

Sclérose en plaque

C'est une **maladie inflammatoire** du SNC.

On a **atteinte de la gaine de myéline** (= démyélinisation) sans atteinte de l'axone.

1. Epidémiologie :

On a une répartition géographique inégale avec un **gradient décroissant Nord→Sud** et de fortes disparités au sein des zones de prévalence.

- **Haute prévalence** : (autour de 100 pour 100.000 habitants) en Scandinavie, Ecosse, Europe du Nord, au Canada et au Nord des Etats Unis,
- **Prévalence moyenne** : (autour de 50) Europe centrale et de l'Ouest, Sud des USA
- **Prévalence basse** : (inférieure à 20), autour de la Méditerranée et au Mexique. La maladie est exceptionnelle en Afrique dans la population noire.

Les **femmes** sont atteintes plus souvent que les hommes (60% vs 40%).

La maladie débute chez **l'adulte jeune** de **20 à 40 ans** dans 70% des cas.

2. Etiologies :

- Les **formes familiales** représentent 15% des cas.
 - Un haplotype **HLA DR2** et **HLA DQW1** est souvent mis en cause.
- Mais des **éléments environnementaux** rentrent aussi en ligne de compte sans qu'aucun ne soit clairement identifié pour autant.

3. Physiopathologie :

La physiopathologie précise de la SEP reste inconnue. Elle fait intervenir un mécanisme **immunopathologique** au sein du SNC ciblant des **antigènes de la myéline**. L'existence dans les plaques de cellules immunocompétentes, de cytokines, d'immunoglobulines, de complément prouve cette hypothèse.

La **démyélinisation** entraîne une altération de la transmission de l'influx nerveux et par conséquent les signes cliniques.

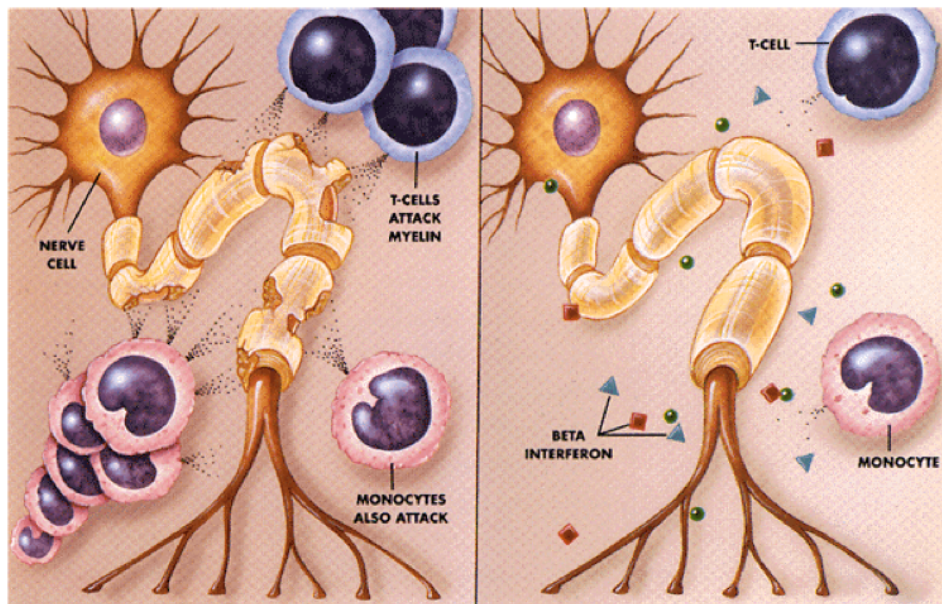
Les plaques de démyélinisation sont réparties au sein de toutes les zones myélinisées du SNC (zones périventriculaires, corps calleux, moelle, cervelet ...) expliquant la diversité des signes cliniques.

Elles peuvent évoluer vers la sclérose ou régresser avec une remyélinisation :

On distingue deux types de lésions :

- **Les plaques jeunes et actives** : qui sont constituées d'un infiltrat lymphoplasmocytaire. Ces lésions sont **réversibles**
- **Les plaques âgées inactives** : on a une réaction gliale avec prolifération astrocytaire et sclérose. Ces lésions sont **irréversibles**.

L'atteinte axonale peut survenir secondairement à la destruction myélinique expliquant l'installation d'un handicap permanent.



4. Clinique :

Elle est **très polymorphe** et les 1^{ères} manifestations sont souvent monosymptomatiques.

• Troubles moteurs :

- **Pyramidaux** : initiaux dans 40 % des cas
 - Paraparésie ++, monoparésie, plus rarement hémiparésie
 - Gêne à type de lourdeur, de fatigabilité à l'effort ou paralysie
- **Cérébelleux** : initiaux dans 5 % des cas, associés aux précédents
 - Démarche ébrieuse, difficultés de coordination des mouvements
- **Atteinte du nerf VII** : Paralysie faciale

• Troubles visuels : initiaux dans 30 % des cas

- **Névrite optique rétro-bulbaire** ++ (atteinte du nerf optique)
 - Baisse rapide de l'acuité visuelle (quelques heures ou jours)
 - Habituellement unilatérale
 - Douleur périorbitaire à la mobilisation de l'orbite
 - Récupération complète dans 80 % des cas en quelques semaines
 - Persistance parfois d'un scotome
- **Paralysies oculo-motrices** :
 - Atteinte du III et/ou VI
 - Diplopie
 - Ophthalmoplégie internucléaire : limitation de l'adduction d'un œil et nystagmus sur l'autre en abduction

• Troubles sensitifs lemniscaux : initiaux dans 20 % des cas

- Paresthésies (fourmillements, picotements) et Dysesthésies (hypo- ou anesthésie) périphériques
- Signe de Lhermitte : Anteflexion de la tête → décharges électriques dans le rachis et les membres (plaque sur cordon post. médullaire cervical)
- Névralgie faciale et/ou trouble sensitif de l'hémiface (atteinte du V)

• Autres troubles :

- **Troubles vestibulaires** : perte d'équilibre
- **Troubles urinaires et sexuels** :

- Pollakiurie, impériosités, rétention urinaire
- Impuissance
- **Troubles psychologiques** : dépression, labilité émotionnelle
- **Troubles paroxystiques** :
 - Crise spinale sensitivo-motrice,
 - Crises d'épilepsie
 - Baisse brutale d'acuité visuelle

Il existe plusieurs formes cliniques différentes :

- **Formes aiguës graves** : qui installent très vite des **handicaps sévères**, avec des poussées interrompues pendant plusieurs mois. Après un ou deux ans elles peuvent finalement se stabiliser en laissant un état déficitaire majeur.
- **Formes moyennes** : qui, en 10 ans, atteignent le niveau 4 sur une échelle en 10 points (= conserve une activité malgré de sérieuses difficultés), et en 20 à 25 ans, le niveau 6 (= déplacements limités et difficiles).
- **Formes bénignes** : sous forme de **poussées espacées**, faites de troubles sensitifs régressant chaque fois sans séquelle, ou bien débutant de manière quelconque mais cessant de se manifester après 2 à 3 poussées.
- **Formes muettes** : entièrement **latentes**, découvertes lors d'autopsie (chez un sujet mort d'une autre affection).

Qlq **indications** permettent de prévoir à quelle forme **évolutive** on se trouve confronté :

- l'intervalle entre la première et la deuxième poussée
- le nombre de poussées dans les 2 premières années
- la date d'entrée dans une progression continue
- le niveau atteint sur l'échelle d'invalidité à 5 ans, à 10 ans.

Mais : Evolution imprévisible pour un patient donné

Dans 50 % des cas, le patient aura :

- une gêne à la marche après 8 ans d'évolution,
- une canne après 15 ans
- un fauteuil roulant après 30 ans

5. Diagnostic :

Il n'existe pas de marqueur diagnostique spécifique de la maladie.

→ Le diagnostic de SEP répond à un faisceau d'arguments.

Il est basé sur **quatre critères essentiels** :

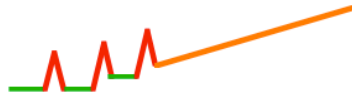
- la dissémination des lésions dans le temps,
- dans l'espace à différents sites du SNC,
- l'inflammation du SNC
- et l'absence d'autres maladies évolutives.

5.1 Diagnostic clinique :

- **Forme rémittente par poussées successives** ou **SEP-R** : 65%
 - qui régressent en quelques semaines, avec ou sans séquelle, pour faire place à une accalmie ou une stabilité jusqu'à la poussée suivante.



- **Forme Progressive secondaire** ou **SEP-SP** : 55%
 - début sur le type rémittent puis aggravation et transformation en type continu progressif.

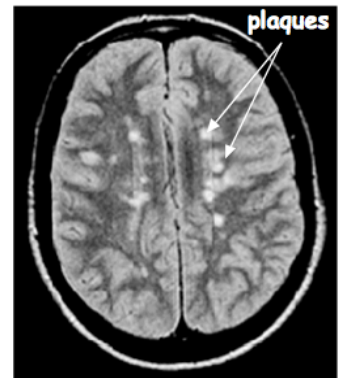


- **Forme progressive primitive** ou **SEP-PP** : 15%
 - progressive continue d'emblée
 - profil différent et pronostic sévère.



5.2 IRM :

- L'IRM est recommandée.
- C'est l'examen le plus sensible (> 90 % pour l'IRM cérébrale, toutes formes de SEP confondues)
- Mais il est non spécifique.
- On aura des **foyers de démyélinisation** (hypersignaux en T2)



5.3 Ponction lombaire :

L'étude du LCR n'est plus obligatoire lorsque la dissémination temporelle et spatiale est démontrée.

Permet de mettre en évidence l'inflammation du SNC :

- **Protéinorrachie modérée** : < 1g/l
- **Lymphocytose modérée** : entre 5 et 50 cellules/mm3
- **Synthèse intrathécale d'IgG oligoclonales** : 70-80 % des cas

Mises en évidence par immuno-électro-focalisation

6. Evolution :

Les poussées s'installent en général en qlq heures à qlq jours et elles se répètent en moyenne une fois tous les 18 mois.

Au début de la maladie, les poussées régressent puis au bout de quelques années, elles laissent des séquelles. Après 10 ans d'évolution, la moitié des malades présenteront une **forme progressive** de la maladie définie comme une aggravation progressive continue de l'état neurologique pendant au moins 6 mois (**forme secondairement progressive**).

Chez 15% des malades et surtout ceux débutant la maladie après 40 ans, la SEP est d'emblée progressive avec une expression clinique avant tout médullaire (**forme primitivement progressive**).

7. Traitement :

7.1 Traitement des poussées :

La **méthylprednisolone** par voie intraveineuse, 1g/j en 3 heures, pendant 3 jours, est bien tolérée et réduit la durée des poussées

Les poussées paucisymptomatiques ou très rapidement régressives peuvent ne pas être traitées.

7.2 Formes rémittentes :

→ utilisation des **interférons β** (IF β)

Trois molécules sont disponibles :

- **AVONEX® β 1a** : 30 μ g IM 1 fois/semaine ;
- **BETAFERON® β 1b** : 8 MUI sc. 1 j/2 ;
- **REBIF® β 1a** : 22 ou 44 μ g sc. 3 fois/semaine
- **TYSABRI** : natalizumab Ac monoclonal EI le plus grave : LEUCOENCEPHALIE MULTIFOCAL-PROGRESSIVE : LEMP → IRM tous les 3 mois

Efficacité sur :

- la fréquence des poussées : diminution d'environ 30 %
- la progression des lésions à l'IRM : volume lésionnel, nouvelles lésions

Qui traiter ? :

- Les patients ambulatoires, ayant fait au moins 2 poussées au cours des :
 - 2 années (BETAFERON et REBIF) précédant le début du traitement
 - ou des 3 années (AVONEX) précédant le début du traitement
- Dans les formes peu sévères (poussées rares, symptomatologie sensitive pure, etc.) → une abstention thérapeutique est parfaitement envisageable, même si les critères de l'AMM sont réunis.
- Deux études de niveau de preuve fort ont démontré qu'un traitement dès la première poussée peut retarder la survenue de la deuxième poussée. Toutefois, il n'y a pas à ce jour assez d'arguments pour recommander une telle procédure chez

tous les patients.

Combien de temps traiter ? :

- Une franche diminution de la fréquence des poussées incite à poursuivre le traitement, sans limite de temps.
- Si le patient le souhaite, il est possible d'arrêter le traitement.
- Celui-ci doit être interrompu en cas de projet de grossesse.
- En cas de non-diminution ou d'augmentation de la fréquence des poussées et si la forme reste rémittente, on peut augmenter la posologie ou changer d'IF β , mais ces attitudes ne sont pas validées.
- En cas d'évolution vers une forme agressive, le recours à la mitoxantrone est à envisager.

a) AVONEX® : interféron β 1a :

- Poso recommandée dans les formes de SEP évoluant par poussées est de : 30 μ g (0,5 ml de solution) par voie IM, 1 fois/semaine
- Effets indésirables :
 - Les symptômes pseudo-grippaux le plus fréquemment rapportés sont : myalgies, fièvre, frissons, hypersudation, asthénie, céphalées et nausées. Ces symptômes ont tendance à être plus marqués en début de traitement et leur fréquence diminue avec la poursuite du traitement.
 - Lymphopénie, leucopénie, neutropénie, baisse de l'hématocrite,
 - Céphalée
 - Hyperkaliémie
 - augmentation de l'urée sanguine.
 - Vomissements, diarrhée, nausées
 - Éruptions cutanées, hypersudation, contusion
 - Anorexie
- Intéactions : pas d'interaction majeure à signaler.
- Contre-indications :
 - Grossesse et allaitement
 - Hypersensibilité
 - Dépression sévère

b) REBIF® : interféron β 1a :

- Posologie recommandée : 44 μ g, par voie SC, 3 fois/semaine.
- Reste : Cf AVONEX.

c) BETAFERON® : interféron β 1b :

- Poso recommandée : 250 μ g (8 M UI) contenus dans 1 ml de la solution reconstituée, en injection SC tous les 2 jours
- Effets indésirables :
 - fréquents au début du traitement,
 - mais ils disparaissent généralement lors de la poursuite de celui-ci.
 - Un syndrome pseudogrippal (fièvre, frissons, arthralgie, malaise, sueurs, céphalées ou myalgie)
- Contre indications :
 - Grossesse et allaitement
 - Hypersensibilité

- Dépression
- Insuffisance cardiaque.

7.3 Autres thérapeutiques :

- Copolymère : ???
 - 20 mg/j par voie sous-cutanée,
 - diminue d'environ 30 % ???
 - réservé aux patients présentant une intolérance majeure ou des CI à l'IFβ (état dépressif sévère, épilepsie mal contrôlée, hypersensibilité aux IFβ).
- L'azathioprine :
 - Administré au long cours (3 mg/kg/j *per os*),
 - peu d'intolérances et pratiquement pas d'accidents graves.
 - La possibilité d'obtenir une stabilisation prolongée (dans les formes moyennes) est apparente en pratique, mais non définitivement prouvée.
- Les immunoglobulines intraveineuses (IgIV) :
 - diminuent la fréquence des poussées, mais le niveau de preuve des études ne permet pas de recommander ce traitement en première intention. Ces produits n'ont pas d'AMM dans cette indication.

7.4 Formes agressives :

Ce sont des formes rares, très actives, avec poussées très fréquentes en quelques mois, laissant des séquelles générant une augmentation d'au moins 2 points EDSS en 1 an, avec des signes d'activité à l'IRM (lésions fixant le gadolinium).

La **mitoxantrone NOVANTRONE®** a montré une efficacité dans ces formes agressives.

Cet immunosuppresseur, prescrit à la dose de 20 mg IV (+1 g de MP) par mois pendant 6 mois, réduit le nombre de poussées, le niveau de handicap résiduel et le nombre des lésions IRM.

L'efficacité à moyen et long terme est inconnue.

Ce produit a une toxicité hématologique et cardiaque nécessitant une surveillance hebdomadaire de l'hémogramme ainsi qu'une échographie cardiaque avant le traitement, qui devra être répétée avant chaque injection à partir d'une dose cumulée de 100 mg/m² ; en outre, l'échographie cardiaque devra être systématiquement refaite à la fin du traitement, puis 2 ans et 5 ans plus tard.

- Mécanisme d'action : agent anti-néoplasique intercalant
 - Principal :
 - Inhibe la replication de l'ADN par 2 mécanismes :
 - une intercalation entre les paires de bases de l'ADN et sur l'ARN double brin
 - les chaînes basiques latérales de la molécule se lient de façon électrostatique avec les sites anioniques externes de l'hélice
 - Agit sur l'ARN-polymérase ADN-dépendante bloquant la synthèse protéique de façon dose dépendante.

- Provoque une cassure des acides nucléiques par stabilisation du complexe topo-isomérase II-ADN
 - Agit sur toutes les phases du cycle cellulaire y compris la phase G0
- **Secondaire** : Inhibe la synthèse des prostaglandines. A des effets immuno-modulateurs sur les lymphocytes T.
- **Posologie :**
 - 12 à 14 mg par m² de surface corporelle
 - en 1 inj tous les 21 ou 28 jours.
 - En cas d'insuffisance hépatique sévère, surveillance accrue et éventuellement réduction de la posologie.
 - En présence de facteurs de risque (insuffisance cardiaque, radiothérapie médiastinale ou traitement antérieur par les anthracyclines), une surveillance étroite par échographie cardiaque ou fraction d'éjection ventriculaire gauche est nécessaire.
- **Pharmacocinétique :**
 - *Absorption* : Non résorbé par voie orale, doit être administré par voie IV
 - *Répartition* : Disparaît rapidement du plasma. Se distribue rapidement dans les tissus de l'organisme. Ne traverse pas la barrière hémato-encéphalique.
 - *Demi-Vie* : Demi-vie initiale de 13,7 min et demi-vie terminale de 37,4 h. Pourrait être allongée en cas d'insuffisance hépatique sévère
 - *Elimination* :
 - Voie fécale : 13 à 25 % de la dose sont éliminés dans les fèces en 5j
 - Voie rénale : 6 à 11 % de la dose sont éliminés dans les urines en 5j
- **Effets indésirables :**
 - Leucopénie
 - Thrombopénie
 - Nausées
 - Vomissements
- **Contre indications :**
 - Grossesse et allaitement
 - Insuffisance cardiaque

7.5 Formes secondairement progressives encore actives

Le BETAFERON peut être utilisé dans ces formes ainsi que la MP-IV (500 mg/j pendant 3 jours) tous les 2 mois pendant 2 ans peut retarder l'aggravation (niveau de preuve intermédiaire).

7.6 Formes secondairement progressives non actives et formes progressives primaires

Aucun traitement n'a fait la preuve d'une efficacité dans ces formes, dont la physiopathologie est probablement différente des autres formes.

Le méthotrexate peut être proposé, car sa tolérance est bonne, mais il n'a pas été démontré de bénéfice clinique.

7.7 Traitements symptomatiques

Fatigue chronique : l'**amantadine** à la dose de 200 mg /j

Douleur : carbamazépine, méthylprédnisolone, ATD tricycliques, antiépileptiques

Tremblements : clonazepam, propranolol

Spasticité : kiné, BDZ, gabapentine, dantrolène, baclofène, toxine botulique, chirurgie

Troubles vésico-sphinctériens :

En l'absence de résidu post-mictionnel : l'hyperactivité vésicale est à traiter en première intention par anticholinergiques oraux (oxybutynine surtout et éventuellement imipraminiques)

En présence d'un résidu post-mictionnel : l'examen uro-dynamique permet de faire la part entre deux situations :

- o en cas de dyssynergie vésico-sphinctérienne : efficacité des alpha- bloqueurs (preuve de niveau intermédiaire) ; recours à l'auto-sondage intermittent parfois nécessaire,
- o en cas d'hypoactivité vésicale avec dysurie : l'auto-sondage est la solution à privilégier ;

Dans les formes évoluées : mise en place d'une sonde à demeure ou réalisation d'une cystostomie parfois nécessaire.

Troubles sexuels :

- chez l'homme : sildenafil et prostaglandines E1 ;
- chez la femme : prise en compte des facteurs mécaniques et des altérations sensitives dans les dyspareunies.

7.8 Rééducation

phase de marche autonome : séances de kinésithérapie débouchant sur une autorééducation avec assouplissements, travail de l'équilibre et des séquences de La sclérose en plaques / Texte des recommandations / page 16 marche, entretien musculaire, réentraînement à l'effort, prescription d'une orthèse des releveurs en cas de pied tombant ou de varus équin spastique ;

phase de perte d'autonomie : aider le patient à accepter le fauteuil roulant, favorisant son autonomie et sa sécurité, lutter contre la spasticité et maintenir les amplitudes articulaires ainsi que la force musculaire. A ce stade, l'ergothérapie prend une place importante avec des objectifs finalisés visant à maintenir les activités de la vie quotidienne

phase de dépendance : prévention des attitudes vicieuses et maintien de la fonction respiratoire, associés à des stratégies de réadaptation (adaptation de l'habitat, aides techniques).