



SEP : quoi de nouveau en 2019 ?

Dr Jonathan CIRON (PH)
Département de Neurologie, CRC SEP, CHU Toulouse



Réunion Société de Médecine du Travail 26/11/2019



Des progrès dans les techniques...
Mais la clinique reste importante...
Garder une analyse critique...

Un diagnostic juste clinique ?

Mme P, 25 ans

- Paresthésies hémicorps G depuis 2 semaines, examen neurologique normal sauf hypoesthésie hémicorps G
- Rapporte une BAV de l'OD pendant 1 mois il y a 1 an
- Conditions cliniques documentant une dissémination temporo-spatiale... donc SEP ?

Un diagnostic juste clinique ? Non

- IRM cérébrale (+ NO) + moelle normale
 - PL normale
 - PEV normaux
 - Biologie RAS
- Troubles somatoformes ?

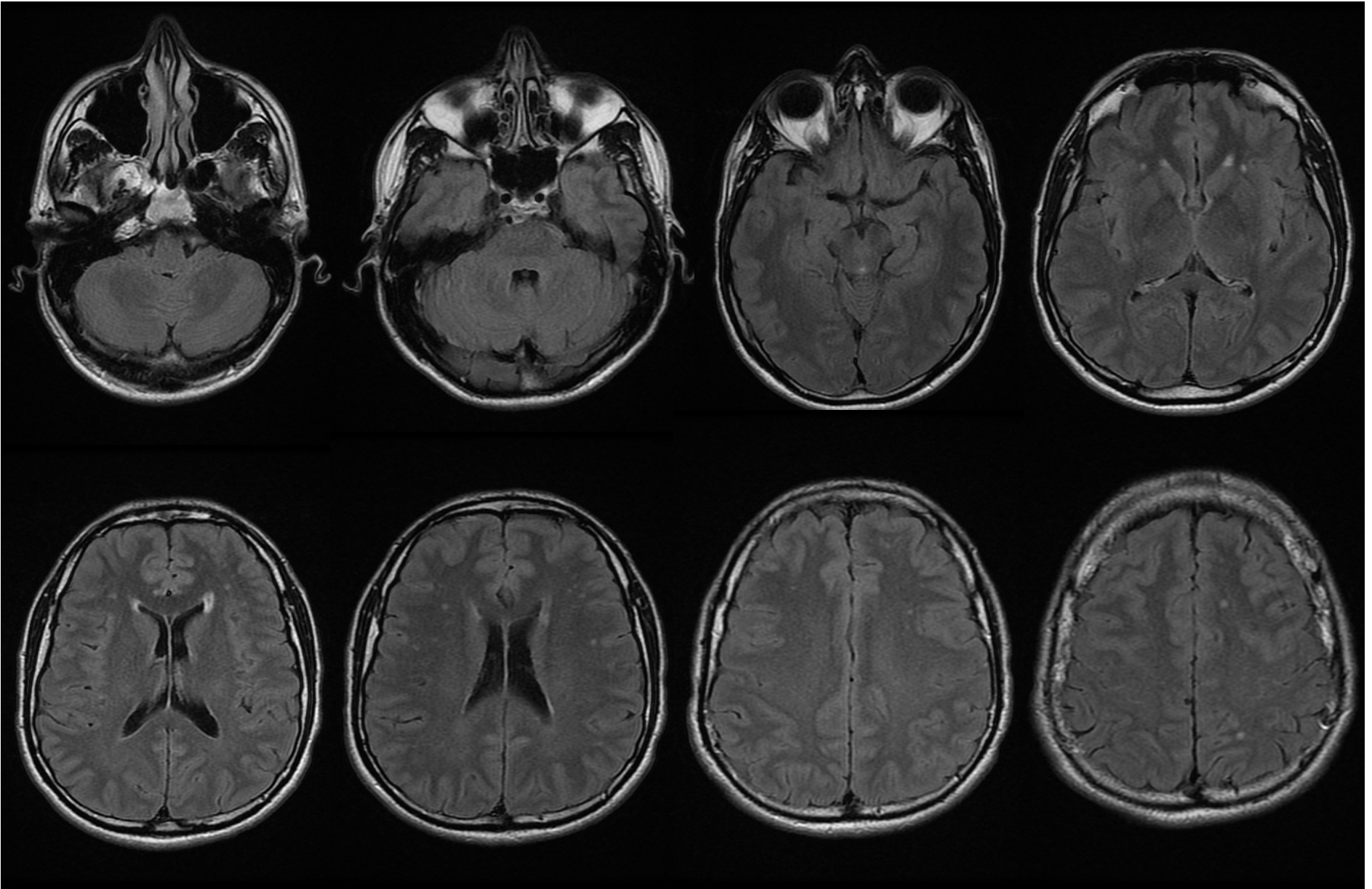
L'IRM (cérébrale +/- moelle)

- **Nécessaire** pour affirmer le diagnostic de SEP
- Les critères IRM doivent être appliqués dans des situations cliniques typiques
- L'IRM doit révéler des lésions typiques sinon reconsidérer le diagnostic même si présence « d'hypersignaux T2 de la substance blanche »
- Apporte des éléments pronostiques quand les critères de SEP ne sont pas remplis
 - Degré du risque de conversion du CIS vers une SEP

Hypersignaux IRM : pas synonymes de SEP

Monsieur G, 39 ans

- ATCD : migraine, dyslipidémie, syndrome anxieux
- 3 épisodes de BAV OG, récupération complète
 - Chaque épisode dure 2 à 3 mois
 - Pas de douleur à la mobilisation du globe oculaire
- Sans anomalie de l'examen ophtalmologique (FO et LAF)
- Névrite optique récurrente ?
- IRM : hypersignaux T2 de la SB
- SEP ?



Hypersignaux IRM : pas synonymes de SEP

- Examen neurologique normal, pas de DPAR
- IRM cérébrale : hypersignaux aspécifiques
- IRM médullaire, PL, PEV normaux
- Ce n'est pas une SEP... mais c'est quoi ?
 - RION ?
 - Neuropathie optique non inflammatoire (méningiome, gliome,...) ?
 - Atteinte ophtalmo autre que le NO (maculopathie occulte) ?
 - Troubles somatoformes ?

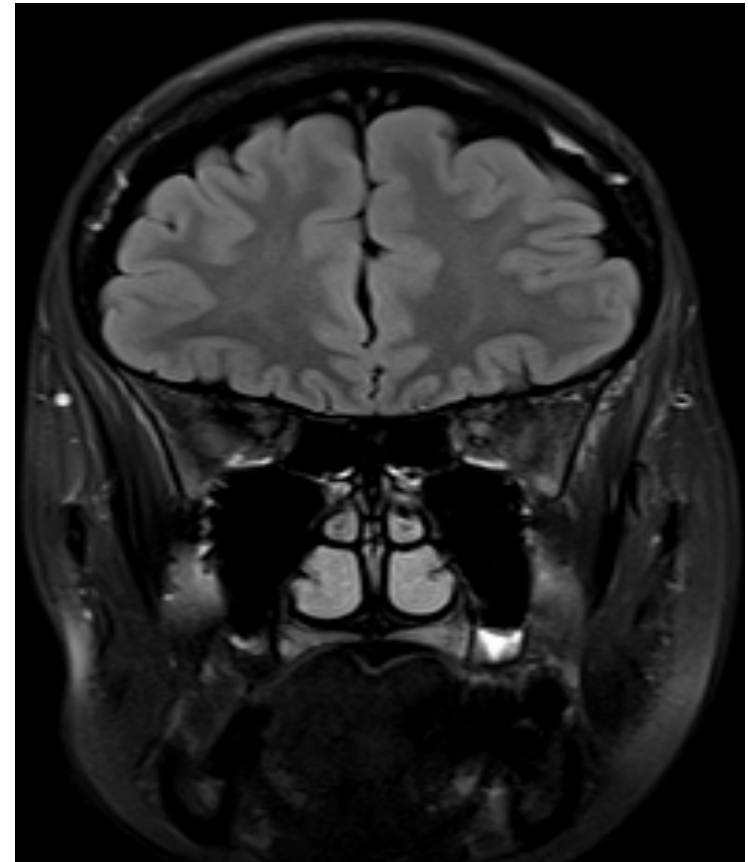
Au final...

- Revu en consultation d'ophtalmologie : chorio-rétinite séreuse centrale (CRSC)
 - Diagnostic différentiel classique des névrites optiques
 - Les 2 pathologies surviennent volontiers sur un terrain jeune
 - CRSC plus fréquente chez l'homme et chez sujets anxieux

Tout épisode inflammatoire n'est pas une SEP !

Madame D, 45 ans

- BAV OG (2/10^{ème}) avec douleurs à la mobilisation du globe oculaire + DPAR OG
- IRM encéphalique
 - Hypersignal nerf optique G
 - Parenchyme cérébral normal
- IRM médullaire et PL normales



Tout épisode inflammatoire n'est pas une SEP !

Informations apportées par l'IRM

- C'est bien une névrite optique G
 - Diagnostic de CIS = 1^{er} événement démyélinisant
- Le risque de conversion de ce CIS en SEP est faible (mais pas nul)
 - < 10% car IRM + PL normales (hormis la lésion symptomatique)
 - L'IRM cérébrale et l'IRM médullaire sont restées normales au cours du suivi → névrite optique idiopathique

Les critères diagnostiques

Historique des critères

- Allison and Millar 1954
- McAlpine 1957, 1965
- Schumacher 1965
 - Premiers critères à intégrer le principe d'une dissémination temporo-spatiale
- McDonald and Halliday 1977
- Poser 1983 : données cliniques + paracliniques
- **McDonald (international) 2001, 2005, 2010, 2017**

Critères de McDonald

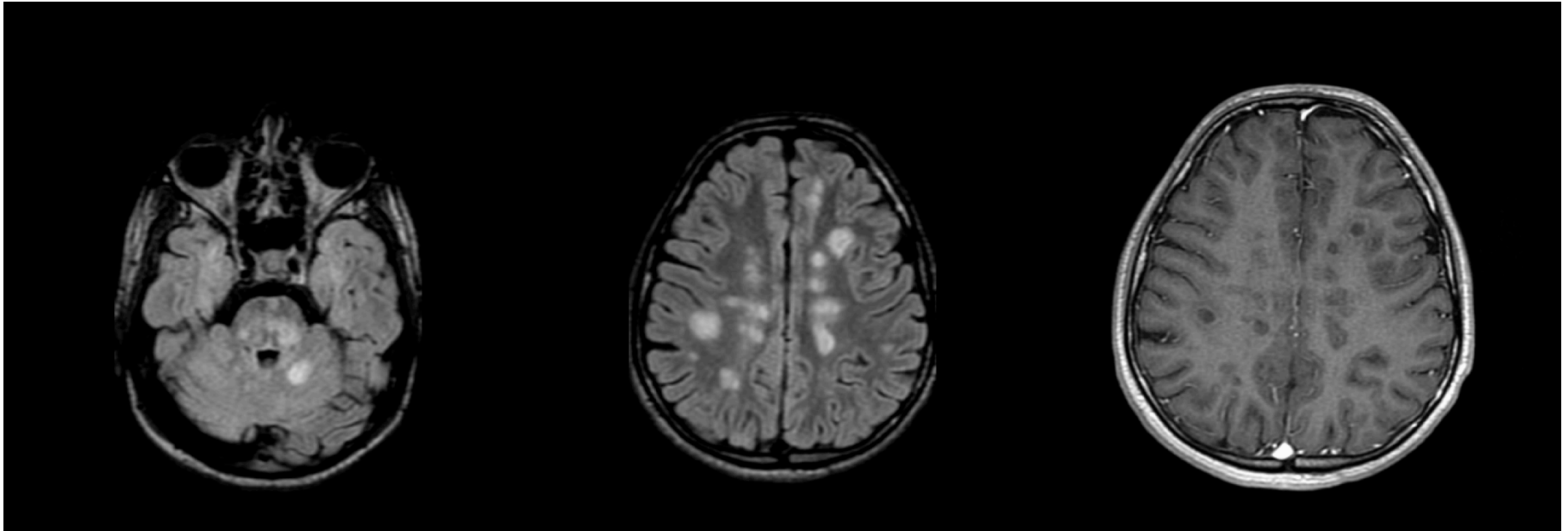
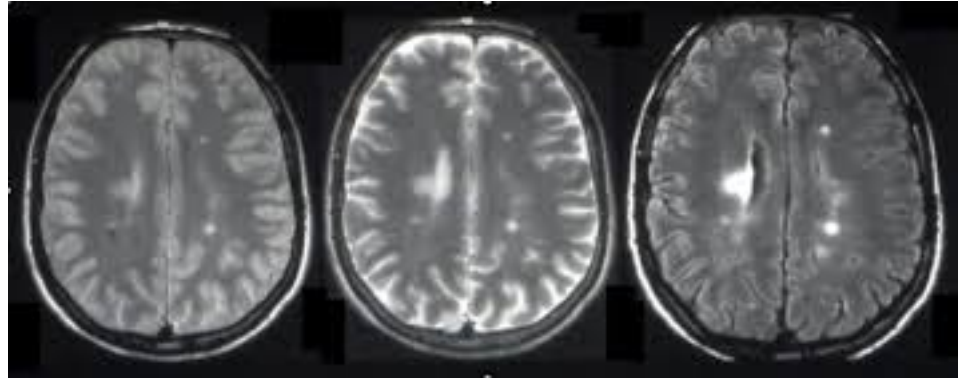
- Evolution de la version 2001 à la version 2017 vers + de sensibilité sans compromettre la spécificité
- Intérêt : permettre un diagnostic avant la deuxième poussée (donc avant la SEP cliniquement définie) car
 - Impact des traitements de fond d'autant meilleur que donnés tôt
 - Risque de perte de chance si attente de la 2^{ème} poussée pour traiter
 - Attitude opposée aux pratiques anciennes qui ne traitaient que les patients faisant de nombreuses poussées

SEP cliniquement définie (SEP-CD)

- 2 poussées bien documentées dans 2 territoires différents = dissémination temporo-spatiale
 - Evaluation au moment de la poussée, signes cliniques objectifs à l'examen neurologique
 - Se méfier des manifestations cliniques rapportées a posteriori
 - Importance d'un éventuel signe clinique résiduel à l'examen neurologique
- Lésions compatibles avec le diagnostic de SEP sur l'IRM cérébrale +/- médullaire
- Absence d'un autre diagnostic pouvant expliquer les troubles

Les « lésions compatibles » sur l'IRM

- **Hypersignaux** de la substance blanche
 - Existent aussi dans la substance grise (séquence DIR ou IRM 7T)
- Taille ≥ 3 mm
- Dans des **régions caractéristiques** : péri-ventriculaires, juxta-corticales, sous-tentorielles, médullaires
 - Lésions péri-ventriculaires : volontiers ovoïdes, de grand axe perpendiculaire à l'axe des ventricules
 - Lésions médullaires : myélite partielle dans le plan axial, ne dépassant pas 1 étage dans le plan sagittal



Critères de McDonald 2001

Dissémination spatiale = critères de Barkhof et al. (1997)

- Au moins 3 des 4 critères suivants
 - Au moins 9 lésions T2 ou 1 lésion rehaussée par le gadolinium
 - 1 lésion médullaire peut remplacer 1 lésion encéphalique
 - Au moins 3 lésions péri-ventriculaires
 - Au moins 1 lésion juxta-corticale
 - Au moins 1 lésion sous-tentorielle

Critères de McDonald 2001

Dissémination temporelle

→ Si l'IRM initiale est réalisée plus de 3 mois après la poussée inaugurale :

- prise de contraste d'une lésion sans concordance topographique avec la poussée ;
- à défaut, nouvelle lésion (en T2 ou prise de contraste) sur une 2^e IRM > 3 mois.

→ Si l'IRM initiale est réalisée moins de 3 mois après la poussée inaugurale :

- prise de contraste nouvelle sur une 2^e IRM > 3 mois de la poussée ;
- si pas de prise de contraste, une 3^e IRM > 3 mois devra montrer une nouvelle lésion en T2 ou une prise de contraste.

Critères de McDonald 2005

Dissémination spatiale = **critères de Barkhof et al. (1997)**

- Au moins 3 des 4 critères suivants
 - Au moins 9 lésions T2 ou 1 lésion rehaussée par le gadolinium
 - 1 lésion médullaire peut remplacer 1 lésion encéphalique
 - 1 lésion gado + médullaire équivaut à 1 lésion gado + cérébrale
 - Au moins 3 lésions péri-ventriculaires
 - Au moins 1 lésion juxta-corticale
 - Au moins 1 lésion sous-tentorielle
 - 1 lésion médullaire peut compter comme une lésion sous-tentorielle

Critères de McDonald 2005

Dissémination temporelle

Original McDonald Criterion	2005 Revisions
<ol style="list-style-type: none">1. If a first scan occurs 3 months or more after the onset of the clinical event, the presence of a gadolinium-enhancing lesion is sufficient to demonstrate dissemination in time, provided that it is not at the site implicated in the original clinical event. If there is no enhancing lesion at this time, a follow-up scan is required. The timing of this follow-up scan is not crucial, but 3 months is recommended. A new T2- or gadolinium-enhancing lesion at this time then fulfills the criterion for dissemination in time.2. If the first scan is performed less than 3 months after the onset of the clinical event, a second scan done 3 months or longer after the clinical event showing a new gadolinium-enhancing lesion provides sufficient evidence for dissemination in time. However, if no enhancing lesion is seen at this second scan, a further scan not less than 3 months after the first scan that shows a new T2 lesion or an enhancing lesion will suffice.	<ol style="list-style-type: none">1. There are two ways to show dissemination in time using imaging:<ol style="list-style-type: none">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 eventb. 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

- **1 lésion Gd+** dans un territoire différent de celui à l'origine de la 1^{ère} poussée sur une IRM \geq 3 mois après la 1^{ère} poussée

OU

- **1 nouvelle lésion T2** sur l'IRM de suivi effectuée à distance de l'IRM de référence (sans délai pré-requis entre ces examens) IRM de référence effectuée dans les 30 jours après la 1^{ère} poussée

Polman et al. 2005

Critères de McDonald 2010

Dissémination spatiale = **critères de Swanton et al.**
(2006 et 2007)

- Au moins 1 lésion T2 dans au moins 2 des territoires suivants
 - Péri-ventriculaire
 - Juxta-cortical
 - Sous-tentorial
 - Médullaire
- En cas de CIS médullaire ou du tronc cérébral, les lésions symptomatiques sont exclues et ne participent donc pas au compte

Critères de McDonald 2010

Dissémination temporelle

- Soit la présence simultanée de lésions asymptomatiques gado + et gado – à n'importe quel moment
- Soit 1 nouvelle lésion T2 ou 1 lésion gado + sur une IRM de suivi, quel que soit le moment de l'IRM initiale

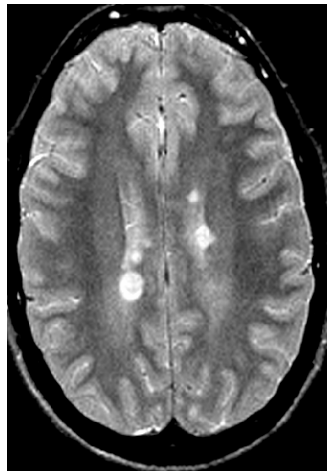
Critères de McDonald 2017

Dissémination spatiale = **critères de Swanton et al.** (2006 et 2007) « modifiés »

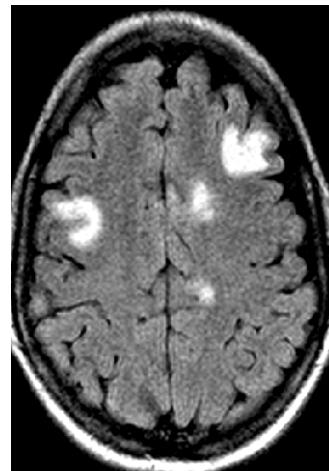
- Au moins 1 lésion T2 dans au moins 2 des territoires suivants
 - Péri-ventriculaire
 - Juxta-cortical **ou cortical**
 - Sous-tentorial
 - Médullaire
- En cas de CIS médullaire ou du tronc cérébral, les lésions symptomatiques ne sont plus exclues

DIS: ≥ 1 lésion T2 dans ≥ 2 localisations

péri-ventriculaire



corticale /juxta-corticale



infra-tentorielle



moelle épinière



Modifications par rapport aux critères McDonald 2010 :

- *Pas de distinction entre lésions symptomatiques et asymptomatiques*
- *Les lésions corticales et juxta-corticales peuvent être utilisées*

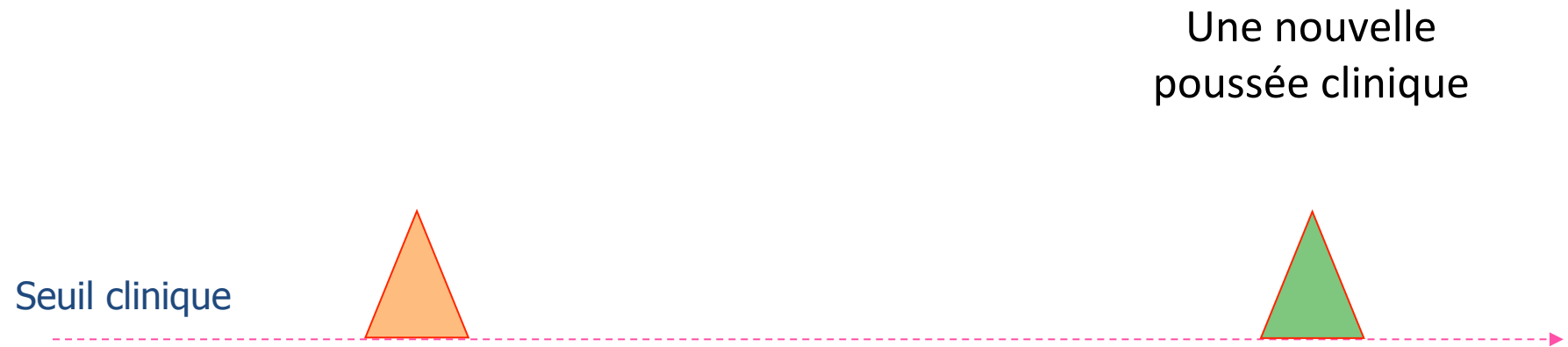
Critères de McDonald 2017

Dissémination temporelle = Idem critères de McDonald 2010

- Soit la présence simultanée de lésions gado + et gado – à n'importe quel moment (en cas de CIS médullaire ou du tronc cérébral, les lésions symptomatiques ne sont plus exclues)
- Soit 1 nouvelle lésion T2 ou 1 lésion gado + sur une IRM de suivi, quel que soit le moment de l'IRM initiale

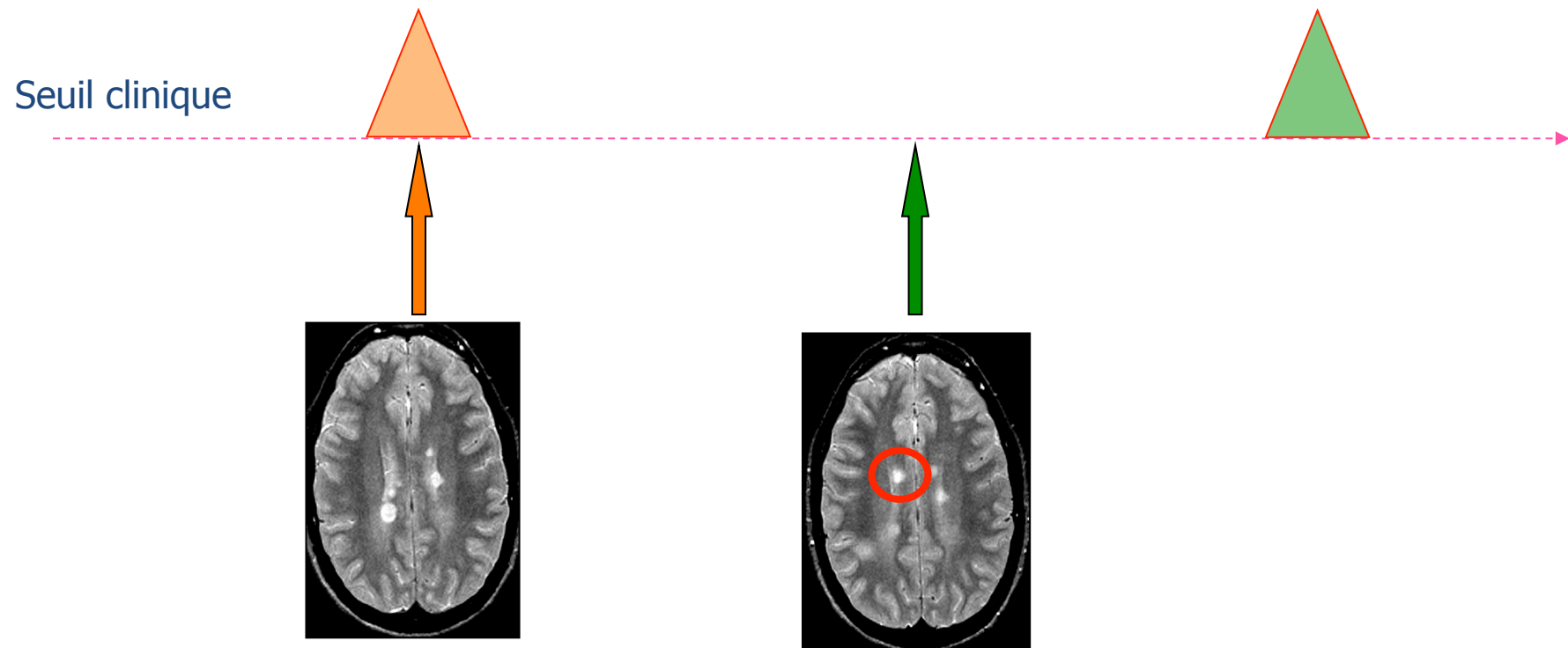
Mais possibilité de « remplacer » la dissémination temporelle par une PL positive (présence de BOC)

Dissémination temporelle : cas 1



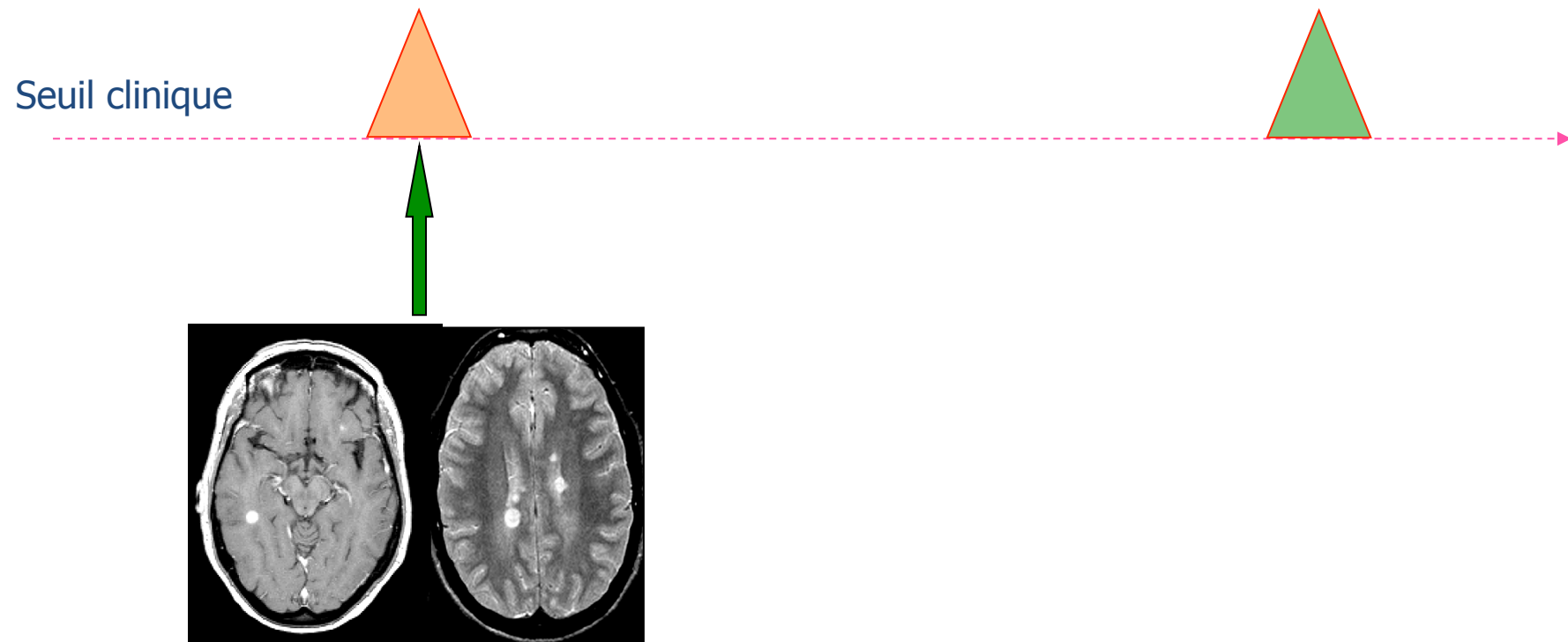
Dissémination temporelle : cas 2

Une nouvelle lésion T2 sur une IRM de suivi en comparaison à un examen de référence, indépendamment du moment de la réalisation de cette IRM de référence



Dissémination temporelle : cas 3

Présence simultanée de lésions rehaussées et non rehaussées par le gadolinium à n'importe quel moment, incluant le moment de la survenue du CIS

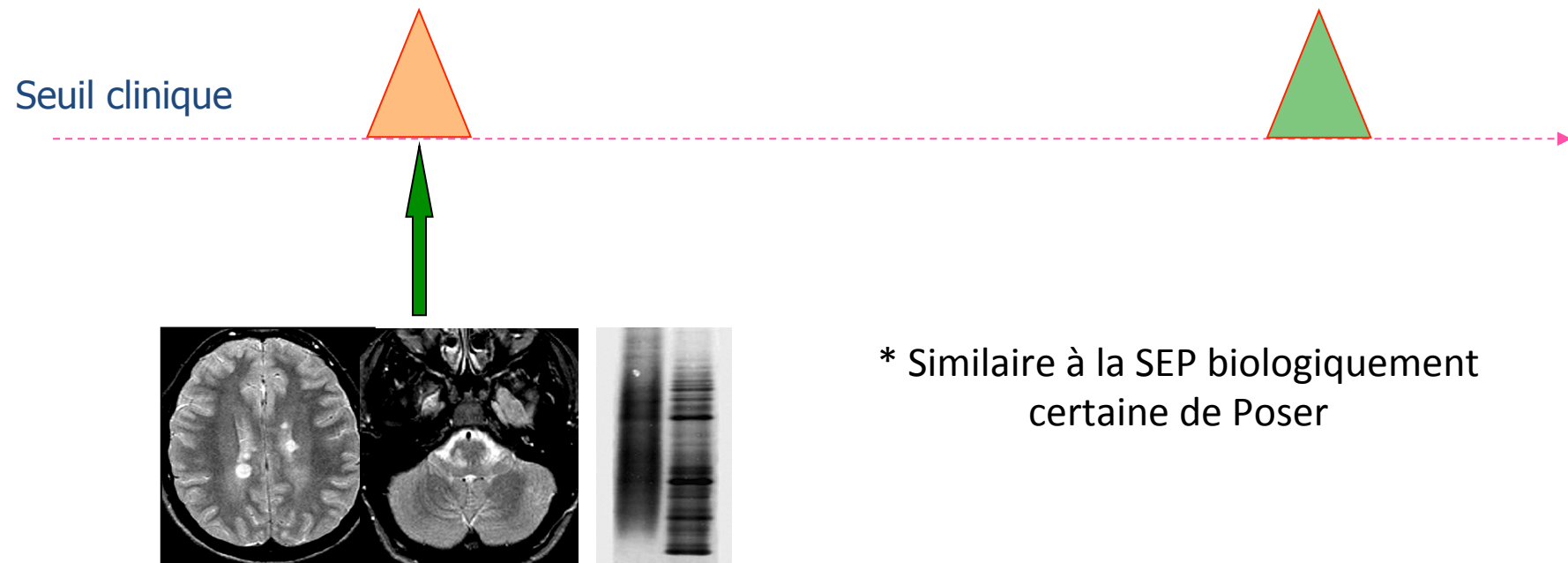


Cas 4 : « substitution » à la dissémination temporelle

CIS

+ Démonstration clinique ou IRM de la DIS

+ Présence de BOC dans le LCR*



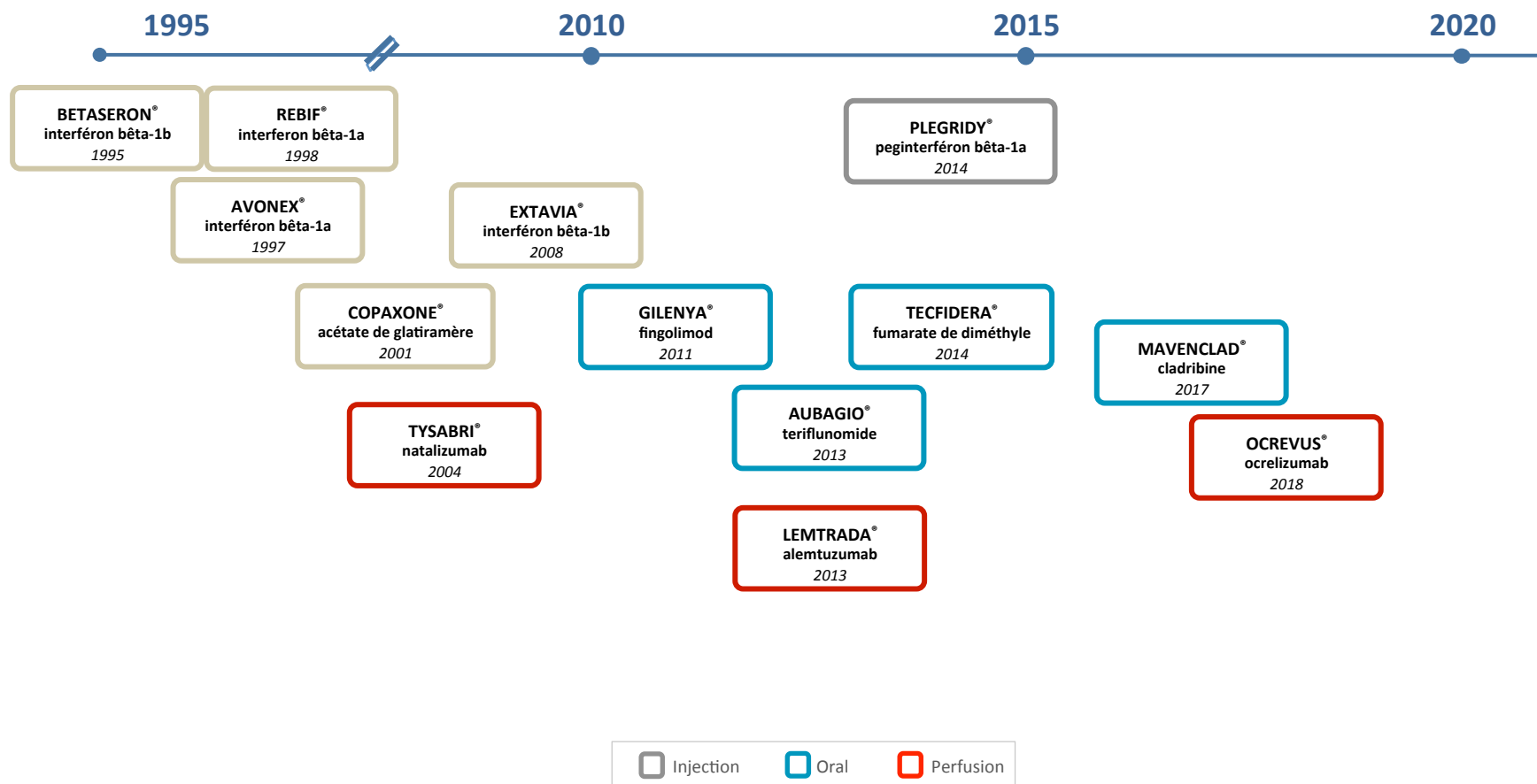
Pièges des critères

- Sont faits pour poser + vite un diagnostic de SEP en cas de CIS typique
 - A n'utiliser qu'en cas de CIS typique
- Ne sont pas faits pour éliminer un diagnostic différentiel
 - Certaines NMOSD remplissent les critères de McDonald !
 - Idem certains neuro-lupus, neuro-Behçet,...

Les traitements de fond

Photographie des traitements de fond en 2019

CHRONOLOGIE DES APPROBATIONS DE DMT*



Source: sites ANSM et EMA.

DMT = disease modifying therapy

Objectifs : vision minimaliste

- Diminuer fréquence des poussées
- Diminuer progression du handicap
 - En phase RR, le handicap progresse en théorie essentiellement au gré des séquelles des poussées

Objectifs : vision classique

- Paramètres cliniques
 - Diminuer fréquence des poussées
 - Diminuer progression du handicap (lié aux poussées et indépendant des poussées)
- Paramètres radiologiques
 - Pas de lésion active
 - Stabilité de la charge lésionnelle
 - Pas de nouvelle lésion T2
 - Pas d'augmentation de taille des lésions T2 déjà existantes

Dans notre pratique : le NEDA-3

- « Non evidence of disease activity »
- Pas de poussée
- Pas de progression du handicap
- Pas d'activité radiologique
 - Pas de lésion active ni de nouvelle lésion T2 ni d'augmentation de taille des lésions T2 déjà existantes

Quels objectifs « à l'avenir » ?

- Paramètres cliniques traditionnels
- Paramètres radiologiques traditionnels
- + autres ?
 - Stabilité bilan neuropsychologique
 - Stabilité troubles vésico-sphinctériens
 - Pas de nouveau « trou noir » (lésions hyposignal T1) sur l'IRM
 - Pas de majoration de l'atrophie cérébrale
 - Séquences non conventionnelles de l'IRM (TD, MTR)
 - Pas de modification épaisseur RNFL en OCT papillaire
 - Neurofilaments sériques dans des valeurs basses

Traitements de « première ligne »

Indication des traitements de 1^{ère} ligne

- Juste « **SEP-R** »* !
- Pas de condition concernant le nombre de poussées, le nombre de poussées dans l'année passée, le nombre de lésions,...
 - Les conditions décidées lors du développement des produits (au moins 2 poussées sur les 2 dernières années ou sur les 3 dernières années) ne s'appliquent plus
- Sont donc aussi autorisés (et vivement recommandés) dans les CIS remplissant les critères de SEP
 - Etudes de phase 3 sur les CIS

* sauf le DMF : indication = SEP-RR (car pas d'étude dans le CIS)

Interférons & Acétate de Glatiramère

- **IFN β -1b SC : Bétaféron[®] 250 μ g (1 mL) (*Bayer Schering*) et Extavia[®] 250 μ g (*Novartis*)**
- 1 injection tous les 2 jours
- **IFN β -1a SC : Rebif[®] 22 (demi-dose le 1^{er} mois) et 44 μ g (pleine dose) (*Merck Serono*)**
- 3 injections/semaine
- **IFN β -1a IM : Avonex[®] 30 μ g (*Biogen*)**
- 1 injection/semaine
- **IFN β -1a SC pégylé : Plégridy[®] (*Biogen*)**
- 1 injection tous les 2 semaines
- **Acétate de Glatiramère : Copaxone[®] 20 mg (1 mL) et 40 mg (1 mL) (*Teva*)**
- 1 injection/jour (Copaxone[®] 20) ou 3 injections par semaine (Copaxone[®] 40)

Effets secondaires des IFN β

- **Syndrome pseudo-grippal** : importance de la prévention systématique (paracétamol +/- AINS)
- **Réactions au site d'injection** : importance de l'éducation thérapeutique, de l'alternance des sites d'injection et des mesures d'hygiène
- **Dépression** : effet débattu (le traitement est + un facteur aggravant que causal d'un syndrome dépressif)

Effets secondaires des IFN β

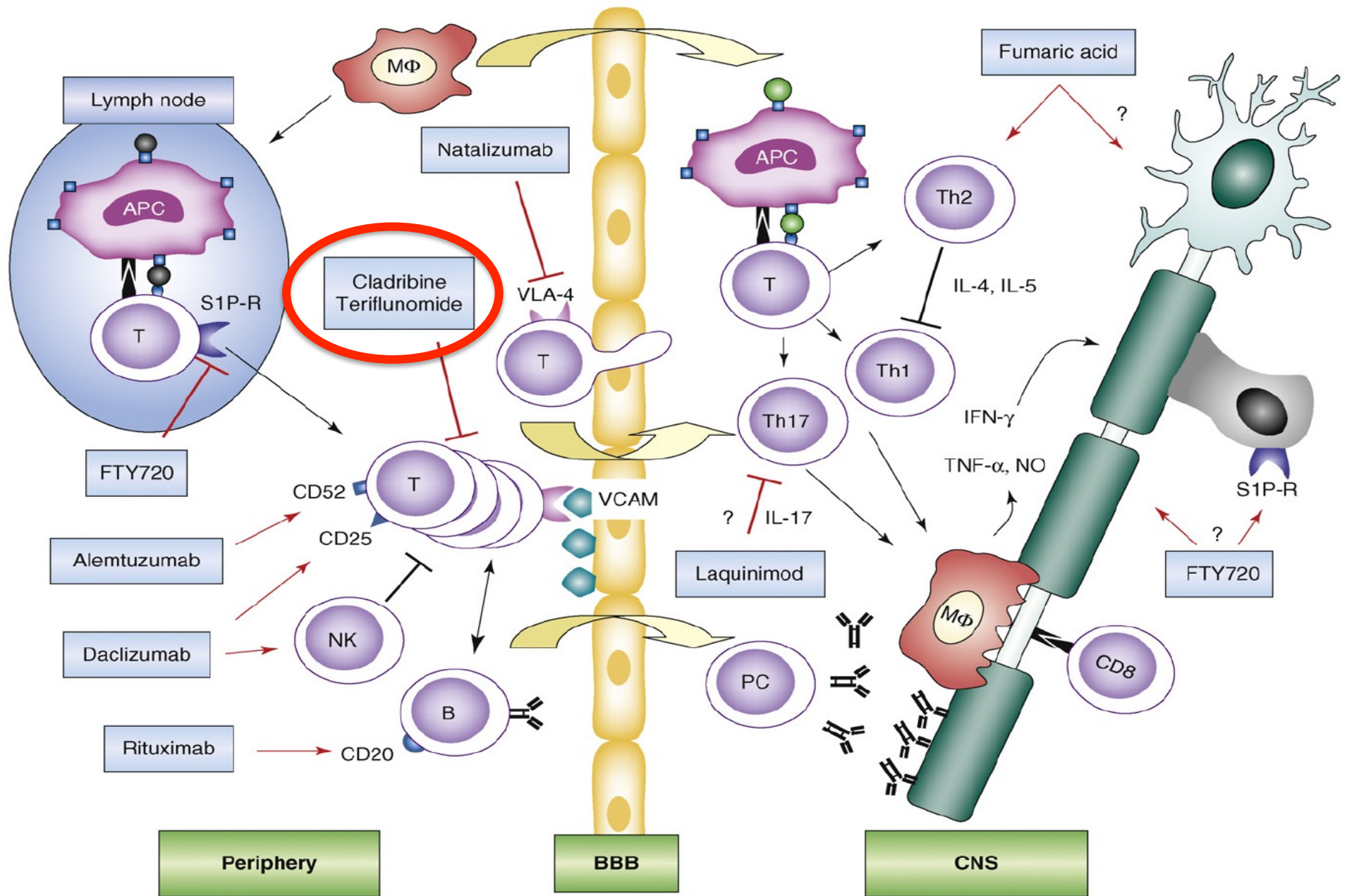
- Perturbations biologiques : cytolyse hépatique, cytopénies, plus rarement dysthyroïdie
 - Surveillance biologique trimestrielle (sauf TSH : annuelle)
- Autres effets secondaires = rares, les cas graves sont exceptionnels : fasciite au site d'injection, MAT, syndrome néphrotique, neuropathie, sarcoïdose induite
- Pas de sur-risque infectieux ni tumoral

Effets secondaires de l'AG

- **Réactions au site d'injection**
- Très rarement effets secondaires généraux
 - Réaction immédiate à l'injection : bouffées vasomotrices, sensation de striction thoracique voire douleur thoracique, dyspnée, palpitations
 - Mécanisme non anaphylactique, OK pour continuer le traitement
 - Adénopathies
- Pas de surveillance biologique nécessaire !
- Pas de sur-risque infectieux ni tumoral

Teriflunomide

- **Teriflunomide : Aubagio[®] 14 mg** (*Genzyme, filiale de Sanofi*)
 - Dérivé du Leflunomide (Arava[®]) utilisé dans la PR
- 1 prise/j
- Mode d'action : effet cytostatique
 - Inhibe une enzyme de la synthèse des pyrimidines (= bases de l'ADN) qui est nécessaire à la prolifération des LB et LT activés en périphérie
 - Pas d'action sur les lymphocytes à division lente ou au repos

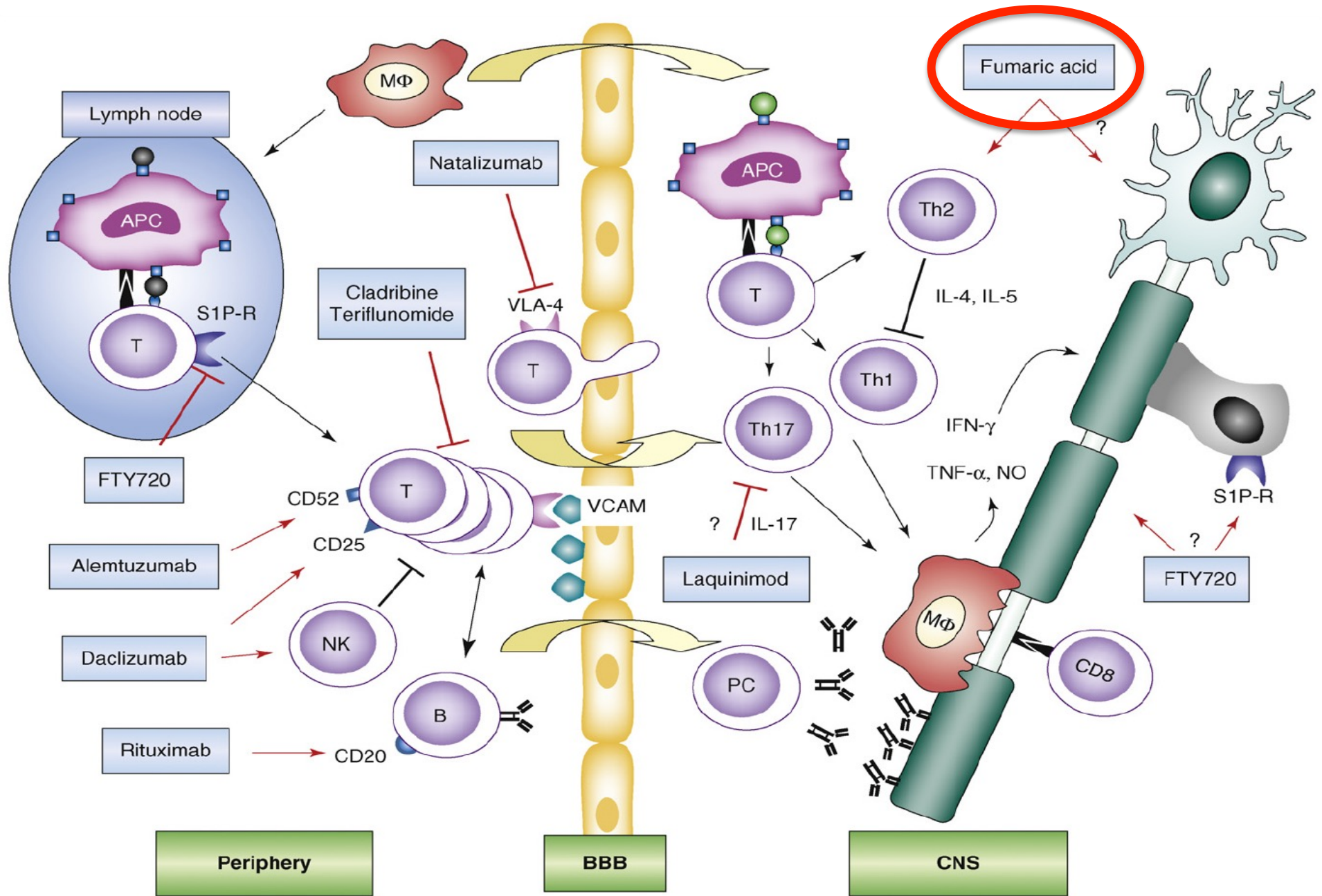


Teriflunomide

- Bonne tolérance
- Effets secondaires les + fréquents :
 - Cytolyse hépatique, conduit rarement à un arrêt du traitement (arrêt si $> 3 N$)
 - Surveillance ASAT et ALAT en théorie tous les 15 j les 6 premiers mois, puis au cas par cas (en pratique après les 6 premiers mois : bilan tous les 3 mois)
 - Alopécie (effet télogène)
 - Troubles digestifs (diarrhée, nausées)
 - Paresthésies

Diméthylfumarate (DMF)

- **Diméthylfumarate : Tecfidera[®] 240 mg**
(BG-12) (*Biogen*)
- 2 prises/j (1 matin et soir)
- Mode d'action : agit directement dans le SNC
 - Mal connu



DMF

- Bonne tolérance, sauf le 1^{er} mois
 - Instauration selon RCP = 120 mg x 2 pendant 7 jours, puis 240 mg x 2
 - En pratique : instauration + lente (sur 1 mois) pour ↘ les effets secondaires
- Effets secondaires (donnés des études donc quand instauration selon schéma « trop rapide »)
 - Troubles digestifs ≈ 1/3 des patients
 - Douleurs abdominales et/ou nausées et/ou troubles du transit
 - > 90% sont modérés
 - Disparition avant 1 mois dans la majorité des cas
 - Flush (bouffées vaso-motrices) chez ≈ 1/3 des patients
 - Souvent peu gênants
 - Disparition avant 1 mois dans la majorité des cas

DMF

- ≈ 50% des patients ont un effet secondaire digestif et/ou des bouffées vasomotrices le 1^{er} mois
 - Importance éducation thérapeutique (information préalable)
 - Traitements symptomatiques
 - Flush : aspirine faible dose 30 min avant la prise, en cures courtes (4-5 j), pas de données sur des prises + prolongées
 - Nausées : par exemple Domperidone (Motilium®)
 - Douleurs abdominales : Phloroglucinol (Spasfon®) voire IPP si douleurs hautes
 - Diarrhée : par exemple Lopéramide (Imodium®)

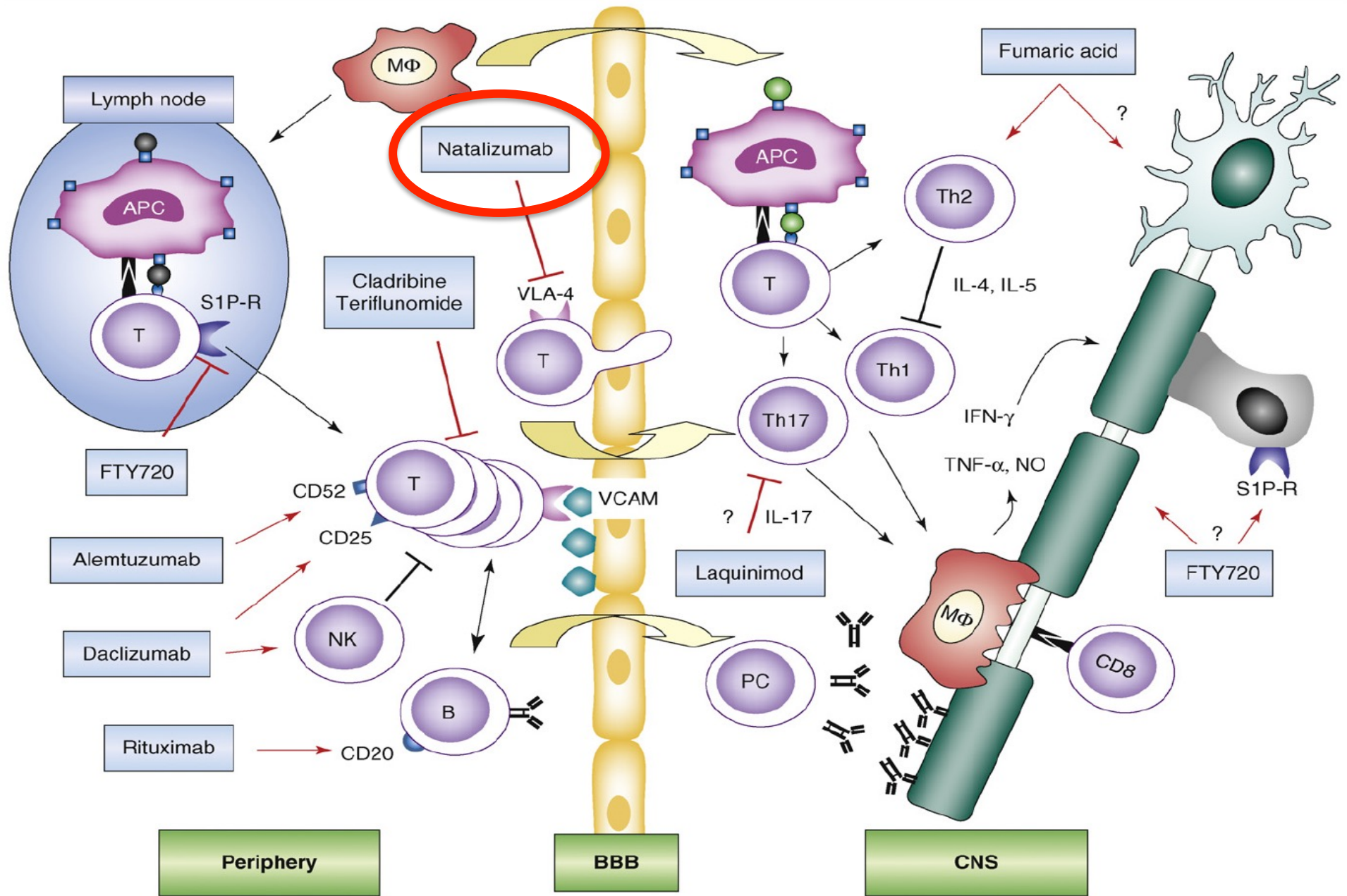
DMF

- Effet secondaire rare : LEMP
 - Exceptionnelles (7 cas)
 - Quelques autres cas avec des produits similaires au DMF (traitement du psoriasis)
 - FDR = lymphopénie
 - Arrêt du DMF si lymphocytes $< 500/\text{mm}^3$
(lymphopénie grade 3)
 - Arrêt à discuter si lymphocytes entre 500 et $800/\text{mm}^3$

Traitements de « deuxième ligne »

Natalizumab (NTZ)

- **Natalizumab : Tysabri[®] 300 mg (Biogen)**
- 1 perfusion tous les 28 jours
- Ac monoclonal anti-VLA4 (anti- $\alpha_4\text{-}\beta_1$ intégrine)
 - VLA4 = protéine de surface des lymphocytes, capable d'adhérer à la protéine de surface VCAM-1 des cellules endothéliales du SNC
- Mode d'action : empêche franchissement de la barrière hémato-encéphalique par les lymphocytes activés en périphérie



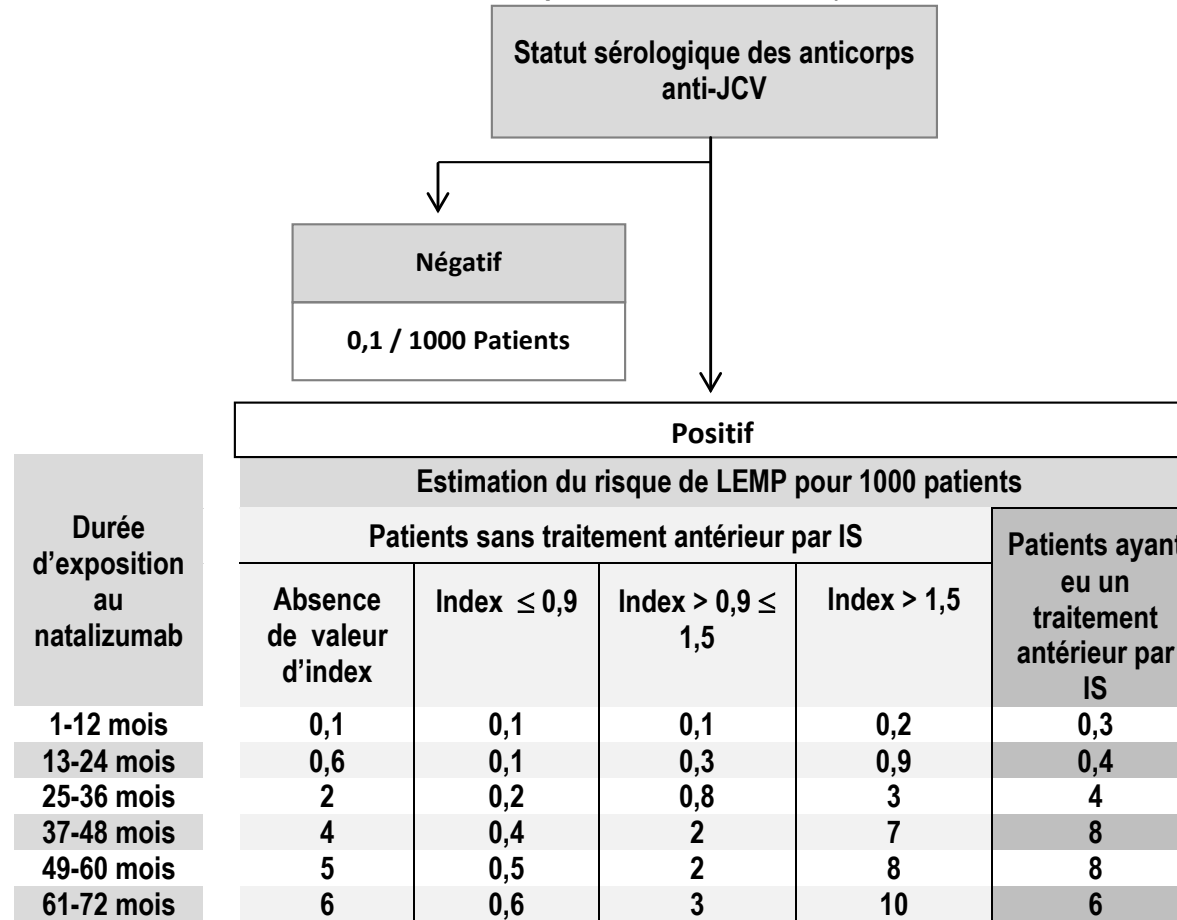
NTZ

- Effets secondaires
 - Risque immuno-allergique (premières perfusions)
 - LEMP +++
 - Augmentation fréquence des infections non opportunistes (pas systématique, concerne quelques patients)
 - Autres infections opportunistes (très rares)

NTZ

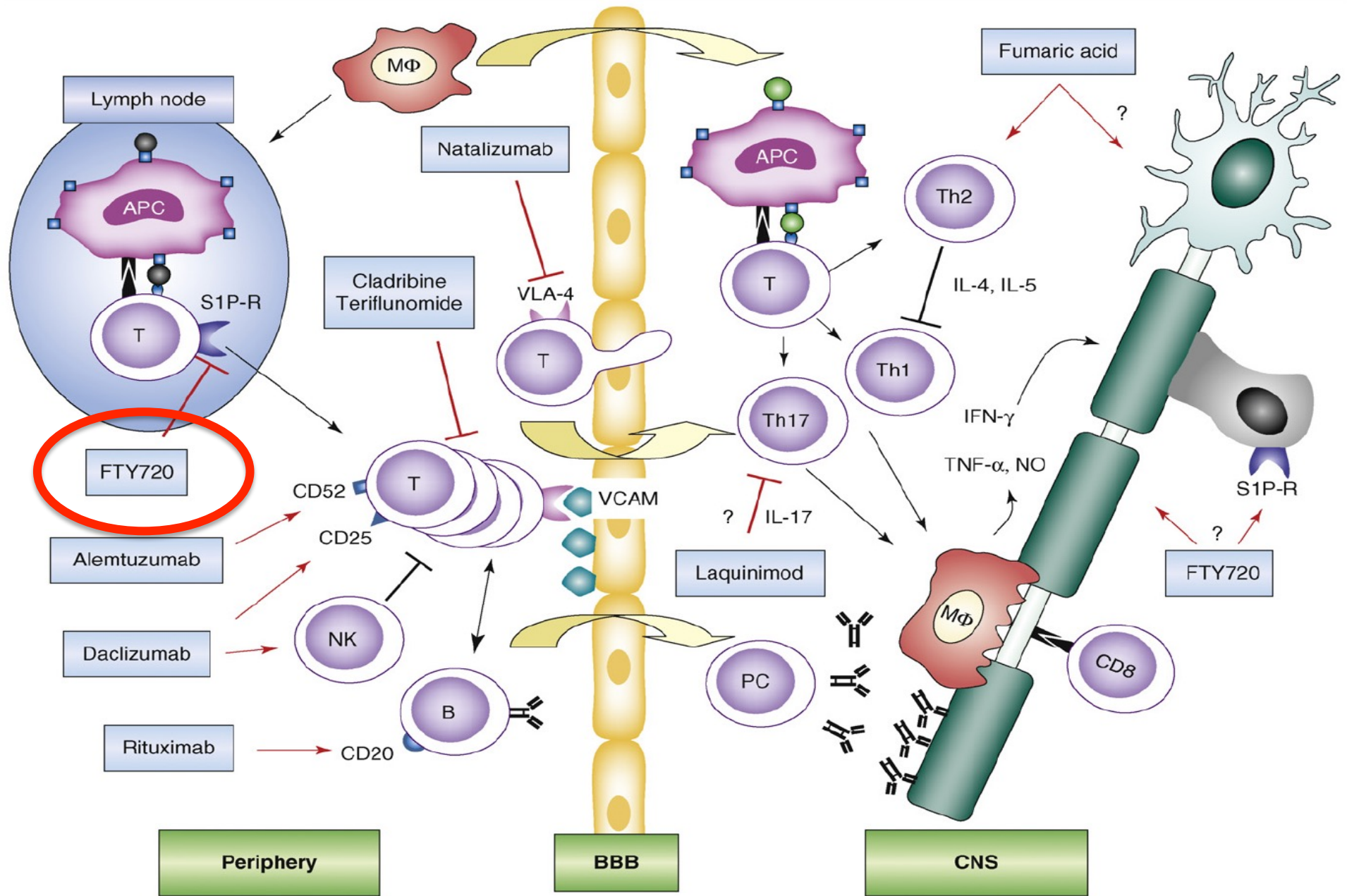
- Risque LEMP stratifié selon 3 FDR
 - Sérologie JC virus (disponible depuis juin 2011 en France)
 - Antécédent d'exposition à un immunosuppresseur
 - Durée de traitement par NTZ > 2 ans
- Depuis 2014, quantification de la sérologie JC virus intégrée à cette stratification
 - Index
 - Seuil retenu à 0,9 (encore à 1,5 pour certaines équipes) pour déterminer les patients à risque significatif
- NB : en France, 55% de la population est JCV +

Figure 1 : Mise à jour de l'estimation du risque de LEMP chez les patients traités par Tysabri® (études STRATIFY-2, TOP, TYGRIS, STRATA et données post-commercialisation)



Fingolimod

- **Fingolimod : Gilénia[®] 0,5 mg (FTY 720) (Novartis)**
- 1 cp/j
- Mode d'action : se fixe aux récepteurs S1P des lymphocytes et provoque alors leur internalisation, ce qui ne permet plus aux lymphocytes de quitter les ganglions lymphatiques
 - Diminution des lymphocytes sanguins et diminution de leur passage dans le SNC



Fingolimod

- Effets secondaires
 - Risque infectieux ?
 - Précautions vis-à-vis du VZV : nécessité immunisation (naturelle ou vaccinale) avant de commencer le traitement
 - LEMP très rares : 26 cas pour > 250 000 patients exposés
 - Bradycardie après 1^{ère} prise
 - Surveillance hospitalière (scope) les 6 premières heures
 - Œdème maculaire (surtout si diabète ou antécédent uvéite)
 - Recherche OM obligatoire (FO, OCT) 3 à 4 mois après l'instauration
 - CBC ≈ 1%, autre tumeurs cutanées malignes + rares
 - Lymphopénie attendue (acceptée jusqu'à 200/mm³ = grade 4)
 - Cytolyse hépatique

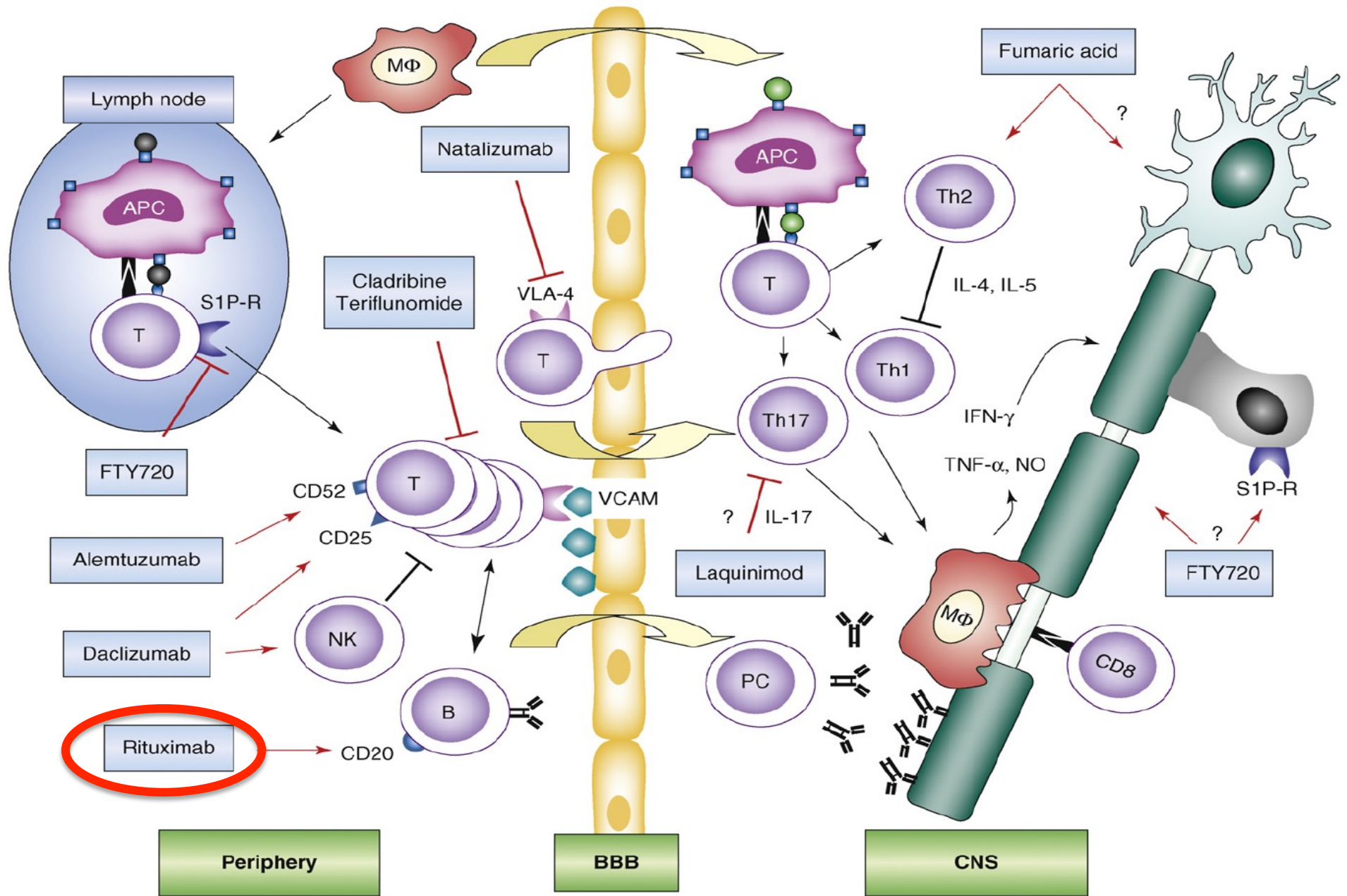
AMM NTZ et Fingolimod

Ces 2 produits ont la même AMM

- **1) SEP-RR « très active » malgré un traitement complet et bien conduit par au moins un traitement de fond**
 - On considère que ce traitement en échec doit avoir été donné au moins 1 an, mais cela n'apparaît plus dans les RCP
- **2) SEP-RR de forme sévère et d'évolution rapide**
 - ≥ 2 poussées invalidantes dans l'année
 - Et
 - ≥ 1 lésion gado+ ou augmentation « significative » de la charge lésionnelle T2 par rapport à une IRM antérieure récente

Ocrelizumab

- **Ocrelizumab : Ocrevus[®] (Roche)**
- Perfusion de 600 mg par cycles semestriels
 - 1^o cycle : 2 perfusions de 300 mg (J1 & J15)
 - Cycles suivants : 1 perfusion de 600 mg
- Ac monoclonal anti-CD20 humanisé (au contraire du RTX qui est chimérique)
 - Action sélective contre les lymphocytes B
 - SEP = pathologie du lymphocyte T (déséquilibre en faveur réponse Th1) mais aussi du lymphocyte B



Ocrelizumab

- Effets indésirables
 - Réactions à la perfusion (pré-médication systématique)
 - Augmentation du risque infectieux
 - Pas d'alerte infectieuse opportuniste
 - 1^{er} cas de LEMP décrit récemment, > 100 000 patients exposés
 - Pas d'alerte tumorale

Ocrelizumab

- AMM de l'EMA : SEP-R active, définie par des éléments cliniques ou d'imagerie (a aussi une AMM dans les SEP-PP)
- En pratique, quelle utilisation ?
 - Argument pour 1^{ère} ligne : bonne tolérance (à confirmer sur le long terme)
 - Mais difficilement imaginable comme 1^{ère} ligne : immunosuppresseur, coût, administration hospitalière

Ocrelizumab

- 1^{er} traitement de fond ayant montré des résultats positifs dans une étude (ORATORIO) sur les formes progressives (SEP-PP)
 - ↓ risque de progression du handicap (de 24% si la progression devait être confirmée à 3 mois et de 25% si la progression devait être confirmée à 6 mois)
 - A confirmer sur le long terme !
- AMM de l'EMA : SEP-PP de stade précoce en termes de durée de la maladie et de niveau d'invalidité, et présentant des éléments d'imagerie caractéristiques d'une activité inflammatoire
 - Mais pas de remboursement en France dans cette indication (pas d'inscription sur la liste en sus du GHS)

Mitoxantrone

- **Mitoxantrone : Novantrone[®], Elsep[®] (Meda Pharma)**
 - Indications : SEP agressives
 - ≥ 2 poussées, l'une et l'autre avec séquelles, au cours des 12 derniers mois ET ≥ 1 nouvelle lésion gado+ sur une IRM de moins de 3 mois
 - Ou
 - Progression ≥ 2 points de l'EDSS au cours des 12 derniers mois ET ≥ 1 nouvelle lésion gado+ sur une IRM de moins de 3 mois
 - Effets secondaires
 - LAM ($\approx 1/800$)
 - Insuffisance cardiaque
 - Stérilité

Les outils pour suivre l'efficacité des traitements

Evaluation clinique

- Examen clinique classique
- Echelle EDSS
- Récemment, incorporation d'autres tests en complément de l'EDSS
 - T25FW
 - 9HPT
 - CSCT
 - AV bas contraste

Evaluation IRM

- Images beaucoup + sensibles qu'auparavant : acquisition 3D, coupes millimétriques
- Protocole simplifié « OFSEP »
 - Ne mettre que les séquences utiles : 3D T1, 3D Flair (+/- post-gado), 2D diffusion, +/- 3D T2, +/- 3D T1 gado
 - Idem pour l'IRM médullaire : coupes fines, séquences limitées

Les outils de demain

- Logiciels de mesure de l'atrophie sur l'IRM
- Dosage des neurofilaments sanguins
 - Reflet d'une perte neuronale
 - Aller traquer la maladie qui reste évolutive malgré un bon contrôle de l'activité inflammatoire focale

Merci de votre attention