

COMPTE-RENDU DE LA PREMIÈRE JOURNÉE ACADEDMUS

LYON, LE 16/03/07

Introduction (Christian CONFAVREUX) :

Les premières réunions EDMUS ont eu lieu dans les années 90 afin de créer la base de données. Le but de cette réunion est de poursuivre les projets en cours et surtout de définir de nouvelles activités.

A. MATINÉE : COMMUNICATION LIBRES PRÉSENTANT DES PROJETS COLLABORATIFS AVEC EDMUS

1. Agnès FROMONT (Dijon) : prédire les répondeurs aux interférons béta à partir de 2645 SEP du Grand-Est (Dijon et Nancy : CLIBOSEP et LORSEP).

Problématique : coût important des interférons, si on peut prédire un profil répondeur, ce peut être un gain financier (dans certains pays : pas de remboursement) et un gain de temps.

Conclusion : nombre de poussées 1 an avant le traitement = facteur le plus prédictif de l'efficacité

Remarques (C. CONFAVREUX) : biais pour les patients qui ont arrêté l'IFN avant 2 ans pour intolérance et / ou insatisfaction.

2. Philippe CABRE (Fort de France) : Validité des critères de dissémination spatiale IRM au cours des premiers événements démyélinisants chez la population antillaise.

La lésion de moelle épinière a repris de l'importance depuis la révision des anciens critères de Mc Donald. L'étude visait à comparer la population antillaise à la population européenne (publication Lancet 2001).

Dans la cohorte antillaise, la lésion médullaire était l'anomalie la plus souvent retrouvée. Chez les Antillais, le critère de dissémination spatiale est postérieur à la date où l'on définit la SEP cliniquement. Il apparaît donc judicieux de rechercher plus spécifiquement la lésion de moelle épinière dans cette population.

Le critère de dissémination spatiale est peu adapté à la population antillaise et il a été proposé une étude multicentrique pour évaluer d'autres critères plus adaptés aux différentes populations.

Pr Confavreux : précision sémantique : abandon du terme CIS au profit de « premier épisode démyélinisant ».

Remarque quant à l'importance de la fréquence des lésions médullaires dans cette population.

Population antillaise « SEP » sur le territoire métropolitain est peu représentatif : 2 cas chez SINDEFI. Les neurologues parisiens interrogés n'en connaissaient pas, malgré l'existence marquée de cette population en Ile de France.

3. Irina MALIKOVA (Marseille) : CIS et BOC

Problématique : tous les CIS n'évoluent pas vers une SEP certaine.

Les critères de Mac Donald ont une sensibilité moyenne.

Question : Le LCR augmente-t-il la sensibilité des critères de Mac Donald ?

Conclusion :

Importance du LCR pour prédire l'évolution ou non vers une SEP certaine.

Question : lorsqu'on a une PL sans bande oligoclonale, quel est le taux de conversion ?

⇒ La population était peu nombreuse (10 patients), mais aucun n'était SEP certaine à 12 mois.

4. Mathilde SAUVÉE (Nancy) : Suivi clinique de 304 patients SEP, 3 ans après un traitement par Mitoxantrone.

Objectifs :

- Observer l'évolution des patients traités sur 3 ans
- Observer l'évolution de ces patients selon l'utilisation d'un traitement immuno-modulateur ou non.

Conclusion :

On confirme que l'EDSS après 3 ans est stable dans les formes RR, mais s'aggrave chez les formes SP. Le traitement IFN / AG après Mitoxantrone n'a pas montré de bénéfice évident, le décrochement d'efficacité n'apparaît toutefois pas avant 3 ans.

On a dénombré un seul cas de complication après mitoxantrone : une leucémie myéloïde.

Le délai de reprise d'activité inflammatoire (clinique ou IRM) était d'environ 24 mois (IFN-AG ou pas).

Une étude selon le schéma suivant est proposée en collaboration avec les centres EDMUS :

- après mitoxantrone, 3 groupes de patients : 1. placebo ; 2. IFN ; 3. cellcept.

5. David LAPLAUD (Nantes) : impact du traitement de fond sur le handicap à long terme dans la SEP. Etude observationnelle de 1609 patients ayant une SEP RR suivis à Rennes : un traitement débuté avant EDSS = 3 irréversible ralentit la progression du handicap.

Quand on mesure le délai entre le début de la SEP et le stade EDSS = 3 ou EDSS = 6, les paramètres inflammatoires ont un rôle, mais n'ont plus aucune influence entre EDSS = 3 et EDSS = 6.

Remarques : les 2 phases d'évolution sont en réalité plus intriquées, la preuve : on observe une dégradation subtile des signes cliniques précoces au fil des examens cliniques, ceci indépendamment des poussées.

6. Bruno STANKOFF (Pitié-Salpêtrière) : influence de l'âge de début sur la survenue de la progression

Le risque relatif de forme PP augmente avec l'âge, selon une tendance exponentielle ($r^2 = 0,94$).

Relation âge de début / délai forme SP clinique :

Le délai de passage à la forme SP diminue quand l'âge aux premiers symptômes augmente, et ceci toujours selon une relation exponentielle. L'âge de début de phase progressive dépend donc de l'âge de début de la SEP.

Remarque de Thibaut MOREAU : ces résultats sont très superposables d'un CHU à l'autre (est-ce dû à l'outil EDMUS ou à une homogénéité à travers la France ?)

Réponse de Christian CONFAVREUX : des différences existent quand on ne considère que les sujets asiatiques (l'outil n'intervient donc pas dans les similitudes observées). La cotation EDSS peut également varier selon que l'on privilégie les PF ou l'ambulation (les canadiens privilégient les PF, en France, plutôt l'ambulation, d'où l'uniformité inter-CHU).

7. Jacqueline YAOUYANG (épidémiologiste à Rennes) : mortalité et SEP (thèse)

Pas d'étude française spécifique. On a donc utilisé EDMUS pour cette thèse.

Objectifs :

- Mortalité à long terme
- Cause de décès
- Facteurs pronostics
- Comparaison population générale / population SEP

Données SEP bien tenues, reprises depuis 1976. Sélection de 2153 dossiers EDMUS au 1^{er} janvier 2004. 1905 patients avaient débuté la SEP en 1976 ou après (ceux-ci uniquement ont été retenus pour l'étude de la mortalité car on disposait ainsi de toute l'histoire de la maladie).

L'INSEE a permis de connaître l'état civil et le statut vital. L'INSERM dispose d'un registre des causes médicales de décès.

Procédures :

- Déclaration CNIL
- INSEE : statut vital
- INSERM : causes de décès

Données analysées : date, cause de décès, lié ou non à la SEP.

Le risque relatif de décès dans la population SEP est multiplié par 1,3 par rapport à la population française. Ce risque relatif a tendance à diminuer et le taux de mortalité à s'approcher de celui de la population générale (grâce à une meilleure prise en charge).

Remarques : le délai entre 1976 et 2004 est trop court pour observer les décès dans la SEP (seulement 14 ans d'ancienneté de SEP en moyenne)

Perspectives : étendre l'étude à d'autres centres.

8. Jacqueline YAOUANG : Etude des formes bénignes de SEP suivies à 30 ans :

D'après les données de la littérature :

- 1/3 de décès prématuré (formes sévères)
- 1/3 de handicap
- 1/3 de formes bénignes

Objectif : définir le % de SEP bénignes et identifier les facteurs pronostics.

Conclusion : les résultats sont basés sur l'EDSS : l'atteinte cognitive, l'IRM ne sont pas pris en compte. L'évolution à 30 ans n'est pas interprétable du fait du faible effectif.

Proposition méthodologique : regarder plutôt tous les individus qui ont 30 ans d'ancienneté de SEP et remonter dans le temps plutôt que partir de 10 ans d'ancienneté et d'avoir des pertes de patients à chaque étape.

9. Jérôme DE SEZE (Strasbourg) : SEP PP, comparaison des critères diagnostics

Difficulté de diagnostic pour ces formes (15% des SEP), malgré les critères de Lublin, Thompson, Mc Do puis Mc Do révisés.

Conclusion : Les critères les plus sensibles sont ceux de Thompson (spécificité des critères à étudier)

Il faudrait changer les critères révisés de Mc Do pour ne considérer qu'une seule lésion médullaire et pas 2.

Remarque : pourquoi les critères sont-ils toujours basés sur les lésions T2 et pas FLAIR ?

Fin des communications orales

B. DISCUSSION PROJETS COLLABORATIFS

1. Référentiels :

Il serait utile de mettre en commun les référentiels locaux au niveau national (dans un souci de gain de temps, ce qui a déjà été fait par certains ne doit pas être refait par d'autres...).

La FFN a déposé un dossier d'agrément EPP + FMC auprès de l'HAS. Un groupe de travail composé de neurologues est chargé de la mise en place des critères d'évaluation des pratiques professionnelles en neurologie.

Actuellement, on se base encore sur la conférence de consensus de 2001 qui a posé les éléments de base pour mettre à jour les référentiels. Cette base doit être mise à jour par les représentants des sociétés savantes.

Au sein des réseaux, l'EPP sera en partie prise en charge pour valider la FMC (validation par points) des libéraux, d'où la nécessité de mise en place de référentiels au sein de ces réseaux.

Il faudrait donc mettre en commun les référentiels, en commençant par rédiger ensemble un cahier des charges qui définira la façon de bâtir ces référentiels (référentiel = méthodologie sur les pratiques).

2. EDMUS

Les bases EDMUS françaises sont aujourd'hui opérationnelles pour la plupart. EDMUS bénéficie d'une bonne couverture nationale : on peut maintenant commencer à collaborer pour des projets de grande ampleur.

a. Etude génétique (Michel CLANET)

Il serait intéressant d'évaluer la fréquence à laquelle les malades présentent des antécédents familiaux de SEP, d'étudier les liens familiaux pour établir des arbres puis des hypothèses de transmission génétique et d'impact de l'environnement. Ce projet s'inspire de l'étude Canadienne publiée sur ce thème.

On pourrait ensuite créer une banque d'ADN (besoin de techniciens, d'ingénieurs en biologie moléculaire) et un questionnaire familial (travail de terrain pour lequel il faudra créer des vacations d'ARC car il n'y a pas assez de médecins disponibles pour ce travail très chronophage).

On a ensuite discuté d'une étude menée en Sardaigne où on a fait passer des IRM à tous les membres de la famille des patients SEP. Cette méthodologie pose d'évidents problèmes éthiques en cas d'IRM anormale sur des sujets asymptomatiques.

On pourra demander conseil aux Canadiens, et leur demander un ordre de grandeur pour le financement à estimer pour ce projet (temps ARC, technicien, etc.).

Objectif : 20000 malades français (combien de familles ?)

Cette étude permettra de faire la part des choses entre génétique et environnement (ex : les adoptés ont un risque de développer une SEP qui s'approche de celui de sa famille adoptive au fil du temps).

Un groupe de travail sur ce projet a été constitué : William CAMU, Pierre LABAUGE, Michel CLANET, Marc DEBOUVERIE et Serge MREJEN.

Les neurologues des CHU doivent donner leur feu vert pour ce projet à Christian CONFAVREUX.

b. Tysabri® – plan de gestion du risque (Laura ZANETTI, AFSSAPS)

Présentation du plan de gestion des risques liés à l'utilisation de Tysabri® par l'AFSSAPS. Le centre de pharmacovigilance de Nice (représenté par Fanny ROCHER) a été retenu pour le suivi de la tolérance du natalizumab.

- Suivi épidémiologique grâce à EDMUS : suivi des Effets Indésirables, comparaison du profil de sécurité d'emploi (à court, moyen et long terme) par rapport aux autres médicaments disponibles, décrire l'évolution clinique, suivre les conditions réelles d'utilisation du produit (hors protocole).

EDMUS

Avantages	Inconvénients
Langage commun des utilisateurs	Pas de centralisation des données : n'est pas un frein car on peut collaborer en exportant les données
Historique clinique et médicamenteux des patients	Pas d'homogénéisation des pratiques
Adaptabilité de la base	Pas de recueil des EI : existe désormais dans la base EDMUS et peut être rempli
Durée de suivi longue	
Utilisation par les principaux centres français	

Pour les prescripteurs non utilisateurs d'EDMUS : envoyer leurs fiches à Lyon.

Un financement sera nécessaire pour payer les ARC : demander à l'AFSSAPS après soumission d'un protocole et d'une étude budgétaire qui doivent encore être acceptés.

Des moyens sont à dégager pour du temps ARC (à voir avec le Conseil Scientifique de l'AFSSAPS).

Ce protocole est à valider rapidement car Tysabri® est censé pouvoir être prescrit dès le mois prochain... (des réserves sont exprimées par l'AFSSAPS quant à ce délai)

Un travail d'homogénéisation d'infomatization des données-clés est nécessaire.

3. Travail de Jérôme DE SEZE sur les Ac anti-NMO dans le Syndrome de Devic :

Résultats semblables à ceux de Rochester. Ce travail a été réalisé à l'aide de fiches EDMUS à remplir (Devic à mettre dans EDMUS ?). Il faudrait essayer de créer un réseau de chercheurs français plus particulièrement investis dans le Devic pour réaliser, de la même façon que pour la SEP, des études.

Remarque : les Ac anti-NMO sont spécifiques de la maladie de Devic (absents dans le Lupus sans atteinte du nerf optique et / ou de la moelle).

Christian CONFAVREUX propose une réunion EDMUS annuelle :

La prochaine est fixée au 7 mars 2008.