

Société Française de NeuroRadiologie
31.03.2016

Evolution de la prise en charge de la SEP en 2016

Impact sur le suivi IRM

F. Durand-Dubief

Service de Neurologie A et Fondation Eugène Devic EDMUS sur la Sclérose en Plaques

Observatoire Français de la Sclérose en Plaques (OFSEP)

Hôpital Neurologique Pierre Wertheimer – Hospices Civils de Lyon – France

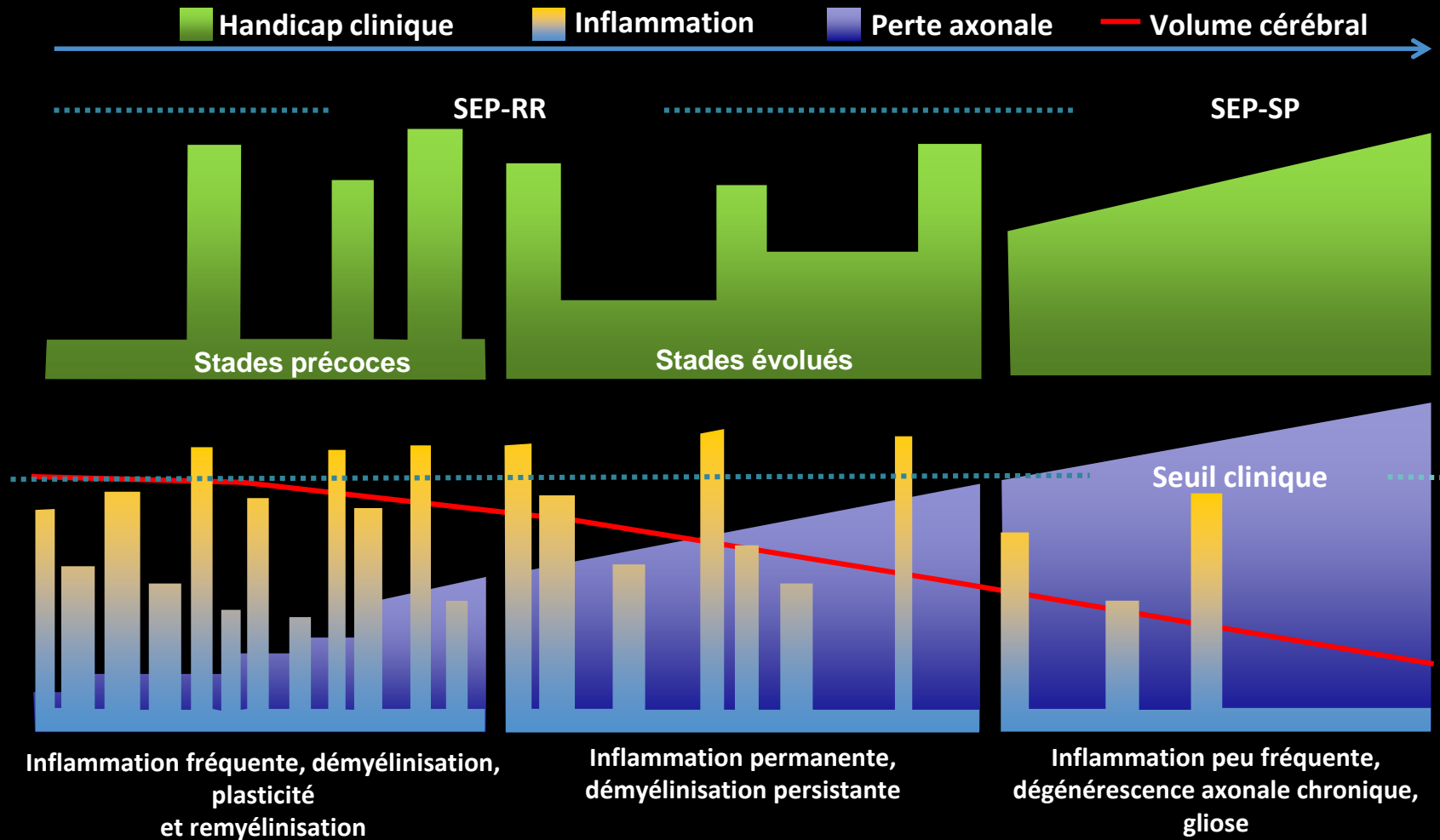


Creatis

Déclarations de liens d'intérêts

F Durand-Dubief déclare des liens d'intérêt avec les laboratoires Bayer-Schering, Biogen, Genzyme, Novartis, Merck Serono, Roche, Sanofi Aventis and Teva Pharma.

Physiopathologie de la SEP



[Compston, 2008, 2002]

Place de l'IRM dans la sclérose en plaques en 2016

- **Diagnostic**
- **Indications** thérapeutiques
- Evaluation de **l'efficacité** des traitements de fond
- Evaluation de **la tolérance** des traitements de fond

Diagnostic : Critères révisés de Mc Donald 2010 (Polman 2011)

DIS : Dissémination dans l'espace

≥ 1 lésion T2 asymptomatique dans au moins 2 des 4 localisations suivantes :

Périventriculaire
Juxta-corticale
Sous-tentorielle
Médullaire

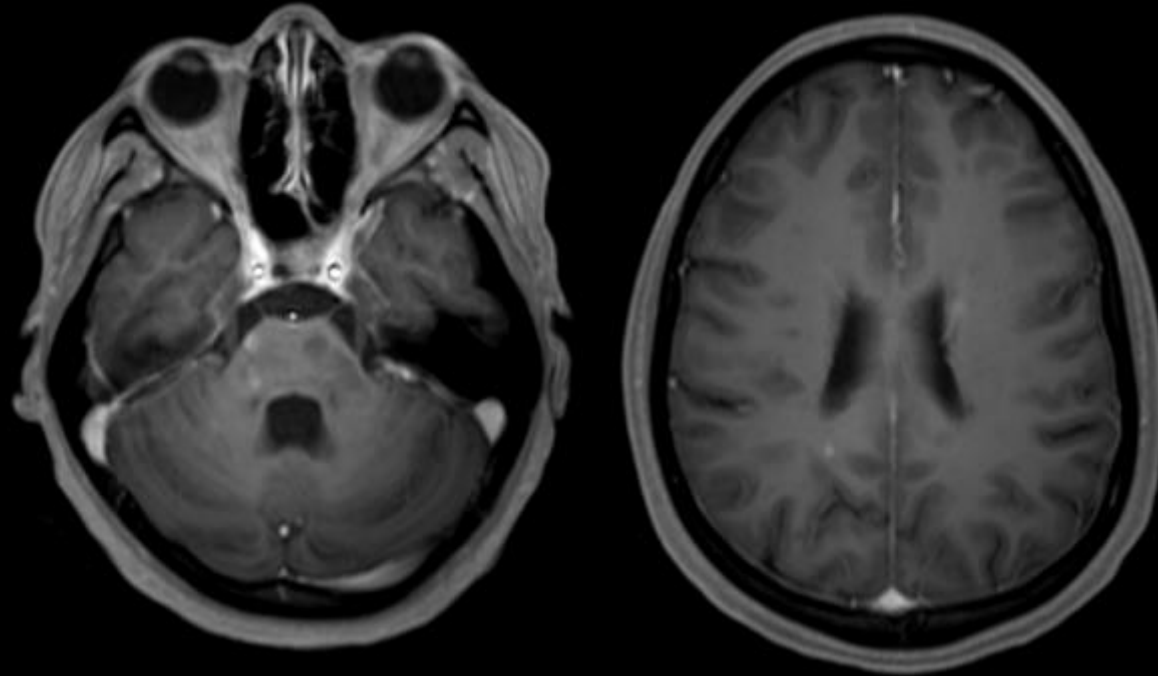
DIT : Dissémination dans le temps

- Présence simultanée de lésions asymptomatiques actives (Gd+) et non actives quel que soit le moment de l'IRM

Une lésion active symptomatique ne compte pas

- 1 nouvelle lésion T2 et/ou Gd+ sur une IRM de suivi quel que soit le moment de l'IRM de référence et de l'IRM de suivi

Critères révisés de Mc Donald 2010 (Polman 2011)



Diagnostic de SEP RR posé sur 1 IRM (DIS et DIT +)

Diagnosics plus précoces

Les traitements de la SEP

Mitoxantrone (**ELSEP[®]**, **NOVANTRONE[®]**)

Hors AMM : cyclophosphamide

Interférons bêta (**AVONEX[®]**, **BETAFERON[®]**, **REBIF[®]**, **EXTAVIA[®]**, **PLEGRIDY[®]**)

Acétate de glatiramer (**COPAXONE[®]**)

Hors AMM : azathioprine, mycophénolate mofétil, methotrexate

Les traitements de la SEP

Mitoxantrone (**ELSEP[®]**, **NOVANTRONE[®]**)

Hors AMM : cyclophosphamide

Natalizumab (**TYSABRI[®]**) (2007)

Interférons bêta (**AVONEX[®]**, **BETAFERON[®]**, **REBIF[®]**, **EXTAVIA[®]**, **PLEGRIDY[®]**)

Acétate de glatiramer (**COPAXONE[®]**)

Hors AMM : azathioprine, mycophénolate mofétil, methotrexate

Les traitements de la SEP

Mitoxantrone (**ELSEP[®]**, **NOVANTRONE[®]**)

Hors AMM : cyclophosphamide

Natalizumab (**TYSABRI[®]**) (2007)

Fingolimod (**GILENYA[®]**) (2012)

Interférons bêta (**AVONEX[®]**, **BETAFERON[®]**, **REBIF[®]**, **EXTAVIA[®]**, **PLEGRIDY[®]**)

Acétate de glatiramer (**COPAXONE[®]**)

Hors AMM : azathioprine, mycophénolate mofétil, methotrexate

Indications : Les traitements de la SEP

3^{ème} ligne

Mitoxantrone (ELSEP[®], NOVANTRONE[®])
Hors AMM : cyclophosphamide

2^{ème} ligne

Natalizumab (TYSABRI[®]) (2007)
Fingolimod (GILENYA[®]) (2012)

1^{ère} ligne

Interférons bêta (AVONEX[®], BETAFERON[®], REBIF[®], EXTAVIA[®], PLEGRIDY[®])
Acétate de glatiramer (COPAXONE[®])

Hors AMM : azathioprine, mycophénolate mofétil, methotrexate

Indications : Les traitements disponibles en 2016

Mitoxantrone (**ELSEP[®]**, **NOVANTRONE[®]**)

Hors AMM : cyclophosphamide

Natalizumab (**TYSABRI[®]**) (2007)

Fingolimod (**GILENYA[®]**) (2012)

Alemtuzumab (**LEMTRADA[®]**) (2014)

Interférons bêta (**AVONEX[®]**, **BETAFERON[®]**, **REBIF[®]**, **EXTAVIA[®]**, **PLEGRIDY[®]**)

Acétate de glatiramer (**COPAXONE[®]**)

Diméthylfumarate (**TECFIDERA[®]**) (2014)

Tériflunomide (**AUBAGIO[®]**) (2014)

Hors AMM : azathioprine, mycophénolate mofétil, methotrexate

Indications : Les traitements disponibles en 2016 et à l'avenir

Mitoxantrone (**ELSEP[®]**, **NOVANTRONE[®]**)

Hors AMM : cyclophosphamide

Natalizumab (**TYSABRI[®]**) (2007)

Fingolimod (**GILENYA[®]**) (2012)

Alemtuzumab (**LEMTRADA[®]**) (2014)

Ocrelizumab (2017)

Dacriluzumab (2017)

Hors AMM : Rituximab (MABTHERA) (2016)

Interférons bêta (**AVONEX[®]**, **BETAFERON[®]**, **REBIF[®]**, **EXTAVIA[®]**, **PLEGRIDY[®]**)

Acétate de glatiramer (**COPAXONE[®]**)

Diméthylfumarate (**TECFIDERA[®]**) (2014)

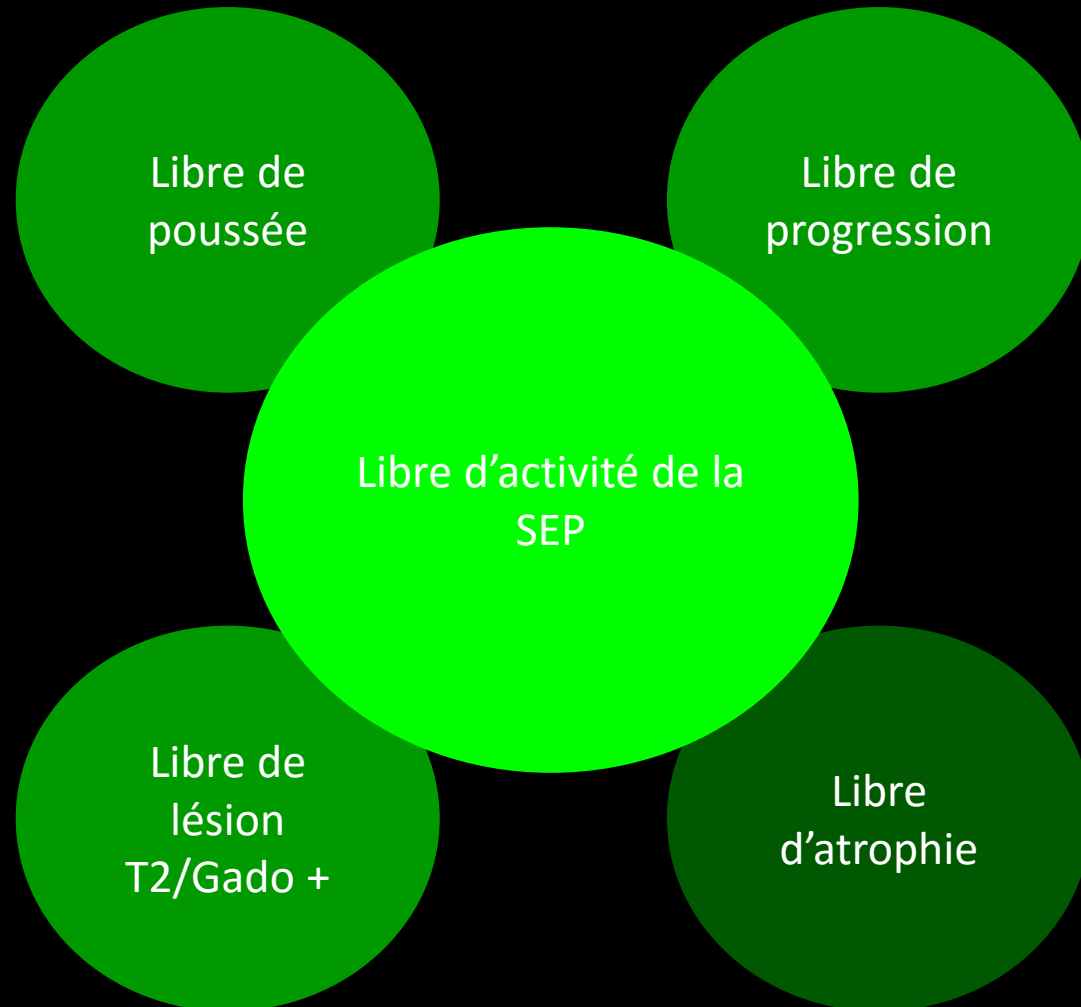
Tériflunomide (**AUBAGIO[®]**) (2014)

Hors AMM : azathioprine, mycophénolate mofétil, methotrexate

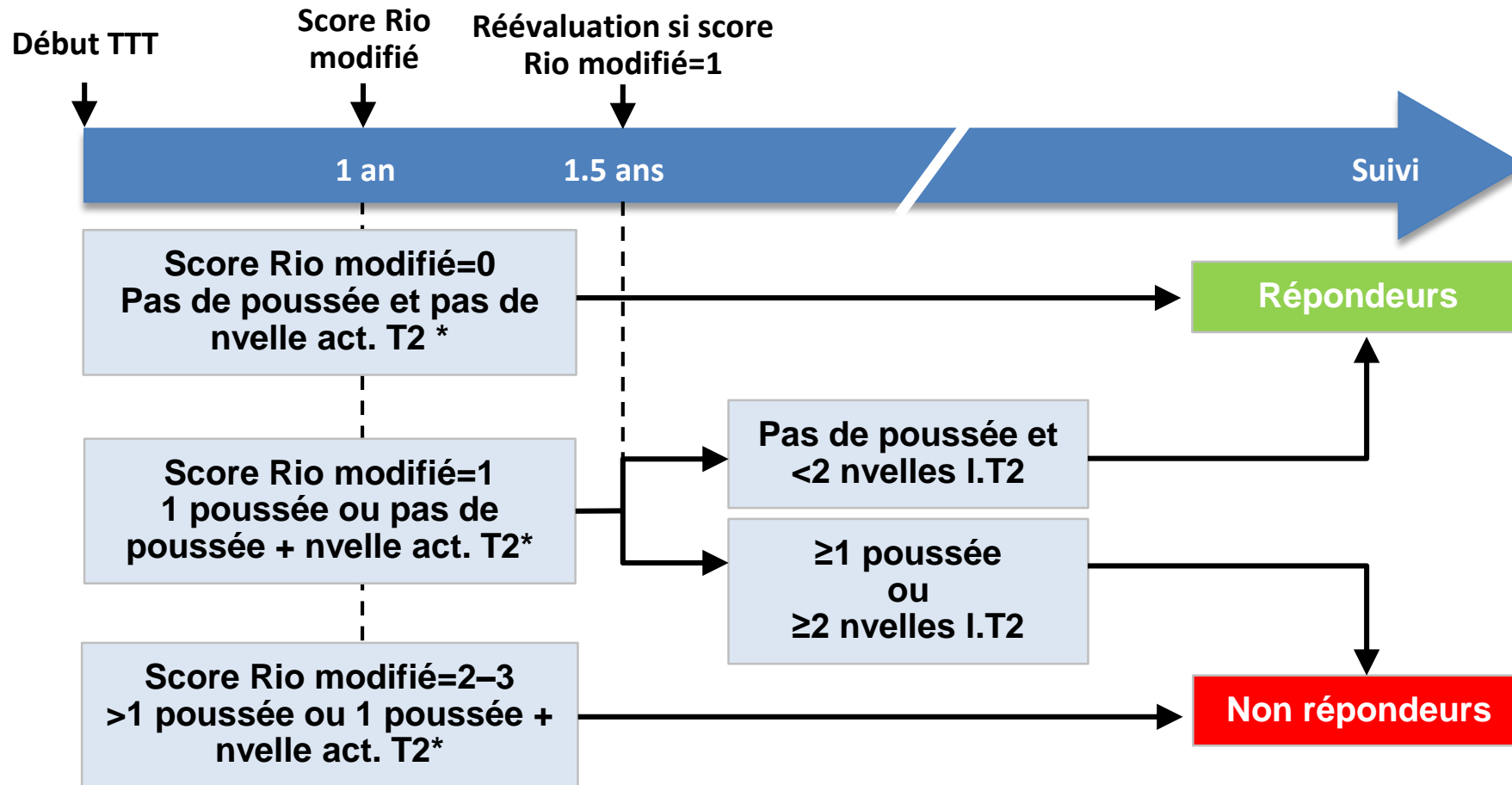
Efficacité : Concept de No Evidence of Disease Activity (NEDA)

Les progrès thérapeutiques font émerger le concept d'une maladie inflammatoire non active comme principal objectif du traitement des formes rémittentes de SEP

NEDA 3 4



Efficacité : Score de Rio modifié



*Substantial new T2 activity is defined as >4-5 new T2 lesions in 1 year of treatment, or >1-2 new T2 lesions if the reference MRI scan to assess new T2 lesion formation is obtained at least 6 months after initiating therapy.
Sormani MP, De Stefano N. *Nat Rev Neurol.* 2013;9:504-512;

Inflammation vs neurodégénérescence

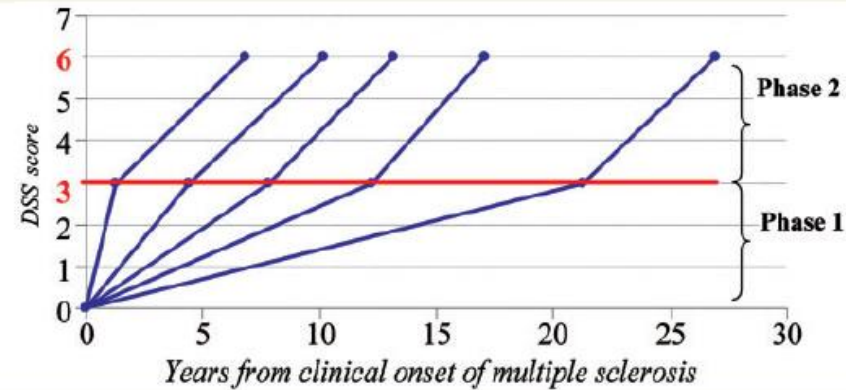


Figure 1 Disability progression during Phase 2 (mean time from DSS 3 to DSS 6) in five subgroups defined according to the duration of Phase 1 (mean time from multiple sclerosis clinical onset to DSS 3) in the 718 multiple sclerosis patients who had reached both DSS 3 and DSS 6.

Leray et al., Brain 2010

Tolérance : exemple de la LEMP

Mitoxantrone (**ELSEP[®]**, **NOVANTRONE[®]**)

Hors AMM : cyclophosphamide

Natalizumab (**TYSABRI[®]**) (2007)

Fingolimod (**GILENYA[®]**) (2012)

Alemtuzumab (**LEMTRADA[®]**) (2014)

Ocrelizumab (2017)

Daclizumab (2017)

Hors AMM : Rituximab (MABTHERA) (2016)

5/1000

5 cas

?

Interférons bêta (**AVONEX[®]**, **BETAFERON[®]**, **REBIF[®]**, **EXTAVIA[®]**, **PLEGRIDY[®]**)

Acétate de glatiramer (**COPAXONE[®]**)

Diméthylfumarate (**TECFIDERA[®]**) (2014)

Tériflunomide (**AUBAGIO[®]**) (2014)

5 cas

Hors AMM : azathioprine, mycophénolate mofétil, methotrexate

Suivi IRM : nouvelles recommandations

Defining the clinical course of multiple sclerosis

The 2013 revisions

Assessing clinical and MRI status can provide a means to determine activity for future research studies and for consideration in clinical practice. At present, there are no evidence-based guidelines for using activity assessment for management decisions in clinical practice.

There was consensus among the group that clinical assessments for activity and progression should be dictated by individual disease evolution, but should occur at least annually. Annual brain MRI scanning for activity in relapsing forms of MS was believed to be useful.

Lublin F et al. Neurology 2014.

EVIDENCE-BASED GUIDELINES

MAGNIMS consensus guidelines on the use of MRI in multiple sclerosis—establishing disease prognosis and monitoring patients

Box 2 | Protocol for follow-up MRI in patients with MS

Regular brain MRI scans are essential for monitoring disease progression in patients with MS, but—in contrast to the diagnosis of MS—spinal imaging is not necessary for most patients. The frequency and make-up of each follow-up is determined by the needs of the individual patient.

Recommendations for routine follow-up

- Contrast-enhanced T1-weighted scans and T2-weighted scans can reveal inflammation and the development of new and/or enlarging lesions
- MRI subtraction techniques can facilitate the detection of new lesions across serial scans, but automated subtraction should be used with caution
- T2-weighted images, T2 fluid-attenuated inversion recovery (FLAIR) and diffusion-weighted imaging should also be used in patients at risk of serious treatment-related adverse effects, such as PML
- Follow-up scans should be conducted at least annually, and as often as every 3–4 months in patients who require enhanced pharmacovigilance

Wattjes MP et al. Nat Rev Neurol 2015.

OFSEP : Observatoire Français de la Sclérose en plaques

CLINIQUE Fiche minimale

Fiche OFSEP

Date de remplissage de la fiche : _____ Neurologue : _____

DONNEES PERSONNELLES

NOM : _____ Date de naissance : _____

Prénoms : _____ Sexe : Homme Femme

Commune de naissance : _____ Code postal : _____ Pays : _____

Date du premier examen dans le service : _____ Maladie de Devic :

Continuité de résidence : _____ Code postal : _____ Pays : _____

ANAMNÈSE

Précédents

0. Aucun

1. Prénatal

2. Premier cycle de secondaires (ostéites)

3. Second cycle de secondaires (autres protéines)

4. 3e cycle de secondaires (général disséminés)

5. Second cycle de secondaires (protéinés) ex. CAP, SEP, bac pro

6. Non classés ailleurs (ex. apprentissage retenu)

Situation domestique

0. Seul

1. Avec un conjoint

2. Avec un conjoint et un ou plusieurs enfants

Antécédents

Horaires d'emploi : _____ Dates de naissance (année) : _____

Antécédents personnels de cancer : Non Oui _____ Date de début : _____

Antécédents familiaux de SEP : Non Oui _____

HISTORIQUE DES ÉPISODES NEUROLOGIQUES

Prises : **résistantes** **progressives** **réversibles**

Mois d'apparition une importance particulière à la date et à la rétrograde des deux premières possibles et au début de la phase progressive :

Date : _____

Type de l'épisode (A, B, C, D, E)

Sémiologie de l'épisode

Ne se voit pas

Troubles marche-équilibre

Cécité des membres supérieurs

Cécité des membres inférieurs

Somnolence

Troubles sensoriels

Troubles oculomoteurs

Vertiges/nausées/vomissements

Altération motrice de visage

Altération sensitive de visage

Troubles parospatiaux

Nervosité

Troubles cognitifs

Troubles psychotiques

Symptômes paroxystiques

Hypersensibilité/parospatiaux

Fatigue

Autre

Caractéristiques de l'épisode

Intensité maximale : _____

HISTORIQUE DU HANDICAP IRREVERSIBLE LIÉ À LA SEP (DSS de Kurtzke - EDMSU 0-5)

Score

1. Intégrité de marche (pas de béquilles, mais se peut courir) ou gîte fonctionnelle significative, mais autre que locomotrice

2. Marche sans aide - pas de béquilles - 100 mètres en 10 min

3. Marche avec aide permanente - PA = 50 mètres en 10 min

4. Contrôle à distance - quelques pas à l'aide des mains et membres PA = 20 mètres en 10 min

5. Contrôle au fauteuil - incapable de faire un pas, mouvements alternés des membres supérieurs

6. Dépend

IMAGERIE Séquences standardisées

Le protocole IRM cérébrale

Recommandé

- 3D T1
- DWI Axiale avec carte ADC
- 2D DP/T2 Axiale
- ⇒ Injection de Gadolinium (0.1 mmol/kg)
- 3D FLAIR (ou 2D FLAIR Axiale si la 3D FLAIR n'est pas disponible sur la machine) [C4 – avec reconstruction]
- 3D T1 Gadolinium

Optionnel

- DTI ≥ 15 directions
- pour remplacer le DWI
- 2D T2 EG
- recommandé pour un premier diagnostic

Le protocole IRM cérébral est à acquérir dans le plan bi-calleux, que ce soit sur des machines 1,5T ou 3T.

Le protocole IRM médullaire

Recommandé

- T2 Sagittale
 - T1 Sagittale avec injection de gadolinium
 - recommandé pour un premier diagnostic
- En cas de présence de lésion**
- T2 EG Axiale
 - T1 Axiale (avec injection de gadolinium)
 - STIR Sagittale

Le protocole IRM médullaire concerne la totalité de la moelle et non pas seulement la moelle cervicale.

De plus l'IRM médullaire doit être effectuée à moins d'un mois d'intervalle par rapport à l'IRM cérébrale.

Plateforme de stockage et de partage des données d'imagerie OFSEP « Shanoir-Ofsep »

En service depuis le 30 Avril 2013

<https://shanoir-ofsep.irisa.fr>

BIOLOGIE Prélèvements standardisés

PRELEVEMENTS	TRAITEMENT (sous PSH) - Délai de congélation maximal = 4h (12h pour PBMC)
4 mL SBT tubes	<ul style="list-style-type: none"> Centrifuger 10 min à 1500g à 4°C Potter le surnatant dans 1 tube de 15 mL stérile en polypropylène Faire 10 échantillons de 500 µL et les congeler immédiatement à -80°C
4 mL EDTA tubes	<ul style="list-style-type: none"> Centrifuger 10 min à 300g à 4°C Potter le plasma dans 1 tube de 15 mL stérile en polypropylène Faire 10 échantillons de plasma de 500 µL et les congeler immédiatement à -80°C Faire 2 échantillons de 1,5 mL de sérum de sang EDTA et les congeler à -80°C (envoi ultérieur REF/GENSEP)
8 mL sodium citrate CPT tubes	<ul style="list-style-type: none"> Centrifuger les tubes 20 min à 1800g à 20°C sans frais Potter les anneaux contenant les PBMC dans un tube conique stérile en polypropylène de 50 mL et ajuster le volume à 45 mL avec du PBS+10% Can-Frag (1^{er} lavage) Centrifuger 10 min à 300g à 20°C Éliminer le surnatant et ajuster le volume à 10 mL avec du PBS+1%SAB (2^{ème} lavage) Potter le surnatant et ajuster le volume avec du PBS+1%SAB pour avoir une concentration de 20 millions par mL Rajouter soigneusement le même volume de milieu de congélation (PBS+1%SAB+20%FCS) (concentration 0,2 mL) Si possible, faire 2 échantillons de 10 millions de PBMC (1 mL) Si non, faire 2 échantillons de 10 millions et 1 échantillon de 5 millions (500 µL) Faire un dernier échantillon de volume variable (le noter). Si il reste moins de 300 µL, le rajouter au dernier tube Congeler immédiatement à -80°C dans une boîte à congélation progressive puis à -196°C après 12h minimum
5 mL urines	<ul style="list-style-type: none"> Centrifuger 10 min à 1500g à 4°C Transférer le surnatant dans un tube de 15 mL stérile en polypropylène Centrifuger 10 min à 14 000-20 000 g à 4°C Faire 2 échantillons d'urine de 1,5 mL et congeler immédiatement à -80°C
5 mL LCR (facultatif)	<ul style="list-style-type: none"> Centrifuger 10 min à 400g à 4°C Sans toucher le caillot, repérer le LCR en 10 échantillons de 500 µL Rajouter 400 µL de RPM sur le caillot, remettre en suspension dans la glace et faire 2 échantillons de 200 µL Congeler immédiatement sous les échantillons à -80°C
Selles (facultatif)	<ul style="list-style-type: none"> Transférer les selles dans 2 tubes (environ 1 g) et les congeler immédiatement à -80°C



Place de l'IRM dans la sclérose en plaques en 2016

- **Diagnostic** : Critères de Mc Donald 2010
- **Indications** thérapeutiques : Natalizumab, Fingolimod, Alemtuzumab...
- Evaluation de **l'efficacité** des traitements de fond : NEDA 3, Score de Rio Modifié
- Evaluation de **la tolérance** des traitements de fond

Service de Neurologie A

Sandra Vukusic
Romain Marignier
Iuliana Ionescu
Géraldine Androdias
Laurence Gignoux
Stéphanie Roggerone
Amandine Benoit
Clara Grosset-Janin

CNRS UMR 5220, Inserm U1044, Insa-Lyon

François Cotton
Dominique Sappey-
Marinier
Salem Hannoun
Gabriel Kocevar
Claudio Stamile
David Rousseau
Olivier Boeuf



Creatis