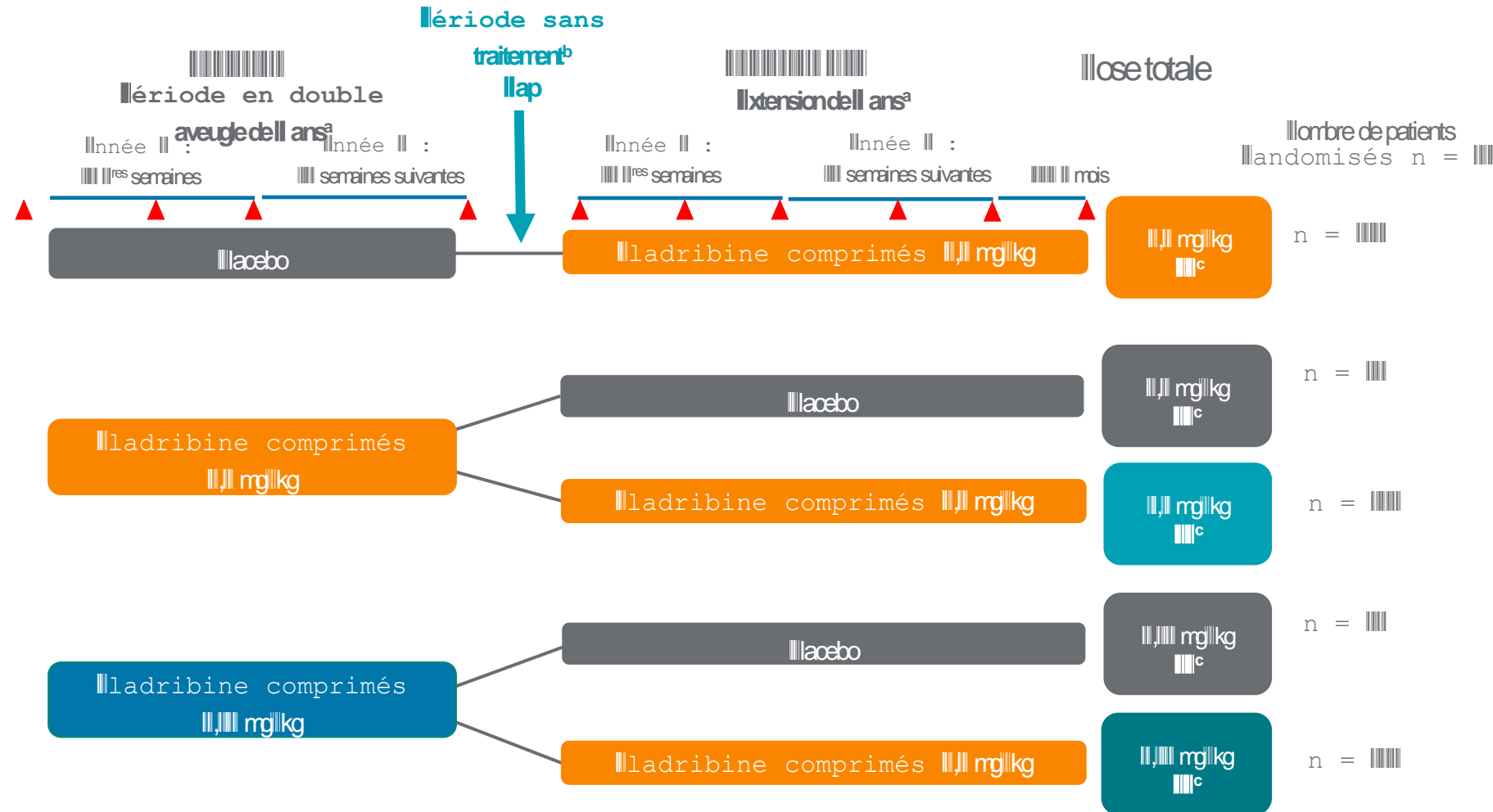
Avis de la CT mai 2018 = SMR important et ASMR III modéré (stade précoce), ASMR V (SEP RR très active)

« **sclérose en plaques primaire progressive (SEP-PP) à un stade précoce en termes de durée de la maladie et de niveau du handicap, associé à des données d'imagerie caractéristiques d'une activité inflammatoire** (rubrique 5.1) »

Avis de la CT août 2018 = SMR modéré et ASMR V

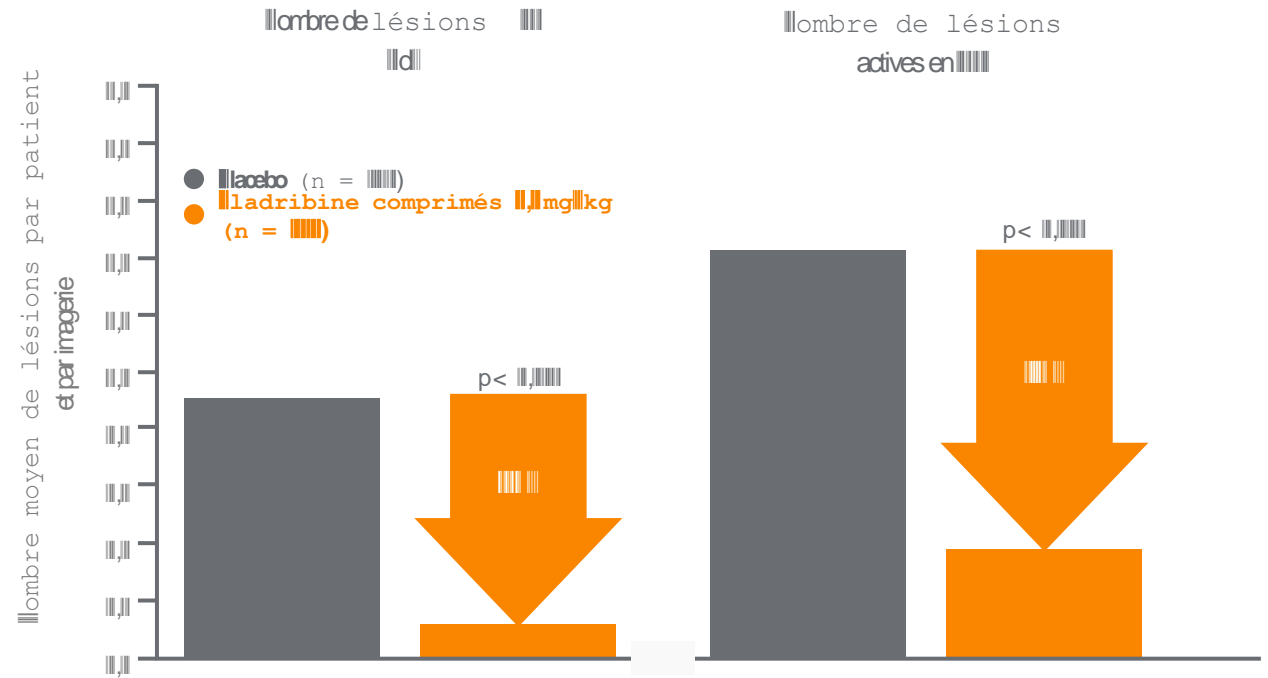
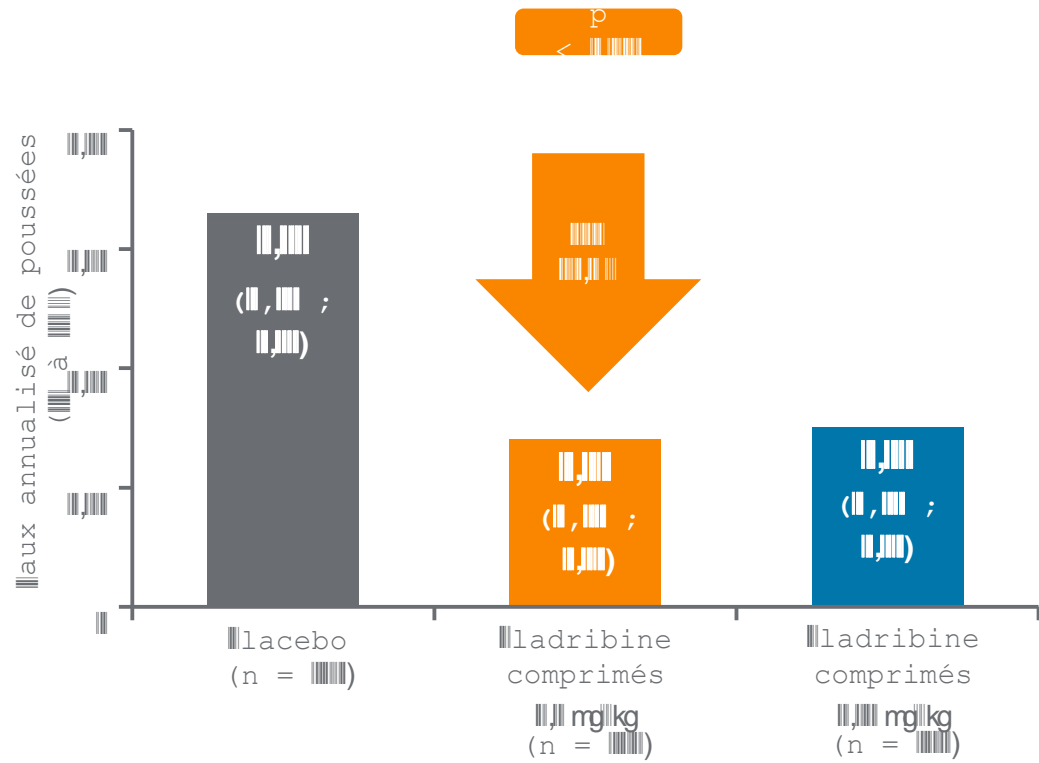
« n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu dans la stratégie thérapeutique de la sclérose en plaques primaire progressive »

CLARITY / CLARITY EXT : Schéma de l'étude

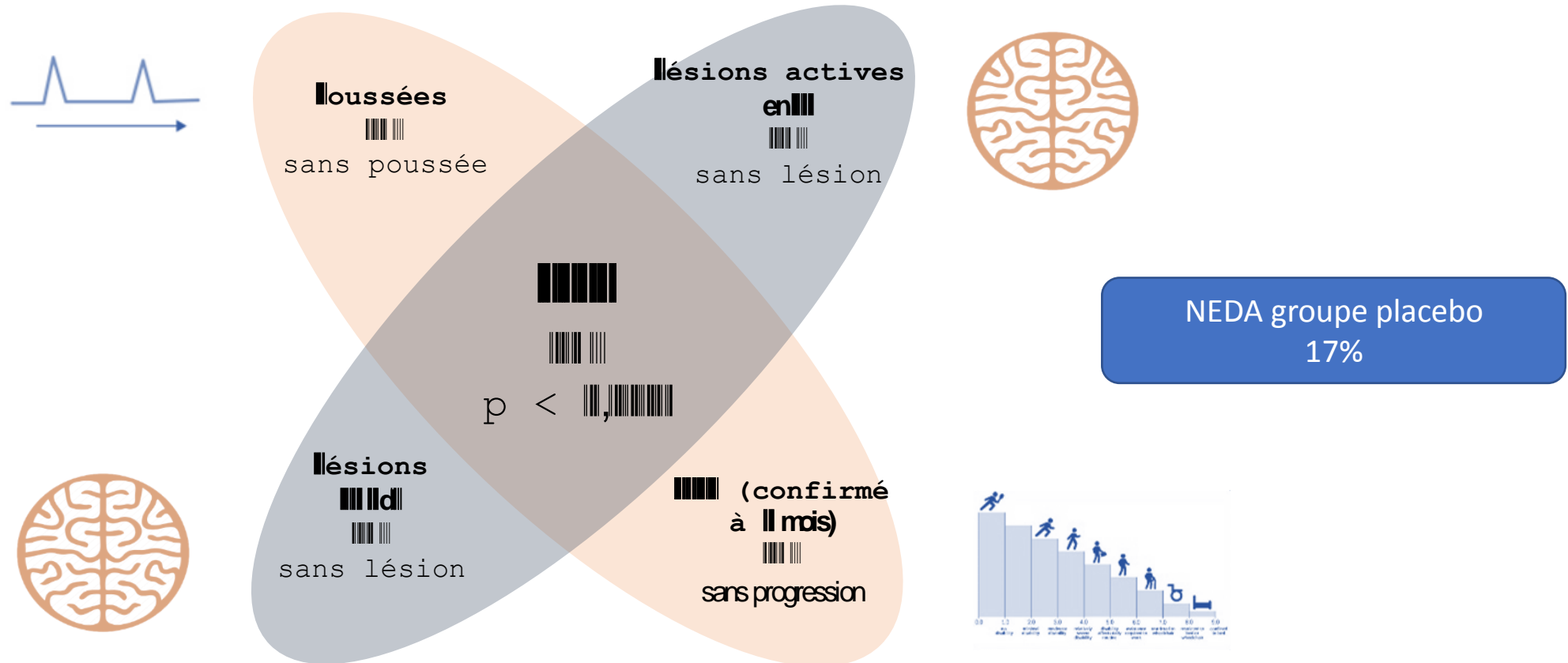


Patients atteints de [disease] (n = [number]) randomisés [number]

CLARITY: Résultats principaux

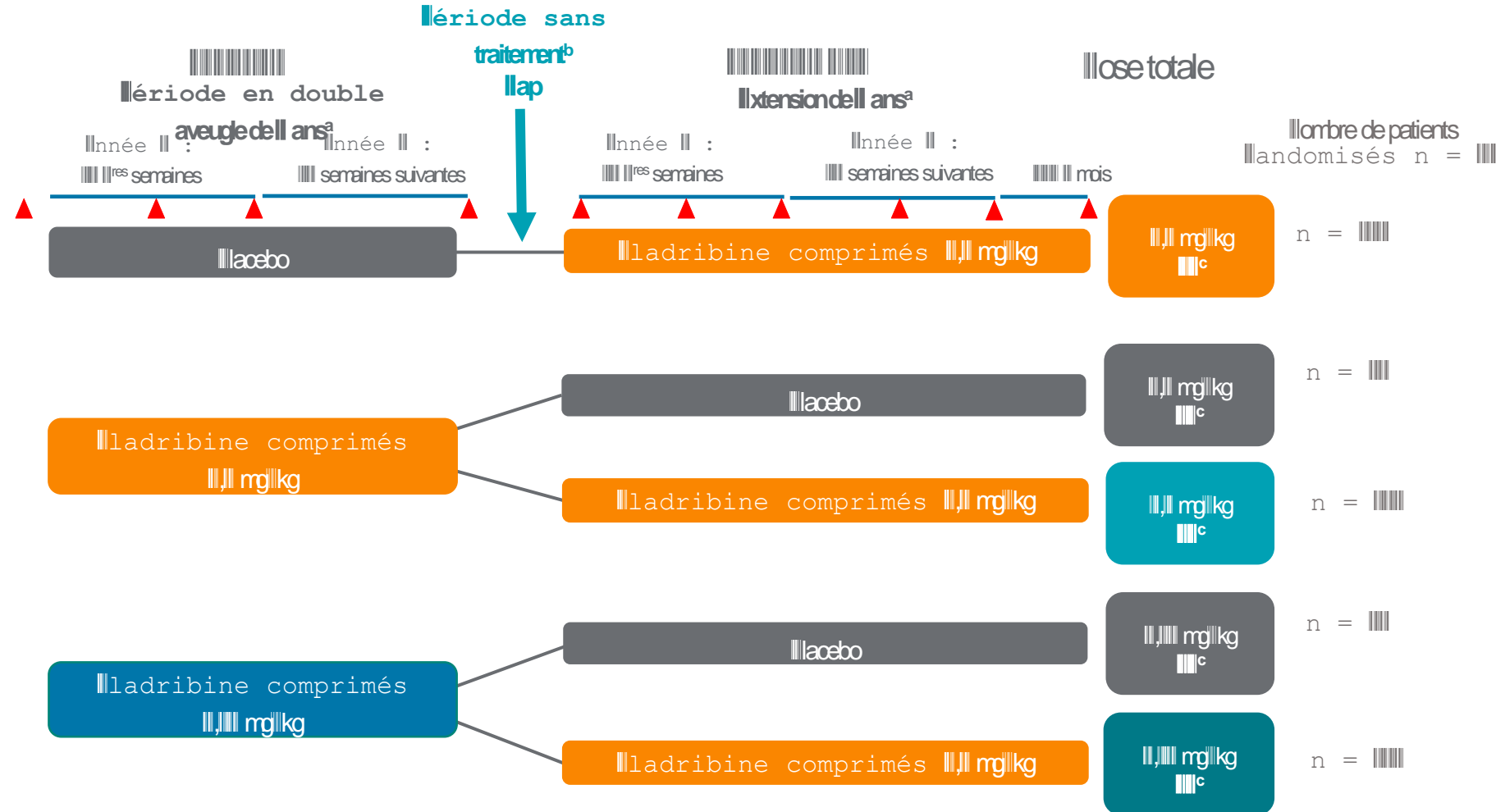


CLARITY : Cladribine augmente de manière significative la proportion de patients sans activité de la maladie à deux ans



Giovannoni G et al. Lancet Neurol 2011;10:329-37

CLARITY / CLARITY EXT : Schéma de l'étude

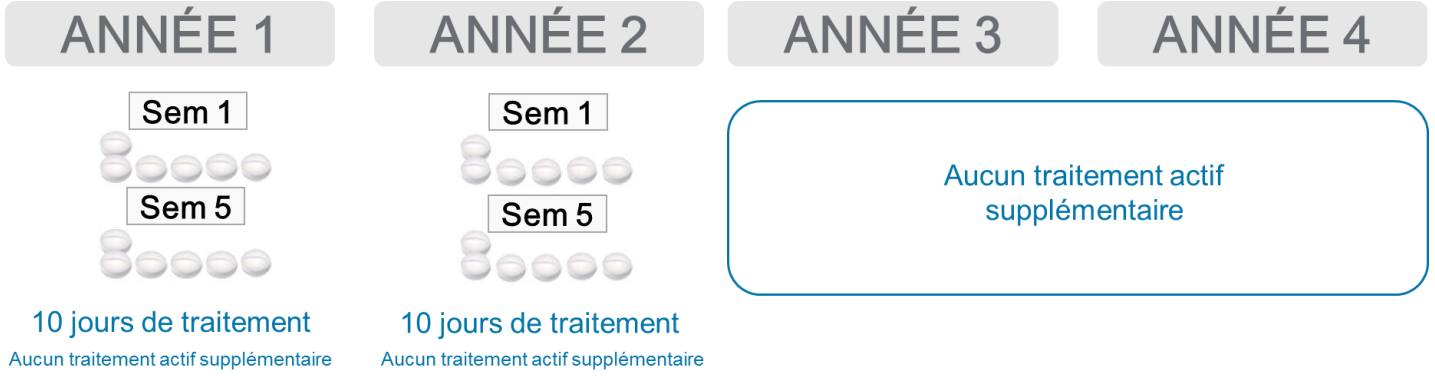


▲ à la sélection

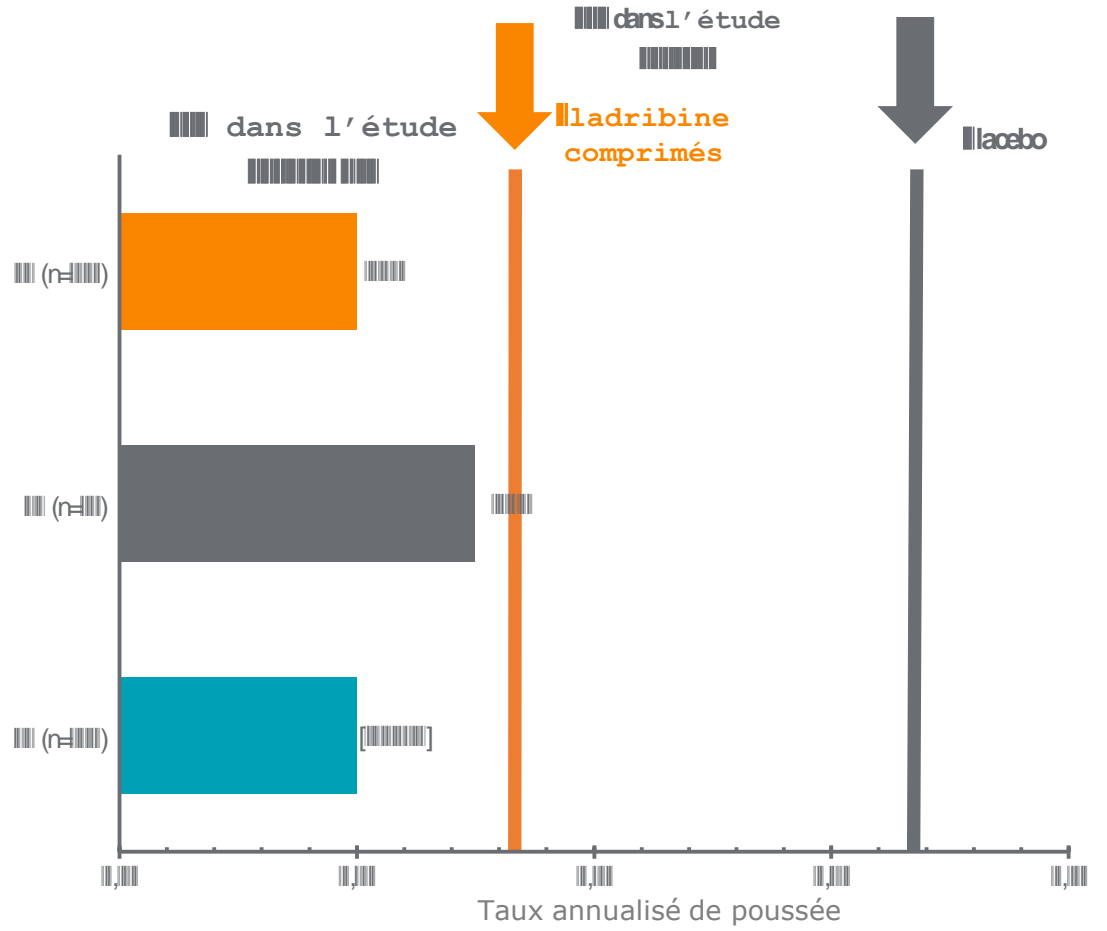
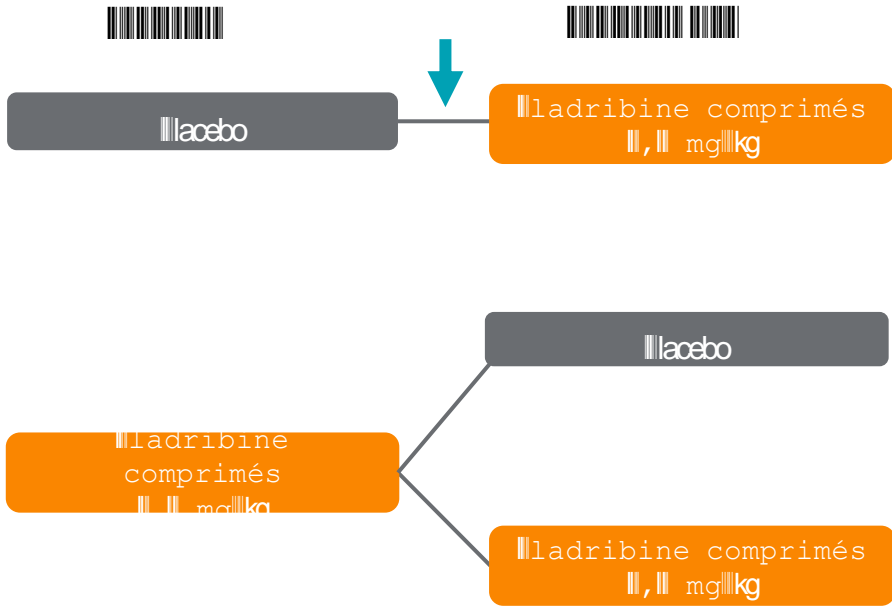
Patients atteints de [disease] (n = [number]) randomisés [number]

Safety and efficacy of cladribine tablets in patients with relapsing–remitting multiple sclerosis: Results from the randomized extension trial of the CLARITY study

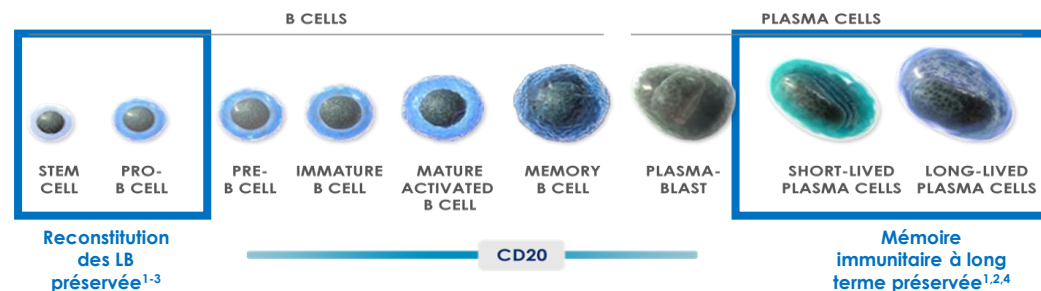
Gavin Giovannoni, Per Soelberg Sorensen, Stuart Cook, Kottil Rammohan, Peter Rieckmann, Giancarlo Comi, Fernando Dangond, Abidemi K Adeniji and Patrick Vermersch



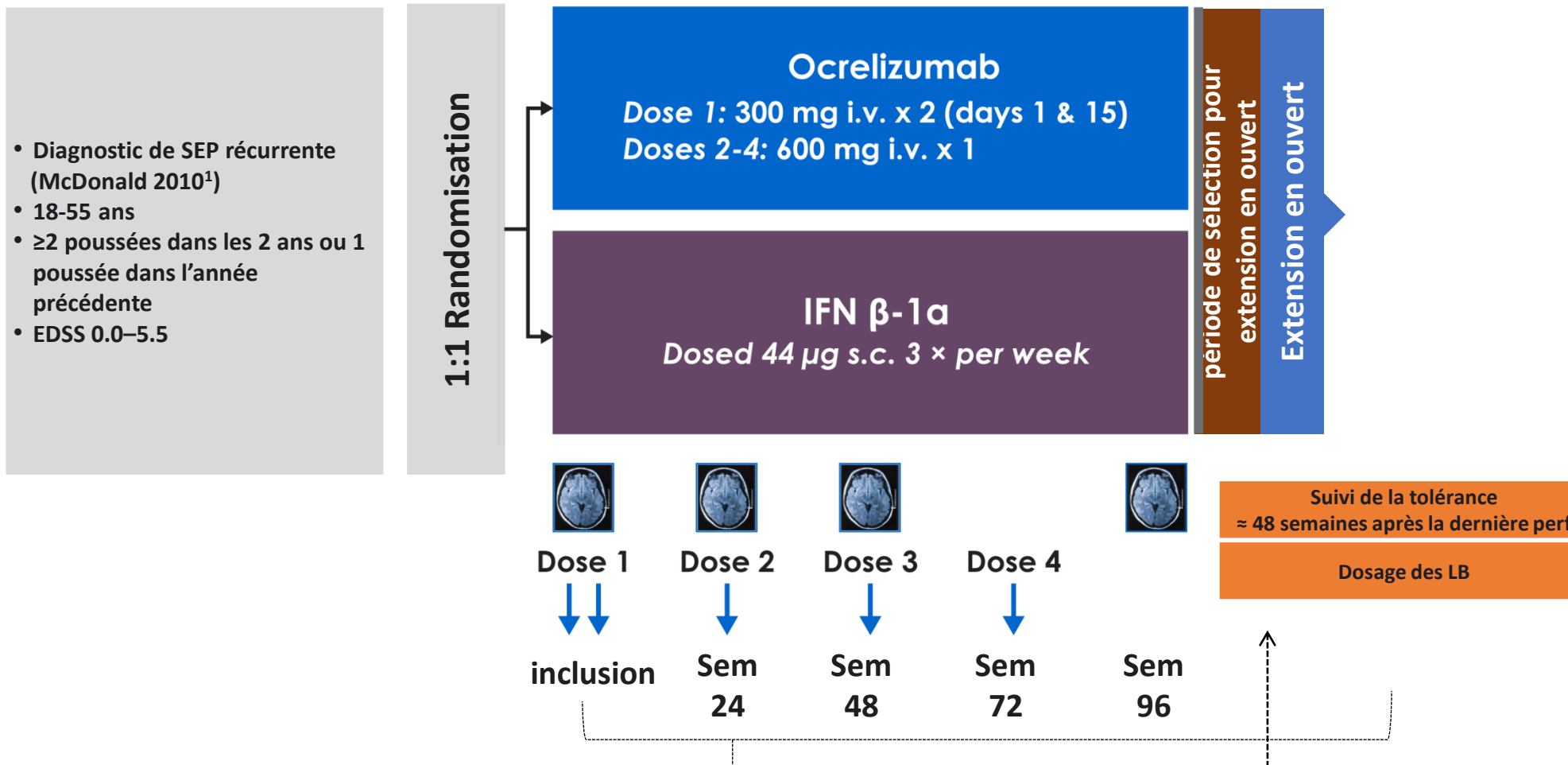
Période sans traitement



Etudes OPERA: Schéma de l'étude

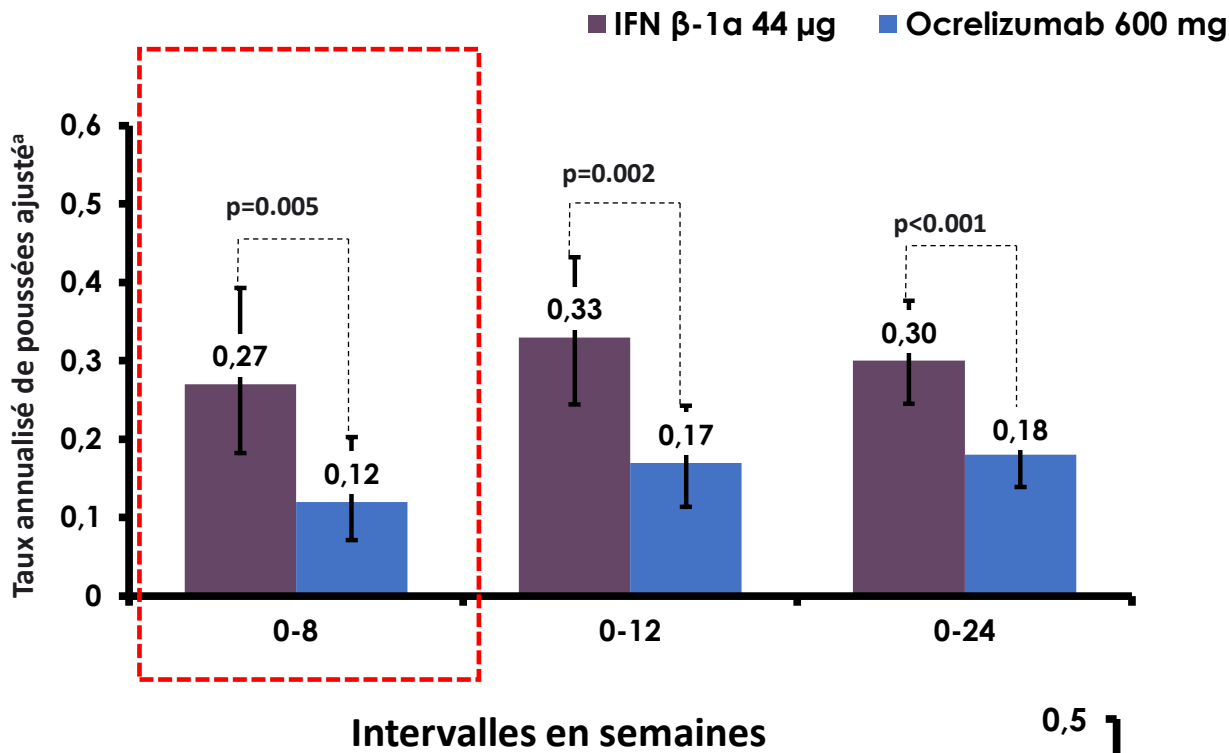


Double-blind Double-dummy Treatment Period

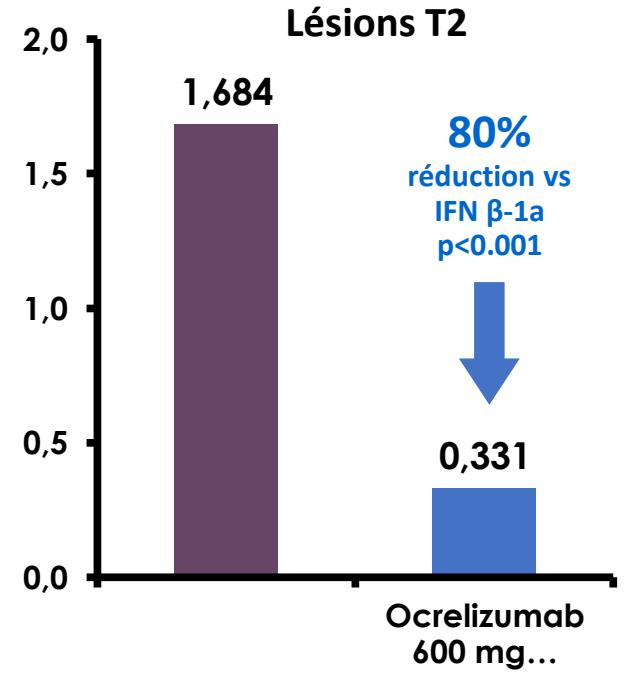
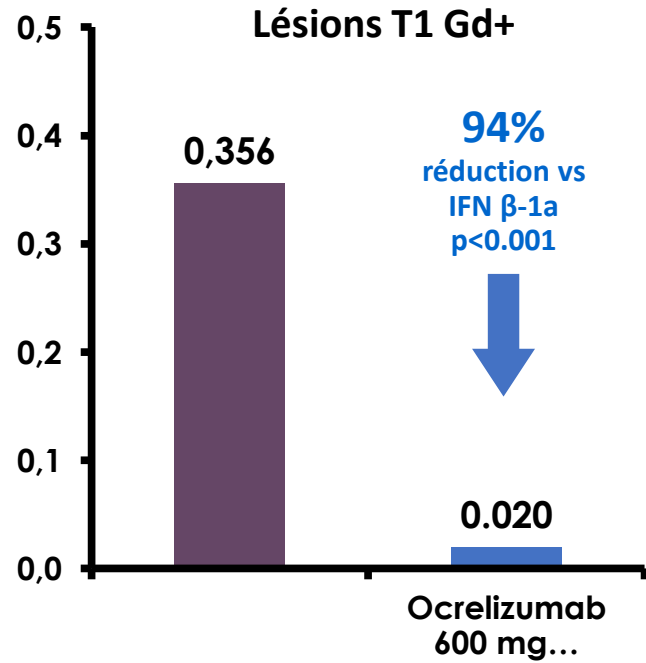
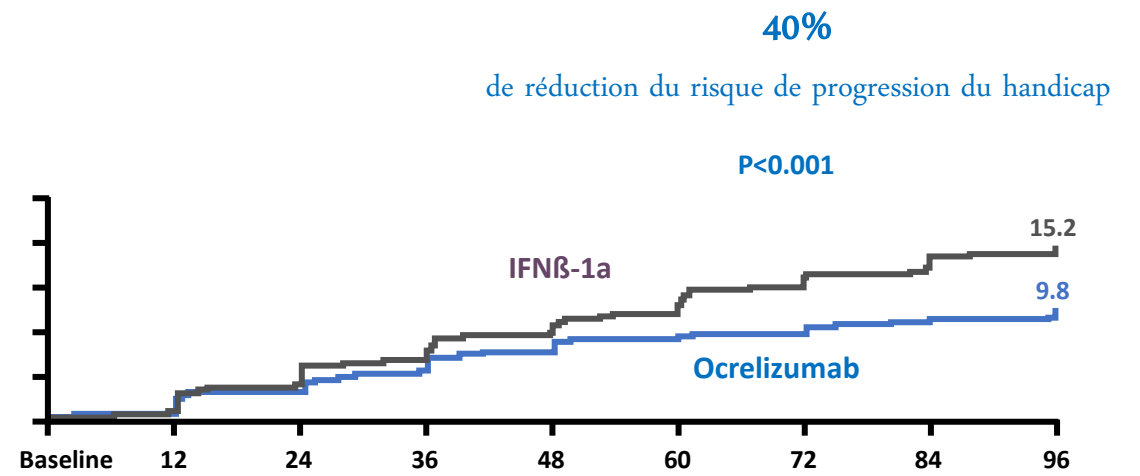


- Diagnostic de SEP récurrente (McDonald 2010¹)
- 18-55 ans
- ≥2 poussées dans les 2 ans ou 1 poussée dans l'année précédente
- EDSS 0.0–5.5

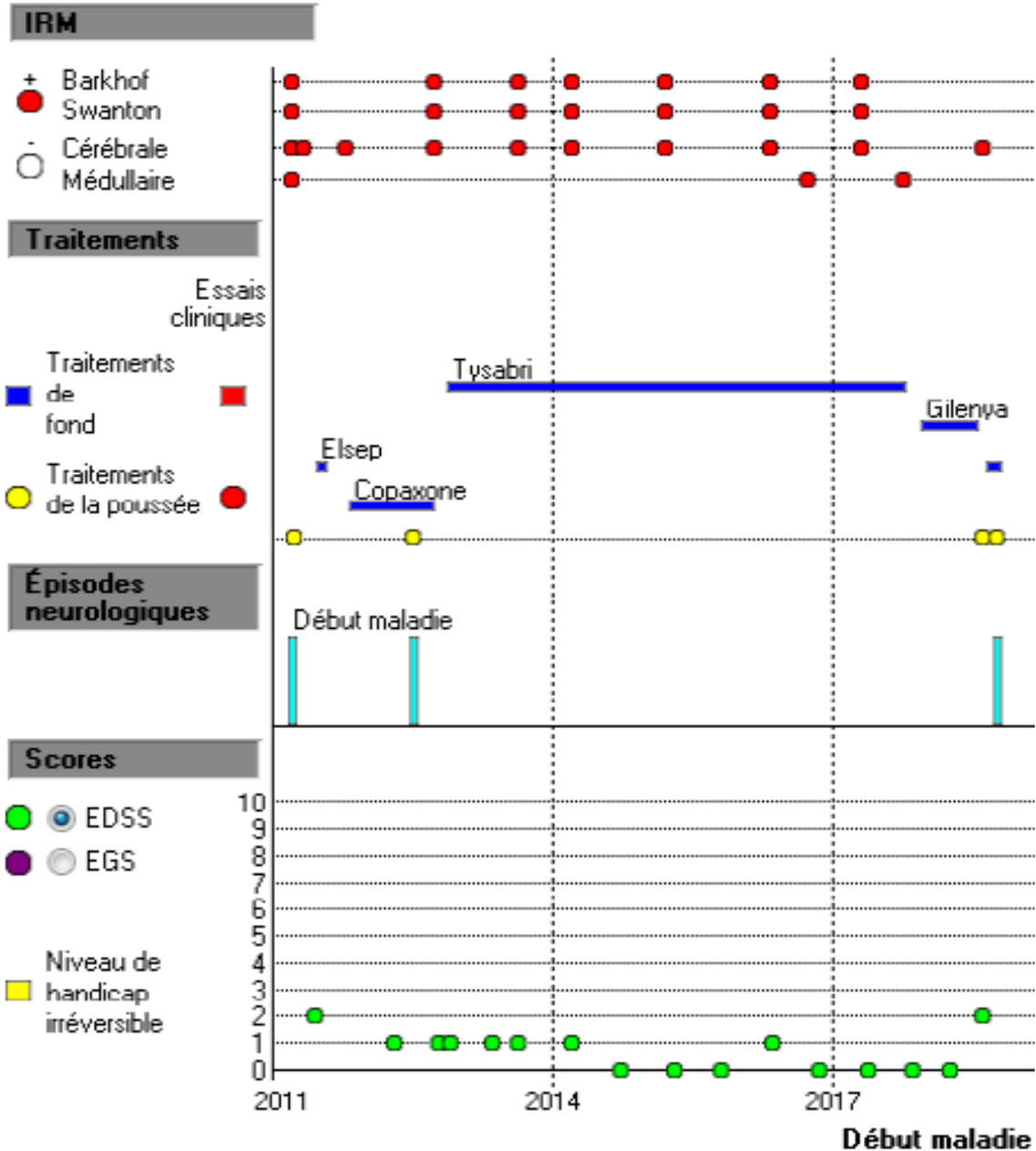
1. Hauser et al. N Engl J Med. 2017 Jan 19;376(3):221-234



NEDA Groupe OCR : 47.7%
 NEDA Groupe IFN : 27.3%



Ibtissam, née en 1995



*P 08/2018 (M2 MITOX) : dysarthrie et RPM

*IRM 08/2018 (M2 MITOX)

*IRM 10/2018 (M3 MITOX)

Que Proposer ?



Pr Gilles EDAN
CHU Rennes

Merci de votre attention