

UNIVERSITE DE LIMOGES

Faculté de Pharmacie



Année 2009

THESE N° 3320/4

**LA SCLEROSE EN PLAQUES
ET
SON TRAITEMENT**

THESE

POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement le 06 avril 2009

PAR

Fanny ARDHUIN

Née le 11 avril 1984 à Guéret (Creuse)



EXAMINATEURS DE LA THESE

Monsieur le Professeur Jacques BUXERAUD- Président
Madame Jeanne COOK-MOREAU, Maître de conférences- Directrice
Madame Myriam AUDOIN-CHIROUX, Docteur en Pharmacie- Juge
Monsieur le Professeur Jean-Michel VALLAT- Juge

REMERCIEMENTS

Je tiens à remercier sincèrement :

Monsieur le Professeur Jacques Buxeraud,
de l'honneur qu'il me fait en acceptant la présidence de ce jury ;

Madame Jeanne Cook-Moreau,
pour avoir accepté d'être ma directrice de thèse, pour votre disponibilité, votre gentillesse et vos précieux conseils ;

Madame Myriam Audoin-Chiroux,
pour avoir accepté de prendre part à ce jury de thèse,
pour votre sympathie, votre accueil et la confiance que vous m'accordez depuis mon arrivée dans votre officine ;

Monsieur le Professeur Jean-Michel Vallat,
pour avoir accepté de juger ce travail et ainsi apporter votre vision de praticien.

Je tiens également à remercier toutes les personnes qui comptent beaucoup pour moi :

Mes parents,

pour votre présence si importante et vos conseils,
pour m'avoir offert la possibilité de faire les études que je souhaitais,
pour avoir toujours soutenu mes choix et m'avoir supportée pendant les périodes de révision...

Flo,

pour tes encouragements et tes conseils,
pour ton aide précieuse en informatique, tu es un chef !
pour me supporter au quotidien et je veux bien admettre que ça ne doit pas être facile tous les jours...

Delphine et Nicolas,

pour votre soutien et pour être toujours présents pour moi,
pour la complicité qui nous lie et tous les bons moments que l'on partage ;

Mes grands-mères,

pour m'avoir toujours soutenue et encouragée, pour l'affection que vous m'apportez ;

Ma belle-famille,

pour votre soutien et votre gentillesse,
Isabelle, pour ton aide pour l'impression de cette thèse ;

Mes amis,

pour votre présence pendant toutes ces années et pour tous ces bons moments passés ensemble
et à venir avec encore de belles soirées en perspective !

Toute l'équipe de la pharmacie de Nieul,

je vous remercie sincèrement de m'avoir accueillie et intégrée de cette façon, de votre gentillesse et de vos conseils avisés qui m'ont permis d'apprendre beaucoup, toujours dans la bonne humeur, et l'avenir nous réserve certainement encore plein d'autres bons moments à partager !

Et tous les autres membres de la famille et toutes les personnes que j'oublie certainement...

MERCI BEAUCOUP

UNIVERSITE DE LIMOGES
FACULTE DE PHARMACIE

DOYEN DE LA FACULTE

Monsieur **COMBY** Francis, Maître de Conférences

ASSESEURS

Monsieur le Professeur **CARDOT** Philippe

Madame **FAGNERE** Catherine, Maître de Conférences

PROFESSEURS

BENEYTOUT Jean-Louis

BIOCHIMIE – BIOLOGIE MOLECULAIRE

BOTINEAU Michel

BOTANIQUE ET CRYPTOLOGAMIE

BROSSARD Claude

PHARMACOTECHNIE

BUXERAUD Jacques

CHIMIE ORGANIQUE – CHIMIE THERAPEUTIQUE

CARDOT Philippe

CHIMIE ANALYTIQUE

CHULIA Albert

PHARMACOGNOSIE

CHULIA Dominique

PHARMACOTECHNIE

DELAGE Christiane

CHIMIE GENERALE ET MINERALE

DESMOULIERES Alexis

PHYSIOLOGIE

DREYFUSS Gilles

PARASITOLOGIE – MYCOLOGIE

DUROUX Jean-Luc

PHYSIQUE – BIOPHYSIQUE

LACHATRE Gérard

TOXICOLOGIE

MOESCH Christian

HYGIENE – HYDROLOGIE – ENVIRONNEMENT

ODART Nicole

PHARMACODYNAMIE

ROGEZ Sylvie

BACTERIOLOGIE – VIROLOGIE

MAITRES DE CONFERENCES

ALLAIS Daovy	PHARMACOGNOSIE
BASLY Jean-Philippe	CHIMIE ANALYTIQUE
BATTU Serge	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
BILLET Fabrice	PHYSIOLOGIE
CALLISTE Claude	BIOPHYSIQUE, MATHEMATIQUES, INFORMATIQUE
CLEDAT Dominique	CHIMIE ANALYTIQUE
COMBY Francis	CHIMIE THERAPEUTIQUE
DELEBASSEE Sylvie	BACTERIOLOGIE – VIROLOGIE
DEMIOT Claire-Elise	PHARMACOLOGIE
DREYFUSS Marie-Françoise	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
FAGNERE Catherine	CHIMIE ORGANIQUE
FROISSARD Didier	BOTANIQUE ET CRYPTOLOGIE
JAMBUT Anne Catherine	CHIMIE THERAPEUTIQUE
LABROUSSE Pascal	BOTANIQUE ET CRYPTOLOGIE
LARTIGUE Martine	PHARMACODYNAMIE
LIAGRE Bertrand	SCIENCES BIOLOGIQUES
LOTFI Hayat	TOXICOLOGIE
MARION-THORE Sandrine	CHIMIE THERAPEUTIQUE
MARRE-FOURNIER Françoise	BIOCHIMIE
MOREAU Jeanne	IMMUNOLOGIE
POUGET Christelle	CHIMIE ORGANIQUE APPLIQUEE A LA THERAPEUTIQUE
ROUSSEAU Annick	BIOMATHEMATIQUES
SIMON Alain	CHIMIE PHYSIQUE ET CHIMIE MINERALE

TROILLAS Patrick

BIOMATHEMATIQUES ET INFORMATIQUE
PHARMACEUTIQUE

VIANA Marylène

PHARMACOTECHNIE

VIGNOLES Philippe

BIOMATHEMATIQUES

PROFESSEUR CERTIFIE

MARBOUTY Jean-Michel

ANGLAIS

ATER A MI-TEMPS

GIRY Karine

Sce de Pharmacie Galénique
(du 01/09/2008 au 31/8/2009)

TABLE DES ABREVIATIONS

ACTH	Hormone corticotrope
ADN	Acide désoxyribonucléique
Alb	Albumine
AMM	Autorisation de mise sur le marché
AN	Anticorps neutralisants
ANAES	Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé
BDNF	Brain-derived neurotrophic factor
BHE	Barrière hémato-encéphalique
CMH	Complexe Majeur d'Histocompatibilité
CNTF	Ciliary neurotrophic factor
CPA	Cellule présentatrice d'antigène
DSS	Disability status state
EAD	Encéphalomyélite aiguë disséminée
EAE	Encéphalite allergique expérimentale
EBV	Eipstein Barr virus
ECA	Enzyme de conversion de l'angiotensine
ECG	Electrocardiogramme
EDSS	Expanded disability status state
EPPI	Eau pour preparation injectable
GA	Acétate de Glatiramère
Gd	Gadolinium
HHV6	Herpès virus humain 6
HLA	Human Leukocyte Antigen
ICAM	Intercellular adhesion molecule
IFN	Interféron
Ig	Immunoglobuline
IL	Interleukine
IM	Intramusculaire
IP	Interferon inducible protein
IRM	Imagerie par résonance magnétique
IV	Intraveineuse

LCR	Liquide céphalo-rachidien
LEAD	Lupus érythémateux aigu disséminé
LEMP	Leucoencéphalopathie multifocale progressive
MAG	Glycoprotéine associée à la myéline
MAI	Maladie auto-immune
MBP	Protéine basique de la myéline
MMP	Matrix métalloprotéinase
MNI	Mononucléose infectieuse
MOG	Glycoprotéine myélinique oligodendrocytaire
MP	Méthylprednisolone
MUI	Millions d'unités internationales
NFS	Numération formule sanguine
NK	Natural killer
NO	Monoxyde d'azote
NORB	Neuropathie optique rétrobulbaire
PDGF	Platelet-derived growth factor
PE	Potentiels évoqués
PES	Potentiels évoqués somesthésiques
PEV	Potentiels évoqués visuels
PF	Paramètres fonctionnels
PLP	Protéine protéolipidique
Qalb	Quotient de l'albumine
RANTES	Regulated on activation, normal T cell expressed and secreted
SC	Sous-cutanée
SEP	Sclérose en plaques
SEP-PP	SEP progressive primitive
SEP-PR	SEP progressive-récurrente
SEP-RR	SEP rémittente-récurrente
SEP-SP	SEP secondairement progressive
SEP-TP	SEP transitionnelle progressive
SNC	Système nerveux central
SNP	Système nerveux périphérique
TCR	T cell receptor
TGF	Transforming growth factor

THC	Tétrahydrocannabinol
TNF	Tumor necrosis factor
VCAM	Vascular cell adhesion molecule
VHB	Virus de l'hépatite B
VLA-4	Very late antigen 4

PLAN

Introduction

Première partie : LA MALADIE

1. Généralités
2. Epidémiologie- Etiologie
3. Formes cliniques
4. Symptomatologie
5. Physiopathologie
6. Diagnostic
7. Formes frontières et diagnostic différentiel
8. Echelles de cotation du handicap
9. Pronostic

Deuxième partie : LES TRAITEMENTS ET LA PRISE EN CHARGE DE LA MALADIE

1. Traitement des poussées
2. Traitement de fond
3. Traitements symptomatiques
4. Rôle du pharmacien d'officine

Conclusion

INTRODUCTION

La sclérose en plaques (SEP) affecte aujourd'hui plus de 2 millions de personnes dans le monde et entre 70 000 et 90 000 personnes en France. Il s'agit d'une affection inflammatoire chronique, évolutive et démyélinisante du système nerveux central. Débutant le plus souvent avant l'âge de 40 ans avec une prépondérance féminine, elle constitue la première cause non traumatique de handicap sévère acquis de l'adulte jeune. Le retentissement de l'incapacité et du handicap sur la vie quotidienne familiale et professionnelle est souvent majeur après plusieurs années d'évolution.

La SEP se caractérise par la présence de plaques disséminées dans le système nerveux central. La dissémination des lésions est extrêmement variable et rend compte du polymorphisme clinique. Il s'agit d'une maladie probablement multifactorielle dont l'étiologie demeure encore inconnue à ce jour.

Au cours de la dernière décennie, d'énormes progrès ont été réalisés dans les domaines de la compréhension, du diagnostic avec l'IRM et de l'évaluation de la maladie. De la même façon, la thérapeutique a connu des avancées considérables avec l'apparition des immunomodulateurs qui a révolutionné le traitement de fond de la SEP. La prise en charge de la maladie est également de mieux en mieux adaptée aux besoins des patients avec des équipes multidisciplinaires et l'amélioration des traitements symptomatiques.

Au cours de ce travail sur la sclérose en plaques, nous aborderons dans un premier temps les différents aspects de la maladie en elle-même puis nous nous concentrerons sur ses traitements à visée étiologique et symptomatique ainsi qu'à sa prise en charge globale, faisant intervenir le pharmacien d'officine.

Première partie :
LA MALADIE

1. GENERALITES

1.1. Définition de la sclérose en plaques

La SEP se caractérise par l'existence de lésions multiples démyélinisantes inflammatoires et axonales disséminées dans le système nerveux central.

Actuellement, la définition de la maladie reste anatomopathologique, il n'existe aucun test diagnostique spécifique. Le processus lésionnel se caractérise par sa dissémination dans le temps et l'espace et par sa nature inflammatoire.

L'évolution de la SEP est imprévisible. La clinique se traduit le plus souvent par des poussées suivies de rémission puis d'une phase de progression continue.

L'étiologie reste encore de nos jours inconnue mais associe probablement une susceptibilité génétique et des facteurs environnementaux, peut-être infectieux.

Le mécanisme physiopathologique n'est pas totalement élucidé mais il fait intervenir une réaction immunitaire dirigée contre des antigènes de la myéline. Il existe en parallèle de cette démyélinisation une perte des oligodendrocytes et une destruction des axones, responsable du handicap irréversible.

1.2. Découverte de la maladie [1, 2]

Le plus ancien véritable témoignage de la maladie remonte au début du XIX^{ème} siècle. Il s'agit du journal tenu de 1821 à 1846 par Auguste d'Esté et qui a permis d'établir un diagnostic rétrospectif de SEP.

Les premières descriptions anatomiques des plaques ont été réalisées à Paris à la fin des années 1830 par les anatomo-pathologistes Robert Carswell et Jean Cruveilhier (né à Limoges).

Il faut attendre 1868 pour que le neurologue français Jean Martin Charcot, avec l'assistance d'Edme Vulpian, fasse une description clinique précise de la maladie. Il distingue cette pathologie des autres maladies dégénératives du système nerveux et lui donne le nom de « sclérose en plaques ».

Le mot « sclérose » indique que la maladie entraîne un durcissement des tissus dans les régions atteintes du cerveau et de la moelle épinière. Le mot « plaques » signifie que le système

nerveux central est parsemé de foyers pathologiques. Cette appellation universelle est utilisée depuis plus d'un siècle pour désigner ces lésions caractéristiques.

1.3. Rappels sur le système nerveux central [3, 4, 5, 6, 7]

Le système nerveux central se compose de deux structures :

- l'encéphale formé du cerveau, du cervelet et du tronc cérébral situés dans la boîte crânienne
- la moelle épinière située dans le canal rachidien.

Le tissu nerveux est constitué de deux types de cellules :

- les neurones ou cellules nerveuses
- les cellules de la névroglie ou cellules gliales

Le parenchyme du SNC est organisée en :

- substance grise contenant les corps cellulaires des neurones et les synapses
- substance blanche constituée essentiellement de faisceaux d'axones myélinisés.

1.3.1. Les neurones

Les neurones constituent les cellules fonctionnelles du système nerveux. Ils ont une fonction spécifique : la conduction de l'influx nerveux, possible grâce à l'excitabilité de leur membrane. Ils ont perdu leur capacité de reproduction. Le neurone se compose de trois parties principales (figure 1) :

- le corps cellulaire ou soma contenant le noyau ;
- l'axone : prolongement unique à fonction efférente qui se termine en plusieurs collatérales à l'extrémité desquelles se trouvent les boutons synaptiques ;
- les dendrites : prolongements courts du corps cellulaires ayant une fonction afférente de réception des informations provenant d'autres neurones.

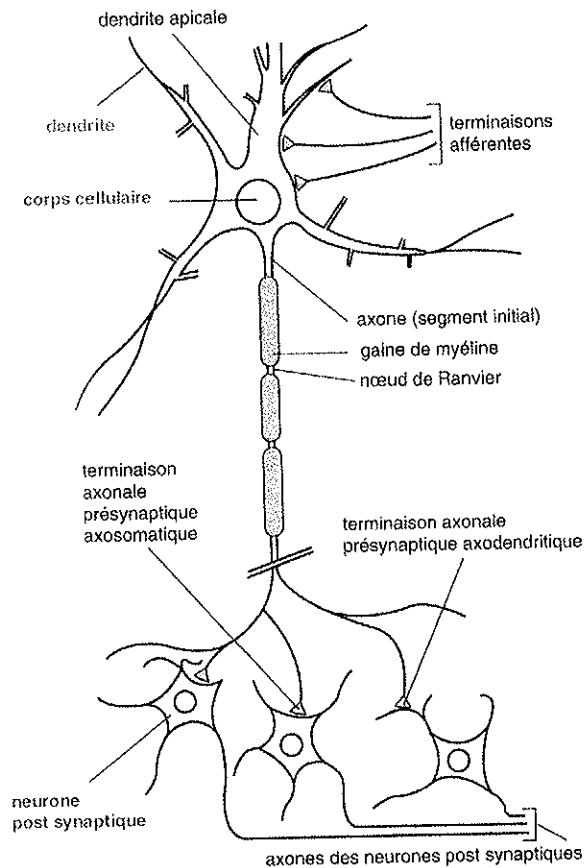


Figure 1 : Le neurone [3]

1.3.2. Les cellules gliales

Les cellules gliales constituent le tissu de soutien du système nerveux central. Elles assurent le lien avec les vaisseaux sanguins et apportent les nutriments essentiels au fonctionnement métabolique du système nerveux. Ces cellules sont capables de se reproduire tout au long de leur vie et sont beaucoup plus nombreuses que les neurones.

On distingue quatre types cellulaires :

- les **astrocytes** : ce sont les cellules les plus nombreuses du parenchyme cérébral. Elles ont une forme étoilée. Leurs prolongements qui entourent les capillaires sanguins forment avec l'endothélium des capillaires la barrière hémato-encéphalique ;
- les **cellules épendymaires** : ce sont des cellules épithéliales ciliées tapissant les ventricules cérébraux et le canal de l'épendyme de la moelle épinière. Elles jouent un rôle important dans les échanges entre le liquide céphalorachidien et le parenchyme cérébral ;

- les **microglies** : ce sont les macrophages du SNC qui ont un rôle de phagocytose vis à vis des éléments étrangers et des cellules mortes ;
- les **oligodendrocytes** : leur rôle principal est l'élaboration de la gaine de myéline des neurones, indispensable à la vitesse de conduction.

1.3.3. La gaine de myéline

Certains axones sont entourés d'une gaine phospholipidique blanche formée de feuillettes concentriques : la gaine de myéline. Dans le système nerveux central, la gaine de myéline est formée par l'enroulement autour de l'axone de la membrane d'un oligodendrocyte (figure 2).

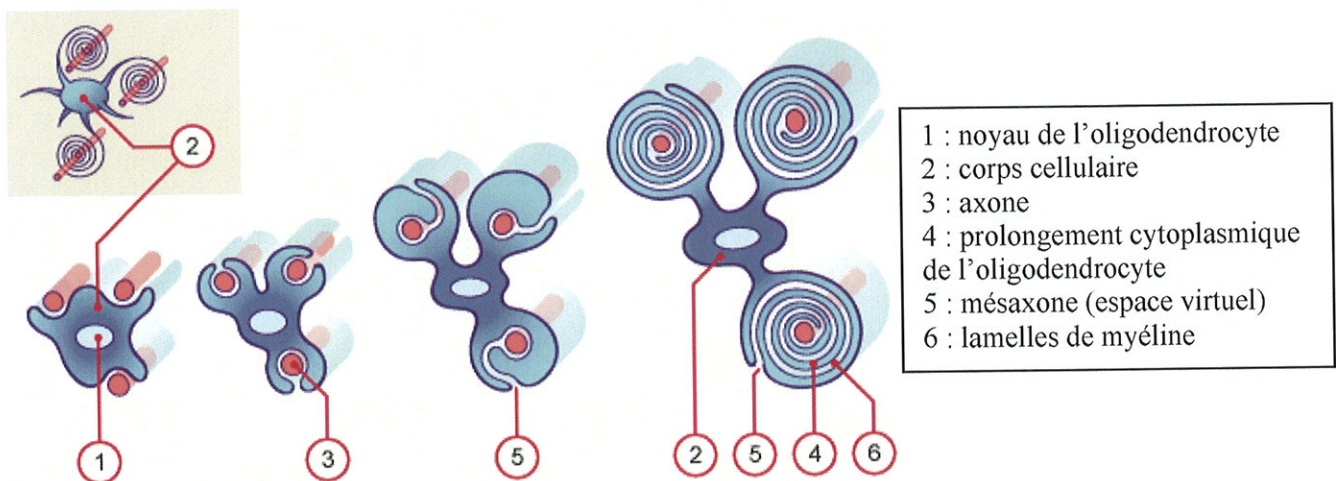


Figure 2 : Myélinisation dans le système nerveux central [4]

La gaine de myéline isolante ne couvre pas entièrement l'axone et laisse de petites sections à découvert : ce sont les nœuds de Ranvier. La gaine de myéline permet une conduction rapide des potentiels d'action de type saltatoire, d'un nœud de Ranvier à un autre.

En l'absence de myéline, la propagation est beaucoup plus lente, c'est ce qui explique les conséquences désastreuses des pathologies démyélinisantes.

La myéline joue également un rôle de protection et diminue la perte de l'information conduite. Chimiquement, la myéline contient 70% de lipides (cholestérol, phospholipides et glycolipides) et 30% de protéines. Les principales protéines spécifiques sont la PLP (protéine protéolipidique), la MBP (protéine basique de la myéline), la MAG (glycoprotéine associée à la myéline) et la MOG (glycoprotéine myélinique oligodendrocytaire).

1.3.4. La barrière hémato-encéphalique (BHE)

La BHE ou barrière hémato-méningée est une barrière quasiment étanche qui sépare le sang et le tissu nerveux. Elle est formée par les prolongements des astrocytes et par les cellules endothéliales des capillaires cérébraux liées par des jonctions serrées.

Elle régule les transferts du sang vers le cerveau grâce :

- au passage sélectif de certaines substances comme l'eau, l'oxygène, le dioxyde de carbone, le glucose (principale source d'énergie des neurones) ou de quelques acides aminés indispensables pour la synthèse de protéines. Ce passage peut s'effectuer grâce à des transporteurs spécifiques,
- à l'imperméabilité aux protéines plasmatiques ainsi qu'à de nombreuses molécules de grande taille, pouvant être potentiellement toxiques pour les neurones.

La BHE constitue également un obstacle à la fuite de neurotransmetteurs du cerveau vers le sang.

On peut donc comparer la BHE à un filtre très sélectif. Ce rôle participe à l'isolement et à la protection du cerveau en contribuant au maintien et à la régulation du milieu interstitiel dans lequel baignent les neurones,

La BHE devient anormalement perméable dans certaines circonstances pathologiques dont la SEP.

1.3.5. Le liquide céphalo-rachidien (LCR)

Le LCR circule librement à l'intérieur des méninges, des ventricules cérébraux et le canal médullaire. Il s'agit d'un liquide clair constitué à 99% d'eau et dépourvu d'éléments cellulaires. Il contient des protéines ($< 0,4\text{g/L}$), notamment des immunoglobulines, et la protéinorachie est augmentée en cas d'une affection inflammatoire aiguë du SNC. La glycorachie est de $0,5\text{g/L}$.

2. EPIDEMIOLOGIE – ETIOLOGIE

La répartition de la SEP à travers le monde est très hétérogène et dépend de la latitude. Dans chaque hémisphère, la prévalence décroît du pôle vers l'équateur. Quelle que soit la latitude, des facteurs de risque modulent la prévalence. Des facteurs de susceptibilité génétique et des facteurs de risque environnementaux, professionnels, nutritionnels et infectieux ont été individualisés sans que l'on puisse porter de conclusions sur leur rôle dans l'étiopathogénie de la maladie.

2.1. Epidémiologie

2.1.1. Répartition géographique de la maladie [1, 8, 9, 10, 11]

La SEP est la maladie inflammatoire et démyélinisante du SNC la plus fréquente dans le monde occidental. Les études effectuées dans les deux hémisphères ont permis la mise en évidence d'un **gradient Nord-Sud** de la SEP. Les zones tropicales et subtropicales semblent épargnées par rapport aux zones septentrionales. Les hémisphères Nord et Sud ont été schématiquement divisés en trois zones de prévalence variable selon la latitude (figure 3) [1, 9, 11] :

- **Prévalence forte** au dessus de 40° de latitude Nord et de 30° de latitude Sud : **supérieure ou égale à 30 pour 100 000 habitants**, correspondant à l'Europe du Nord, au Canada, au Nord des Etats-Unis, au Sud de l'Australie et à la Nouvelle-Zélande. Certaines régions ont une prévalence très élevée comme dans le nord de la Suède et de l'Ecosse avec 200 à 300 pour 100 000 habitants ;
- **Prévalence intermédiaire** entre 20° et 40° de latitude Nord et 10° et 30° de latitude Sud : **comprise entre 5 et 29 pour 100 000 habitants**, correspondant au Sud et à l'Est de l'Europe, au pourtour Méditerranéen, au Sud des Etats-Unis et en Amérique centrale (Mexique, Cuba), au Nord de l'Australie et à une partie de l'Amérique du Sud (Pérou, Argentine) ;

- **Prévalence faible** en dessous de 20° de latitude Nord et de 10° de latitude Sud : inférieure à 5 pour 100 000 habitants en Asie, en Afrique, au Brésil et dans les pays tropicaux.

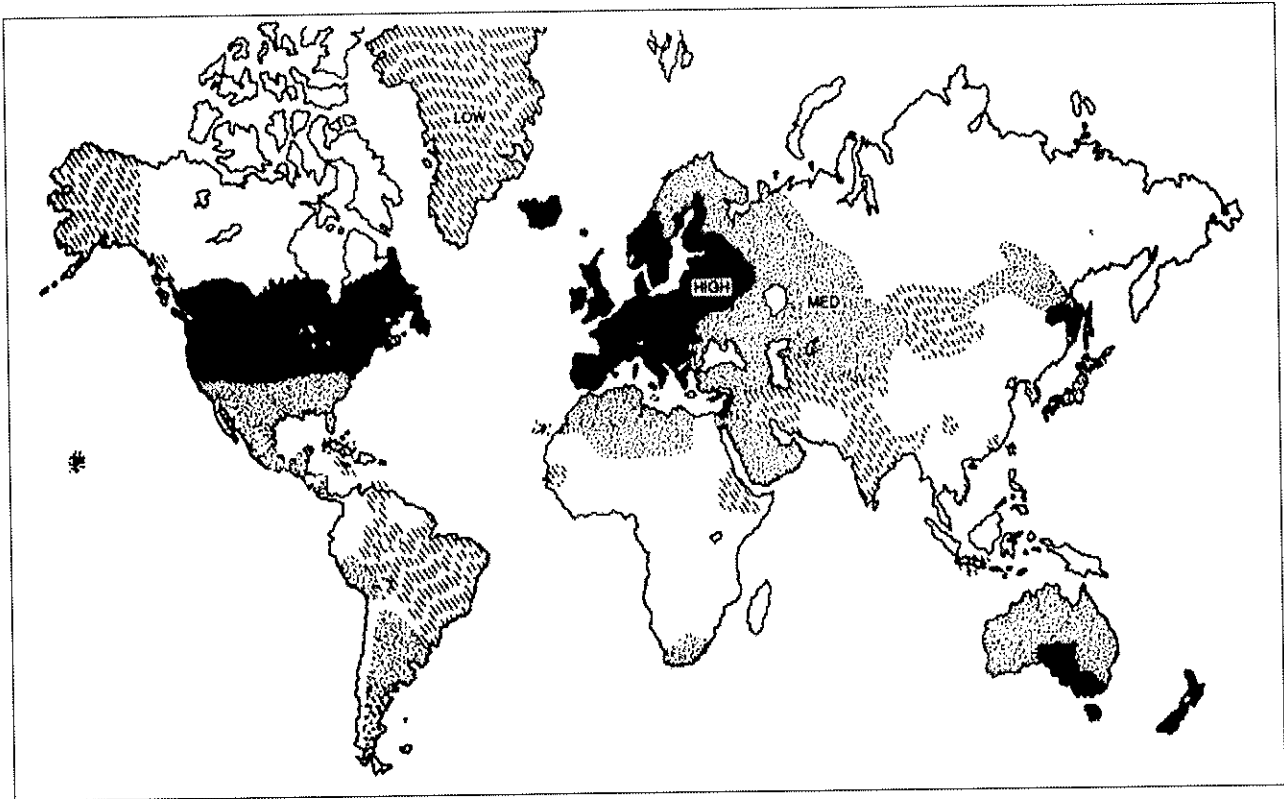


Figure 3 : Répartition mondiale de la sclérose en plaques en 1998 [9]

- Prévalence forte : supérieure ou égale à 30 pour 100 000 habitants
- ▨ Prévalence intermédiaire : comprise entre 5 et 29 pour 100 000 habitants
- ▩ Prévalence faible : inférieure à 5 pour 100 000 habitants
- Absence de données ou de population

La SEP toucherait environ 2 millions de personnes dans le monde et 450 000 en Europe. La France appartient à une zone de risque élevé. Les nombreuses enquêtes épidémiologiques menées ces dernières années ont permis de revoir les anciens chiffres fortement à la hausse. Fin 2005, les estimations suggèrent une incidence de 4 à 6 pour 100 000 habitants et une prévalence supérieure à 100 pour 100 000 habitants. Le nombre de sujets atteints par la SEP dans notre pays se situerait entre 70 000 et 90 000. [12]

Néanmoins, en France, la prévalence est très variable d'une région à l'autre. Une enquête de la MSA en 2003 a évalué la prévalence selon la région (figure 4). Un gradient nord-sud est mis en évidence et on retrouve, à titre d'exemple une prévalence de 103 pour 100 000 habitants en Picardie, 76 en Limousin et 53 en Languedoc-Roussillon. Ces chiffres apparaissent toutefois un peu inférieurs à ceux annoncés en 2006, mais ils permettent de voir les disparités régionales. [12]

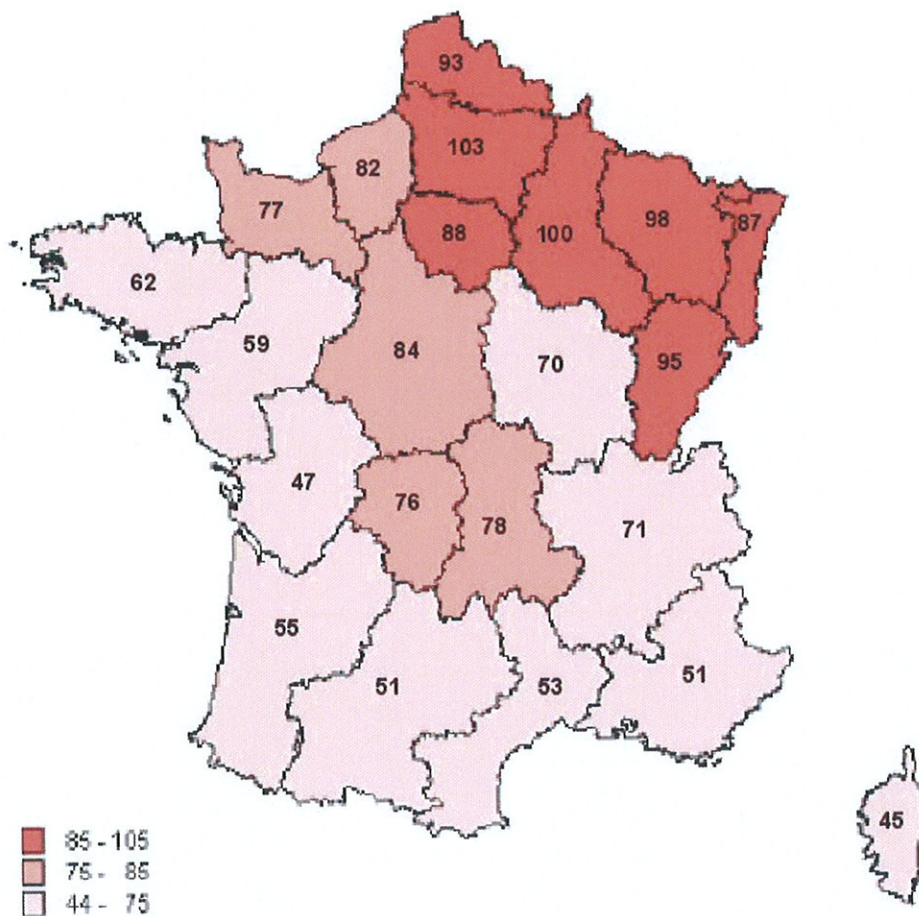


Figure 4 : Prévalence de la SEP en France selon les régions (pour 100 000 habitants) au 1^{er} janvier 2003 [12]

On admet donc classiquement l'existence d'un gradient Nord-Sud dans la distribution de la maladie mais, en réalité, cette répartition géographique en fonction de la latitude est beaucoup moins nette. Au sein d'un même pays et donc pour une même latitude, on observe de fortes variations de la prévalence. En effet, des foyers de haute prévalence sont retrouvés dans des régions considérées comme de moyenne prévalence. Par exemple, la prévalence atteint 103 pour 100 000 en Sardaigne, dans une population très distincte génétiquement mais proche géographiquement de l'Italie. A l'inverse, la prévalence est très faible dans l'île voisine de Malte (4 pour 100 000). [8, 10]

Cette répartition géographique peut s'expliquer par des facteurs environnementaux, mais les variations entre les différentes ethnies et les disparités au sein des pays occidentaux évoquent l'existence de facteurs génétiques.

La population scandinave semble être une des plus susceptibles à la SEP. L'existence d'une prévalence élevée en Europe du Nord (Ecosse) et dans toutes les populations d'origine anglo-saxonne vivant dans d'autres régions du monde est en faveur d'un facteur génétique spécifique prédisposant à la maladie. La prévalence de la maladie est au moins trois fois plus grande dans le Minnesota que dans le Sud de la France alors que ces deux régions sont situées sur le même parallèle. Cela pourrait s'expliquer par le fait que plus d'un quart de la population du Minnesota est d'origine scandinave. [1]

En revanche, certaines populations africaines et orientales semblent peu affectées par la SEP. En Afrique du Sud, la prévalence est nettement plus faible dans la population noire que dans la population blanche. Aux Etats-Unis, la prévalence chez les Noirs américains est inférieure de moitié à celle des Blancs américains mais supérieure à celle des Américains d'origine asiatique. La maladie est rare au Japon, en Corée, en Chine, chez les Esquimaux et dans les populations d'origine japonaise aux Etats-Unis. [8, 10]

Ces données épidémiologiques sont en faveur du rôle prépondérant des facteurs génétiques mais elles doivent être tempérées par les études de migration qui sont en faveur du rôle d'un facteur environnemental.

2.1.2. Etudes de migrations

Les études épidémiologiques anciennes réalisées dans les pays d'immigration (Afrique du Sud, Israël, Australie, Indiens vivant en Inde ou nés en Grande-Bretagne) semblent montrer l'existence d'un agent causal non encore identifié. La maladie se contracterait avant l'âge de

quinze ans et la période de latence entre l'exposition aux facteurs de risque et l'expression clinique de la maladie s'étalerait sur cinq à vingt ans. En effet, un individu quittant une zone de haut risque vers une zone de faible risque, après l'âge de quinze ans, conserve le risque de son pays d'origine. En revanche, s'il émigre avant l'âge de quinze ans, il acquiert le risque de son pays d'accueil. [1, 11]

Le cas d'Hawaï est particulièrement intéressant, où des Caucasiens d'origine californienne et des Orientaux originaires du Japon se sont installés. La comparaison des prévalences montre que les Orientaux acquièrent un risque plus important de développer une SEP s'ils émigrent du Japon à Hawaï tandis que ce risque diminue chez les Caucasiens qui quittent la Californie pour Hawaï. [1]

Une étude portant sur des Antillais revenus aux Antilles après avoir migré en France métropolitaine a montré que la prévalence de la maladie était deux fois plus élevée dans cette population par rapport à la population antillaise restée aux Antilles et également que la proportion de neuromyéélite optique, la forme typique dans les régions tropicales, était plus faible. Selon les chercheurs, ce phénomène pourrait être du à l'exposition à un facteur de risque en Europe avant l'âge de quinze ans ou bien à la disparition d'un facteur environnemental de protection agissant tôt dans la vie (par exemple un parasitisme). [13]

Ainsi, les études de migration suggèrent l'existence d'un facteur acquis, environnemental, qui influencerait sur le risque de développer la maladie durant les quinze premières années de vie.

La variation de la répartition géographique de la SEP trouve donc probablement son explication dans l'association d'un facteur environnemental et d'une susceptibilité génétique.

2.2. Etiologie

2.2.1. Susceptibilité génétique

La responsabilité de facteurs génétiques est désormais communément admise. En effet, il existe certainement un facteur lié au sexe puisque le sexe féminin est nettement plus touché que le sexe masculin (deux femmes pour un homme environ). De plus, 10 à 15 % des patients ont un autre membre atteint dans leur famille et dans 90 % des cas, seuls deux sujets sont atteints dans la famille. Le risque relatif de SEP est augmenté de vingt à quarante fois chez les apparentés de premier degré de patients par rapport à la population générale. [1, 10, 11]

Les études ont permis d'écarter l'hypothèse d'une transmission mendélienne dans les familles où plusieurs cas sont présents.

Une étude canadienne a montré que plus le pourcentage de matériel génétique partagé entre un sujet atteint et ses apparentés était grand, plus le risque de développer la maladie pour les apparentés était grand. Néanmoins, chez les vrais jumeaux (ou monozygotes), lorsque l'un d'entre eux développe une SEP, le risque pour l'autre jumeau d'être atteint à son tour est d'environ 20 à 30 % contre environ 3 % chez les faux jumeaux (ou dizygotes). Si la SEP était d'origine uniquement génétique, la concordance serait de 100 % chez les monozygotes ce qui laisse penser qu'elle est due à l'interaction de facteurs génétiques et environnementaux. [10, 11]

L'hypothèse d'un gène isolé est peu probable. Le nombre de gènes contribuant à la prédisposition et le mode de transmission sont inconnus.

Les gènes du CMH (Complexe Majeur d'Histocompatibilité) ou HLA (Human Leukocyte Antigen) sont localisés sur le bras court du chromosome 6. Ils font l'objet d'études génétiques depuis les années 1970. Dans la population originaire de l'Europe du Nord, les études ont confirmé l'implication du gène codant la molécule du CMH de classe II DR15, l'allèle le plus fortement associé étant DRB1*1501 avec un risque relatif de 3 à 4. [8, 11]

Pour certaines populations, d'autres groupes HLA joueraient un rôle, comme HLA DR4 (ou HLA DRB1*04) en Sardaigne et en Jordanie. [10]

Dans d'autres populations, des antigènes différents sont mis en cause :

- DRw53 en Arabie Saoudite ;
- DQw6 chez les Japonais. [11]

Le rôle du CMH dans la susceptibilité génétique est ainsi bien établi mais sa contribution serait modeste, elle est évaluée à 10 à 20 %. [10]

Deux nouvelles associations ont été identifiées en 2007 avec les gènes des récepteurs de l'interleukine 7 (IL7-ra) et de l'interleukine 2 (IL2-ra). Une cohorte de dix mille patients a permis de montrer que la présence d'un polymorphisme augmente le risque de 20 à 30 % seulement. [13, 14]

L'étude de la population finlandaise est également intéressante. En effet, à l'Ouest de la Finlande, il existe une population présentant une forte prévalence de SEP (200 pour 100 000 habitants) et un taux élevé de formes familiales. Un autre gène de susceptibilité a été découvert dans cette population sur le chromosome 5 en 5p14-12. [1]

D'autres candidats potentiels ont été étudiés comme les gènes des facteurs du complément, le $TNF\alpha$, l'IL-1, l'IL-2, les interférons, certains marqueurs allotypiques des immunoglobulines G, le $V\beta$ du TCR, les gènes codant pour les protéines de la myéline... mais les résultats sont contradictoires. [10]

Les chercheurs ont le choix entre deux stratégies différentes pour identifier des gènes de susceptibilité :

- la recherche de gènes candidats, utilisée dès les années 1970 ;
- le criblage systématique du génome, qui s'est beaucoup développé ces dernières années.

Le modèle le plus probable pour la transmission de la SEP est un modèle d'hérédité multifactorielle. [11]

2.2.2. Facteurs environnementaux

Un facteur favorisant ou protecteur lié à l'environnement pourrait influencer la répartition mondiale de la maladie.

2.2.2.1. Infections

Les facteurs infectieux ont été les plus étudiés. Les études ont montré que les patients atteints de SEP ont eu leurs maladies infectieuses plus tardivement que les autres. De plus, il a été

montré un lien entre les infections virales et la survenue de poussées. Il a été montré également une association entre un antécédent de mononucléose et la SEP. [8]

➤ Infections virales

Chez l'animal, de nombreux virus sont responsables de démyélinisation comme le visna du mouton ou la maladie de Carré chez le chien. Chez l'homme, des infections virales comme la leucoencéphalite multifocale progressive à virus JC, les paraplégies tropicales à HTLV1 ou les encéphalites post-infectieuses (rougeole) ont de nombreuses similitudes avec la SEP. [10]

Des études ont montré que les poussées de la maladie étaient souvent précédées d'une infection ORL, parfois asymptomatique. [16]

Aucun agent spécifique n'a été identifié mais il a été rapporté une association de la SEP avec des taux élevés d'anticorps contre différents virus dans le LCR ou le sérum. [1, 13]

Les candidats potentiels sont nombreux et ont varié selon les époques. Dans les années 1960, les virus responsables des maladies infantiles (varicelle, rougeole, oreillons, rubéole notamment) ont été incriminés mais ils ont été innocentés par la suite.

Plus récemment, l'intérêt s'est porté sur des virus ubiquitaires responsables d'infection latente comme les virus de l'herpès ou les rétrovirus. En effet, les herpèsvirus sont neurotropes, ubiquitaires et responsables d'une infection latente avec des réactivations. L'herpèsvirus humain 6 (HHV 6) et le virus d'Epstein-Barr (EBV) sont les deux candidats principaux. Les résultats des études sont contradictoires et la SEP pourrait simplement favoriser la réactivation du virus sans qu'il ait une réelle implication dans la pathologie. Le rétrovirus le plus étudié est HTLV1. Il s'incorpore dans l'ADN sous la forme de séquences rétrovirales et est reconnu comme autoantigène. Il pourrait être réactivé dans la SEP et exprimer des superantigènes capables de stimuler le TCR des lymphocytes T sans l'intervention des molécules HLA. [10, 15]

La fréquence des infections banales des voies aériennes supérieures dans l'enfance a incriminé aussi les virus para-influenzae, d'autant qu'ils sont plus fréquents dans les pays tempérés.

Il faut cependant noter que la large introduction des vaccinations contre les maladies virales éruptives de l'enfance, qui a fait s'effondrer leur prévalence, n'a pas affecté pour l'instant celle de la SEP. [8]

➤ Infections bactériennes

Parmi les agents infectieux, certaines bactéries sont également des candidates potentielles et notamment *Chlamydia pneumoniae*. En effet, il a été retrouvé des taux d'anticorps spécifiques plus élevés dans le sérum et le LCR chez les patients SEP. [10]

2.2.2.2.Hypothèse hygiéniste

La variation de la prévalence de la SEP reflète également le niveau économique des pays. A titre d'exemple, la prévalence en Asie est globalement faible mais est plus importante au Japon, le pays le plus développé économiquement de la région. De plus, dans ces pays, l'incidence de la maladie a augmenté ces dernières années de façon concomitante au développement socio-économique, ce qui peut être en relation avec l'industrialisation, le mode de vie urbain, la pollution, les changements d'habitudes alimentaires...

L'amélioration des conditions de vie et les progrès scientifiques et médicaux importants s'est accompagnée d'une diminution sensible des infections de la petite enfance. C'est l'hypothèse hygiéniste expliquant la survenue de SEP : le système immunitaire étant moins confronté ou confronté plus tardivement aux pathogènes, il aurait une propension à développer des maladies auto-immunes ou allergiques. [16]

L'incidence de la SEP a été associée à la survenue d'une mononucléose infectieuse (MNI). En effet, l'EBV est à l'origine d'une infection symptomatique, la MNI chez l'adolescent ou le jeune adulte. L'infection par l'EBV est le plus souvent asymptomatique lorsqu'elle survient chez le jeune enfant. La survenue d'une MNI pourrait donc être un marqueur permettant d'indiquer la rareté des contacts infectieux dans la petite enfance.[17]

En 2005, une étude cas-témoins australienne a montré que la survenue d'une SEP n'est pas influencée par le rang de naissance et est inversement corrélée au nombre de frères et sœurs. [18]

Ces résultats ne doivent bien sûr pas faire remettre en cause les programmes de vaccination contre les maladies infantiles graves car le bénéfice est bien supérieur à une augmentation possible de l'incidence de maladies auto-immunes ou allergiques.

2.2.2.3.Vitamine D

L'influence du climat a été proposée et notamment l'influence de l'ensoleillement pouvant jouer sur l'immunité via la vitamine D.

La latitude est fortement corrélée à la durée et à l'intensité d'ensoleillement. Les rayons UV permettent la synthèse de vitamine D au niveau de la peau. La synthèse cutanée de vitamine D est la principale source de vitamine D chez l'homme, le reste étant apporté par l'alimentation.

L'association entre l'exposition solaire aux radiations UV ou la prise de vitamine D et la SEP a été évaluée dans plusieurs études épidémiologiques. Une étude en Tasmanie a trouvé un effet protecteur d'une exposition solaire importante chez les enfants et adolescents entre 6 et 15 ans sur le risque de SEP. En 2007, une étude norvégienne a montré que les activités extérieures durant l'été pendant l'enfance et l'adolescence diminuent le risque de développer une SEP. Une étude américaine en 2000 a également montré qu'un travail en extérieur et un lieu de résidence fortement ensoleillé étaient tous deux associés à un taux faible de mortalité due à la SEP, ce qui suggère un effet protecteur de l'exposition solaire. [13, 19, 20]

La vitamine D est également apportée par l'alimentation et notamment par les poissons gras. Une étude norvégienne dans les années 1950 avait montré que la SEP était moins fréquente dans les zones côtières de pêche du Nord que dans les zones agricoles du Sud. L'étude norvégienne de 2007 a également mis en évidence que la consommation de poissons au moins trois fois par semaine était associée à un risque réduit de SEP. De plus, l'augmentation actuelle de l'incidence dans la population norvégienne pourrait être en partie expliquée par un changement de style de vie qui se traduit par un développement des activités à l'intérieur et par une alimentation moins riche en vitamine D. Néanmoins, l'alimentation riche en poissons gras contient également une grande quantité d'acides gras polyinsaturés contrairement à une alimentation riche en viande et en graisses animales, ce qui pourrait aussi jouer un rôle. [11, 13, 19]

Il a également été suggéré que l'excès inexplicable de patients atteints de SEP nés en mai dans certains pays (Ecosse, Danemark, Suède et Canada) pourrait être lié à des facteurs gestationnels et notamment la déficience maternelle en vitamine D pendant la grossesse. [21]

Une expérimentation a montré que dans l'encéphalomyélite auto-immune expérimentale (EAE) chez des souris, l'induction et la progression de la maladie ont été complètement inhibées par un traitement à base de vitamine D. [22] Des travaux récents suggèrent également un effet de la vitamine D (sous forme de prise orale de calcitriol) sur la réduction du taux de poussées chez les patients atteints de SEP-R, peut-être du à son action immunosuppressive.

En revanche, il semble qu'un temps chaud et ensoleillé favoriserait la survenue de poussées.

La supplémentation médicamenteuse en vitamine D pourrait donc être un moyen de protection éventuel contre la SEP.

2.2.2.4.Tabac

Les travaux récents soupçonnent fortement le tabagisme d'induire une augmentation du risque de développer une SEP. Les études épidémiologiques ont retrouvé un risque 40 à 80 % plus élevé chez les fumeurs que chez les non-fumeurs. La méta-analyse des résultats de quatre grandes études de cohortes a montré un risque relatif de 1,7 pour les gros fumeurs. [13]

En 2007, une étude cas-témoins française a étudié l'effet potentiel du tabagisme passif, notamment chez les enfants. Elle a comparé 129 cas dont la maladie a débuté avant l'âge de 16 ans avec un groupe témoin. Les résultats montrent que les patients exposés au tabagisme de leurs parents pendant l'enfance ont un risque de SEP plus élevé. En effet, il a été retrouvé une exposition au tabagisme des parents chez 62 % des cas contre 45 % des témoins. Le risque relatif d'un premier épisode de SEP est de 2,12 quand l'enfant a été exposé au tabac. L'augmentation du risque est significativement associée à la durée d'exposition. [23]

De plus, le tabac semble associé avec une transition plus rapide de la phase rémittente vers la phase secondaire progressive. En effet, il a été retrouvé un risque trois fois plus élevé de transformation en phase secondaire chez les fumeurs que chez les non fumeurs. Ceci pourrait être dû aux effets neurotoxiques des composants de la cigarette. [24]

La cigarette induit également une augmentation de la fréquence et de la durée des infections respiratoires, qui sont liées au risque de SEP.

Bien qu'il soit peu probable que le tabagisme constitue un facteur majeur dans la survenue ou l'évolution de la maladie, son étude est intéressante car c'est un facteur modifiable contrairement à la plupart des autres facteurs environnementaux.

2.2.2.5.Autres facteurs

➤ Vaccination contre le virus de l'hépatite B (VHB) [25]

A la suite de la notification d'un certain nombre d'atteintes neurologiques démyélinisantes aiguës au décours de l'administration de vaccins contre l'hépatite B, une enquête officielle de pharmacovigilance a été initiée en juin 1994 mais n'a pas permis d'étayer l'hypothèse d'une éventuelle association entre les deux événements. En conséquence, en août 1997, le Ministère de la Santé a demandé à l'AFSSAPS (Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé) la réalisation d'études épidémiologiques. Treize études ont été réalisées dont trois chez l'enfant. Douze études n'ont pas montré un résultat statistiquement significatif en faveur d'une

association entre la vaccination contre le VHB et la survenue des affections démyélinisantes centrales. Une seule étude chez l'adulte, en 2004, a montré une association significative chez des patients adultes vaccinés dans les trois ans avant les premiers symptômes.

L'analyse statistique principale des trois études menées sur la cohorte pédiatrique française KIDSEP composée d'enfants âgés de moins de 16 ans chez lesquels un épisode démyélinisant aigu du SNC a été diagnostiqué n'a pas montré d'augmentation de risque de survenue d'un premier épisode démyélinisant inflammatoire aigu dans les trois années suivant la vaccination contre le VHB. Cependant, une analyse en sous-groupe fait apparaître un risque significativement augmenté de survenue d'épisodes démyélinisants et de SEP plus de trois ans après la vaccination chez les enfants vaccinés avec Engerix B®. Mais la commission estime que l'étude comporte des limites méthodologiques (biais de sélection).

La commission nationale de pharmacovigilance en septembre 2008 a considéré que :

- le résultat principal et majeur de l'étude ne fait pas apparaître de lien entre la vaccination contre l'hépatite B et le risque de SEP ;
- le rapport bénéfice/risque de la vaccination contre le VHB, quel que soit le vaccin, ne saurait être remis en cause sur la base d'un seul résultat d'analyse de sous-groupe dans la population pédiatrique.

Le suivi national de pharmacovigilance est néanmoins poursuivi.

Les recommandations de l'AFSSAPS concernant la vaccination contre l'hépatite B n'ont donc pas été modifiées : elles conseillent de vacciner tous les nourrissons (absence de cas connus à cet âge) et les personnes à risque ainsi que le rattrapage des enfants et des adolescents non vaccinés.

Les vaccins contre la grippe, le tétanos et la polio ont aussi été étudiés.

La SEP ne contre-indique aucune vaccination. Il a même été montré un bénéfice à vacciner contre la grippe les personnes les plus handicapées.

En pratique, il semble raisonnable de vacciner pendant une période calme de la maladie.

Il faut également tenir compte d'un éventuel traitement de fond immunosuppresseur qui contre-indiquerait les vaccins vivants atténués (BCG, rougeole, oreillons, rubéole, varicelle, fièvre jaune).

➤ Expositions professionnelles

Un excès de cas de SEP a été noté dans certaines professions : industrie des métaux et des matériels électriques, industrie du papier, travail du cuir et métiers de la laine. Les solvants organiques pourraient jouer un rôle dans la survenue de la maladie par une altération directe de la BHE ou par une action sur le système immunitaire. [11]

D'autres facteurs sont également soupçonnés et plus ou moins étudiés comme par exemple la consommation d'antioxydants, des facteurs hormonaux, la teneur en métaux lourds de l'eau et du sol, le stress et les chocs émotionnels, les traumatismes crâniens...

En conclusion, aucun facteur environnemental n'est actuellement admis de façon consensuelle. L'étiopathogénie de la SEP repose vraisemblablement sur une interaction entre gènes et environnement.

3. FORMES CLINIQUES

3.1. Phénomènes élémentaires

3.1.1. La poussée [26, 27]

Une poussée se définit par l'apparition de nouveaux symptômes neurologiques, la réapparition de symptômes antécédents, ou l'aggravation de symptômes préexistants. L'installation se fait sur un mode subaigu avec aggravation des manifestations pendant quelques heures à quelques jours, jusqu'à une phase de plateau suivie d'une rémission complète ou non.

Pour être considérée comme telle, c'est à dire traduisant l'apparition d'une nouvelle lésion aiguë focale inflammatoire, ou la réactivation d'une ancienne lésion, une poussée doit durer au minimum 24 heures. Une simple aggravation des symptômes ou un épisode de fatigue isolée concomitante à une élévation de la température corporelle (état fébrile, effort physique) est considérée comme une pseudo-poussée.

3.1.2. La progression [26, 27]

La progression de la maladie se définit comme une aggravation continue des manifestations neurologiques sur une période d'au moins 6 mois voire 12 mois. Une fois amorcée, elle se poursuit indéfiniment et inexorablement durant le reste de la vie. Le début de la phase progressive est souvent difficile à préciser et il est repéré rétrospectivement. La progression est le reflet clinique de la dégénérescence diffuse chronique et progressive qui touche vraisemblablement le SNC dès le début de la maladie, à côté des lésions focales aiguës démyélinisantes inflammatoires.

Deux épisodes distincts de la maladie (poussées en général) doivent être séparés d'au moins 30 jours (entre le début de la première poussée et le début de la deuxième) (figure 5).

3.1.3. La rémission

La rémission est définie comme la régression ou l'amélioration des symptômes. Elle peut être complète (surtout au début de la maladie lors des premières poussées) ou partielle.

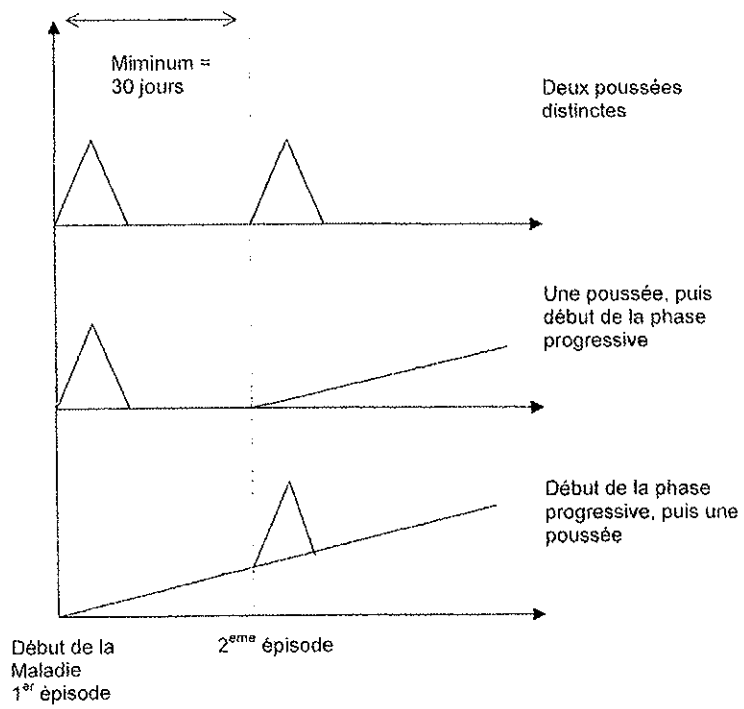


Figure 5 : Critères cliniques de dissémination temporelle pour le diagnostic de SEP [28]

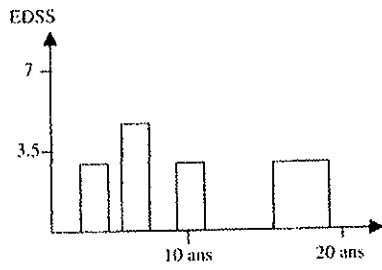
3.2. Formes cliniques évolutives [26, 27, 28, 29]

A partir de ces deux phénomènes élémentaires, deux phases peuvent être distinguées :

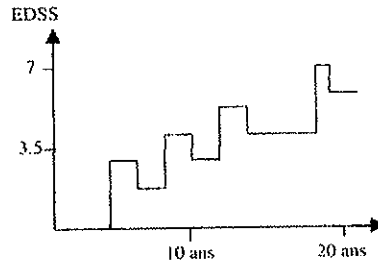
- la phase récurrente-rémittente caractérisée exclusivement par des poussées ;
- la phase progressive définie par l'existence d'une progression.

Sur l'ensemble de la maladie, ces deux phases sont observées dans un ordre univoque, la phase récurrente-rémittente précédant toujours la phase progressive. Ceci a permis la détermination de quatre types évolutifs par Lublin et al. en 1996, cette classification ayant fait l'objet d'un consensus international (figure 6) :

- **SEP récurrente-rémittente** ou relapsing remitting multiple sclerosis (**SEP-R** ou **SEP-RR**) : évolution par poussées bien individualisables laissant ou non des séquelles sans progression du handicap entre les poussées ;
- **SEP secondairement progressive** ou secondary progressive multiple sclerosis (**SEP-SP**) : après une phase initiale rémittente, on observe une progression du handicap sans ou avec des poussées surajoutées suivies de rémission minimales et de plateau ;
- **SEP progressive primitive** ou primary progressive multiple sclerosis (**SEP-PP**) : évolution progressive d'emblée sans poussée individualisable (des fluctuations minimales et des phases de plateau sont admises) ;
- **SEP progressive récurrente** ou progressive relapsing multiple sclerosis (**SEP-PR**) : progression dès le début avec des poussées nettes suivies ou non de rémissions et une progression continue entre les poussées.



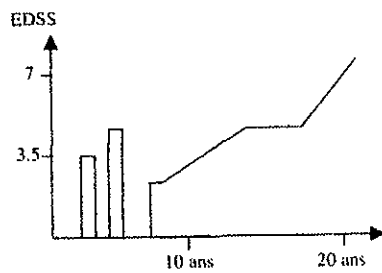
A : sans séquelles



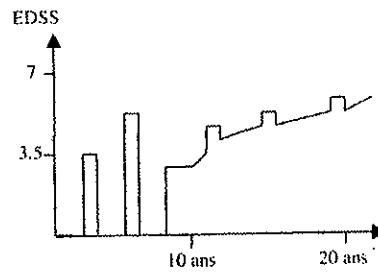
B : avec séquelles

EDSS : Expanded Disability Status Scale (échelle de cotation du handicap)

Forme récurrente-rémittente (SEP-RR)

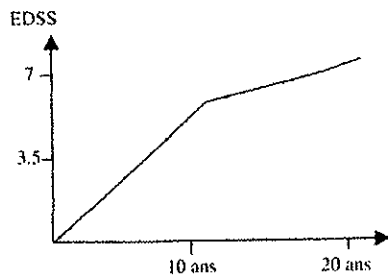


A : sans poussée surajoutée

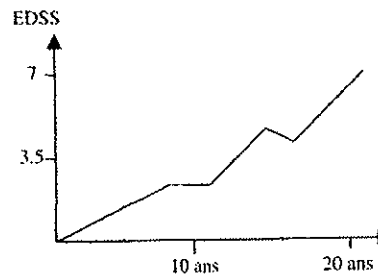


B : avec poussées et rémissions partielles

Forme secondairement progressive (SEP-SP)

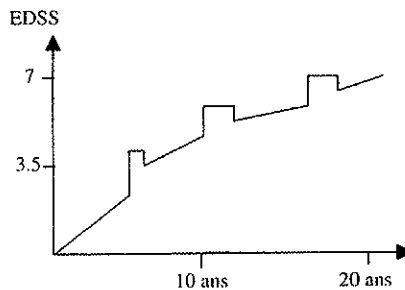


A : sans plateau ni amélioration



B : avec plateaux et améliorations mineures

Forme progressive primitive (SEP-PP)



Forme progressive récurrente (SEP-PR)

Figure 6 : Les différentes formes cliniques évolutives de la SEP [28, 29]

On utilise le terme de syndrome clinique isolé pour désigner une première poussée isolée caractéristique d'une atteinte d'allure inflammatoire idiopathique à haut risque de SEP.

La SEP progressive avec poussées est une entité discutée. Plusieurs études sont en faveur de son reclassement dans le groupe SEP-PP étant donné que les poussées sont peu fréquentes, extramédullaires et surtout régressives.

Il existe une autre forme qui n'a pas été retenue pour l'élaboration de la classification : il s'agit de la forme transitionnelle progressive (SEP-TP) qui correspond à une évolution progressive à l'exception d'une poussée avant ou pendant la phase progressive et qui a une fréquence très faible.

3.2.1. Formes SEP-RR et SP [26, 27, 28]

Entre 85 et 90 % des patients débutent leur maladie par la phase rémittente. Leur évolution est largement imprévisible et variable en terme de fréquence des poussées, de survenue des séquelles et de l'évolution vers la forme secondairement progressive. Grâce à l'IRM, on sait qu'il y a dix fois plus de nouvelles lésions que de poussées.

➤ **Poussées**

La première poussée de SEP survient habituellement chez un adulte jeune, en moyenne âgé de **30 ans**, avec une prépondérance féminine (**sexe ratio 2/1** c'est à dire deux femmes pour un homme). Le début est polysymptomatique dans 30 à 55 % des cas selon les études. La séméiologie initiale est très variée, les troubles inauguraux les plus fréquents sont les troubles moteurs, visuels et sensitifs :

- névrite optique rétrobulbaire (NORB) : 20 à 30 %
- myélite aiguë (paraparésie et troubles sensitifs subjectifs) : 30 à 50 %
- atteinte du tronc cérébral (diplopie, névralgie du trijumeau) : 10 à 15 %

Dans les cas restants, la séméiologie initiale est souvent mixte combinant au moins deux de ces atteintes élémentaires. Elle peut être aussi plus atypique avec par exemple des troubles cognitifs.

Le risque de développer une SEP après un syndrome neurologique isolé est maximal entre 2 et 5 ans. Selon une étude, 30 % des NORB ont développé une SEP à 5 ans.

La deuxième poussée survient en moyenne 2,5 ans après la poussée inaugurale. Le délai de survenue de la seconde poussée n'est influencé ni par le sexe ni par l'âge au début de la maladie. Puis les poussées ont tendance à s'espacer avec l'avancée de la maladie.

➤ Progression

Le taux de conversion vers la phase secondairement progressive est de 2 à 3 % par an. Avec le temps, le taux de poussée diminue alors que le risque d'évolution vers la phase secondairement progressive augmente : environ 50 % dans les 10 ans, 70 % dans les 20 ans et 95 % durant leur vie. Plus le début de la maladie est tardif dans la vie du patient, plus le délai d'entrée dans la phase secondairement progressive est court.

Pendant la phase secondairement progressive, il peut persister des poussées mais leur taux annuel diminue (0,7 à 0,8).

Dans la grande majorité des cas, la séméiologie à l'entrée de cette phase traduit l'atteinte des fibres longues (c'est à dire troubles à expression motrice, troubles à expression sensitive ou troubles sphinctériens ou sexuels) (voir 4. Symptomatologie).

3.2.2. Formes progressives d'emblée (SEP-PP et PR) [26, 27, 28, 30]

10 à 15 % des patients débutent leur SEP par une évolution progressive d'emblée. Comparativement à la forme rémittente, les manifestations inaugurales apparaissent à un âge plus tardif, en moyenne **37 ans**. L'incidence augmente avec l'âge. Le sexe ratio est proche de **1/1**.

Contrairement aux formes avec poussées, le début est souvent insidieux et monosymptomatique. Une étude canadienne a distingué les atteintes inaugurales selon sept systèmes : moteur, sensoriel, cérébelleux, tronc cérébral, vessie/intestin, nerf optique et autres. 75 % des patients avaient un système atteint, 22 % avaient deux systèmes atteints et 3 % avaient trois systèmes atteints.

Le mode de présentation le plus fréquent est la paraparésie spastique.

Après quelques années d'évolution, la myélopathie chronique domine le tableau (94 %), très souvent associée à des troubles génito-sphinctériens. Les troubles cognitifs seraient plus rares (7 %) que dans les SEP avec poussées. La progression du handicap est plus rapide que dans les SEP-R.

Les formes progressives d'emblée se distinguent également des formes avec poussées par un pronostic plus réservé, une activité moindre à l'IRM et une réponse médiocre aux traitements immunomodulateurs.

3.3. Classification selon la sévérité [28]

Les formes bénignes concernent 10 à 20 % des patients et leur définition varie selon les auteurs. D'après Lublin et al. (1996), il s'agit d'une SEP sans invalidité après quinze ans d'évolution. Mais cette définition est limitée car elle est rétrospective et temporaire puisque la maladie peut évoluer par la suite vers une phase secondairement progressive.

Les formes malignes représentent environ 10 % des SEP et entraînent rapidement un handicap très sévère.

Il ne faut pas oublier que tous les intermédiaires existent entre des formes malignes rapidement mortelles et des formes bénignes compatibles avec une vie relativement normale.

3.4. Classification selon l'âge

Les formes infantiles (avant 10 ans) et juvéniles (10-15 ans) sont rares. Le sexe ratio est plus élevé que chez les adultes et la symptomatologie initiale est habituellement monosymptomatique. Les formes rémittentes prédominent (plus de 90 %). Après 10 ans d'évolution, 60 % ont toujours une forme rémittente. [28, 31]

Les SEP débutant après 60 ans sont également rares. La symptomatologie initiale est le plus souvent médullaire et motrice. L'évolution est progressive d'emblée dans environ 80 % des cas. [28]

4. SYMPTOMATOLOGIE [1, 8, 32, 33]

La symptomatologie révélatrice de la SEP est très variée. Elle dépend de l'âge du patient au début de la maladie. Le premier signe est isolé dans 45 à 65 % des cas. Le tableau I montre la fréquence des signes inauguraux suivant l'âge de début de la maladie, quelle que soit la forme évolutive.

Tableau I : Symptômes et signes initiaux en fonction de l'âge de début [1]

Age (ans)	N	Neuropathie optique	Sensitif	Moteur (aiguë)	Moteur (insidieux)	Diplopie et/ou vertiges	Ataxie et/ou troubles de l'équilibre
<20	131	22,9 %	46,5 %	6,1 %	3,8 %	17,6 %	13,7 %
20-29	435	22,8 %	52,2 %	7,3 %	6,2 %	12,4 %	11,3 %
30-39	310	13,2 %	44,2 %	6,8 %	14,5 %	11,0 %	14,8 %
40-49	173	9,2 %	33,5 %	2,9 %	30,6 %	16,8 %	12,7 %
>49	47	6,3 %	31,9 %	4,2 %	46,8 %	12,8 %	10,6 %
Total	1 096	17,2 %	45,4 %	6,2 %	13,9 %	12,9 %	13,2 %

N : nombre de patients.

Les symptômes initiaux les plus fréquents sont sensitifs, oculaires et moteurs. La symptomatologie visuelle et sensitive prédomine chez le sujet jeune tandis que l'atteinte motrice est plus fréquente chez le sujet âgé.

Après cinq ans d'évolution, on observe des signes :

- pyramidaux dans 85 % des cas,
- sensitifs dans 80 % des cas,
- cérébelleux dans 70 % des cas,
- d'atteinte du tronc cérébral dans 65 % des cas,
- d'atteinte du nerf optique dans 50 % des cas,
- sphinctériens dans 55 % des cas.

L'atteinte de plusieurs fonctions concerne plus de 90 % des cas.

4.1. Troubles sensitifs

Ils sont très variés et fréquents dès le début de la maladie. Les patients décrivent des paresthésies, des dysesthésies, des sensations d'engourdissement, de picotement, d'eau qui coule...

Chez le sujet jeune, les paresthésies ascendantes des membres inférieurs, débutant au niveau d'un pied jusqu'au petit bassin, sont fréquemment révélatrices. Elles sont décrites comme des fourmillements ou un engourdissement. Les paresthésies à type de picotement sont souvent plus tardives dans l'évolution de la maladie. A l'examen, les signes sensitifs sont discrets et les potentiels évoqués somesthésiques (PES) sont souvent normaux.

Un autre type de poussée sensitive est l'atteinte proprioceptive d'un ou plusieurs membres, responsable par exemple d'une démarche « talonnante » ou d'une malhabileté de la main. La lésion siège dans les cordons postérieurs comme en témoignent les PES anormaux.

Au début de la maladie, la symptomatologie sensitive s'atténue en quelques semaines puis disparaît.

Le signe de Lhermitte qui correspond à une sensation de décharge électrique le long du rachis lors de la flexion de la nuque est un symptôme fréquent de paresthésies. Il est évocateur mais non spécifique de la SEP car il s'observe en cas de lésion cervicale haute.

Les douleurs sont très fréquentes au cours de la SEP et sont pour la majorité d'entre elles de type neuropathique. Les contractures et les douleurs lombaires sont également fréquentes.

4.2. Troubles moteurs

L'atteinte pyramidale est très fréquente au cours de la SEP et touche 80 % des patients à un moment ou un autre de l'évolution.

Dans les formes avec poussées, les tableaux peuvent être variés : paraparésie (paralysie légère de la moitié inférieure du corps), faiblesse musculaire à l'effort. L'atteinte asymétrique des membres inférieurs est fréquente. Les signes pyramidaux sans déficit sont fréquents et le signe le plus précoce est l'abolition des réflexes cutanés abdominaux.

Dans les formes progressives, la constitution insidieuse d'un déficit paraparétique est très fréquente. L'évolution se fait vers une paraplégie spasmodique ou vers une tétraparésie ou plus rarement vers une hémiplégié.

Dans les formes évoluées, la spasticité est importante et masque le déficit. Elle est à l'origine des contractions douloureuses.

La paralysie faciale est souvent inaugurale chez le sujet jeune et régresse le plus souvent rapidement.

4.3. Troubles visuels

La NORB est révélatrice de la maladie dans plus de 20 % des cas chez le sujet de moins de 30 ans mais elle survient aussi fréquemment au cours de l'évolution, parfois de façon répétée.

Elle est caractérisée par l'apparition subaiguë en quelques heures à quelques jours d'une baisse d'acuité visuelle variable et progressive (parfois jusqu'à une amaurose totale) et d'une douleur lors des mouvements oculaires. Le fond d'œil est le plus souvent normal au début. Il existe dans 35 % des cas un œdème papillaire. L'aspect du champ visuel est variable avec le plus souvent une atteinte diffuse. On retrouve un scotome central dans moins de 10 % des cas. La vision des couleurs et la sensibilité au contraste sont toujours altérées.

La NORB est en général unilatérale mais le deuxième œil peut être touché dans les deux à trois semaines après le premier. La récupération est variable mais excellente la plupart du temps en deux mois en moyenne.

D'autres diagnostics doivent être évoqués notamment en cas d'absence de douleur, en cas d'âge de survenue tardif ou lorsque la baisse de l'acuité visuelle progresse au-delà de quinze jours.

4.4. Atteintes du tronc cérébral

Plus de 75 % des patients sont touchés au cours de la maladie.

4.4.1. Troubles oculomoteurs

Une diplopie est parfois révélatrice (12 % des cas). Elle est le plus souvent secondaire à une atteinte du nerf crânien VI (nerf abducens), plus rarement du III (nerf oculomoteur) et exceptionnellement du IV (nerf trochléaire).

Les nystagmus s'observent au cours de la SEP : le plus fréquent est un nystagmus horizontal dans le regard latéral.

4.4.2. Troubles vestibulaires

Un vertige brutal peut révéler la maladie. L'atteinte vestibulaire isolée associe un grand vertige rotatoire, un nystagmus, des nausées et des vomissements. La surdité est exceptionnelle.

4.4.3. Autres atteintes

La névralgie du trijumeau (nerf V) survient chez 1 à 2 % des patients. Elle touche surtout des sujets jeunes, elle est souvent bilatérale et elle est très suggestive du diagnostic.

4.5. Troubles cérébelleux

Les signes cérébelleux sont fréquents en cas de SEP avancée. Un syndrome cérébelleux isolé est très rarement le signe inaugural de la maladie. Le syndrome cérébelleux est statique et/ou cinétique. Il est de mauvais pronostic et ne régresse que très rarement. Classiquement, il s'accroît au fil des années et il est peu sensible aux traitements.

Le symptôme caractéristique est la marche cérébellospasmodique « en canard ». L'atteinte statique est responsable d'une ataxie à la marche (incoordination des mouvements, troubles de l'équilibre). L'atteinte cinétique prédomine aux membres supérieurs et est souvent associée à un tremblement cérébelleux d'intention qui peut être très invalidant en rendant l'usage des mains impossible.

Il n'existe pas de tremblement de repos et le tableau est souvent complété par une dysarthrie cérébelleuse caractérisée par une voix scandée.

4.6. Troubles génito-sphinctériens

Longtemps sous-estimés, les troubles vésico-sphinctériens sont actuellement reconnus comme l'une des causes les plus importantes de handicap.

Les troubles urinaires au cours de la SEP témoignent d'une atteinte médullaire. Ils sont rarement révélateurs. Les trois quarts des patients atteints d'une SEP vont présenter des troubles urinaires à un moment ou un autre. Le dysfonctionnement vésical est corrélé au degré de l'atteinte pyramidale. Les troubles les plus fréquents sont la miction impérieuse (85 %), la pollakiurie (82 %), l'incontinence urinaire (63 %), la dysurie (49 %), une sensation de miction incomplète (34 %) et l'énurésie. Le bilan urodynamique permet de déterminer la cause de ces

troubles qui peut être l'hyperréflexie du détrusor, l'hypoactivité du détrusor ou une dyssynergie vésico-sphinctérienne.

Les troubles fécaux apparaissent en général plus tardivement dans l'évolution de la maladie et ils sont le plus souvent associés aux troubles urinaires. L'incontinence fécale et la constipation sont les signes les plus fréquents et concernent respectivement environ 20 % et 50 % des patients.

Les troubles sexuels sont très fréquents dans la SEP. Chez l'homme, ils sont représentés par les troubles de l'érection et l'impuissance qui sont souvent associés aux troubles urinaires. Chez la femme, les plaintes les plus fréquentes sont la perte de la libido et l'insensibilité locale. Mais il est parfois difficile de faire la part entre les facteurs psychogènes et neurologiques.

4.7. Troubles psychiatriques et neuropsychologiques

4.7.1. Troubles cognitifs

L'atteinte cognitive est présente chez environ 40 % des patients, surtout aux stades avancées, mais elle peut être précoce voire même précéder les premières manifestations physiques de la maladie. L'impact de ces troubles cognitifs sur la qualité de vie peut être majeur. L'atteinte cognitive est indépendante de la durée d'évolution de la maladie, de son mode évolutif et du handicap fonctionnel. Elle n'est pas uniforme mais sélective : les domaines cognitifs les plus souvent atteints sont la mémoire, le raisonnement, l'abstraction, l'attention et la fluence verbale. L'atteinte cognitive est habituellement d'intensité modérée. 10 % des patients présentent un véritable tableau de démence. En outre, il a été montré que l'importance de l'atrophie du corps calleux visualisée à l'IRM est corrélée au degré de l'atteinte cognitive.

4.7.2. Troubles thymiques et psychiatriques

La dépression touche fréquemment les patients surtout en début de maladie (25 à 55 % des patients). Elle est souvent modérée à sévère, caractérisée plus par l'irritabilité et l'inquiétude que par l'autodépréciation et la perte d'intérêt. Une étude a montré que le taux de suicides chez les malades était 7,5 fois supérieur à celui de la population générale.

L'euphorie touche environ 5 % des malades. Il s'agit d'un état stable et permanent de bien-être et d'optimisme qui contraste avec le handicap physique et social lié à la maladie. L'euphorie est corrélée aux troubles cognitifs, en particulier à l'atteinte du lobe frontal et du lobe limbique. La labilité émotionnelle correspond à des changements rapides, spontanés et brefs de l'état affectif thymique. Elle concerne un tiers des patients et semble corrélée à l'importance du déficit cognitif.

4.7.3. Aphasie, alexie

L'aphasie (perte de la faculté de s'exprimer et de comprendre le langage parlé ou écrit) et l'alexie (incapacité à lire et à comprendre ce qui est écrit) sont relativement rares, le plus souvent aiguës et peuvent survenir à la suite d'une crise comitiale.

4.8. La fatigue

Longtemps sous-estimée et négligée, la fatigue est un symptôme extrêmement fréquent dans la SEP qui toucherait de 75 à 95 % des patients. Elle semble même être le premier symptôme de la maladie dans un tiers des cas. Il s'agit d'une fatigue « neurologique » qui est vraisemblablement corrélée à l'atteinte pyramidale. Cette fatigue représente le handicap principal pour plus d'un tiers des patients. Elle est le plus souvent sans relation avec l'activité physique des patients. Il peut s'agir soit d'une fatigabilité intense apparaissant pour une activité physique ou intellectuelle modeste, soit d'une fatigue au repos proche d'une asthénie, soit encore d'une lassitude extrême.

C'est un symptôme indépendant des autres signes physiques.

4.9. L'effet de la température : phénomène d'Uhthoff

Il se caractérise par l'aggravation des signes ou la réapparition des signes de poussées antérieures lors de l'augmentation de la température corporelle (épisode de chaleur ou de fièvre, effort physique). Ce signe est très fréquent et très évocateur de la SEP quelle que soit la forme évolutive. L'exposition au froid améliore la majorité des patients.

Le phénomène d'Uhthoff est une séquelle fréquente de la neuropathie optique (50 % des cas).

4.10. Manifestations inhabituelles

4.10.1. Atteintes du système nerveux périphérique (SNP)

La myéline du SNP a une constitution différente de celle du SNC et elle n'est habituellement pas atteinte dans la SEP. Néanmoins, quelques rares observations ont retrouvé une neuropathie périphérique démyélinisante associée à une SEP.

4.10.2. Troubles paroxystiques

Ils surviennent par salves, durent quelques secondes à quelques minutes et sont déclenchés par un stimulus. La manifestation paroxystique la plus fréquente au cours de la SEP est la névralgie du trijumeau. On retrouve également des crises toniques d'un membre, une diplopie, des mouvements anormaux, des crises de dysarthrie ou d'ataxie paroxystiques.

5. PHYSIOPATHOLOGIE

5.1. Aspects neuropathologiques

5.1.1. Les plaques

5.1.1.1. Distribution

La SEP se caractérise par la présence de multiples plaques bien délimitées de quelques mm à quelques cm et de forme, de couleur et de répartition variables. Le plus souvent, elles sont largement distribuées dans la substance blanche, de façon bilatérale mais asymétrique, prédominant aux régions proches des ventricules. Environ 10 % des plaques se situent dans la substance grise (cortex et substance grise profonde). Les nerfs et voies optiques sont très fréquemment touchés. Les plaques peuvent également être nombreuses au niveau du tronc cérébral et du cervelet ainsi que dans la moelle épinière principalement cervicale. [8]

Chacune de ces lésions évoluent pour son propre compte. S'agissant d'une maladie chronique, les lésions apparaissent plus ou moins régulièrement, la vie durant.

Les signes cliniques dépendent de la qualité et de la répartition géographique des plaques. La plupart des lésions surviennent dans des zones silencieuses et ne provoquent aucun symptôme clinique. Un faible pourcentage de lésions chez un malade est responsable de la traduction clinique. Il existe une dissociation anatomo-clinique. Schématiquement, sur dix lésions apparaissant successivement, une seule d'entre elles donne lieu à une poussée clinique. Ainsi, en moyenne, une poussée se manifeste tous les deux ans alors qu'une nouvelle lésion anatomique apparaît tous les deux mois. [34, 35]

La plaque est caractérisée par six lésions diversement associées :

- une **perméabilité de la BHE** ;
- une **démyélinisation** primaire associée à des phénomènes de **remyélinisation** et finalement à une **perte des oligodendrocytes** ;
- une **inflammation** subaiguë ;
- une **gliose astrocytaire** réactionnelle ;
- une **perte axonale** qui semble précoce. [28,36]

5.1.1.2.Histologie

Les études récentes montrent une grande hétérogénéité des lésions suggérant des mécanismes physiopathologiques différents. Les anomalies histologiques des plaques varient en fonction du stade de démyélinisation et du degré d'activité. Les spécialistes ont élaboré une classification des différents types de plaques [8, 36] :

- **plaques aiguës** : présence d'inflammation et de macrophages contenant des débris récents de myéline ;
- **plaques chroniques actives** : présence d'inflammation et absence de produits de dégradation de la myéline au sein des macrophages ;
- **plaques inactives** : absence d'infiltrats périvasculaires et présence de produits de dégradation récente de la myéline ;
- « **shadow plaques** » : remyélinisation en cours, absence d'infiltrats inflammatoires, absence de produits de dégradation de la myéline et gliose astrocytaire.

La répartition des lymphocytes T varie en fonction de l'activité et de l'ancienneté de la plaque. Une accumulation de cellules T CD4+ et CD8+ est observée dans les lésions de SEP avec une prédominance de CD4+ dans les lésions aiguës et de CD8+ dans les lésions chroniques. L'importance des lésions axonales est corrélée à l'accumulation des lymphocytes T CD8+ mais pas des lymphocytes T CD4+. [37]

Des lymphocytes B et des plasmocytes sont présents dans les plaques et des IgA et IgG ont été mises en évidence dans les plasmocytes et à la surface des macrophages. Les dépôts d'IgG sont associés à la présence de facteurs du complément (C1q et C3) près des bordures démyélinisantes des lésions actives. L'antigène néoC9, marqueur de l'activation du complément lytique terminal est présent dans les lésions démyélinisantes actives.

Des auto-anticorps anti-MBP et anti-MOG ont été isolés au sein des lésions. [8]

En 2000, Lucchinetti et al. ont décrit et identifié quatre patrons principaux de démyélinisation [38] :

- **patron I** : caractérisé par la présence de cellules T, et de macrophages activés ce qui suggère que la démyélinisation est médiée par les cellules T cytotoxiques et par les produits toxiques sécrétés par les cellules phagocytaires ;
- **patron II** : la destruction de la myéline est plutôt médiée par des anticorps anti-myéline et implique le complément et les macrophages activés ;

- **patron III** : atteinte des oligodendrocytes avec apoptose ;
- **patron IV** : démyélinisation extensive avec dégénération primaire des oligodendrocytes.

Les quatre types de lésions ont en commun un infiltrat inflammatoire de lymphocytes T et de macrophages.

Cette découverte pourrait expliquer en partie les différentes formes de la maladie et la réponse aux traitements qui diffère selon les individus et selon les formes cliniques.

5.1.2. La démyélinisation et la remyélinisation

La démyélinisation est responsable d'un ralentissement voire d'un blocage total de la conduction de l'influx nerveux le long de l'axone en raison du faible nombre de canaux sodiques présents sous la gaine de myéline. La transmission de l'influx nerveux n'est donc plus facilitée d'un noeud de Ranvier à un autre. La perte d'un seul internode de myéline suffit à bloquer complètement la conduction. La conduction axonale pourrait être aussi bloquée par l'inflammation. [35]

Après une démyélinisation, une réparation par remyélinisation spontanée des lésions est possible et efficace. Entre les poussées, c'est cette remyélinisation partielle ou totale qui est à l'origine de la rémission et de la récupération clinique des patients. En effet, en restaurant la conduction nerveuse, elle permet à l'axone de retrouver son activité physiologique. La restauration fonctionnelle peut aussi être due à l'apparition d'un nombre suffisant de nouveaux canaux sodiques le long de l'axone démyélinisé et à la plasticité cérébrale des territoires épargnés (c'est-à-dire que les réseaux neuronaux survivants prennent en charge des fonctions qui ont été compromises par la maladie). [35, 39, 40]

Cette restauration de fonction est souvent précaire comme en témoignent l'allongement des latences des potentiels évoqués, la baisse progressive des capacités fonctionnelles lors de la poursuite d'un effort physique ou le phénomène d'Uhthoff. [35]

De plus, les troubles sensitifs subjectifs (fourmillements, picotements...) dont beaucoup de patients se plaignent pourraient être secondaires à une hyperexcitabilité acquise des axones démyélinisés résultant d'une distribution atypique des canaux ioniques pouvant générer des séries d'influx nerveux ectopiques. [35]

5.1.3. La perte axonale

La démyélinisation n'est pas isolée et les axones sont aussi affectés à des degrés divers selon les plaques. Longtemps sous-estimées, les lésions axonales atteindraient de façon notable environ 10 % des plaques. L'atteinte axonale est corrélée au déficit fonctionnel de la maladie. Elle apparaît précocement durant la phase active de la démyélinisation. Les axones peuvent dégénérer en grand nombre dans les lésions inflammatoires aiguës mais il existe aussi un phénomène de perte axonale à petit feu dans les plaques démyélinisées chroniques. [8, 35, 36]

Les causes de la perte axonale et neuronale semblent nombreuses : l'existence d'un milieu inflammatoire toxique (enzymes protéolytiques, NO à concentration élevée), une population délétère de canaux et d'échangeurs ioniques à la surface de l'axone, le déficit en facteurs trophiques, le dysfonctionnement mitochondrial et l'excitotoxicité en rapport avec le glutamate. La perte neuronale pourrait aussi être due à des phénomènes d'apoptose. [8, 35, 36, 41]

5.1.4. La gliose astrocytaire

Il s'agit de la prolifération des astrocytes avec augmentation de leur taille et surtout avec un développement considérable de leurs prolongements fibrillaires. C'est l'enchevêtrement de ces prolongements au niveau de la lésion qui confère la consistance ferme de la plaque cicatricielle : c'est pourquoi on parle de « sclérose ». La prolifération astrocytaire est en partie responsable des séquelles de la maladie. [1, 2]

L'accumulation progressive de déficit neurologique définitif a longtemps été mise sur le compte de l'augmentation de l'atteinte démyélinisante. Aujourd'hui, on considère que la dégénérescence axonale est certainement le facteur le plus important. Les poussées ne contribuent que faiblement à l'accumulation du handicap neurologique irréversible. D'ailleurs, la suppression des poussées et de l'activité IRM à l'aide des traitements immuno-actifs n'enraye pas la poursuite de la progression neurologique et de l'atrophie cérébrale.

Les études ont montré que la substance blanche d'apparence normale est histologiquement anormale dans 72 % des cas de SEP. L'atteinte la plus importante semble être la dégénérescence des axones à distance des lésions aiguës. [34, 42]

Ainsi, la SEP se caractérise par l'association de deux mécanismes différents :

- les lésions focales aiguës responsables des poussées d'une part ;
- la neurodégénérescence diffuse chronique à l'origine de la progression du handicap neurologique d'autre part.

Ceci a remis en cause les fondements de la stratégie thérapeutique de la SEP. Il ne suffit plus de traiter la composante inflammatoire aiguë focale de la maladie, il faut également traiter la perte axonale diffuse qui évolue chroniquement.

5.2. Hypothèses physiopathologiques

Quelle que soit l'hypothèse, il existerait un ou plusieurs facteurs environnementaux, viral ou non, responsables sur un terrain génétiquement prédisposé, d'une réaction immunitaire au sein du SNC. La question clé est de savoir si la réponse immune aux antigènes myéliniques est primitive ou secondaire à un autre mécanisme pathologique.

5.2.1. Théorie auto-immune ou périphérique [8, 10, 16, 37]

L'hypothèse étiopathogénique la plus largement répandue aujourd'hui est celle d'une réponse auto-immune pro-inflammatoire contrôlée par les lymphocytes T CD4+ de polarisation Th1 et dirigée contre des antigènes myéliniques.

Même si la preuve n'est pas établie qu'un dysfonctionnement primitif du système immunitaire est à l'origine de la SEP, de nombreux arguments témoignent de son implication :

- l'infiltration massive au sein du SNC de cellules immunocompétentes ;
- la présence de bandes oligoclonales dans le LCR ;
- un profil particulier de sécrétion de cytokines ;
- une liaison génétique avec des allèles du CMH ;
- l'influence de certaines thérapeutiques immunomodulatrices et immunosuppressives ;
- le mécanisme de l'encéphalomyélite allergique expérimentale (EAE).

Les facteurs expliquant l'hétérogénéité clinique de la maladie ne sont pas connus, mais comprennent probablement des raisons génétiques modifiant la réponse immunitaire, une

vulnérabilité accrue du SNC aux agressions d'origine inflammatoire et une moindre efficacité des mécanismes de réparation.

❖ **La réaction immunitaire dans le compartiment sanguin**

Cette théorie repose sur l'existence de lymphocytes T CD4+ autoréactifs dirigés contre des épitopes myéliniques dans le sang des patients. En effet, une augmentation du nombre de cellules CD4+ spécifique de la protéine basique de la myéline (MBP) a été signalée dans le sérum de certains patients. [37]

Lors d'une réponse immune, les lymphocytes T peuvent s'engager dans différentes voies de différenciation, ayant un profil fonctionnel différent, de type :

- Th1 : sécrétant des cytokines pro-inflammatoires (IL-2, TNF α , IFN γ) ;
- Th2 : sécrétant des cytokines anti-inflammatoires (IL-4, IL-5, IL-10).

Dans la SEP, il existe un déséquilibre avec une réponse majoritairement de type Th1 à l'origine d'un excès de sécrétion de cytokines pro-inflammatoires.

L'hypothèse la plus probable pour expliquer l'activation de ces cellules est celle du **mimétisme moléculaire** c'est-à-dire l'existence d'une réaction croisée entre certaines protéines virales ou bactériennes et des antigènes du soi. En effet, de nombreux peptides viraux ou bactériens sont suffisamment proches de certains peptides du soi pour être reconnu par le TCR, récepteur de la cellule T.

Lors de la sélection thymique, les LT d'affinité moyenne pour les peptides du soi se retrouvent dans la circulation.

Au niveau périphérique, ces LT CD4+ autoréactifs circulants sont alors activés par la reconnaissance d'un épitope viral par exemple.

❖ **Le passage de la BHE**

L'activation des cellules CD4+ rend possible leur passage à travers la BHE après leur adhésion aux cellules endothéliales. Leur activation augmente l'expression à leur surface des molécules d'adhésion.

En contact avec la BHE, les lymphocytes ralentissent leur course grâce à la L-sélectine. Puis ils adhèrent à la paroi endothéliale grâce à des intégrines présentes sur le lymphocyte comme VLA-4 capable de se lier à VCAM de la cellule endothéliale.

La BHE perd donc ses propriétés et devient perméable par ouverture des jonctions serrées et les LT CD4+ peuvent alors la franchir.

Après le franchissement de la BHE, les lymphocytes doivent traverser la matrice extracellulaire, composée principalement de collagène. Dans les lésions de SEP, certaines métalloprotéases sont retrouvées en abondance, notamment MMP-2 et MMP-9, permettant aux lymphocytes de migrer dans la substance blanche. Ces enzymes participent également à la dégradation de la matrice extracellulaire et à la protéolyse des composants myéliniques. En contribuant largement à la rupture de la BHE, elles favorisent la dissémination d'autres cellules immunocompétentes dans le SNC.

❖ L'agression du SNC

Trois phases vont se succéder :

➤ inflammation

L'apport massif de cellules inflammatoires au contact des éléments du SNC provoque l'apparition d'une inflammation. Une importante production de cytokines (IFN γ , IL-6, TNF α) est notée. L'efficacité des bolus de corticoïdes s'explique en partie par leurs effets anti-inflammatoires. L'inflammation intervient dans l'apparition de certains signes cliniques et peut même parfois résumer la symptomatologie.

➤ démyélinisation

Au sein du SNC, les LT autoréactifs et activés vont retrouver l'antigène lors d'une seconde présentation, cette fois par les cellules microgliales. Cette réactivation des LT est responsable de la libération de cytokines pro-inflammatoires comme le TNF α , l'IFN γ qui vont provoquer l'activation de la microglie et des macrophages et qui vont encore augmenter la perméabilité de la BHE et accélérer le passage des cellules inflammatoires.

La cascade inflammatoire s'amplifie car l'activation microgliale et macrophagique libère des chimiokines, notamment RANTES et IP-10, favorisant le recrutement de cellules mastocytaires, de lymphocytes CD8 $^{+}$ et de lymphocytes B. Ces cellules libèrent leurs propres protéases contribuant ainsi à la rupture de la BHE et à la formation de l'œdème. Le lymphocyte T va coopérer avec le lymphocyte B pour la production d'auto-anticorps antimyéline.

La réaction immunitaire s'exerce sur la myéline (à la phase précoce) et/ou l'oligodendrocyte (à la phase tardive) soit directement par l'intermédiaire des lymphocytes T cytotoxiques et des macrophages, soit indirectement par l'intermédiaire des cytokines (TNF α).

Ces CD8+ cytotoxiques sont davantage susceptibles d'interagir avec les neurones, les astrocytes et les oligodendrocytes puisque ces cellules expriment des molécules du CMH de classe I. Leur cytotoxicité se ferait par l'intermédiaire d'enzymes comme des perforines ou de granzymes ou de Fas ligand.

Les macrophages contribuent à la destruction de la myéline par phagocytose.

La spécificité épitopique de la réactivité des CD4+ n'est pas étroite car l'attaque immunologique contre la myéline favorise le relargage d'épitopes cryptiques du soi, eux-mêmes reconnus par les lymphocytes CD4+, favorisant leur réactivation : c'est le phénomène de dispersion épitopique ou **epitope spreading**.

Les phénomènes d'apoptose cellulaire sont également à l'étude car ils pourraient contribuer à la mort des oligodendrocytes, par l'interaction avec les CD4+ exprimant des récepteurs « mortifères ». [37]

Des mécanismes régulateurs contrôlent ce phénomène impliquant des cellules T régulatrices comme les lymphocytes CD4+CD25+FoxP3, les cellules Tr1, les lymphocytes Th3, certains lymphocytes T CD8+CD28- et des cellules NKT. Une diminution fonctionnelle de cette fonction régulatrice a été observée chez les patients atteints de SEP. [37]

Les lymphocytes T jouent donc un rôle majeur d'initiateur via des cytokines attirant de nombreuses cellules immunitaires et un rôle clé dans la coopération cellulaire en activant des lymphocytes B et des cellules NK.

Différents facteurs solubles produits par les cellules mononuclées (macrophages, cellules microgliales) pourraient contribuer à la démyélinisation, comme certaines cytokines, des protéases et des phospholipases, des radicaux libres et le monoxyde d'azote NO. Parmi les cytokines, le TNF α , produit par la microglie et les macrophages, pourrait jouer un rôle important. Il contribue à la phase vasculaire de l'inflammation et il semble capable d'induire des lésions myéliniques et cellulaires. Les cytokines pro-inflammatoires induisent également la surexpression de la forme inducible de la nitrique oxydase synthase et donc la libération du NO qui pourrait être impliqué dans la mort des oligodendrocytes. [40, 43]

Récemment, la place de l'immunité humorale dans la physiopathologie de la SEP a été revalorisée par la démonstration que les anticorps et le complément pouvaient participer au processus de démyélinisation. Néanmoins, les anticorps ne peuvent pas participer au déclenchement de la maladie car ils ont un poids moléculaire trop élevé pour franchir la BHE, ils doivent être synthétisés au sein du SNC. Les anticorps pourraient agir par un mécanisme direct dépendant du complément. Certains fragments du complément pourraient opsoniser la cible créant un phénomène d'amplification. [40]

Le marqueur le plus constant dans le LCR est la présence de bandes oligoclonales témoignant de la synthèse intrathécale d'Ig par des lymphocytes B ou des plasmocytes présents dans le SNC. Le LCR se caractérise aussi par une hypercytose surtout due à la présence de lymphocytes T.

Aucun antigène cible n'est spécifiquement associé à la SEP. Parmi les auto-antigènes potentiels, on peut citer :

- la protéine basique de la myéline (PBM) ;
- la protéine protéolipidique de la myéline (PLP) ;
- la glycoprotéine associée à la myéline (MAG) ;
- la glycoprotéine myélinique oligodendrocytaire (MOG) ;
- les galactocérébrosides ;
- la neurofascin-186, la transaldolase-H oligodendrocytaire...

➤ cicatrisation et/ou remyélinisation

La phase aiguë achevée, la récupération est plus ou moins complète. Plusieurs hypothèses sont avancées pour l'expliquer : la sécrétion de cytokines anti-inflammatoires comme l'IL-10 ou le TGF β , l'apoptose des lymphocytes autoréactifs activés ou la stimulation de lymphocytes T suppresseurs.

Il existe dans le SNC adulte des capacités de remyélinisation spontanée à partir des oligodendrocytes endogènes et basées sur la sécrétion de certains facteurs de croissance capables de stimuler la prolifération astrocytaire, oligodendrocytaire et microgliale.

L'inflammation ne joue probablement pas qu'un rôle délétère dans la maladie. En effet, les cellules inflammatoires peuvent produire des facteurs trophiques pouvant contribuer à la réparation lésionnelle. [44, 45]

La figure 7 montre les différents aspects de la théorie auto-immune de la SEP.

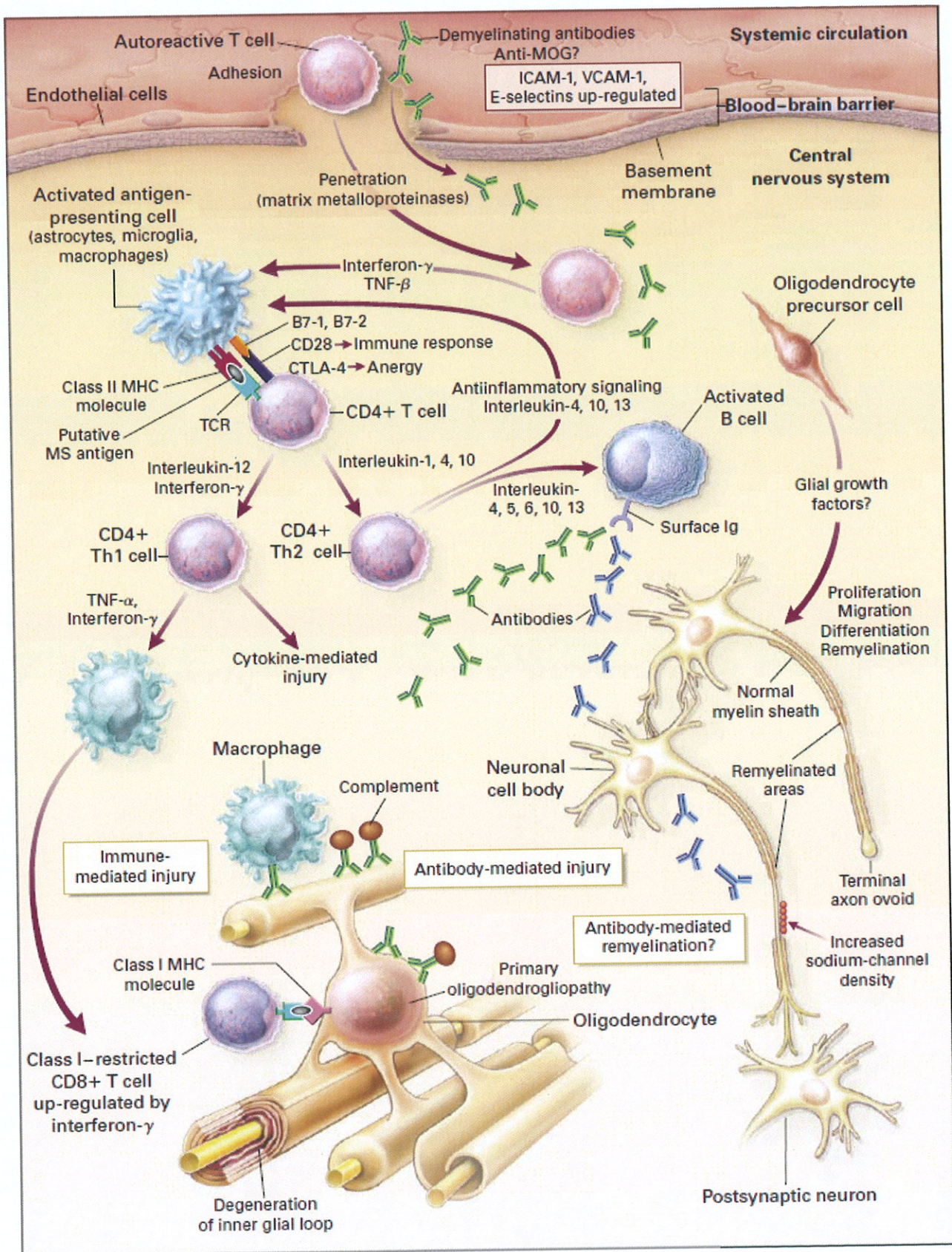


Figure 7 : Théorie auto-immune de la SEP [40]

Les arguments en faveur de cette théorie sont nombreux mais rien ne prouve que la SEP soit une authentique maladie auto-immune primitive. La destruction de la myéline peut aussi être la manifestation d'une auto-immunité antimyéline secondaire.

5.2.2. Théorie microgliale ou centrale [10, 16]

Cette hypothèse implique que les événements initiateurs se déroulent dans le SNC.

Des travaux récents suggèrent que l'atteinte serait d'abord oligodendrocytaire avec une mise en jeu de l'immunité naturelle via la microglie et, secondairement une réponse immunitaire mettant en jeu les lymphocytes T. En effet, en 2004, l'étude de Barnett et Prineas a montré une apoptose des oligodendrocytes dans certaines plaques avec une absence de lymphocytes T.

L'agression oligodendrocytaire pourrait être due à :

- la libération en excès des cytokines délétères par les cellules microgliales infectées de virus (**théorie virale**), attirant secondairement les autres cellules de l'immunité dont les lymphocytes T ;
- la libération de radicaux libres (**théorie radicalaire et peroxydation lipidique**).

Les réactions inflammatoire et démyélinisante seraient ensuite secondaires à l'atteinte primitive des cellules gliales.

Il existe donc deux hypothèses étiopathogéniques qui s'opposent dans l'étiopathogénie de la SEP et aucune ne peut être formellement retenue à l'heure actuelle (figure 8).

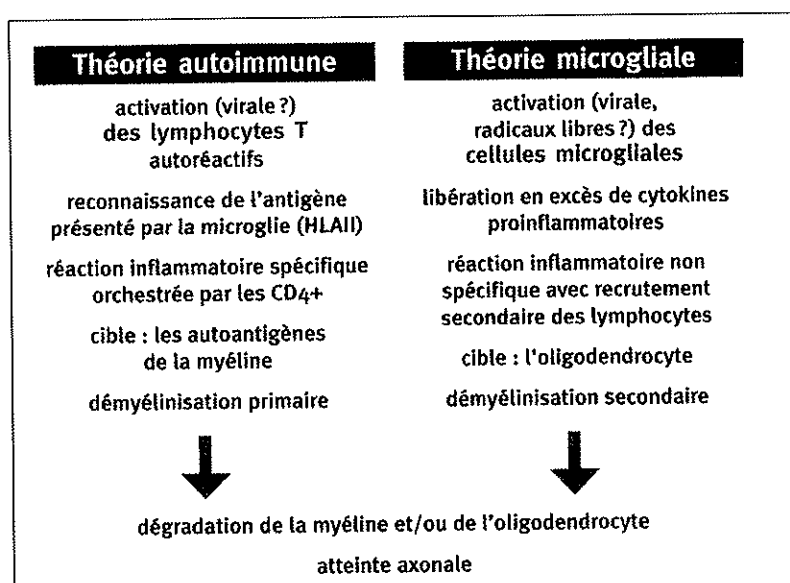


Figure 8 : Hypothèses étiopathogéniques [10]

6. DIAGNOSTIC

Il n'existe pas de marqueur spécifique de la SEP ; c'est pourquoi il est nécessaire de s'appuyer sur des critères diagnostiques qui sont de deux types : cliniques et paracliniques.

Dans sa démarche diagnostique, le clinicien s'appuie sur deux critères principaux :

- la preuve de la **dissémination des lésions dans l'espace** : les manifestations de la maladie doivent pouvoir être rapportées à au moins deux lésions distinctes
- la preuve de la **dissémination des lésions dans le temps** : l'histoire clinique de la maladie se caractérise par au moins deux épisodes distincts

6.1. Evaluation clinique

La SEP ne peut être diagnostiquée sans un examen clinique très rigoureux du patient. Comme nous l'avons vu précédemment, la symptomatologie peut être très variable d'un patient à l'autre et d'une poussée à l'autre.

La clinique peut être suffisante à affirmer le diagnostic. Dans le cas contraire, le recours à des arguments paracliniques est nécessaire.

6.2. Examens paracliniques

6.2.1. Imagerie par résonance magnétique nucléaire (IRM) [46, 47, 48, 49, 50]

C'est l'examen diagnostique le plus sensible mais il est non spécifique.

L'IRM permet de réaliser une cartographie du contenu en eau des tissus. En effet, la plupart des pathologies provoque une augmentation du contenu tissulaire en eau libre qui entraîne une augmentation de la densité de protons et un allongement des temps de relaxation longitudinale T1 (qui dépend de l'environnement moléculaire des protons) et transversale T2 (qui reflète indirectement leur mobilité) à l'IRM.

Le protocole d'exploration diagnostique comporte (figure 9) :

- une séquence pondérée en T2 ;
- une séquence pondérée en T1 avant et après injection de Gadolinium (Gd).

Ceci permet de mettre en évidence les lésions oedémateuses, démyélinisées ou gliotiques sous la forme d'hypersignaux sur les séquences pondérées en T2. Certaines lésions, qui sont très démyélinisées et très destructrices (lésions axonales) ou très oedémateuses apparaissent en hyposignal sur les séquences pondérées en T1. Les lésions chroniques hypointenses en T1 sont appelées « trous noirs » et traduisent une destruction tissulaire importante.

En T2, la séquence FLAIR permet un contraste travaillé qui supprime sélectivement le signal du liquide ce qui est intéressant pour bien distinguer l'interface entre les lésions périventriculaires hyperintenses et le ventricule. La séquence Spin échorapide permet une meilleure visualisation des lésions médullaires.

Les hypersignaux ne sont pas spécifiques et peuvent indiquer d'autres lésions de la substance blanche.

Le caractère inflammatoire d'une lésion est mis en évidence par la prise de contraste après injection d'un produit de contraste paramagnétique, le Gd, permettant ainsi d'obtenir une information sur le caractère récent ou chronique de la lésion. En effet, les lésions actives sont caractérisées par une activité inflammatoire importante et une rupture de la BHE qui provoque une prise de contraste. Cette prise de contraste s'observe en général pendant 2 à 6 semaines suivant l'apparition de la lésion.

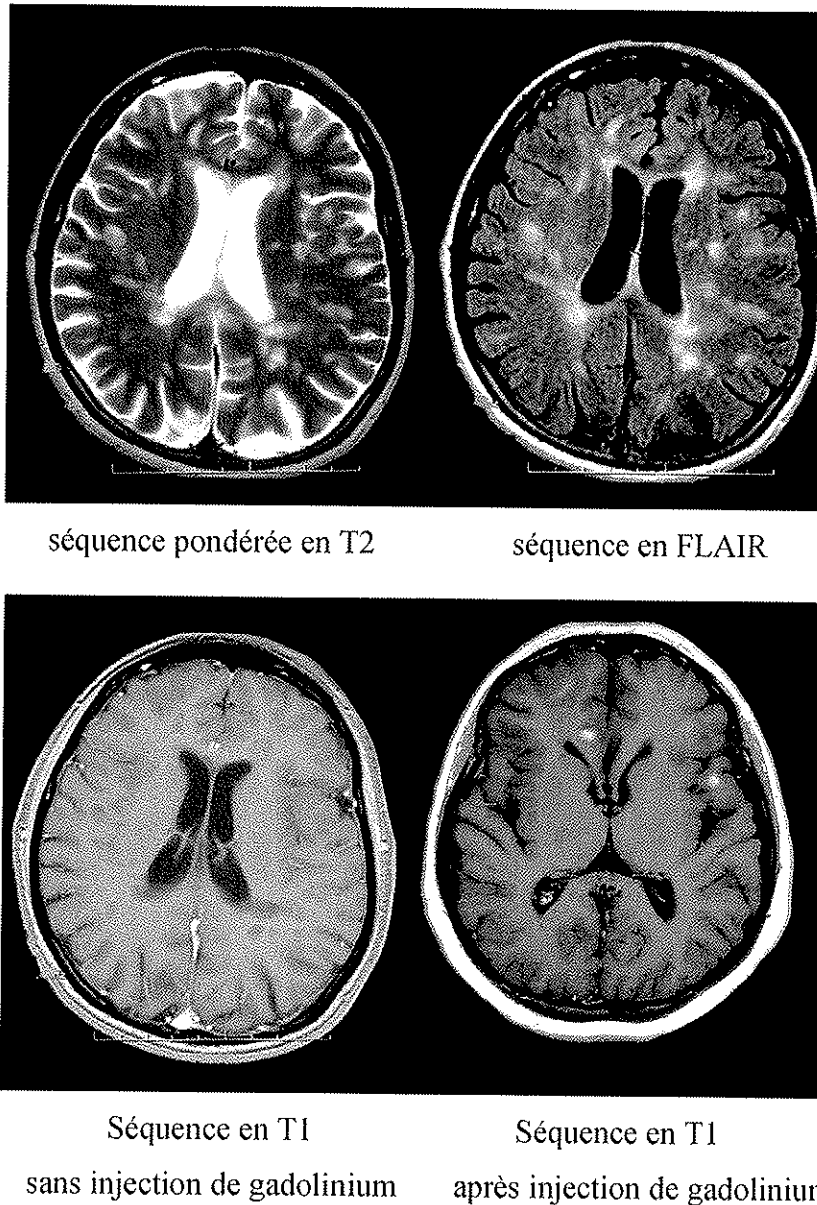


Figure 9 : **Quatre coupes axiales du cerveau selon différentes séquences IRM [46]**

A l'IRM, les lésions apparaissent en général multiples, bilatérales et asymétriques. Elles sont bien circonscrites, rondes ou ovales, de quelques millimètres à plus d'un centimètre de diamètre. La confluence des lésions peut donner l'apparence de plaques irrégulières.

Les lésions prédominent dans la substance blanche périventriculaire comprenant le corps calleux, les régions cortico-sous-corticales et les régions sous-tentorielles :

- lésions périventriculaires : autour des cornes postérieures et frontales ;
- lésions du corps calleux : vers le ventricule latéral, ce sont les « crêtes de coq » ;

- lésions sous-tentorielles : au niveau du plancher du 4^{ème} ventricule, des pédoncules cérébelleux et du pont.

Les lésions médullaires, quant à elles, excèdent rarement plus de deux corps vertébraux en hauteur et plus de la moitié de la surface transversale de la moelle et sont souvent localisées en cervical. On ne retrouve pas de trous noirs. Les lésions médullaires entraînent beaucoup plus de poussées cliniques.

L'IRM orbitaire permet de visualiser les nerfs optiques.

Brick et al. (1997) a mis en évidence les corrélations entre l'histopathologie et l'IRM :

- les premiers stades de démyélinisation apparaissent sous forme de lésions hypointenses avec une prise de Gd en T1 ;
- les lésions actives sont hyperintenses en T2 et hypointenses en T1 ;
- les lésions démyélinisantes inactives et les lésions de remyélinisation sont hyperintenses en T2 et prennent le Gd de façon non homogène.

De plus, les lésions hypointenses en T1 sont dues à l'œdème de la phase aiguë (donc avec un caractère réversible) et également à la déstructuration tissulaire et la raréfaction axonale (donc avec un caractère irréversible).

L'IRM a pour but de démontrer la dissémination spatiale des lésions de démyélinisation ainsi que leur dissémination temporelle aux examens de suivi.

Les critères de Barkhof et al. (1997) correspondent à des **critères de dissémination spatiale**.

Au moins 3 des 4 critères suivants sont requis [8, 46] :

- 1 lésion T1 rehaussée par le gadolinium ou 9 lésions hyperintenses T2 ;
- au moins 1 lésion sous-tentorielles ;
- au moins 1 lésion juxta-corticale ;
- au moins 3 lésions périventriculaires.

Une lésion médullaire peut remplacer une lésion cérébrale.

Les critères **IRM de dissémination temporelle** sont :

- si l'IRM initiale est réalisée plus de 3 mois après la poussée inaugurale :
 - prise de contraste d'une lésion localisée en dehors de la zone initialement atteinte
 - ou à défaut, une nouvelle lésion (en T2 ou prise de contraste) sur une 2^{ème} IRM réalisée au moins 3 mois plus tard.
- si l'IRM initiale est réalisée moins de 3 mois après la poussée inaugurale :
 - prise de contraste nouvelle sur une 2^{ème} IRM réalisée au moins 3 mois après la poussée
 - ou à défaut, une 3^{ème} IRM réalisée 3 mois plus tard devra montrer une nouvelle lésion (en T2 ou prise de contraste).

L'IRM peut donc permettre de poser le diagnostic même en l'absence d'une deuxième poussée.

Ainsi, l'IRM conventionnelle permet d'évaluer l'ampleur de l'atteinte multifocale au sein de la substance blanche (hypersignaux en T2), le caractère récent ou ancien des lésions (prise de contraste après injection de Gd), la perte tissulaire au sein de ces lésions (hyposignaux en T1) et l'ampleur des processus de réparation tissulaire (persistance ou atténuation des hyposignaux en T1).

L'IRM médullaire est moins sensible mais sa spécificité est quasi absolue car des hypersignaux médullaires ne sont qu'exceptionnellement retrouvés chez des sujets sains.

Le volume total des hypersignaux en T2 est appelé charge lésionnelle. Le nombre ou le volume des lésions actives ou inflammatoires rehaussées par le Gd est appelé activité lésionnelle.

De nombreuses études ont montré que la charge lésionnelle et l'activité lésionnelle sont très peu corrélées au handicap évalué par l'EDSS. De plus, le volume d'une lésion n'est pas révélateur du handicap qu'elle cause car une grande lésion dans un territoire cliniquement muet pourra ne pas provoquer de troubles alors qu'une petite lésion dans un territoire cliniquement parlant pourra contribuer de façon importante au handicap.

Dans les formes rémittentes et secondairement progressives, l'activité lésionnelle est cinq à dix fois plus fréquente que l'activité clinique. Dans les formes primitivement progressives, les lésions sont plus rares et plus petites, l'activité lésionnelle est plus faible et des lésions médullaires sont plus fréquemment observées.

6.2.2. Examen du LCR [51, 52, 53, 54]

L'analyse du LCR apporte un argument diagnostique important en affirmant le **caractère inflammatoire** de la pathologie par la mise en évidence principalement d'une synthèse intrathécale d'immunoglobulines (Ig).

Le prélèvement de LCR se fait par ponction lombaire et le sérum prélevé au même moment est étudié en parallèle. Plusieurs paramètres sont analysés :

- Examen cytologique : la cytorachie normale est de 5 éléments/mm³
- Recherche d'anomalie de la barrière hémato-liquidienne : par la mesure de la protéinorachie et du quotient de l'albumine (Qalb)

$$Qalb = [alb]_{\text{LCR}} / [alb]_{\text{sérum}}$$

Une augmentation de Qalb traduit une perméabilité de la barrière hémato-liquidienne.

- Recherche d'une synthèse intrathécale d'IgG :
 - la technique recommandée par le consensus est la focalisation isoélectrique (FIE) avec immunorévélation des IgG du LCR et du sérum. C'est la méthode la plus sensible et la plus spécifique. La plupart des malades de SEP ont un des deux profils suivants (figure 10) :
 - chez 95 % des patients, on retrouve au moins 2 bandes oligoclonales d'IgG dans le LCR et un profil oligoclonal des IgG sériques : indique une synthèse intrathécale d'IgG
 - chez une minorité de patients, on retrouve des bandes oligoclonales d'IgG propres au LCR et bandes oligoclonales d'IgG communes au LCR et au sérum : indique une synthèse intrathécale d'IgG et réponse immunitaire humorale systémique

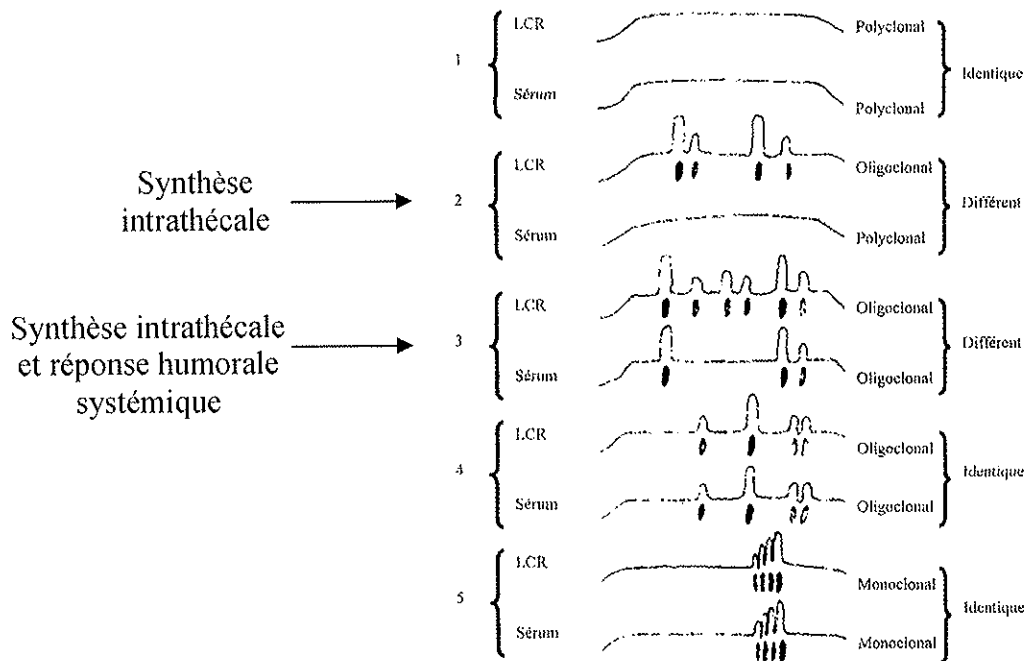


Fig. 1. – Profils des bandes oligoclonales détectées par focalisation iso-électrique d'après Andersson *et al.* 1994.
 Type 1 : normal, type 2 : synthèse intrathécale (SEP), type 3 : synthèse intrathécale et hyperimmunisation systémique (SEP, infections, maladies de système), type 4 : hyperimmunisation systémique sans synthèse intrathécale (Guillain-Barré, maladies de système...), type 5 : myélome, gammopathie monoclonale.

Figure 10 : Profils des bandes oligoclonales détectées par focalisation iso-électrique [52]

- On peut également calculer l'index d'IgG mais il est moins sensible:

$$\text{Index IgG} = \text{QIgG} / \text{Qalb}$$

Un index d'IgG supérieur à 0,7 témoigne d'une synthèse intrathécale d'IgG.

Le profil du LCR apparaît très tôt dans la maladie puis reste stable au cours de l'évolution.

La synthèse intrathécale d'IgG n'est pas spécifique de la SEP.

L'étude de Caudie *et al.* (2004) a permis d'établir un profil du LCR dans la SEP [53] :

- hypercellularité modérée : 10 éléments/mm³ dans 71% des cas
- réaction plasmocytaire discrète dans 76% des cas (constituée de lymphocytes activés, de lymphoplasmocytes et de plasmocytes)
- protéinorachie normale ou subnormale (inférieure à 1g/L)
- quotient albumine normal
- index d'IgG augmenté dans 69% des cas
- bandes oligoclonales d'IgG dans 91% des cas.

L'examen du LCR est un acte invasif dont la sensibilité et le pouvoir prédictif sont supplantés par l'IRM. Néanmoins, en pratique, il doit être proposé systématiquement dans les formes progressives d'emblée, très largement dans les épisodes cliniques isolés et selon le contexte et l'IRM dans les autres formes.

6.2.3. Electrophysiologie [55, 56]

Les critères électrophysiologiques utilisés sont les potentiels évoqués (PE). Un PE est une réponse neuronale ou musculaire survenant avec une latence fixe après une stimulation. La démyélinisation produit un ralentissement de la conduction dont témoigne une augmentation de latence des PE. La présence de PE anormaux traduit donc une atteinte de la voie explorée ce qui constitue un argument pour la dissémination spatiale.

Les PE étaient très utilisés avant l'apparition de l'IRM. Actuellement, dans les critères de McDonald, seuls les potentiels évoqués visuels (PEV) sont recommandés pour le diagnostic des formes progressives (voir plus loin). Les autres potentiels évoqués (somesthésiques, auditifs, moteurs, nociceptifs ou cognitifs) sont peu utilisés en pratique courante.

6.2.4. Bilan biologique [57]

Les seuls examens recommandés par la conférence de consensus de l'ANAES de 2001 sont : vitesse de sédimentation (VS), numération formule sanguine (NFS), protéine C réactive (CRP). On ne doit pas retrouver de syndrome inflammatoire périphérique.

D'autres examens peuvent être utiles selon le contexte, par exemple en cas de formes atypiques ou dans un but de diagnostic différentiel. Il n'y a pas de consensus pour la réalisation systématique d'un bilan immunitaire.

6.3. Démarche diagnostique

6.3.1. Critères de McDonald et al. (2001) [58, 59, 60]

En 1983, les critères diagnostiques de Poser et al. permettaient de distinguer quatre formes de SEP cliniquement ou biologiquement définies ou probables. Les progrès de l'IRM ont permis la révision et la simplification en 2001 par McDonald et al. :

- 2 catégories diagnostiques : SEP et SEP possible (en cas de diagnostic évoqué cliniquement et lorsque que le bilan paraclinique est en attente ou non concluant) (figure 11),
- les critères de Barkhof et al. sont requis pour affirmer la dissémination spatiale,
- l'injection de gadolinium est utile pour démontrer la dissémination temporelle,
- les potentiels évoqués visuels sont parfois utiles pour démontrer la dissémination spatiale,
- l'inflammation du LCR est un critère secondaire, à l'appui du critère spatial.

Catégorie	Critère	
	Spatial/Inflammatoire	Temporel
SEP	+	+
SEP possible	+	-
	-	+
NON SEP	-	-

Figure 11 : Les catégories diagnostiques selon McDonald et al. [61]

Les critères de McDonald et al. (tableau II) constituent un outil indispensable pour les neurologues en pratique courante. Le sens clinique est primordial pour évoquer certains diagnostics différentiels.

Cette démarche diagnostique implique deux notions essentielles :

- aucune autre explication ne peut être retenue
- le diagnostic doit être validé par un neurologue familier avec la SEP.

Le diagnostic doit être évoqué avec humanité, précision et clarté compte tenu de l'impact émotionnel et de la connotation péjorative de cette maladie au sein du grand public, d'autant plus que la SEP touche préférentiellement des sujets jeunes.

Tableau II : CRITERES DIAGNOSTIQUES DE MCDONALD ET AL. (2001)

PRESENTATION CLINIQUE	EXAMENS COMPLEMENTAIRES NECESSAIRES POUR LE DIAGNOSTIC DE SEP
<ul style="list-style-type: none"> - 2 poussées ou plus - 2 lésions ou plus 	Aucun ⁽¹⁾
<ul style="list-style-type: none"> - 2 poussées ou plus - 1 lésion 	Dissémination spatiale démontrée par : <ul style="list-style-type: none"> ▪ IRM ▪ ou au moins 2 lésions évocatrices à l'IRM et LCR + ⁽²⁾ ▪ ou poussée suivante dans un site différent
<ul style="list-style-type: none"> - 1 poussée - 2 lésions ou plus 	Dissémination temporelle démontrée par : <ul style="list-style-type: none"> ▪ IRM ▪ ou 2^{ème} poussée
<ul style="list-style-type: none"> - 1 poussée - 1 lésion Présentation monosymptomatique Syndrome clinique isolé	Dissémination spatiale démontrée par : <ul style="list-style-type: none"> ▪ IRM ▪ ou au moins 2 lésions évocatrices à l'IRM et LCR + <p style="text-align: center;">et</p> Dissémination temporelle démontrée par : <ul style="list-style-type: none"> ▪ IRM ▪ ou 2^{ème} poussée
<ul style="list-style-type: none"> - Progression insidieuse évocatrice de SEP 	LCR + <p style="text-align: center;">et</p> Dissémination spatiale démontrée par : <ul style="list-style-type: none"> ▪ au moins 9 lésions à l'IRM cérébrale ou au moins 2 lésions à l'IRM médullaire ou 4 à 8 lésions cérébrales et 1 médullaire ▪ ou PEV anormaux associés à 4 à 8 lésions cérébrales à l'IRM ou moins de 4 lésions cérébrales et 1 médullaire <p style="text-align: center;">et</p> Dissémination temporelle démontrée par : <ul style="list-style-type: none"> ▪ IRM ▪ ou progression continue pendant 1 an

1 : mais le diagnostic doit être posé avec précaution si l'IRM et le LCR sont normaux.

2 : LCR + : présence de bandes oligoclonales d'IgG ou élévation de l'index d'IgG.

6.3.2. Critères révisés de Polman et al. (2005) [62]

En 2005, **Polman et al.** ont proposé une révision et une actualisation des critères diagnostiques de McDonald et al. (tableau III) :

- les critères de dissémination spatiale sont précisés :
 - une lésion médullaire peut être considérée comme équivalente à une lésion sous-tentorielle mais pas à une lésion périventriculaire ou juxta-corticale ;
 - une lésion médullaire rehaussée par le produit de contraste est équivalente à une lésion cérébrale rehaussée ;
 - une lésion médullaire rehaussée peut compter double (une lésion médullaire unique rehaussée peut compter pour une lésion rehaussée et pour une lésion sous-tentorielle) ;
 - les lésions médullaires peuvent contribuer avec les lésions cérébrales à atteindre le nombre requis de neuf lésions en T2.
- les critères de dissémination temporelle sont revus également : il y a deux moyens de montrer la dissémination dans le temps :
 - détection d'une prise de contraste sur l'IRM réalisée au moins 3 mois après l'événement clinique initial si la lésion ne correspond pas à la zone touchée initialement ;
 - détection d'une nouvelle lésion en T2 en comparant avec une IRM réalisée au moins 30 jours après l'événement clinique initial.
- en cas de progression insidieuse évocatrice de SEP, les critères diagnostiques sont : un an de progression de la maladie et deux des trois critères suivants :
 - IRM cérébral positive (9 lésions en T2 ou au moins 4 lésions en T2 et PEV anormaux)
 - IRM médullaire positive (2 lésions en T2)
 - LCR+

Tableau III : CRITERES DIAGNOSTIQUES REVISES DE POLMAN ET AL. (2005)

PRESENTATION CLINIQUE	EXAMENS COMPLEMENTAIRES NECESSAIRES POUR LE DIAGNOSTIC DE SEP
<ul style="list-style-type: none"> - 2 poussées ou plus - 2 lésions ou plus 	Aucun ⁽¹⁾
<ul style="list-style-type: none"> - 2 poussées ou plus - 1 lésion 	Dissémination spatiale démontrée par : <ul style="list-style-type: none"> ▪ IRM ▪ ou au moins 2 lésions évocatrices à l'IRM et LCR + ⁽²⁾ ▪ ou poussée suivante dans un site différent
<ul style="list-style-type: none"> - 1 poussée - 2 lésions ou plus 	Dissémination temporelle démontrée par : <ul style="list-style-type: none"> ▪ IRM ▪ ou 2^{ème} poussée
<ul style="list-style-type: none"> - 1 poussée - 1 lésion Présentation monosymptomatique Syndrome clinique isolé	Dissémination spatiale démontrée par : <ul style="list-style-type: none"> ▪ IRM ▪ ou au moins 2 lésions évocatrices à l'IRM et LCR + <p style="text-align: center;">et</p> Dissémination temporelle démontrée par : <ul style="list-style-type: none"> ▪ IRM ▪ ou 2^{ème} poussée
<ul style="list-style-type: none"> - Progression insidieuse évocatrice de SEP 	1 an de progression (déterminé rétrospectivement ou prospectivement) <p style="text-align: center;">et</p> 2 des 3 critères suivants : <ul style="list-style-type: none"> ▪ IRM cérébrale positive : <ul style="list-style-type: none"> ○ 9 lésions en T2 ○ ou au moins 4 lésions en T2 avec PEV anormaux ▪ IRM médullaire positive (2 lésions en T2) ▪ LCR+

1 : mais le diagnostic doit être posé avec précaution si l'IRM et le LCR sont normaux.

2 : LCR + : présence de bandes oligoclonales d'IgG ou élévation de l'index d'IgG.

révisions par rapport aux critères de McDonald et al.

6.3.3. Le diagnostic en pratique [61]

❖ Deux épisodes et cliniquement au moins deux lésions

Il s'agit typiquement de formes rémittentes ou plus rarement de formes secondairement progressives ou encore plus rarement de formes progressives d'emblée marquée ultérieurement par une poussée. Les critères temporel et spatial sont démontrés et aucun autre examen n'est recommandé. En pratique, la prudence est de réaliser au moins une fois une IRM encéphalique pour diminuer le risque de passer à côté d'une alternative diagnostique.

❖ Deux épisodes et cliniquement une seule lésion

Il s'agit d'un tableau monofocal à rechutes. Le critère temporel est évident mais le critère spatial doit être démontré : c'est une « SEP possible » selon la classification de McDonald et al. L'IRM est indispensable et si les critères de Barkhof et al. ne sont pas remplis, le recours à la ponction lombaire pour l'examen du LCR est nécessaire. En pratique, la ponction lombaire est souvent effectuée même si les critères de disséminations dans l'espace sont remplis. La clinique pourra aussi permettre le diagnostic si l'épisode neurologique suivant touche une zone différente.

❖ Un épisode et cliniquement au moins deux lésions

Il s'agit là aussi d'une « SEP possible » mais dans ce cas, c'est la dissémination temporelle qui doit être prouvée soit par l'IRM soit par l'apparition d'un second épisode clinique.

❖ Un épisode et cliniquement une seule lésion

Il s'agit typiquement d'une poussée isolée. Pour évoquer le diagnostic de SEP, la dissémination dans l'espace et dans le temps doit être démontrée. Le critère spatial est prouvé par l'IRM et éventuellement la ponction lombaire. Le critère temporel est démontré par l'IRM ou à défaut par l'apparition de l'épisode suivant.

❖ Les formes progressives d'emblée

La classification de McDonald et al. les individualisent de façon à discuter d'une démarche spécifique. Le diagnostic repose en premier lieu sur l'IRM cérébrale ou médullaire, le caractère inflammatoire indiqué par le LCR et éventuellement des PEV pour démontrer la dissémination spatiale. Les nouveaux critères de Polman et al. imposent une progression continue de la maladie sur au moins un an.

L'existence de ces critères et la diversité des formes cliniques suggèrent une réelle complexité dans l'établissement du diagnostic. En réalité, dans la majorité des cas, la clinique est suffisante et le diagnostic de SEP est simple. Dans les cas moins typiques, les examens complémentaires sont primordiaux et hiérarchisés : l'IRM est l'examen de première intention devant une suspicion de SEP, la ponction lombaire et les PEV venant en seconde ligne.

6.4. Nouvelles techniques diagnostiques [46, 49, 63]

L'évaluation du pronostic grâce à l'IRM conventionnelle reste insuffisante.

A l'IRM conventionnelle, oedème, lyse membranaire, démyélinisation, infiltration cellulaire, gliose et raréfaction axonale donnent tous des hypersignaux en T2 d'où l'intérêt de développer de nouvelles techniques d'IRM pour subdiviser l'aspect des plaques.

De plus, les études récentes montrent qu'à côté des lésions focales d'inflammation et de démyélinisation dans la substance blanche, il existe une atteinte diffuse et progressive de l'ensemble du SNC, aussi bien substance blanche d'apparence normale que substance grise. Il est vraisemblable que ce processus diffus soit la cause essentielle de l'accumulation du handicap neurologique irréversible. C'est pourquoi les chercheurs travaillent au développement de techniques permettant d'observer et de quantifier les différentes atteintes tissulaires.

Parmi ces nouvelles techniques, on peut citer :

- l'IRM volumétrique : étude de l'atrophie cérébrale
- la spectroscopie de résonance magnétique nucléaire : étude du métabolisme cérébral
- l'IRM de diffusion : étude structurale
- l'IRM de transfert d'aimantation : étude structurale
- l'IRM fonctionnelle : visualisation de la réorganisation cérébrale car des études ont démontré que pour réaliser une tâche donnée, les malades doivent recruter de manière plus importante les zones impliquées dans la résolution de la tâche mais aussi des aires cérébrales supplémentaires.

7. FORMES FRONTIÈRES ET DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL

7.1. Formes frontières [1, 8, 36, 59, 64, 65, 66]

7.1.1. Neuromyéélite optique ou syndrome de Devic

C'est une affection rare en France qui correspond à des lésions démyélinisantes de la moelle épinière et des nerfs optiques.

Elle est caractérisée par le même âge de début et la même prédominance féminine que la SEP.

Elle se distingue de la SEP par :

- une méningite associée ;
- une hyperprotéïnorachie ;
- une absence de sécrétion intrathécale d'immunoglobulines ;
- un élargissement de la moelle épinière à l'IRM avec des lésions en T1 et T2 qui s'étendent sur plusieurs segments vertébraux voire toute la moelle.

La neuromyéélite optique a une évolution variable, parfois rémittente avec une bonne récupération entre les poussées, parfois progressive.

Les neurologues ne s'accordent pas tous sur cette pathologie : certains la considère comme une forme clinique de la SEP et d'autres la distingue.

7.1.2. Sclérose concentrique de Balo

Il s'agit d'une pathologie très rare qui se caractérise typiquement par une démyélinisation concentrique avec alternance de bandes normales et démyélinisées qui coexistent dans certains cas avec des lésions de SEP. La présentation clinique correspond à une encéphalopathie d'évolution subaiguë avec confusion, troubles du langage et déficit hémicorporel. Elle affecte plutôt le sujet jeune et l'évolution est souvent rapidement progressive.

La plupart des auteurs rapproche cette pathologie de la SEP. En effet, il semblerait que ces lésions correspondent à un type particulier de plaques dont le mécanisme physiopathologique ferait plus appel à une démyélinisation qu'à une inflammation.

7.1.3. Sclérose en plaques aiguë (type Marburg)

C'est une forme rare et inaugurale le plus souvent. L'évolution est rapidement progressive avec apparition de déficits neurologiques focaux puis d'une confusion. La mort survient en quelques jours à quelques semaines. Les lésions cérébrales sont diffuses, souvent oedémateuses.

7.1.4. Sclérose diffuse de Schilder

Elle survient principalement chez l'enfant et l'adulte jeune. Elle se caractérise par une lésion extensive de démyélinisation d'un hémisphère. L'évolution est rapidement progressive. Pour certains auteurs, il s'agit d'une forme variante de SEP.

7.1.5. Encéphalomyélite aiguë disséminée (EAD)

C'est une affection inflammatoire et démyélinisante d'évolution monophasique (rechutes rares et seulement au début, l'existence de rechutes au delà d'un an fera réorienter le diagnostic vers une SEP). Elle est précédée de quelques jours à quelques semaines d'une maladie infectieuse banale ou d'une vaccination. En quelques jours, le tableau clinique est sévère avec céphalées, syndrome méningé, myélite transverse, signes encéphaliques focaux, névrite optique souvent bilatérale, crises d'épilepsie et troubles de la conscience. L'EAD touche surtout les enfants et les adultes jeunes. L'IRM montre des lésions de même âge avec parfois des lésions hémorragiques.

L'EAD post-infectieuse survient surtout après une rougeole (1 cas sur 1000) avec 25% de décès et des séquelles dans 20 à 40% des cas. L'EAD post-vaccinale est rare et survient surtout après une vaccination contre le ROR (1 cas sur 1 000 000).

L'hypothèse physiopathologique la plus probable est le mimétisme moléculaire.

7.1.6. Leucoencéphalite aiguë hémorragique

Il s'agit d'une forme suraiguë fatale d'EAD dans laquelle les lésions inflammatoires et démyélinisantes n'ont souvent pas le temps d'apparaître. On retrouve des lésions hémorragiques et nécrotiques dans la substance blanche.

L'encéphalomyélite allergique expérimentale est un modèle animal de l'EAD, provoquée par l'injection de composés de la myéline.

7.1.7. SEP pseudotumorale

Cette forme particulière de SEP pose des problèmes diagnostiques et nosologiques. Elle survient à tout âge et mime cliniquement et radiologiquement une tumeur. Il s'agit de tumeurs cérébrales (gliomes ou métastases) ou de lésions kystiques. La biopsie cérébrale montre une démyélinisation et un infiltrat inflammatoire.

7.2. Diagnostic différentiel [1, 8, 65]

La SEP, définie par une atteinte inflammatoire non spécifique du SNC en l'absence d'autre cause identifiée, reste actuellement un diagnostic d'élimination. En l'absence de marqueurs cliniques et paracliniques spécifiques, le diagnostic différentiel avec d'autres maladies auto-immunes ou inflammatoires présentant une atteinte du SNC peut être difficile (tableau IV).

7.2.1. Lupus érythémateux aigu disséminé (LEAD)

Des manifestations neurologiques surviennent dans 25 à 75% des cas de LEAD. Le plus souvent, ce sont des manifestations vasculaires ou très évocatrices d'un lupus (chorée, troubles psychotiques) qui ne posent pas de problème de diagnostic différentiel avec la SEP. Mais il peut aussi s'agir d'une neuropathie optique ou d'une myélopathie qui sont bien plus difficiles à distinguer de la SEP. La neuropathie optique lupique se traduit par une baisse de l'acuité visuelle, unilatérale, brutale, pouvant s'accompagner de douleurs rétro-orbitaire. Elle est peu fréquente et rarement inaugurale. La myélopathie lupique peut se révéler comme une myélite aiguë transverse ou être plus insidieuse. L'association d'une neuropathie et d'une myélopathie aiguë fait discuter la possibilité d'une neuromyéélite optique de Devic.

L'étude immunologique du LCR peut mettre en évidence la présence de bandes oligoclonales d'Ig, rendant le diagnostic différentiel avec la SEP difficile, d'autant que l'aspect à l'IRM peut apparaître tout à fait compatible avec celui d'une SEP. L'existence d'une protéinurie, d'une anémie, d'une leucolymphopénie, d'une thrombopénie, et la présence d'anticorps antinucléaires doivent faire évoquer le diagnostic. L'évolution des troubles neurologiques est le plus souvent rémittente mais peut prendre la forme d'une myélopathie chronique mimant une forme progressive de SEP. L'association de cas de SEP et de LEAD à l'intérieur d'une même famille a été rapportée.

7.2.2. Sarcoïdose

Les atteintes neurologiques sont rares dans la sarcoïdose et sont représentées dans 50 % des cas par une atteinte centrale inaugurale. L'atteinte des nerfs crâniens, localisation la plus fréquente, l'existence d'une neuropathie optique unilatérale (le plus souvent d'installation progressive) ou d'une myélopathie d'évolution subaiguë ou chronique est parfois difficile à différencier de la SEP. L'IRM peut mettre en évidence la présence d'anomalies de signal périventriculaires qui, associée à la présence de bandes oligoclonales d'Ig, paraissent compatibles avec le diagnostic de SEP. La recherche d'une atteinte extraneurologique (radiographie pulmonaire, scintigraphie au gallium) et le dosage de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA) dans le sang et le LCR peuvent permettre d'orienter le diagnostic. L'association d'une fixation pulmonaire du gallium et d'une élévation sérique de l'ECA confère une spécificité de 90% pour le diagnostic de sarcoïdose.

7.2.3. Syndrome de Gougerot-Sjögren

L'atteinte centrale est fréquemment rencontrée dans ce syndrome, qu'il soit primaire ou secondaire à d'autres maladies auto-immunes. Les troubles neurologiques focaux évoluant par poussées sont rares en comparaison à l'atteinte progressive. Il s'agit habituellement d'une myélopathie d'évolution insidieuse qui, associée à de fréquents troubles cognitifs et psychiatriques, peut évoquer une forme progressive primaire de SEP, d'autant qu'une synthèse intrathécale d'IgG a été rapportée de façon non exceptionnelle. L'IRM peut aussi être compatible avec une SEP. L'existence d'une hyperprotidémie et d'une hypergammaglobulinémie, la présence d'autoanticorps et de facteur rhumatoïde sont évocatrices du diagnostic de Gougerot. La réalisation d'un test de Schirmer et d'une biopsie des glandes salivaires accessoires peut le confirmer.

7.2.4. Maladie de Behçet

L'atteinte neurologique centrale est fréquemment rencontrée dans cette pathologie mais elle est rarement inaugurale. L'atteinte du tronc cérébral et les manifestations psychiatriques sont les plus fréquentes alors que la neuropathie optique est exceptionnelle. L'évolution est le plus souvent rémittente mais les rémissions sont rarement complètes. Contrairement à la SEP, la maladie de Behçet touche plus fréquemment les hommes.

Dans la maladie de Behçet, l'examen du LCR met en évidence une méningite lymphocytaire avec hyperprotéinorachie ; la présence de bandes oligoclonales va à l'encontre de ce diagnostic. A l'IRM, l'atteinte du tronc cérébral et des ganglions de la base est prédominante. L'existence d'une hyperleucocytose à polynucléaires neutrophiles, d'une hyperergie aux points de piqûre, d'un syndrome inflammatoire biologique et d'un antigène HLA-B5 est très suggestive du diagnostic.

Tableau IV : Diagnostic différentiel selon la forme clinique [28]

Formes		Diagnostiques différentiels	Examens complémentaires*
Atteinte localisée au SNC monophasique ou à rechute	NORB	Idiopathique monophasique ou à rechute Pathologies auto-immunes (LEAD, Sd des APL, Gougerot Sjögren, Behçet...) Sarcoïdose Pathologies infectieuses NORB bilatérale : maladie de Leber neuromyéélite optique de Devic	Bilan immunologique ECA... VIH, Syphilis, PCR virus neurotropes dans le LCR Génétique
	Myélite	Idiopathique monophasique ou à rechute Pathologies auto-immunes (LEAD, Sd des APL, Gougerot Sjögren, Behçet...) Sarcoïdose Pathologies infectieuses EAD, Maladie de Devic	Bilan immunologique ECA VIH, PCR virus neurotropes dans le LCR
Formes avec poussées		Pathologies vasculaires <ul style="list-style-type: none"> • Atteintes microvasculaires (HTA, diabète) • Vasculite du SNC • SICRET • CADASIL • MELAS Pathologies auto-immunes (LEAD, Sd des APL, Gougerot Sjögren, Behçet...) Sarcoïdose Pathologies infectieuses : séroconversion VIH, vascularite syphilitique Tumeurs bénignes ou malignes, surtout lymphomes du SNC. Malformation d'Arnold-Chiari	Bilan vasculaire Angiographie cérébrale Angiographie rétinienne Diagnostic génétique Diagnostic génétique Bilan immunologique, angiographie cérébrale ECA...
Formes progressives	Paraparésie spastique	Myélopathie cervicathrosique Malformation Arnold-Chiari Tumeur médullaire Malformation vasculaire, fistule duraie Sclérose combinée de la moelle Sarcoïdose Maladies auto-immunes Paraparésie spastique tropicale Syphilis, Lyme, VIH Sclérose latérale primitive Paraparésie spastique familiale Adrénomyéloneuropathie	IRM moelle totale ± artériographie Vit B 12 HTLV 1 EMG Génétique AGTLC
	Cérébelleuse/tronc cérébral	Malformation d'Arnold-Chiari Ataxie héréditaire Sd paranéoplasique	Génétique, Vit E Anticorps antineuronaux
	Forme oculaire	Tumeur des nerfs optiques NORB bilatérale : maladie de Leber	Génétique

* en plus des examens systématiques.

8. ECHELLES DE COTATION DU HANDICAP

Le handicap neurologique peut être variable chez un même malade d'un jour à l'autre et même d'une heure à l'autre en fonction des poussées, de la fatigue, d'un état infectieux ou de fortes chaleurs.

Un niveau de handicap est considéré comme irréversible lorsqu'il est atteint depuis au moins six mois, sans fluctuations liées à des poussées. Passé ce délai, la probabilité de récupération est extrêmement faible. [26]

Les échelles de cotation sont très nombreuses. Il existe des échelles globales mesurant plusieurs paramètres ou plus spécifiques évaluant la marche, la fatigue, les déficiences cognitives, la qualité de vie par exemple. Nous mentionnerons la principale échelle utilisée ainsi qu'un exemple d'échelle spécifique.

8.1. L'EDSS : Expanded Disability Status Scale

8.1.1. Définition [67, 68]

Le handicap est le plus souvent évalué à l'aide de l'échelle de Kurtzke (Disability Status Scale ou **DSS**) (Kurtzke 1955) ou sa version plus détaillée (Expanded Disability Status Scale ou **EDSS**) (Kurtzke 1983). Ces échelles vont de 0 à 10 par paliers de 0,5 ou 1 point. Elles sont ordinales et non linéaires c'est à dire qu'une différence d'un point n'a pas du tout la même signification en haut ou en bas de l'échelle.

Dans l'échelle EDSS, l'examen neurologique est divisé en huit systèmes ou paramètres fonctionnels (PF) :

- quatre PF majeurs : pyramidal, cérébelleux, sensitif, tronc cérébral ;
- quatre PF mineurs : sphincters, vision, mental, autres.

Un score chiffré de sévérité croissante est donné à chaque PF par l'examen ou l'interrogatoire. Le score global se mesure sur une échelle de 0 à 10. Jusqu'au niveau 3,5, le score obtenu dans chaque PF et le nombre de PF atteints déterminent automatiquement le score global EDSS. De 4 à 6,5, la définition de chaque niveau est aussi donnée par l'incapacité de marche (périmètre, aide) qui prime sur les PF. A partir d'un score de 7, les PF n'ont plus

d'intérêt, l'échelle évalue l'incapacité des membres supérieurs. Aux niveaux les plus élevés, elle évalue surtout la fonction bulbaire.

8.1.2. Les différents niveaux

Les différents niveaux de l'échelle EDSS sont :

- **0.0** Examen neurologique normal (tous les PF à 0 ; le PF mental peut être coté à 1).
- **1.0** Absence de handicap fonctionnel, signes minimales (score 1) d'un des PF (sauf PF mental).
- **1.5** Absence de handicap fonctionnel, signes minimales (score 1) d'au moins 2 PF (sauf PF mental).
- **2.0** Handicap fonctionnel minimal (score 2) dans un des PF (autres PF à 0 ou 1).
- **2.5** Handicap fonctionnel minimal (score 2) dans 2 PF (autres PF à 0 ou 1).
- **3.0** Handicap fonctionnel modéré (score 3) dans un PF ou atteinte minimale (score 2) de 3 ou 4 PF (autres PF à 0 ou 1) mais malade totalement ambulatoire.
- **3.5** Malade totalement ambulatoire ; comme 3.0 mais atteintes combinées différentes (1 PF à 3 et 1 ou 2 PF à 2 ; ou 2 PF à 3 ; ou 5 PF à 2 ; les autres PF à 0 ou 1).
- **4.0** Malade totalement autonome pour la marche, vaquant à ses occupations 12h par jour malgré une gêne fonctionnelle relativement importante : 1 PF à 4 (les autres à 0 ou 1), ou atteinte combinée de plusieurs PF à des scores inférieurs à 4 mais supérieurs à ceux en 3.5. Le patient peut marcher 500 m sans aide ni repos.
- **4.5** Malade autonome pour la marche, vaquant à ses occupations la majeure partie de la journée, capable de travailler une journée entière, mais pouvant parfois être limité dans ses activités ou avoir besoin d'une aide minimale, handicap relativement sévère : 1 PF à 4 (les autres à 0 ou 1), ou atteinte combinée de plusieurs PF à des scores inférieurs à 4 mais supérieurs à ceux en 4.0. Le patient peut marcher 300 m sans aide ni repos.
- **5.0** Peut marcher seul 200m sans aide ni repos, handicap fonctionnel suffisamment sévère pour entraver l'activité d'une journée normale : habituellement un PF à 5 (les autres à 0 ou 1) ou atteinte combinées supérieures à 4.5.
- **5.5** Peut marcher seul 200m sans aide ni repos, handicap fonctionnel suffisamment sévère pour empêcher l'activité d'une journée normale.
- **6.0** Aide unilatérale (cane, canne anglaise, béquille), constante ou intermittente, nécessaire pour parcourir environ 100m avec ou sans repos intermédiaire.

- **6.5** Aide permanente et bilatérale (cannes, cannes anglaises, béquilles) nécessaire pour marcher 20m sans s'arrêter.
- **7.0** Ne peut marcher plus de 5m avec aide ; essentiellement confiné au fauteuil roulant ; fait avancer lui-même son fauteuil et effectue seul le transfert ; est au fauteuil roulant au moins 12h par jour.
- **7.5** Incapable de faire quelques pas ; strictement confiné au fauteuil roulant ; a parfois besoin d'une aide pour le transfert ; peut faire avancer lui-même son fauteuil ; ne peut y rester toute la journée ; peut avoir besoin d'un fauteuil électrique.
- **8.0** Essentiellement confiné au lit ou au fauteuil, ou promené en fauteuil par une autre personne ; peut rester hors du lit la majeure partie de la journée ; conserve la plupart des fonctions élémentaires ; conserve en général l'usage effectif des bras.
- **8.5** Confiné au lit la majeure partie de la journée ; garde un usage partiel des bras ; conserve quelques fonctions élémentaires.
- **9.0** Patient grabataire ; peut communiquer et manger.
- **9.5** Patient totalement impotent ; ne peut plus manger ou avaler ni communiquer.
- **10.0** Décès lié à la SEP.

Les niveaux de chaque paramètre fonctionnel sont détaillés en annexe 1.

8.1.3. Les défauts [26]

L'échelle de Kurtzke est très utilisée par les neurologues et dans les études mais elle comporte des défauts. Elle est largement critiquée car elle ne tient pas compte de certaines manifestations comme la douleur ou la fatigue. Elle privilégie, pour les niveaux intermédiaires notamment, les capacités de déplacement, et néglige des sources importantes de handicap comme l'atteinte des membres supérieurs, les troubles visuels et cognitifs. La sensibilité de l'échelle (capacité à détecter en un temps relativement court une variation cliniquement significative) est faible et varie selon le niveau. Les concordances inter et intra-observateurs sont variables pour l'examen d'un même patient dans des conditions prédéterminées. Néanmoins, cette variabilité s'estompe pour la partie supérieure de l'échelle, au dessus d'un score de 5, ce qui permet la comparaison des différentes cohortes pour les études.

8.2.L'index ambulateur [67]

Il s'agit d'un exemple d'échelle spécifique d'évaluation de la marche, moins utilisée, dont les différents niveaux sont :

0. Asymptomatique. Activité normale
1. Marche normale, mais présence d'une fatigue entravant les activités sportives ou autres.
2. Marche anormale, ou troubles transitoires de l'équilibre. Atteinte remarquée par l'entourage. Peut faire 8 mètres en 10 secondes ou moins.
3. Marche sans aide. Peut faire 8 mètres en 20 secondes ou moins.
4. Aide unilatérale (cane, béquille) pour la marche. Peut faire 8 mètres en 20 secondes ou moins.
5. Aide bilatérale (cannes, béquilles, déambulateur) pour la marche. Peut faire 8 mètres en 20 secondes ou moins.
6. Ou aide unilatérale mais fait 8 mètres en plus de 20 secondes.
7. Aide bilatérale pour la marche. Fait 8 mètres en plus de 20 secondes. Chaise roulante occasionnelle.
8. Marche limitée à quelques pas avec un support bilatéral. Impossibilité de faire 25 pas. Chaise roulante nécessaire pour effectuer la plupart des activités.
9. Confiné(e) à la chaise roulante, mais peut se déplacer seul(e).
10. Confiné(e) à la chaise roulante et ne peut se déplacer seul(e).

8.3.Une échelle composite ? [67]

Face à ces critiques, un groupe de travail a fait la proposition d'une échelle composite : la MSFC (Multiple Sclerosis Functional Composite), faite de trois sous-échelles existantes afin de mesurer des composantes de différents domaines. Les trois tests utilisés sont :

- « Times ambulation index » : temps mis pour parcourir une distance de 25 pieds (ou 8m)
- « Nine-Hole-Peg-Test » : le test consiste à enlever, avec une seule main, un à un les bâtonnets qui se trouvent dans 9 trous puis à les replacer un à un dans chaque trou.
- « PASAT » (Paced Auditory Serial Addition Test) : le patient écoute une bande son constituée d'une liste de chiffres et doit noter la somme des 2 derniers chiffres

entendus. Ce test analyse les capacités d'attention, de concentration et de traitement de l'information (capacités cognitives).

Les scores obtenus à chaque test sont combinés par une formule mathématique en un « z-score » global.

Cette échelle composite est également critiquable car certaines fonctions ne sont pas étudiées (visuelle par exemple) et elle ne peut pas être utilisées chez tous les patients. Cette nouvelle échelle est en cours de validation.

L'évaluation du handicap à l'aide d'échelles est indispensable au cours du suivi clinique, des études épidémiologiques et des essais thérapeutiques. Pour conclure, il est important de rappeler que l'échelle EDSS, bien que critiquée, reste toujours le principal outil de cotation clinique commun à tous les neurologues.

9. PRONOSTIC

Trois niveaux de l'EDSS ont une valeur charnière dans l'appréciation du handicap :

- **DSS 4** : la marche se fait sans aide mais le périmètre de marche est limité mais supérieur à 500 mètres sans arrêt ;
- **DSS 6** : la marche se fait avec une aide (cane ou équivalent) et le périmètre de marche est limité à 100 mètres sans arrêt ;
- **DSS 7** : la marche est possible de façon autonome sur quelques mètres à l'aide des meubles ou des murs mais le malade est tributaire d'un fauteuil roulant pour les déplacements plus importants.

9.1. Analyse des cohortes

Ces cinquante dernières années, plusieurs cohortes ont été constituées et ont permis de décrire l'histoire naturelle de la maladie : la cohorte des vétérans américains de Kurtzke, la cohorte de Göteborg en Suède, la cohorte de London, Ontario au Canada et la cohorte lyonnaise.

Leur analyse a permis de d'estimer la médiane de délai d'atteinte des principaux niveaux de handicap irréversible :

- 8 ans pour atteindre DSS 4 ;
- 20 ans pour atteindre DSS 6 ;
- 30 ans pour atteindre DSS 7.

Cela signifie qu'il faut environ 8 ans pour que 50 % des patients atteignent le niveau DSS 4.

La survie globale des patients est peu réduite, de l'ordre de 35 à 40 ans.

Confavreux et al. ont étudié les médianes de délai en distinguant les formes à début rémittent et progressif (figure 12) :

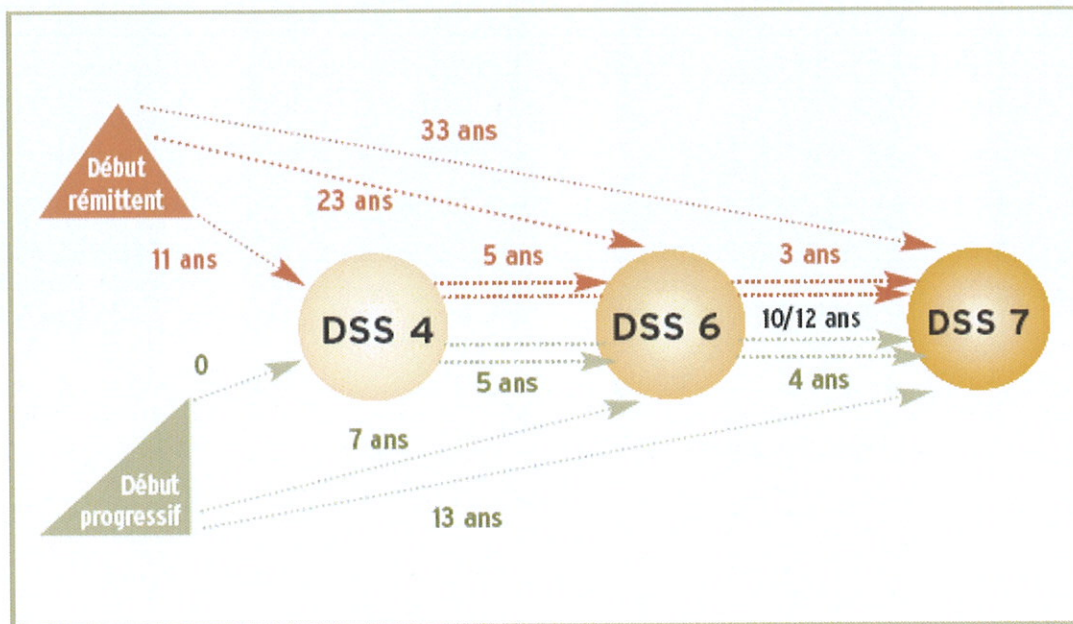


Figure 12 : Schéma récapitulatif des **médianes de délai** de survenue du handicap irréversible, pour les formes à début rémittent et les formes progressives d'emblée, parmi les 1844 patients de la cohorte lyonnaise. [26]

Ce schéma montre que le handicap irréversible est atteint plus rapidement en cas de début progressif de la maladie (le niveau DSS 4 est atteint en moyenne 23 ans après un début rémittent et seulement 7 ans après un début progressif d'emblée).

L'analyse de cette cohorte a permis de montrer néanmoins qu'à partir de DSS 4, l'accumulation ultérieure du handicap n'est plus influencée par l'évolution initiale de la maladie et par l'ensemble des facteurs cliniques identifiés comme ayant une valeur prédictive au début de la maladie. Ainsi, la vitesse d'accumulation globale du handicap est la même à partir de DSS 4 dans les formes à début rémittent ou progressif. Tout se passe comme si l'évolution de la maladie était devenue indépendante des événements initiaux et s'il existait une véritable dissociation entre les poussées et la progression du handicap. La SEP semble évoluer en une première phase hautement variable par le délai d'atteinte du niveau DSS 4 dominée par les poussées, et une seconde phase relativement fixe, « programmée » dominée par la progression. [26, 27, 69, 70, 71]

De plus, les étapes du handicap fonctionnel sont essentiellement rythmées par l'âge du malade plutôt que par le type évolutif (figure 13). En effet, si l'on s'intéresse à l'âge et non plus au délai d'attente du handicap, il y a peu de différence entre les patients ayant débuté leur SEP sur un mode rémittent ou progressif alors que l'âge de début est très différent. [26, 72]

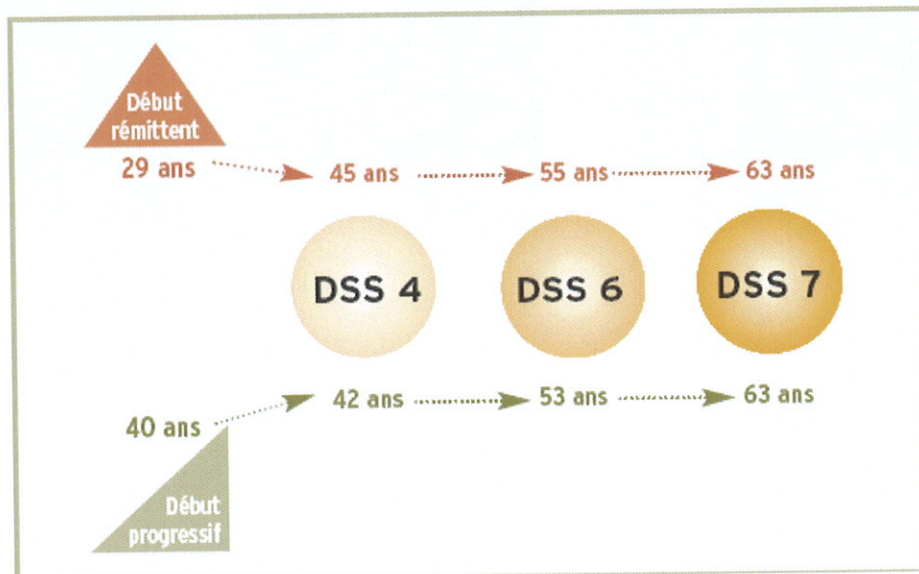


Figure 13 : Schéma récapitulatif des **médianes d'âge** de survenue du handicap irréversible, pour les formes à début rémittent et les formes progressives d'emblée, parmi les 1844 patients de la cohorte lyonnaise. [26]

9.2. Variables prédictives [69, 73]

De nombreuses études ont montré que les groupes suivants de patients tendent à avoir une apparition plus tardive du handicap irréversible (délai plus long pour atteindre les scores 4, 6 et 7) :

- les femmes ;
- les patients jeunes ;
- en cas de début rémittent ;
- en cas de récupération complète après le premier épisode neurologique ;
- en cas de délai long entre le premier et le second épisode neurologique ;
- en cas d'un faible nombre de poussées durant les premières années de la maladie.

L'évolution vers le handicap irréversible est également plus longue en cas de névrite optique isolée inaugurale comparativement à des troubles inauguraux relatifs à une atteinte du tronc cérébral ou à une myélite.

L'étude des cohortes a donc permis de mettre en lumière l'évolution naturelle de la SEP ainsi que des facteurs prédictifs qui en découlent. Néanmoins, ceci permet seulement une vue d'ensemble au niveau collectif et n'est que peu transposable au niveau individuel étant donné l'extrême variabilité inter-individuelle de la maladie.

Deuxième partie :
LES TRAITEMENTS
ET
LA PRISE EN CHARGE
DE LA MALADIE

A l'heure actuelle, il n'existe pas de traitement curatif de la SEP. La prise en charge globale de la maladie repose sur les traitements pharmacologiques (traitement des poussées et traitement de fond) ainsi que sur les traitements symptomatiques qui sont essentiels.

D'énormes progrès ont été faits dans le domaine de la thérapeutique grâce à l'évolution des connaissances concernant les mécanismes physiopathologiques de la maladie ces dernières années. Ces avancées intéressent surtout le traitement de fond avec l'apparition d'immunomodulateurs de plus en plus sélectifs. De très nombreuses molécules sont actuellement à l'étude.

L'efficacité thérapeutique se juge sur la fréquence des poussées et/ou sur l'évolution du handicap neurologique évalué grâce aux échelles standardisées. Outre cette évaluation clinique, l'IRM apporte un complément d'information précieux dans l'évaluation de l'efficacité en permettant de détecter de façon beaucoup plus sensible les lésions de la substance blanche et l'existence d'une prise de contraste au gadolinium témoigne du caractère récent d'une lésion. La surface lésionnelle et le nombre de lésions récentes sont donc également des critères d'efficacité thérapeutique.

La thérapeutique de la SEP agit sur différentes cibles (figure 14) :

- le traitement des poussées, dominé par les corticoïdes ;
- les traitements de fond dont le but est d'espacer les poussées et de prévenir l'apparition du handicap neurologique, actuellement représentés par les immunosuppresseurs et les immunomodulateurs ;
- les traitements qui permettent de freiner l'évolution du handicap dans les formes d'aggravation progressive. Il s'agit d'une nouvelle stratégie thérapeutique en plein essor actuellement dont le but est de favoriser la remyélinisation et/ou de protéger l'axone.

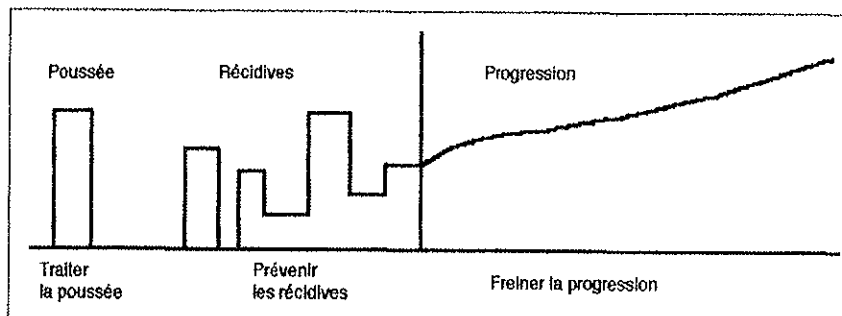


Figure 14 : Evolution et traitement de la sclérose en plaques [1]

1. TRAITEMENT DES POUSSEES

L'évolution naturelle des poussées non traitées, à l'exception des premiers épisodes de névrite optique est sévère avec 70 % de sujets gardant des séquelles. De plus, ces poussées sont responsables d'un handicap parfois important pendant plusieurs semaines.

1.1. Repos

Le repos est primordial lors d'une poussée. De plus, il est également important d'aménager des plages de repos et de relaxation hors poussées car la fatigue est très souvent importante et l'apparition des poussées pourrait être favorisées par le stress.

1.2. Corticoïdes [74, 75, 76, 77, 78]

Les poussées sont principalement le reflet des lésions focales inflammatoires. Il est logique que le traitement initial repose sur l'utilisation de médicaments à visée anti-inflammatoire, les corticoïdes.

1.2.1. Mode d'action

L'action des glucocorticoïdes sur le système immunitaire s'exerce par une inhibition ou une stimulation de la transcription de certains gènes en agissant par l'intermédiaire du récepteur intracellulaire aux glucocorticoïdes. L'effet majeur est sans doute l'effet anti-inflammatoire. Le tableau V résume les cibles et les actions des corticoïdes :

Tableau V : Mode d'action des corticoïdes. [78]

CIBLE	CONSÉQUENCE
Gènes des cytokines pro-inflammatoires IL1, IL 2-6, IL 8, γ interféron, TNF- α	Inhibition de l'inflammation à tous ses stades
Gènes des cytokines régulatrices (IL10, TGF β)	Inhibition de l'inflammation
Molécules d'adhésion (E sélectine), effet sur la perméabilité capillaire	Réparation BHE, diminution œdème
Cellules monocytaires, macrophages	Inhibition de la phagocytose et de la production de facteurs chimiotactiques et toxiques
Immunoglobulines (Lymphocytes B)	Inhibition de la synthèse
Protéases	Inhibition de la dégradation du cytosquelette

BHE = barrière hémato-encéphalique.

1.2.2. Etudes

Plusieurs études ont tenté d'évaluer l'efficacité et la tolérance de la méthylprednisolone par voie IV (MP IV) ou orale et de l'ACTH (hormone corticotrope). Le tableau VI résume ces différents essais et leurs résultats :

Tableau VI : Etudes comparant les corticoïdes ou l'ACTH au placebo dans le traitement des poussées de SEP ou de névrites optiques. [78]

Traitement actif ; 1 ^{er} auteur, année	N (v)	N (p)	Résultat principal
ACTH Miller 1961	22	18	Amélioration globale à 3 semaines
ACTH Rose, 1970	103	94	Plus de patients améliorés (DSS) à 4 semaines et évaluation clinique globale : moyenne
MP IV Durelli, 1986	13	10	Amélioration EDSS plus rapide, poussées plus courtes
MP oral 500 mg/J/5J puis diminution/10J Sellebjerg 1998	26	25	Différence significative à 1, 3 et 8 semaines pour EDSS et NRS
MP 1 g/J/3J Lublin 1999	41	43	Différence significative EDSS jusqu'à J 90 (abstract).
<i>ACTH 40U IM/30J Rawson, 1966</i>	<i>25</i>	<i>25</i>	<i>Récupération plus rapide ; p. 100 d'acuité normale plus élevé p < 0,01 à J 30. NS à 1 an</i>
<i>ACTH 40 U SC/30J Bowden, 1974</i>	<i>27</i>	<i>27</i>	<i>NS à 2, 6 12 et 24 mois</i>
<i>Pr 1 mg/Kg/11J Vs MP IV 1 g/J/3 J puis Pr Beck, 1992, 1993</i>	<i>156, 151</i>	<i>150</i>	<i>Amélioration plus rapide (J5, J15) groupe MP et meilleure jusqu'à 6 mois NS à 1 an. Groupe Pr négatif</i>
<i>MP IV 1 g/J/3J Kappor, 1998</i>	<i>33</i>	<i>31</i>	<i>Tendance pour récupération plus rapide, paramètres IRM négatifs</i>
<i>MP oral 500 mg/J/5J puis diminution/10J Sellebjerg 1999</i>	<i>30</i>	<i>30</i>	<i>Amélioration subjective supérieure à 1 et 3 semaines mais pas à 8 semaines. Acuité : NS</i>

Les études concernant les névrites optiques sont en italiques. J = jours ; NS = non significatif (ve) ; MP = méthylprednisolone ; Pr = prednisone ; IM = intramusculaire ; SC = sous-cutané ; IV = intraveineux.

Les études montrent que le traitement par corticoïdes améliore rapidement les patients avec une **réduction de la durée des poussées**. Il n'a pas été démontré s'il réduit les séquelles et apporte un bénéfice à long terme.

En ce qui concerne les premiers épisodes de névrite optique, le pronostic visuel est bon à long terme dans la grande majorité des cas et n'est pas modifié par les traitements.

Les données ne permettent pas de déterminer si le traitement des poussées bénignes est utile à long terme. L'effet des corticoïdes dans la prévention des poussées n'est pas non plus démontré.

Les corticoïdes administrés par voie IV par cures brèves entraînent une récupération plus rapide. L'efficacité des corticoïdes oraux aux doses usuelles n'est pas démontrée.

Les doses fortes de MP IV sont habituellement bien tolérées. Les effets secondaires sont moins nombreux avec la MP IV par rapport à la MP orale et l'ACTH.

Certaines études suggèrent l'existence d'un effet-dose avec la MP IV.

1.2.3. Indications et posologie

Au vu de ces éléments, le traitement recommandé à l'heure actuelle est la **MP IV** (Solumédrol[®]) à la posologie de **1 g par jour pendant 3 à 5 jours**, administrée par perfusion de 3 heures. Le relais par une corticothérapie par voie orale est possible mais n'est pas recommandé.

De plus, les poussées paucisymptomatiques ou très rapidement régressives peuvent ne pas être traitées.

Il est important de rappeler que les corticoïdes ne permettent cependant pas une récupération dans tous les cas.

En pratique, les poussées sont traitées uniquement lorsqu'elles sont gênantes ou sévères puisqu'on ignore si le traitement apporte un bénéfice à long terme. Sur le plan physiopathologique, le traitement de l'inflammation lors des poussées pourrait contribuer à limiter la formation des lésions axonales préjudiciables dans l'évolution progressive de la maladie. Néanmoins, l'inflammation pourrait également jouer un rôle bénéfique dans la réparation en favorisant la production de facteurs neurotrophiques.

1.2.4. Effets indésirables

La corticothérapie brève, même à dose élevée, n'entraîne pas les effets indésirables d'un traitement à long terme.

Effets secondaires : gastralgies, sensation de bien-être ou d'euphorie, flush, goût métallique, insomnie, infections urinaires, légère prise de poids.

Le risque d'ostéoporose n'est à prendre en compte qu'en de traitements répétés ou d'un traitement prolongé per os.

1.3. Echanges plasmatiques [78, 79]

L'échange plasmatique consiste à retirer le sang du patient, à séparer mécaniquement les cellules sanguines du plasma et à réinjecter ces cellules au patient avec un substitut de plasma.

Cette technique est basée sur le fait que le plasma contient des facteurs immunitaires (auto-anticorps, cytokines, facteurs du complément...) qui peuvent maintenir l'activité de la maladie.

En 1999, une étude a évalué leur effet sur des poussées sévères réfractaires aux corticoïdes. Une amélioration a été observée dans 8 cas sur 19 sous traitement par échanges plasmatiques contre seulement 1 cas sur 17 sous placebo et le traitement a été bien supporté.

Les recommandations de 2001 indiquent que les échanges plasmatiques peuvent être un recours lors des poussées sévères ne répondant pas aux fortes doses de MP IV.

Le développement de nouvelles stratégies thérapeutiques réparatrices et protectrices au stade de la poussée est nécessaire.

2. TRAITEMENT DE FOND

Le traitement de fond de la SEP a pour but de réduire la fréquence des poussées et de retarder éventuellement l'apparition de la phase progressive de la maladie.

2.1. Les immunomodulateurs

Les immunomodulateurs agissent sur les processus d'autorégulation dirigeant le système immunitaire en vue de freiner la réponse immune.

2.1.1. Les Interférons β : AVONEX[®] BETAFERON[®] REBIF[®]

2.1.1.1. Caractéristiques [2, 10, 80, 81]

Les interférons sont des glycoprotéines de taille moyenne appartenant à la famille des cytokines. Ce sont des médiateurs d'activité antivirale, antiproliférative et immunomodulatrice naturellement sécrétées par l'organisme en réponse aux infections virales et à d'autres inducteurs enzymatiques.

Les IFN ne sont pas absorbés par voie orale en raison de l'activité protéolytique de la digestion, ils doivent donc être administrés par voie parentérale sous-cutanée (SC) ou intramusculaire (IM).

Trois interférons recombinants sont disponibles actuellement :

- BETAFERON[®] : IFN β -1b
- AVONEX[®] : IFN β -1a
- REBIF[®] : IFN β -1a

➤ IFN β -1b :

L'IFN β -1b est constitué d'une chaîne protéique de 165 acides aminés. Il diffère de l'IFN naturel par :

- l'absence de Méthionine en position N terminale ;
- la substitution en position 17 d'une cystéine par une sérine

- l'absence de glycosylation.

Ces différences confèrent à la molécule une plus grande stabilité.

L'IFN β -1b est obtenu par recombinaison génétique à partir d'une bactérie : *Escherichia coli*.

La figure 15 expose les différentes étapes du processus d'obtention de l'IFN.

1. le gène de l'IFN β est isolé à partir d'un fibroblaste humain
2. le gène de l'IFN β humain est recombiné
3. le gène modifié est inséré dans un vecteur : un plasmide ce qui permet d'obtenir la molécule d'ADN recombinant
4. la cellule d'*Escherichia coli* sert de cellule hôte et reçoit la molécule
5. la culture bactérienne produit l'IFN β en grande quantité
6. la protéine est recueillie et purifiée

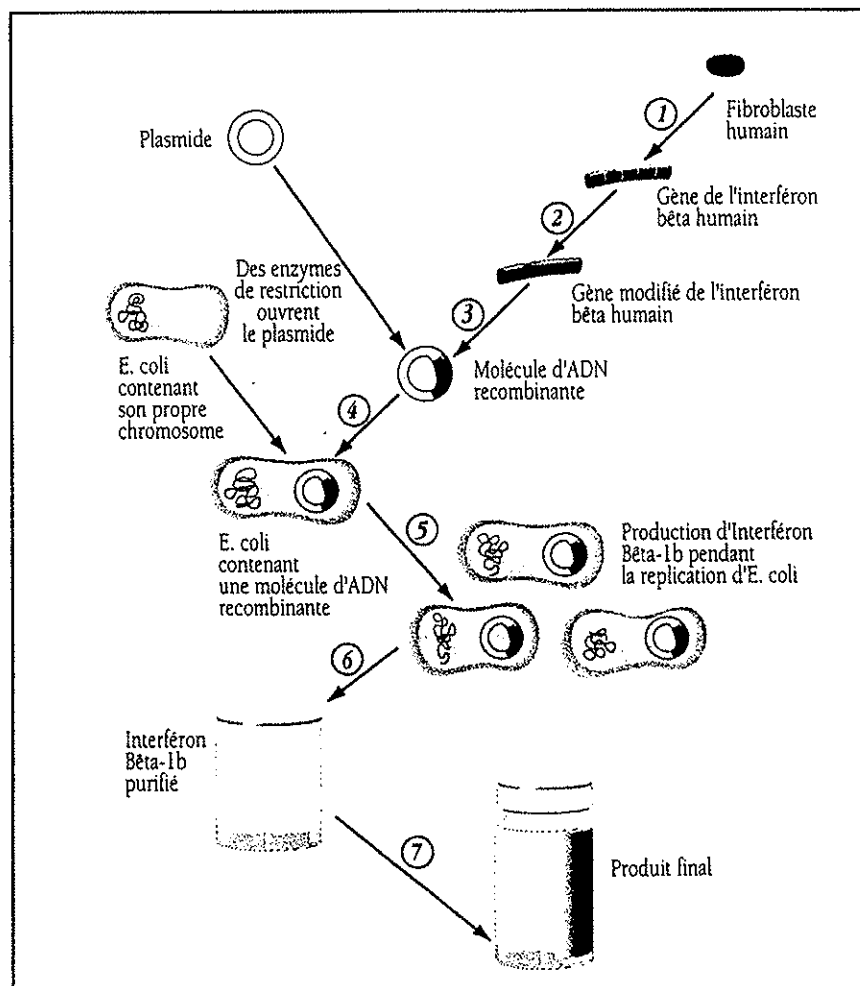


Figure 15 : Obtention de l'IFN β -1b par recombinaison génétique [2]

➤ **IFN β-1a :**

L'IFN β-1a est une glycoprotéine composée de 166 acides aminés identique à l'IFN β humain endogène. La molécule est glycosylée c'est-à-dire qu'elle comporte une fraction glucidique liée à l'acide aminé en position 80.

C'est un IFN recombinant qui est obtenu à partir d'une lignée modifiée de cellules de mammifères (CHO : cellules ovariennes de hamster chinois) selon la même technique de l'ADN recombinant.

Le tableau VII récapitule les caractéristiques des différents IFN β commercialisés.

Tableau VII : Les caractéristiques des différents IFN β commercialisés

Spécialités	AVONEX®	REBIF®	BETAFERON®
Type d'interféron	IFN β-1a	IFN β-1a	IFN β-1b
Mode d'obtention	A partir de cellules de mammifères	A partir de cellules de mammifères	A partir d'une souche d'Escherichia coli
Séquence d'acides aminés	IFN β naturel	IFN β naturel	Substitution d'une cystéine par une sérine
Méthionine terminale	Oui	Oui	Non
Glycosylation	Oui	Oui	Non
Dosage	30 µg 6 MUI	22 et 44 µg 6 et 12 MUI	250 µg 8 MUI
Voie d'administration	Intramusculaire	Sous-cutanée	Sous-cutanée
Fréquence d'administration	1 fois par semaine	3 fois par semaine	Tous les 2 jours
Date d'obtention d'AMM	1997	1998	1995

MUI : millions d'unités internationales

Le dosage en UI est mesuré par rapport à l'activité antivirale de la substance. Ainsi, 30 µg d'Avonex® contiennent 6 millions d'unité d'activité antivirale.

2.1.1.2. Propriétés [10, 82]

Les trois IFN humains (α , β et γ) ont été étudiés. En 1987, un essai avec l'IFN γ fut rapidement arrêté en raison d'une recrudescence des poussées. Les études de phase III sur l'IFN α n'ont pas retrouvé les effets bénéfiques et la bonne tolérance de l'IFN β sur la diminution de la fréquence des poussées. Ainsi, seul l'IFN β est utilisé dans le traitement de fond de la SEP.

L'IFN β possède des propriétés antivirales, anti-inflammatoires et immunomodulatrices du système immunitaire. Son mode d'action n'est pas encore complètement élucidé.

Les IFN β ont été initialement testés dans la SEP pour leur action antivirale. Les IFN β sont capables d'inhiber la réplication virale notamment par la production de protéines antivirales (MxA, 2',5'-oligoadénylate synthétase...). Le taux de ces protéines augmente dans le sérum des patients exposés aux interférons.

Le mécanisme de l'immunomodulation de l'IFN β est peu spécifique et comporte plusieurs facettes. Il inhibe la prolifération des lymphocytes T et réduit la production des cytokines pro-inflammatoires, en orientant la réponse immune d'un profil Th1 inflammatoire vers un profil Th2 anti-inflammatoire.

L'IFN β réprime également l'expression des antigènes HLA de classe II. Ils diminuent la production de TNF α et freinent globalement la production d'IFN γ même si, *in vivo*, le taux sérique d'IFN γ s'élève temporairement après injection d'IFN β . L'IFN β inhibe la production par les cellules dendritiques de l'IL-12 proinflammatoire. Il augmente le taux de TGF β et d'IL-10.

En outre, l'IFN β retarde le trafic des cellules inflammatoires à travers la BHE visualisable par la diminution rapide du nombre de nouvelles lésions réhaussées par le Gd. En effet, il est à l'origine d'une réduction des molécules d'adhérence fonctionnelles (ICAM et VCAM) et d'une diminution de l'expression par les lymphocytes T activés des métalloprotéinases (MMP-9 et MMP-7) réduisant ainsi leur capacité de migrer à travers le parenchyme cérébral. Il induit une augmentation du VCAM-1 soluble.

L' IFN β retarde la progression des cellules tumorales par leurs propriétés antiprolifératives et par la stimulation des cellules NK. Ils favorisent l'apoptose des lymphocytes T par une régulation de la survivine, protéine antiapoptose ou de la Flip.

2.1.1.3. Pharmacocinétique [82, 83]

Le traitement par IFN β nécessite des injections multiples afin d'obtenir un bénéfice clinique. L'IFN β est bien résorbé après injection SC ou IM. Après l'injection d'une dose, la concentration sérique est maximale après 12 à 16 heures puis décline avec une demi-vie d'élimination d'environ 10 heures.

Le profil pharmacodynamique est évalué en mesurant les concentrations sériques de protéines endogènes comme la néoptérine, la β 2-microglobuline ou la MxA induites par l'IFN β . Après une injection IM d'IFN β -1a, la concentration sérique de néoptérine atteint un pic en 36 heures suivi d'un plateau pendant 36 heures et d'une diminution progressive même si la concentration reste plus élevée que la normale jusqu'à 12 jours après l'injection.

2.1.1.4. Etudes

2.1.1.4.1. Dans les formes rémittente-récurrentes [10, 82, 84, 85, 86]

Plusieurs études pivots multicentriques de phase III ont évalué l'efficacité des différentes préparations d'IFN β contre placebo dans les années 1990, sur des critères cliniques et radiologiques.

➤ Etude IFN β -1b : Bétaféron[®] 1993 et 1995

La première étude pivot est celle de Paty et Li dont les résultats ont été publiés en 1993. L'étude comparait le Bétaféron[®] à la dose de 1,6 ou 8 MUI (50 ou 250 μ g) en injection SC tous les deux jours chez 372 patients (ayant présenté deux poussées au cours des deux années précédentes) durant 2 ans au placebo. L'IFN à forte dose a permis une réduction de la fréquence des poussées de 34 % par rapport au placebo (contre 8 % avec la dose faible). A l'IRM, le pourcentage de formations de nouvelles lésions et la détection des lésions globales étaient significativement réduits de 75 à 80 % dans le groupe traité à forte dose. La charge lésionnelle en T2 était également réduite significativement de 23 %.

L'étude s'est poursuivie à 5 ans et n'a pas montré d'effet sur la progression du handicap.

➤ **Etude MSCRG (Multiple Sclerosis Collaborative Research group) : IFN β -1a IM [87]**

L'étude de Jacobs et al. (1996) a comparé l'Avonex[®] 30 μ g en IM une fois par semaine au placebo chez 301 patients ayant présenté au moins deux poussées dans les trois années précédentes. Les résultats à 2 ans ont montré une diminution de la fréquence des poussées de 18 % dans le groupe traité. L'IFN a permis de réduire significativement le nombre et le volume des lésions prenant le contraste au Gd. De plus, la progression du handicap était retardée d'au moins 6 mois dans le groupe traité par l'Avonex[®].

➤ **Etude PRISMS (Prevention of Relapses and disability by Interferon β -1a Subcutaneously in Multiple Sclerosis) : IFN β -1a SC [88, 89]**

Cette étude pivot a comparé pendant 2 ans Rebif[®] 22 ou 44 μ g SC trois fois par semaine au placebo chez 560 patients ayant présenté deux poussées dans les deux ans. Avec la forte dose, la réduction de la fréquence des poussées était de 33 % à 2 ans (et 29 % avec la faible dose). Le nombre de lésions actives était plus faible dans le groupe traité avec la forte dose (78 %) et la faible dose (67 %) comparé au placebo. Les effets bénéfiques sur l'IRM étaient plus prononcés avec la plus forte dose.

L'étude fut poursuivie deux ans et les patients précédemment sous placebo ont reçu une des deux doses de Rebif[®]. La réduction de la charge lésionnelle en T2 était significative et dose-dépendante sur les quatre années de suivi. La progression du handicap a été retardé pour les deux doses (avec un effet dose pour les patients les plus atteints), d'autant plus si le traitement par Rebif[®] a débuté tôt.

➤ **Etude OWIMS (Once Weekly Interferon for MS study) : IFN β -1a SC (1999)**

Il s'agit d'une étude réalisée sur 293 patients (ayant eu au moins une poussée dans les deux années précédentes) avec des doses infra-thérapeutiques de Rebif[®] : 22 μ g et 44 μ g une fois par semaine, versus placebo. Elle a permis de vérifier que les critères d'activité IRM pouvaient être dissociés de l'activité clinique. En effet, les résultats ont montré une baisse significative du nombre de lésions actives en T1 et T2 dans les deux groupes traités par le Rebif[®] alors que l'efficacité clinique n'était pas retrouvée de façon significative.

Les IFN β ont donc fait la preuve de leur efficacité partielle dans les formes RR de la SEP :

- en réduisant la fréquence des poussées d'environ 30 % ;
- en diminuant les lésions à l'IRM d'environ 60 à 70 % ;
- en retardant la progression du handicap pour Avonex[®] et Rebif[®].

2.1.1.4.2. Après un premier épisode démyélinisant [10, 82, 84, 85]

Les résultats favorables dans la SEP RR amènent à poser la question de l'intérêt d'un traitement précoce, dès la première poussée.

➤ Etude CHAMPS (Controlled High-risk subjects Avonex Multiple Sclerosis Prevention Study) : IFN β -1a IM [90]

Il s'agit d'une étude comparant Avonex[®] (30 μ g IM une fois par semaine) au placebo conduite chez 383 patients ayant une première poussée clinique isolée (névrite optique, myélite transverse, syndrome cérébelleux) et au moins deux lésions en T2 à l'IRM initiale, durant 2 ans. Cette première poussée était traitée par trois bolus de méthylprednisolone puis 15 jours plus tard, le traitement par Avonex ou placebo commençait.

Après 18 mois, le traitement a montré une réduction de 57 % du nombre et de 91 % du volume de lésions actives en T2 ainsi qu'une réduction de 67 % des lésions prenant le contraste.

A 18 mois, les résultats sont déjà significatifs en faveur d'Avonex[®] qui réduit la probabilité d'apparition d'une seconde poussée de 44 % par rapport au placebo.

De plus, l'analyse d'un sous-groupe de patients considérés à haut risque de développer une SEP (au moins 1 lésion rehaussée par le Gd et 9 lésions en T2 à l'IRM initiale) a montré une réduction de 66 % du risque de conversion en SEP définie.

➤ Etude CHAMPIONS (Controlled High-risk subjects Avonex Multiple Sclerosis Prevention Study in Ongoing Neurologic Surveillance study) : IFN β -1a IM

L'étude précédente s'est poursuivie pendant 3 ans et a confirmé que le traitement instauré juste après le syndrome clinique isolé a permis de diminuer l'incidence de la conversion en SEP.

➤ Etude ETOMS (Early Treatment Of Multiple Sclerosis) : IFN β -1a SC [91, 92]

Cette étude a comparé Rebif[®] (22 μ g SC une fois par semaine) durant 2 ans chez 308 patients ayant présenté un premier événement démyélinisant traité par méthylprednisolone. L'IFN commençait dans les 3 mois suivant l'épisode versus placebo. Le risque de développer une SEP cliniquement définie est diminué de 24 % dans le groupe traité par Rebif[®]. Le délai d'apparition d'une seconde poussée était en moyenne après 569 jours dans le groupe traité contre seulement 252 jours dans le groupe placebo. De plus, 95 % des patients sous placebo ont développé de nouvelles lésions à l'IRM contre seulement 18 % dans le groupe traité par l'IFN. On peut cependant remarquer que la fréquence d'administration est faible.

➤ **Etude BENEFIT (Betaferon in Newly Emerging multiple sclerosis For Initial Treatment study) : IFN β -1b SC [93]**

Cette étude a comparé Bétaféron® (250 μ g SC tous les 2 jours) au placebo pendant 2 ans. Le début du traitement avait lieu dans les 60 jours suivant l'événement démyélinisant. Après 2 ans, la probabilité de développer une SEP définie était de 28 % dans le groupe traité et de 45% dans le groupe placebo. De plus, le nombre de lésions en T2 et de lésions rehaussées par le Gd était plus faible dans le groupe sous IFN.

L'étude s'est poursuivie pendant 3 ans et les patients sous placebo ont été mis sous IFN. L'analyse a montré que le traitement instauré rapidement réduit le risque de conversion en SEP définie de 41 % et le risque de progression de 40 % par rapport au traitement tardif.

2.1.1.4.3. Dans les formes secondairement progressives [10, 82, 84, 85, 86]

Cinq grands essais cliniques ont évalué l'efficacité de l'IFN β dans les formes SP de la maladie. Cette efficacité a été établie pour la première fois en 1998 grâce à une étude européenne. Puis des études ultérieures ont donné des résultats parfois contradictoires.

➤ **Etude Eu-SPMS (European study group on IFN β -1b in Secondary Progressive Multiple Sclerosis) : IFN β -1b SC (1998) [94]**

Cette étude européenne a comparé le Bétaféron® 250 μ g SC tous les deux jours au placebo chez 718 patients atteints de SEP secondairement progressives (EDSS de 3.0 à 6.5) pendant trois ans. Les résultats ont mis en évidence une efficacité significative de l'IFN sur la fréquence des poussées et sur la progression du handicap qu'il retarde de 9 à 12 mois. Une réduction de 32 % des patients en fauteuil roulant a été mise en évidence. Ces effets bénéfiques ont été mis en évidence chez les patients avec ou sans poussées surajoutées.

L'étude IRM a montré que les lésions en T2 avaient diminué de 5 % dans le groupe traité alors qu'elles avaient augmenté de 15 % dans le groupe placebo.

➤ **Etude NA-SPMS (North American study group on IFN β -1b in Secondary Progressive Multiple Sclerosis) : IFN β -1b SC**

L'étude américaine a comparé chez 939 patients durant trois ans le Bétaféron® 250 μ g tous les deux jours ou 160 μ g/m² tous les deux jours au placebo. L'IFN a montré une supériorité par rapport au placebo en ce qui concerne la fréquence des poussées, les nouvelles lésions et la

charge lésionnelle T2. Cependant, les résultats ne montrent pas d'effet du traitement sur la progression du handicap contrairement à l'étude européenne.

Les différences entre les deux essais pourraient s'expliquer par le fait que l'étude européenne, les patients étaient plus jeunes, à un stade moins avancé de la maladie et avaient plus de poussées. Ceci suggère que le l'IFN β -1b est efficace lorsqu'il est administré tôt dans les formes secondairement progressives avec poussées, reproduisant ainsi l'efficacité sur les poussées des formes RR de la maladie.

➤ **Etude SPECTRIMS (Secondary Progressive Efficacy Clinical Trial of Recombinant IFN β -1a in Multiple Sclerosis) : IFN β -1a SC**

L'essai a comparé Rebif[®] 22 μ g ou 44 μ g SC trois fois par semaine au placebo chez 618 patients. Les résultats ont montré une réduction significative de la fréquence des poussées mais n'ont pas montré d'effet significatif sur la progression.

➤ **Etude Nordic SPMS (Nordic Secondary Progressive Multiple Sclerosis) : IFN β -1a SC**

L'étude a été menée chez 371 patients qui ont reçu soit un placebo soit Rebif[®] 22 μ g une fois par semaine, une dose non testée dans la SEP RR. L'essai s'est terminé rapidement car les résultats partiels ne révélaient pas de différence entre les deux groupes ni en terme de fréquence des poussées, ni en terme de progression.

➤ **Etude IMPACT (International Multiple Sclerosis Secondary Progressive Avonex Clinical Trial) : IFN β -1a IM**

L'essai a concerné 426 patients pendant 2 ans. Avonex[®] 60 μ g IM une fois par semaine a été comparé au placebo. L'évolution du score MSFC pendant ces deux ans a été réduite de 40 % dans le groupe traité par rapport au groupe placebo, surtout grâce à une préservation de la fonction des membres supérieurs. L'IFN a entraîné une réduction de la fréquence des poussées. En revanche, l'Avonex n'a pas eu d'effet significatif sur la progression du handicap mesuré sur l'EDSS.

En conclusion, nous pouvons dire que l'IFN β semble être efficace pour réduire la fréquence des poussées au cours des formes secondairement progressives de la maladie. Il pourrait également avoir un effet modeste sur la progression surtout aux stades précoces inflammatoires. Ce traitement semble être plus adaptés pour des patients jeunes, ayant des poussées surajoutées ou des lésions très actives.

2.1.1.4.4. Dans les formes progressives primitives [82]

Les essais dans la forme SP suggèrent que l'IFN β est surtout efficace pour réduire la fréquence des poussées. Une étude a été menée chez 50 patients atteints de forme PP avec Avonex[®] à la dose de 30 ou 60 μg IM une fois par semaine versus placebo. Les patients sous IFN avaient moins de lésions T2 par rapport au groupe placebo mais il n'y avait pas d'effet sur la progression du score EDSS.

2.1.1.4.5. Dans les formes pédiatriques [82]

La quasi-majorité des études sont réalisés sur une population adulte. Seulement quelques études de tolérance ont récemment concerné des enfants et adolescents âgés de 6 à 18 ans. Les doses utilisées étaient différentes selon l'essai. Il est apparu que les doses adultes étaient bien tolérées. Les résultats montrent une réduction de la fréquence des poussées et de l'activité IRM, similaire à celle chez les adultes. Des études d'efficacité devront confirmer ces résultats.

2.1.1.4.6. Comparaison des IFN β [10, 82, 85]

➤ Etude INCOMIN (INdependant COMparaison of INterferon) (2002)

Cette étude a comparé l'IFN β -1b 250 μg SC tous les deux jours (Bétaféron[®]) à l'IFN β -1a 30 μg IM une fois par semaine (Avonex[®]) chez 188 patients atteints de SEP RR (ayant eu au moins deux poussées dans les 2 années précédentes) pendant un an. Les résultats ont montré la supériorité de l'IFN β -1b à haute dose et haute fréquence d'administration dans la prévention des poussées. En effet, 51 % des patients n'avaient pas eu de nouvelles poussées avec le Bétaféron[®] contre 36 % avec l'Avonex[®]. De même, 55 % n'avaient pas eu de nouvelles lésions en T2 avec le Bétaféron[®] contre 26 % avec l'Avonex[®].

On peut émettre comme réserve que l'étude n'était pas réalisée en double aveugle et que les patients du groupe Avonex[®] avaient plus de lésions à l'IRM lors de l'inclusion dans l'essai.

➤ Etude EVIDENCE (Evidence for Interferon Dose Effect : European-North American Comparative Efficacy) (2002)

L'IFN β -1a 44 μg SC trois fois par semaine (Rebif[®]) a été comparé à l'IFN β -1a 30 μg IM une fois par semaine (Avonex[®]) chez 677 patients atteints de formes RR pendant 48 semaines. La

dose la plus forte avec la plus haute fréquence d'administration (Rebif®) a permis une réduction de 23 % du risque de survenue d'une poussée par rapport au groupe traité par l'Avonex®.

Ces deux études ont comparé des produits avec de nombreuses différences : préparation en elle-même, dose totale, fréquence d'administration, voie d'administration. C'est pourquoi il est difficile de conclure sur la supériorité d'un IFN β sur les deux autres.

Il semble que la dose et la fréquence d'administration soient importantes.

➤ **Etude QUASIMS (Quality ASsessment In Multiple Sclerosis therapy) [95]**

Il s'agit d'une étude rétrospective sur une très large cohorte (4754 patients) qui a comparé les quatre préparations d'IFN β disponibles (Bétaféron® 250 μ g tous les deux jours, Avonex® 30 μ g une fois par semaine et Rebif® 22 et 44 μ g trois fois par semaine). Les résultats ont montré une efficacité similaire des différents produits et des différentes doses après 2 ans. L'effet bénéfique de l'IFN β était supérieur quand le traitement avait été instauré tôt dans la maladie.

Ainsi, il n'existe pas d'éléments de certitude permettant de privilégier un IFN par rapport à un autre.

2.1.1.4.7. Relation effet-dose [10, 82, 85, 96]

La question de savoir s'il existe une relation effet-dose est primordiale. Ceci avait été suggéré par les premières études sur le Bétaféron®, où la comparaison des doses de 1,6 et 8 MUI était nettement en faveur de la dose supérieure. Par la suite, la comparaison de deux doses de Rebif® (22 et 44 μ g) (PRISMS et OWIMS) a permis de démontrer une efficacité légèrement supérieure de la dose la plus forte, au moins sur les paramètres IRM.

En revanche, l'étude European Dose Comparison Study (2001) donne des résultats contradictoires. Cet essai a comparé deux doses différentes du même produit (Avonex®) : 30 μ g ou 60 μ g administré en IM une fois par semaine. L'analyse a montré que l'IFN β -1a à la posologie de 60 μ g par semaine n'était pas plus efficace que la dose plus faible. Il n'y avait pas de différence dans la progression et le nombre de nouvelles lésions après 3 ans.

Il est donc difficile de statuer sur l'existence d'un effet-dose. Les différences de posologie compliquées par la non équivalence MIU/ μ g entre les deux types d'IFN et de mode

d'administration. Néanmoins, il est envisageable qu'il existe un effet seuil d'efficacité à partir duquel l'augmentation des doses est inutile et ne ferait que potentialiser les effets indésirables du traitement.

2.1.1.4.8. Effet à long terme ? [96, 97, 98]

La question de l'efficacité à long terme n'est pas encore résolue. Les données publiées ne permettent pas de démontrer de façon formelle que le traitement par IFN β modifie le cours évolutif de la maladie à long terme.

Trojano et al. ont mené une étude chez 1504 patients présentant une forme RR, sur une durée de 7 ans. Un groupe était traité par un des quatre IFN β disponibles (Bétaféron[®] 250 μ g SC tous les deux jours, Avonex[®] 30 μ g IM une fois par semaine, Rebif[®] 22 ou 44 μ g SC trois fois par semaine) et l'autre groupe recevait un placebo.

Dans le groupe traité, on note un ralentissement de l'évolution vers la phase SP et vers les scores EDSS 4 et 6. En effet, à l'issue des 7 années de suivi, dans le groupe traité par l'IFN β et le groupe placebo, le pourcentage de patients passés en forme SP était respectivement de 8 % et de 20,2 %, ayant atteint l'EDSS 4 était de 20,5 % et de 27,8 % et ayant atteint l'EDSS 6 était de 7,7 % et de 12,4 %, ce qui indique un ralentissement de l'évolution de la maladie.

2.1.1.5. Indications et posologie [81, 99, 100, 101]

L'ensemble des résultats des nombreux essais réalisés a conduit à la délivrance d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) européenne pour les trois produits dans l'indication des formes RR de la maladie.

> BÉTAFERON[®]

Bétaféron[®] est indiqué dans le :

- traitement de la **forme rémittente-récurrente** de la SEP avec au moins 2 poussées au cours des 2 dernières années ;
- traitement de la **forme secondairement progressive** de la SEP, évoluant par poussées (depuis 1999) ;
- traitement des patients ayant présenté **un seul événement démyélinisant**, accompagné d'un processus inflammatoire actif, s'il est suffisamment sévère pour nécessiter un

traitement par corticostéroïdes par voie intraveineuse, si les diagnostics différentiels possibles ont été exclus et, si ces patients sont considérés à haut risque de développer une SEP cliniquement définie. (nouvelle indication depuis 2006)

La posologie est de **250 µg (8 MUI) par voie SC tous les deux jours.**

Il est recommandé de pratiquer une augmentation progressive de la dose au début du traitement en commençant par 62,5 µg soit 0,25 ml pour atteindre 250 µg soit 1 ml (tableau VIII).

Tableau VIII : Exemple de schéma d'augmentation progressive de dose de Bétaféron® [99]

Jour de traitement	Dose	Volume
1, 3, 5	62,5 microgrammes	0,25 ml
7, 9, 11	125 microgrammes	0,5 ml
13, 15, 17	187,5 microgrammes	0,75 ml
≥ 19	250 microgrammes	1,0 ml

Bétaféron® se présente sous forme de poudre et solvant pour solution injectable (250 µg/ml).

Il se conserve à température ambiante (sans dépasser 25°C). La préparation reconstituée peut se conserver jusqu'à 3 h au réfrigérateur.

➤ **REBIF®**

Rebif® est indiqué dans le traitement des patients ambulatoires atteints de **SEP récurrente** caractérisée par au moins 2 poussées au cours des 2 années précédentes.

Il possède donc une indication dans la SEP récurrente-rémittente et dans la SEP secondairement progressive évoluant par poussées.

La posologie recommandée est **44 µg, 3 fois par semaine, par voie SC**. Chez les patients qui ne peuvent tolérer cette dose, la posologie est de 22 µg SC, 3 fois par semaine.

Il est recommandé d'instaurer le traitement de façon progressive pour permettre le développement de la tachyphylaxie :

- 8,8 µg durant les 2 premières semaines (ce qui correspond à 0,1 ml du dosage à 44 µg ou 0,2 ml du dosage à 22 µg) ;
- 22 µg durant les 3^{ème} et 4^{ème} semaine ;
- puis 44 µg à partir de la 5^{ème} semaine.

Rebif[®] se présente sous forme de boîte de 12 seringues préremplies avec aiguilles en deux dosages : 22 µg/0,5 ml 44 µg/0,5 ml.

Il existe un « coffret d'initiation » contenant 6 seringues préremplies à 8,8 µg et 6 seringues préremplies à 22 µg pour le premier mois de traitement.

La conservation est réfrigérée entre + 2 et + 8°C.

➤ AVONEX[®]

Avonex[®] est indiqué dans le :

- traitement des patients capables de se déplacer seuls, atteints des **formes évoluant par poussées** de SEP, définies par au moins 2 poussées récurrentes de troubles neurologiques (rechutes) au cours des 3 dernières années, sans évidence de progression régulière entre les rechutes ;
- traitement des patients ayant présenté **un seul événement démyélinisant** (depuis 2002),
 - accompagné d'un processus inflammatoire actif, s'il est suffisamment sévère pour nécessiter un traitement par corticostéroïdes par voie intraveineuse,
 - si les diagnostics différentiels ont été exclus,
 - et si ces patients sont considérés à haut risque de développer une SEP cliniquement définie.

Le traitement doit être interrompu chez les patients présentant une forme progressive.

La posologie recommandée est de **30 µg, une fois par semaine, par voie IM.**

Avonex[®] existe sous forme de boîte 4 seringues préremplies avec aiguilles (30 µg/0,5 ml). La conservation est réfrigérée et la solution peut se conserver 12 heures à température ambiante.

L'IFN β-1a (Avonex[®] et Rebif[®]) est indiqué à partir de l'âge de 16 ans, l'IFN β-1b (Bétaféron[®]) à partir de 18 ans.

Les trois IFN β ne sont indiqués que chez les patients ambulatoires.

Bétaféron[®] et Avonex[®] peuvent être utilisés après un premier épisode.

Bétaféron[®] et Rebif[®] sont également indiqués dans les formes secondairement progressives avec des poussées surajoutées.

En revanche, aucun n'est indiqué dans les formes progressives d'emblée.

2.1.1.6. Tolérance [81, 99, 102, 103, 104, 105]

L'utilisation des IFN β n'a cessé de croître depuis leur apparition sur le marché. Le recul de dix ans concernant l'emploi de ces immunomodulateurs permet de bien connaître leur profil de tolérance. Les premières études avaient établi un bon profil de sécurité et les études de pharmacovigilance ont enregistré de nouveaux effets indésirables non détectés dans les essais. Les trois spécialités entraînent des effets indésirables quasi-semblables qui apparaissent fréquemment mais sont généralement de faible intensité et peu graves aux doses usuelles. Le profil de tolérance est dominé par la toxicité aiguë : le phénomène de syndrome pseudo-grippal.

Les effets sont le plus souvent temporaires et réversibles, spontanément ou après réduction ou espacement des doses.

➤ Réactions locales au site d'injection :

Elles intéressent la plupart des patients, à un moment donné de leur traitement (80 % avec Bétaféron®), principalement en cas d'injection par voie SC. Les manifestations les plus fréquentes sont une inflammation, un érythème, un œdème ou une douleur au site d'injection, qui sont le plus souvent modérées.

La nécrose au point d'injection est un effet indésirable plus grave et plus rare qui survient chez environ 5 % des patients avec les IFN par voie SC.

➤ Troubles généraux :

Le **syndrome pseudo-grippal** est la manifestation la plus typique des IFN β . Il se caractérise en général par les symptômes suivants : fièvre, frissons, céphalées, myalgies, arthralgies, asthénie et concernent environ 50 % des patients en début de thérapie. Il survient en général durant 12 à 24 heures après l'injection, surtout pendant les 3 premiers mois de traitement puis il a tendance à s'estomper avec la répétition des injections (8 % des malades après un an de traitement). Le syndrome pseudo-grippal peut durer plusieurs jours dans certains cas. Il est très souvent sensible aux antipyrétiques.

Ce syndrome pseudo-grippal majore parfois certains signes de la maladie notamment l'état de fatigue chronique, les troubles de vue ou la spasticité ce qui peut être très handicapant.

Indépendamment de ce syndrome, il peut survenir isolément des frissons, de la fièvre, des céphalées ou des myalgies (25 % des patients sous Bétaféron®) dans les heures suivant l'administration.

L'asthénie est aussi fréquemment rapportée.

Des épisodes transitoires d'hypertonie et /ou de faiblesse musculaire sévère empêchant tout mouvement volontaire peuvent se produire en début de traitement par l'IFN β -1a. Ils peuvent se reproduire plusieurs fois au cours du temps et sont parfois associés au syndrome pseudo-grippal.

Des cas de syncopes ont été rapportés après l'injection d'Avonex[®] : il s'agit normalement d'un épisode unique qui se produit en début de traitement.

Les réactions d'hypersensibilité (urticaire, angio-œdème, bronchoconstriction, anaphylaxie) sont rares avec les IFN β .

➤ **Troubles digestifs :**

Les troubles digestifs les plus fréquents sont des nausées (30 % sous Bétaféron[®]), des vomissements, des diarrhées ainsi qu'une anorexie. Ils sont en général transitoires et d'intensité faible à modérée.

➤ **Anomalies hépatiques :**

L'augmentation isolée des transaminases est observée chez 25 à 30 % des patients, surtout pendant les 6 premiers mois de traitement, traduisant une cytolyse hépatique. Les gamma-GT sont parfois augmentées également. De rare cas d'hépatite et d'ictères ont été observés.

➤ **Anomalies hématologiques :**

Elles sont représentées par une leucopénie, une neutropénie, une lymphopénie, une thrombopénie ou une anémie. Ces anomalies sont fréquentes surtout en début de traitement et le plus souvent transitoires.

➤ **Troubles cardiovasculaires :**

Les manifestations à type de palpitations, tachycardie ou vasodilatation sont peu fréquentes. Des complications plus rares ont été observées : arythmie, cardiomyopathie et insuffisance cardiaque.

➤ **Troubles neurologiques et psychiques :**

Certains malades développent des troubles de l'humeur ou des troubles psychiques à type de dépression, d'anxiété ou de labilité émotionnelle. Les cas de tentatives de suicide rapportés sont rares. L'état dépressif est souvent mêlé à une fatigue intense et une mauvaise tolérance des effets indésirables du traitement.

L'insomnie est également rapportée fréquemment après l'injection ou à distance (20 % des patients sous Bétaféron[®]).

Le traitement peut être à l'origine de paresthésies ou de vertiges (20 % avec Bétaféron[®]).

Les crises convulsives sont rares.

➤ **Troubles endocriniens :**

Le traitement par IFN β peut être à l'origine de dysthyroïdies, rares, survenant le plus souvent dans les premiers mois de traitement. L'hypothyroïdie peut être corrigée par apport d'hormones thyroïdiennes par voie orale (Lévothyrox[®]) alors que l'hyperthyroïdie impose l'arrêt du traitement.

Une augmentation des triglycérides peut apparaître sous traitement mais demeure rare.

➤ **Troubles menstruels :**

Des métrorragies (saignements en dehors de la période de règles) et des ménorragies (règles anormalement abondantes et prolongées) peuvent survenir.

Dans l'ensemble, le traitement par IFN β est bien toléré.

Les patients doivent être avertis au préalable des effets indésirables les plus fréquents. Ils doivent également avoir conscience que ces symptômes ont tendance à être plus marqués en début de traitement et que leur fréquence et leur sévérité vont diminuer avec la poursuite du traitement. L'information des malades est primordiale pour assurer une bonne observance, d'autant plus que le traitement est invasif et contraignant.

Le tableau IX récapitule la fréquence des différents effets indésirables du traitement par Bétaféron, d'après les études cliniques et les données de pharmacovigilance.

Tableau IX : Fréquence des effets indésirables du traitement par Bétaféron[®]. [99]

Classe de systèmes d'organes	Très fréquent ≥ 1/10	Fréquent ≥ 1/100, < 1/10	Peu fréquent ≥ 1/1 000, < 1/100	Rare ≥ 1/10 000, <1/1000
Affections hématologiques et du système lymphatique			Anémie, Thrombo-cytopenie, Leucopénie	Lymphadénopathie
Affections du système immunitaire				Réactions anaphylactiques
Affections endocriniennes				Hyperthyroïdie, Hypothyroïdie, Troubles thyroïdiens
Troubles du métabolisme et de la nutrition				Augmentation de la triglycémie, Anorexie
Affections psychiatriques			Dépression (voir aussi la rubrique 4.4)	Confusion, Anxiété, Instabilité émotionnelle, Tentative de suicide (voir aussi la rubrique 4.4)
Affections du système nerveux				Convulsions
Affections cardiaques				Cardiomyopathie, Tachycardie, Palpitations
Affections vasculaires			Hypertension	
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales				Bronchospasme, Dyspnée
Affections gastro-intestinales			Vomissements, Nausées	Pancréatite
Affections hépatobiliaires			Augmentation de l'alanine aminotransférase, Augmentation de l'aspartate aminotransférase	Augmentation de la bilirubinémie, Augmentation de la gamma-glutamyltransférase (γGT), Hépatite
Affections de la peau et du tissu sous-cutané			Urticaire, Erythème (rash), Prurit, Alopécie	Décoloration cutanée
Affections musculo-squelettiques, systémiques et osseuses			Myalgie, Hypertonie	
Affections des organes de reproduction et du sein				Troubles de la menstruation
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Syndrome pseudo-grippal*, Frissons*, Fièvre*, Réaction au site d'injection*, Inflammation au site d'injection*, Douleur au site d'injection	Nécrose au site d'injection*		Douleurs thoraciques, Malaise, Sueurs
Investigations				Perte de poids

* fréquences enregistrées lors des essais cliniques

2.1.1.7. Contre-indications [81]

Le traitement par IFN β est contre-indiqué dans les cas suivants :

- hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients (notamment albumine humaine) ;
- grossesse (pas d'études chez la femme enceinte mais effet abortif chez le singe) ;
- épilepsie non suffisamment contrôlée par un traitement ;
- insuffisance hépatique ;
- antécédents dépressifs graves ou dépression en cours d'évolution, idées suicidaires.

L'allaitement est déconseillé en l'absence d'études.

2.1.1.8. Interactions médicamenteuses [81]

Il semblerait que les IFN β inhibent l'activité enzymatique du cytochrome P450, réduisant potentiellement l'efficacité de certains traitements co-administrés à marge thérapeutique étroite (anti-épileptiques, antidépresseurs) souvent prescrits dans la SEP.

2.1.1.9. Surveillance pendant le traitement [75, 81, 100, 101]

Les modifications biologiques justifient rarement l'arrêt du traitement mais imposent des contrôles biologiques réguliers.

- L'hémogramme et les transaminases hépatiques (ALAT, ASAT) doivent être contrôlés :
 - avant la mise en route du traitement ;
 - après 1, 3 et 6 mois de traitement ;
 - puis tous les 3 mois.

Le traitement devra être interrompu en cas d'ictère ou de tout autre symptôme évocateur d'une hépatite.

- Un ECG doit être effectué avant traitement (Bétaféron[®]).
- La fonction rénale doit être surveillée (clairance de la créatinine) en cas de risque d'insuffisance rénale.

- Un dosage thyroïdien est recommandé avant l'initiation du traitement et en cas de symptômes suggérant un dysfonctionnement thyroïdien.
- Une contraception efficace doit être mise en place chez les femmes en âge de procréer. Un dosage de β -HCG plasmatiques doit être effectué avant la mise en place du traitement et en cas de suspicion de grossesse. En cas de désir de grossesse, le traitement devra être stoppé dès l'arrêt de la contraception. Il pourra ensuite être repris après l'accouchement, en général 1 à 3 mois après.
- Le traitement devra être utilisé avec prudence chez les patients ayant une insuffisance hépatique ou rénale, une maladie cardiaque sous-jacente ou un antécédent de convulsions ou de troubles dépressifs, imposant une surveillance étroite.

Un **carnet de suivi** sur 2 ans (pour Bétaféron[®] et Avonex[®]) ou 4 ans (pour Rebif[®]) est remis au patient par le neurologue, lors de l'instauration du traitement par IFN β , sur lequel doivent être notés :

- le handicap initial ;
- les dates, durées et sévérités des poussées dans les 2 ou 3 années précédant le traitement (suivant la spécialité prescrite) ;
- les dates de mise sous traitement et de renouvellement de prescription ;
- les dates et résultats des examens biologiques (ECG, NFS, plaquettes, transaminases, recherche éventuelle d'une activité neutralisante) ;
- les effets indésirables ;
- les traitements associés ;
- les nouvelles poussées et l'éventuelle progression du handicap ;
- l'arrêt du traitement et son motif (patient non répondeur, effets indésirables graves, désir de grossesse, abandon du traitement par le patient).

Le patient devra présenter ce carnet à chaque consultation chez le neurologue.

2.1.1.10. Réponse au traitement

➤ Répondeurs et non répondeurs [82, 106, 107]

La variabilité de la réponse thérapeutique à l'IFN β suggère un effet différentiel basé sur des éléments génétiques ou sur une hétérogénéité de la maladie. Chez les répondeurs au traitement, la réponse favorable semble être associée à une diminution du taux d'IFN γ et de la prolifération des cellules T. L'IFN β agirait en induisant l'expression de certains gènes et l'étendue de ces gènes déterminerait la réponse individuelle au traitement. Cette hypothèse a mené à la recherche de marqueurs biologiques utiles pour déterminer les patients répondeurs dès le début du traitement, comme le facteur TRAIL (Tumor necrosis factor-related apoptosis inducing ligand) par exemple.

➤ Anticorps neutralisants [1, 81, 108, 109, 110]

Un des facteurs responsables de la variabilité de la réponse au traitement est la formation d'anticorps neutralisants (AN) dirigés contre la molécule d'IFN β .

Les différents types d'IFN β ne possèdent pas le même degré d'immunogénicité. Les AN sont plus fréquents avec l'IFN β -1b qu'avec l'IFN β -1a probablement car l'IFN β -1a est plus proche structurellement de l'IFN naturel. En effet, environ 30 % des patients sous Bétaféron[®] développent ces AN, viennent ensuite Rebif[®] avec environ 15 % et Avonex[®] avec 6 %. L'immunogénicité variable des traitements est probablement influencée par la formulation, la voie d'administration, la dose et la fréquence d'injection.

Les AN apparaissent le plus souvent entre le sixième et le douzième mois de traitement. Il semblerait qu'ils apparaissent de façon plus précoce avec l'IFN β -1b.

La présence des AN peut être transitoire et réversible malgré la poursuite de traitement.

Bien que les AN apparaissent plus précocement, les conséquences cliniques ne peuvent apparaître que 12 à 18 mois après le début du traitement car leur affinité augmente avec leur concentration.

Il a été démontré que la présence d'AN réduit significativement l'efficacité du traitement par IFN β aussi bien sur la fréquence des poussées que sur les paramètres IRM.

Les patients sous IFN β doivent être testés pour la présence d'AN 12 et 24 mois après le début du traitement. Chez les patients négatifs pour les deux tests, les AN devront être recherchés en

cas d'aggravation de l'activité de la maladie. Chez les patients positifs, les tests doivent être répétés tous les 3 à 6 mois et le traitement doit être réévalué. Le traitement par IFN β doit être interrompu chez les patients ayant de forts titres d'AN.

Les études ont montré que les AN ont une réactivité croisée entre l'IFN β -1b et l'IFN β -1a. Le fait de switcher d'un IFN à l'autre n'est donc pas efficace. Le traitement devra donc être orienté vers d'autres principes actifs comme l'acétate de glatiramère.

➤ **Augmenter la dose chez les non-répondeurs**

OPTIMS (OPTimization of Interferon for MS study) : IFN β -1b [111, 112]

Cette étude a évalué l'efficacité et la tolérance du Bétaféron[®] à la dose de 375 μ g SC tous les deux jours chez des patients présentant une forme RR et ayant une réponse suboptimale au traitement à la posologie normale de 250 μ g. Les résultats ont montré que la dose élevée a permis de réduire le risque d'activité nouvelle à l'IRM de 72 % comparée à la dose normale. De plus, la forte dose a été bien tolérée et n'a pas été associée à l'apparition de nouveaux effets indésirables. La fréquence d'effets indésirables n'était pas augmentée dans le groupe recevant 375 μ g.

BEYOND (Betaferon Efficacy Yielding Outcomes of a New Dose) : IFN β -1b [113,114]

Il s'agit d'un essai de phase III en cours actuellement comparant trois Bétaféron[®] 500 μ g SC tous les deux jours, Bétaféron[®] 250 μ g SC tous les deux jours et Copaxone[®] 20 mg SC tous les jours chez environ 2000 patients atteints de forme RR pendant 2 ans.

Un essai préliminaire a évalué le profil de tolérance de la dose de 500 μ g SC tous les deux jours chez 71 patients souffrant d'une forme RR comparé à la dose normale. Un effet dose a été observé dans la survenue des effets indésirables les plus fréquents (syndrome pseudo-grippal, céphalées, nausées, augmentation des enzymes hépatiques...). Cependant, l'incidence des réactions au site d'injection était identique dans les deux groupes.

2.1.1.11. Gestion des effets indésirables

2.1.1.11.1. Injections et auto-injections [2, 81, 115, 116]

Les injections peuvent être faites par une infirmière au domicile du patient, par le malade lui-même ou par une personne de son entourage.

L'auto-injection présente plusieurs avantages, elle permet :

- l'autonomie complète du patient qui améliore la qualité de vie lors de déplacements par exemple ;
- l'implication personnelle du patient ;
- une économie financière non négligeable pour un traitement chronique avec des administrations répétées.

Le pourcentage de patients pratiquant l'auto-injection augmente quand le patient a bénéficié d'une éducation donnée par un personnel spécialisée. Cette éducation peut être apportée par le neurologue, par une infirmière libérale ou par une équipe soignante hospitalière. Les réseaux de soins spécialisés dans la prise en charge de la SEP ont également un rôle à jouer.

Un auto-questionnaire en Poitou-Charentes a montré que 64 % des malades sous immunomodulateurs pratiquaient l'auto-injection alors que 22 % faisaient appel à une infirmière et 13 % bénéficiaient de l'aide de leur entourage.

L'auto-injection est moins fréquente en cas d'administration IM et chez les patients âgés.

Technique d'auto-injection

- Se laver les mains
- Préparer le site d'injection :
 - refroidir le site d'injection ;
 - puis nettoyer la peau avec un coton imbibé d'alcool et laisser sécher avant l'injection ;
 - effectuer une rotation des sites d'injection pour chaque administration afin de prévenir les lésions cutanées. La distance entre les points d'injection doit être d'au moins 3 cm et il est conseillé d'attendre quelques semaines avant de revenir dans la même zone.

Le choix du site d'injection est très important. Les injections SC peuvent se faire dans 4 zones comme le montre la figure : l'abdomen, la partie externe des bras, la partie antérieure des cuisses et la partie supérieure externe des fesses (figure 16).

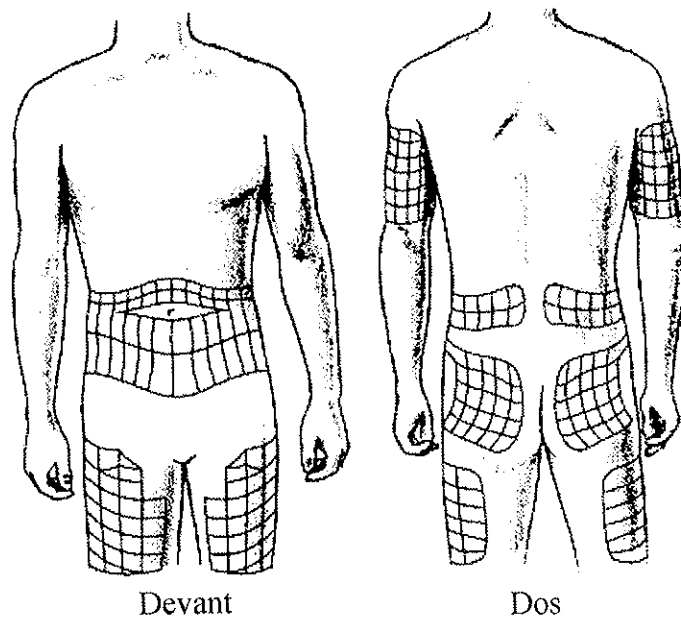


Figure 16 : Les différentes zones d'injection SC de l'IFN β .

Les injections IM d'Avonex se feront plutôt dans la cuisse ou la fesse.

- Préparer la solution

Avonex[®] et Rebit[®] sont conditionnés prêts à l'emploi dans des seringues préremplies avec aiguille.

Le Bétaféron[®] se présente dans une boîte unitaire qui contient le matériel pour une injection : un flacon de Bétaféron (poudre pour la solution injectable), une seringue préremplie de solvant, un adaptateur pour le flacon avec une aiguille préattachée et deux tampons d'alcool.

Le protocole de préparation doit être clairement expliqué et montré au patient. De plus, plusieurs vidéos sont disponibles sur le site du laboratoire fabricant.

<http://www.bayerscheringpharma.fr/scripts/pages/fr/medicaments/betaferon-interferon-beta-1b.php>

Le malade doit toujours s'assurer de l'aspect de la préparation : la solution doit être incolore et limpide et exempte de particules en suspension pour être injectée. Sinon, il ne faut pas l'utiliser et en prendre une autre.

Afin de diminuer la douleur à l'injection, il est recommandé d'administrer une solution à température ambiante (sortir du réfrigérateur 30 minutes avant).

- Faire l'injection SC ou IM en enfonçant rapidement l'aiguille à 90°.

Injecter lentement la solution et laisser l'aiguille sous la peau pendant 10 secondes pour que le produit diffuse bien.

Masser après l'injection.

- Après l'injection, il faut jeter la seringue et l'aiguille dans le collecteur prévu à cet effet.

2.1.1.11.2. Gérer les effets indésirables en pratique [2, 105]

La plupart des effets indésirables peut être prévenue par l'application de mesures simples. L'arrêt du traitement est prévu en cas d'effet indésirable grave, de grossesse ou de non-réponse au traitement.

➤ Syndrome pseudo-grippal

Quelques recommandations peuvent être utiles pour diminuer son impact :

- utiliser un antalgique antipyrétique pour prévenir et traiter les manifestations : paracétamol ou AINS (ibuprofène le plus souvent) avant l'injection et pendant 24 heures suivant l'injection ;
- pratiquer l'injection le soir pour que les manifestations se produisent pendant le sommeil du patient. Néanmoins, ceci n'est pas toujours applicable notamment si l'administration entraîne une insomnie. Dans ce cas, le patient devra choisir le jour et le moment d'administration dans la journée le moins dérangeant pour ces activités.

➤ Réactions et douleurs au site d'injection

Pour limiter les réactions locales :

- refroidir la zone d'injection avant et après l'administration (avec une compresse froide, de la glace ou un dispositif type Coldhot®) ;
- injecter une solution à température ambiante ;
- connaître la bonne technique d'injection ;
- effectuer une rotation des sites d'injection ;
- masser la zone après l'injection.

Pour diminuer la douleur, il peut être judicieux d'avoir recours aux dispositifs d'auto-injection pour les injections SC : auto-injecteur Betaject Lite® pour Bétaféron® et Rebiject II® pour Rebif®, qui rendent l'injection beaucoup plus aisée et sûre. Ils permettent d'assurer un bon

angle d'injection et de régler la profondeur d'injection. De plus, l'aiguille est invisible ce qui a un impact sur la réduction de l'anxiété souvent associée à l'injection.

Il existe un dispositif pour Avonex[®] (Avoclip II[®]) qui est une ailette d'appui pour faciliter l'injection IM.

Pour limiter la douleur, il est également possible d'appliquer un anesthésique local superficiel (type Emla[®]) une heure avant l'injection, surtout lors de l'instauration du traitement pour diminuer la composante anxieuse.

➤ **Nécroses au point d'injection**

En cas de nécroses :

- Désinfection et application d'anti-bactériens locaux ;
- Révision de la technique d'auto-injection et les mesures d'asepsie avec un personnel spécialisé ;
- Baisse de la dose d'IFN β voire interruption du traitement ;
- Envisager une administration IM de l'IFN β qui ne pose pas ce problème de nécroses.

➤ **Anomalies biologiques : NFS et transaminases**

L'attitude à adopter dépend de la gravité des perturbations biologiques. Le tableau X indique les différents grades en fonction de l'anomalie observée.

En cas de toxicité de grade 1, il convient de maintenir voire d'intensifier la surveillance biologique.

En cas de toxicité de grade 2 c'est-à-dire :

- une augmentation des transaminases jusqu'à 5 fois la limite supérieure des valeurs normales ;
- une leucopénie entre 2 000 et 3 000/mm³ ;
- ou une thrombopénie entre 50 000 et 75 000/mm³ ;

une diminution transitoire de la posologie de l'IFN β est nécessaire : ½ dose jusqu'à normalisation du ou des paramètres biologiques puis réaugmentation progressive de la dose.

A partir d'une toxicité de grade 3, il est indispensable d'interrompre le traitement. Sa réintroduction éventuelle pourra être envisagée de façon progressive avec une surveillance étroite.

Tableau X : Classification de la gravité des anomalies biologiques iatrogènes. [105]

Anomalie biologique \ Gravité	Leucopénie	Thrombopénie	Cytolyse hépatique
Grade 0	> 4 000	> 100 000	
Grade 1	> 3 000 et < 4 000	< 100 000 et > 75 000	< 2,5 fois la normale
Grade 2	< 3 000 et > 2 000	< 75 000 et > 50 000	< 5 fois la normale
Grade 3	< 2 000 et > 1 000	< 50 000 et > 25 000	> 5 fois la normale
Grade 4	< 1 000	< 25 000	> 20 fois la normale

➤ Apparition d'un état dépressif

Les antécédents de troubles dépressifs contre-indiquent le traitement.

Le patient doit être informé de la possibilité de survenue d'un état dépressif ou d'idées suicidaires et il doit en avertir immédiatement son médecin si cela arrive.

En cas de survenue de ce type d'épisode chez un patient sans antécédent, les mesures à prendre sont de :

- de surveiller étroitement le patient et mettre en place une psychothérapie et/ou un traitement antidépresseur ;
- d'interrompre le traitement immunomodulateur en cas de dépression sévère ou non contrôlable.

Le tableau XI récapitule la conduite à tenir en cas de survenue d'effets indésirables caractéristiques du traitement par IFN β .

Tableau XI : Gestion des effets indésirables du traitement par IFN β

EFFET INDESIRABLE	GESTION DE L'EFFET INDESIRABLE
Syndrome pseudo-grippal	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Antalgiques anti-pyrétiques : paracétamol ou ibuprofène avant l'injection et pendant 24 heures ▪ Injections le soir ▪ Augmentation progressive des doses lors de l'initiation du traitement
Réactions et douleurs au site d'injection	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Bonne technique de préparation (solution à température ambiante) ▪ Bonne technique d'injection ▪ Utilisation d'auto-injecteurs ▪ Refroidir le site d'injection et masser la peau après l'injection ▪ Rotation des sites d'injection ▪ Anesthésique local
Nécroses au site d'injection	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Désinfection et anti-bactériens locaux ▪ Révision de la technique d'injection et des mesures d'asepsie ▪ Baisse de la dose d'IFN β voire interruption du traitement ▪ Envisager une administration IM de l'IFN β
Anomalies biologiques de grade 2	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Réduction de la dose d'IFN β puis réaugmentation progressivement la dose après normalisation
Anomalies biologiques de grade 3 ou plus	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Arrêt du traitement
Etat dépressif	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Mise en place d'un traitement antidépresseur ▪ Psychothérapie ▪ Arrêt du traitement si nécessaire

2.1.1.12. Législation [81, 117, 118]

Avonex[®], Bétaféron[®] et Rebif[®] sont des médicaments soumis à **prescription restreinte** :

- Prescription initiale et renouvellement réservés aux spécialistes en neurologie (hospitalier ou libéral) ;
- Surveillance pendant le traitement ;

En raison de leur coût très élevé et de leurs indications limitées, ils relèvent de la réglementation des **médicaments d'exception** :

- respect des indications thérapeutiques figurant sur la fiche d'information thérapeutique publiée au Journal officiel pour chaque spécialité ;
- prescription sur un imprimé spécifique appelé « ordonnance de médicaments d'exception » ;
- remboursement ou prise en charge après information du contrôle médical.

L'ordonnance de médicaments d'exception » comporte 4 volets :

- un à conserver par l'assuré (volet 1) ;
- deux à joindre par l'assuré à la feuille de soins en vue du remboursement dont un est destiné au contrôle médical (volet 2 et 3) ;
- un à conserver par le pharmacien (volet 4).

Ces médicaments sont remboursés à hauteur de 65 % par la Sécurité Sociale. Cependant, les malades atteints de SEP peuvent être pris en charge à 100 % dans le cadre de l'affection de longue durée (ALD) n°25.

2.1.2. L'acétate de glatiramère COPAXONE®

2.1.2.1. Caractéristiques [10]

L'acétate de glatiramère (GA) ou copolymère I est un mélange aléatoire de polypeptides de synthèse composés de quatre acides aminés : L-alanine, L-glutamine, L-lysine et L-tyrosine. Sa structure est proche de celle de la protéine basique de la myéline (MBP).

Il fut synthétisé en 1967 et s'est révélé protecteur vis-à-vis de l'EAE, le modèle animal de la SEP.

2.1.2.2. Mécanisme d'action [10, 119, 120]

Le GA ne traverse pas la BHE.

Le GA est un agent immunomodulateur dont le mécanisme d'action n'est pas clairement élucidé. L'hypothèse la plus probable fait intervenir deux phénomènes principaux :

- une réactivité croisée entre le GA et la MBP : il existerait une compétition entre le GA et la MBP pour le site de liaison aux molécules du CMH de classe II à la surface des cellules présentatrices d'antigènes (CPA) ;
- l'induction de lymphocytes T suppresseurs Th2 et la sécrétion de cytokines telles que IL-4 et IL-10.

➤ En périphérie :

Le GA stimulerait une population lymphocytaire de profil Th1. Avec la répétition des injections, ces lymphocytes deviendraient Th2.

Le GA, par sa forte affinité aux molécules CMH de classe II des CPA, induirait la production de lymphocytes T suppresseurs anti-GA qui vont sécréter des cytokines anti-inflammatoires Th2.

Le GA agit directement sur les monocytes/macrophages en modifiant leur production de cytokines. En effet, il a été montré très récemment dans le sang de patients atteints de SEP que le traitement par GA induit une élévation de l'IL-1ra et une diminution de l'IL-1 β proinflammatoire. [121]

➤ **Au niveau de la BHE :**

Contrairement aux IFN β , le GA ne modifie pas l'expression des molécules d'adhérence, ne réduit pas la vitesse de migration lymphocytaire et n'affecte pas la production des métalloprotéinases. Ceci pourrait expliquer la diminution plus rapide de la prise de Gd en IRM avec les IFN β qu'avec le GA.

➤ **Dans le SNC :**

Les lymphocytes T anti-GA pourraient être réactivés par la MPB et pourraient sécréter localement des cytokines Th2 réprimant localement les cellules autoréactives par le phénomène de « bystander suppression ». Les cellules T anti-GA pourraient inhiber la production d'IFN γ par les cellules T anti-MBP. Cela conduit à une répression des cellules T proinflammatoires qu'elles soient spécifiques de la MPB ou non.

Plus récemment, le GA a pu être considéré comme un neuroprotecteur car les cellules T anti-GA sécrèteraient des facteurs de croissance comme le BDNF (brain derived neurotrophic factor).

2.1.2.3. Etudes

➤ **Dans les formes RR [10, 96, 122]**

La première étude pilote (Bornstein et al., 1987) a comparé le GA (20 mg par jour) à un placebo pendant deux ans sur une population de 48 patients atteints de forme RR. La fréquence des poussées était significativement réduite dans le groupe traité : taux annuel de poussées de 0,32 contre 1,35 avec le placebo et 56 % de patients sans nouvelles poussées contre 26 % avec le placebo.

L'étude de Johnson et al. (1995) a montré chez 251 patients présentant une forme RR un effet bénéfique de la Copaxone® (20 mg par jour en SC) sur la fréquence des poussées avec une diminution d'environ 30 % c'est-à-dire équivalente à celle observée avec les IFN β .

L'étude multicentrique européenne et canadienne (Comi et al., 2001) a montré une réduction de 33 % de la fréquence des poussées et une réduction de 29 % du nombre de lésions prenant le contraste.

➤ **Dans les formes SP** [10, 96]

Une étude (Bornstein et al., 1991) a été conduite chez 106 patients atteints de forme SP et traités par GA versus placebo pendant deux ans. Les résultats ont montré une tendance en faveur de l'efficacité du GA mais statistiquement non significative.

➤ **Dans les formes PP** [123]

Une étude multicentrique en double aveugle versus placebo a été menée chez 943 patients mais n'a pas montré d'effet bénéfique significatif du GA.

➤ **Comparaisons de dose** [86]

Un essai de neuf mois comparant le GA 20 mg ou 40mg par jour chez des patients atteints de forme RR a montré que le risque d'apparition de nouvelles lésions était significativement réduit et que le délai de survenue d'une nouvelle poussée était significativement augmenté avec la forte dose.

➤ **Administration orale**

L'étude Coral portant sur l'administration du GA par voie orale chez des patients présentant une forme RR a été un échec.

2.1.2.4. Indications et posologie [81]

Copaxone[®] est indiquée, à partir de 18 ans, pour réduire la fréquence des poussées chez les patients ambulatoires atteints de **SEP** évoluant par poussée de type **récurrente-rémittente** caractérisée par au moins deux poussées au cours des deux années précédentes.

Il n'a pas été démontré d'effet bénéfique du GA sur la progression du handicap, il n'est donc pas indiqué dans le traitement des formes progressives d'emblée ou secondairement progressives.

La posologie recommandée est de **20 mg administrés une fois par jour par injection SC**.

Copaxone[®] se conserve au réfrigérateur entre + 2 et + 8 °C.

Les ampoules d'EPPI doivent être conservées séparément entre + 15 et + 25°C pour améliorer la tolérance locale.

2.1.2.5.Tolérance [81, 124]

Les essais cliniques et les études de pharmacovigilance ont permis d'établir le profil de tolérance du GA.

La tolérance est bonne en général, meilleure qu'avec les IFN β .

Le GA ne provoque pas de syndrome pseudo-grippal post-injection.

Les effets indésirables suivants ont été rencontrés :

- au niveau local, les **réactions au site d'injection** avec érythème, douleur, prurit, induration, œdème, inflammation sont fréquentes mais les effets sont légers à modérés. De rares cas de nécrose ont été rapportés. Environ 80 % des patients sont concernés à un moment donné de leur traitement. Pour réduire ces inconvénients, le site d'injection doit être différent chaque jour ;
- au niveau systémique, une **réaction immédiate post-injection** parfois spectaculaire mais bénigne est l'effet indésirable le plus fréquent. Cette réaction comprend au moins un des symptômes suivants : vasodilatation, oppression thoracique, dyspnée, palpitations ou tachycardie. Cette réaction est transitoire et dure environ 10 à 30 minutes. Dans les études, environ 40 % des patients ont connu un épisode au moins une fois durant leur traitement ;
- nausées, asthénie, hypertonie et céphalées sont également rapportés par des patients ;
- il a également été observé des effets indésirables rares : convulsions, réactions allergiques et anaphylactoïdes, augmentation des transaminases hépatiques.

Il est recommandé que la première injection soit réalisée sous la surveillance d'un personnel de santé pendant au moins 30 minutes.

2.1.2.6.Contre-indications [81, 124]

Copaxone[®] est contre-indiquée en cas d'hypersensibilité au GA ou à l'un des excipients et déconseillée pendant la grossesse et l'allaitement.

2.1.2.7.Surveillance pendant le traitement [81]

Le traitement impose une surveillance :

- des enzymes hépatiques ;
- de la fonction rénale chez l'insuffisant rénal ;
- des patients ayant des antécédents de troubles cardiaques en raison des troubles cardiaques occasionnés par le syndrome post-injection.

2.1.2.8.Anticorps anti-GA [109]

L'immunogénicité du GA est à l'origine de la production d'Ac liants dirigés contre la molécule. Ces Ac sont détectés chez la quasi-totalité des patients traités après 3-4 mois de traitement et persistent tout au long du traitement.

Les Ac anti-GA ne semblent pas modifier l'activité biologique ni compromettre l'efficacité thérapeutique contrairement aux AN anti-IFN β .

2.1.2.9.Législation [117]

Copaxone[®] est soumis à la législation des médicaments d'exception. Sa prescription est réservée aux spécialistes en neurologie et impose une surveillance particulière pendant le traitement.

2.2. Le natalizumab TYSABRI®

2.2.1. Caractéristiques [125, 126]

Le natalizumab est le premier agent sélectif utilisé dans le traitement de la SEP.

Il s'agit d'un anticorps monoclonal recombinant humanisé dirigé contre les sous-unités $\alpha 4$ des intégrines, en particulier $\alpha 4\beta 1$ et $\alpha 4\beta 7$, exprimées à la surface des leucocytes (à l'exception des neutrophiles). Ces intégrines interagissent normalement avec des récepteurs de type VCAM-1 présents à la surface des cellules endothéliales. Le natalizumab en se fixant aux intégrines empêche l'interaction entre les cellules inflammatoires activées et l'endothélium inhibant ainsi leur migration à travers la BHE et leur pénétration dans le SNC.

2.2.2. Etudes [126, 127, 128, 129]

Deux larges études de phase III randomisées en double-aveugle ont évalué le tolérance et l'efficacité du natalizumab pendant deux ans.

➤ AFFIRM : natalizumab en monothérapie versus placebo

L'essai a été mené chez 942 patients atteints de forme récurrente et a comparé le natalizumab à la posologie de 300 mg en perfusion IV toutes les quatre semaines au placebo.

Le risque de progression a été réduit de 42 % sous traitement et la fréquence des poussées de 68 %. Le groupe traité avait 92 % moins de lésions prenant le contraste que le groupe placebo.

➤ SENTINEL : association natalizumab/IFN β -1a versus placebo/IFN β -1a

L'étude a porté sur 1171 patients atteints de forme récurrente. L'effet du natalizumab 300 mg IV toutes les quatre semaines en combinaison avec l'Avonex 30 μ g IM une fois par semaine a été comparé à l'IFN seul.

La combinaison des deux immunomodulateurs a permis de réduire le risque de progression de 24 % par rapport à l'IFN β -1a en monothérapie et la fréquence des poussées de 54 %. Le nombre de nouvelles lésions en T2 a également été réduit significativement.

En revanche, deux cas de leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP) dont un fatal ont été diagnostiqués chez les patients traités par la natalizumab.

Trois cas de LEMP ont été diagnostiqués : deux cas lors de l'étude SENTINEL et un cas diagnostiqué post-mortem chez un homme ayant pris part à un essai dans le traitement de la maladie de Crohn. La LEMP est une infection opportuniste due à la réactivation du virus JC latent. Les trois cas ont eu lieu chez des patients traités par le natalizumab et un autre immunomodulateur ou immunosuppresseur. La cause de cette réactivation n'est pas connue. Le mode d'action du natalizumab pourrait avoir une responsabilité car il bloque la circulation des cellules immunitaires dans le SNC ce qui pourrait être à l'origine de réactivations virales. Récemment, en juillet et octobre 2008, trois nouveaux cas ont été rendus public. Ils sont apparus sous monothérapie avec le natalizumab.

Ainsi, trois cas de LEMP ont été observés sous monothérapie alors que plus de 30 000 patients ont été traités à ce jour. Les patients doivent donc être surveillés régulièrement afin de détecter l'apparition ou l'aggravation de symptômes neurologiques pouvant évoquer une LEMP.

2.2.3. Indications et posologie [126]

Tysabri® est indiqué en monothérapie comme traitement de fond des **formes très actives de SEP récurrente-rémittente** :

- pour les patients n'ayant **pas répondu à un traitement complet et bien conduit par IFN β** . Ils doivent avoir présenter au moins une poussée au cours de l'année précédente alors qu'ils étaient sous traitement et doivent présenter au moins neuf lésions hyperintenses en T2 à l'IRM cérébrale ou au moins une lésion rehaussée après injection de Gd ;
- ou pour les **patients présentant une SEP RR sévère et d'évolution rapide**, définie par deux poussées invalidantes ou plus au cours d'une année associées à une ou plusieurs lésions rehaussées après injection de Gd sur l'IRM cérébrale ou une augmentation significative de la charge lésionnelle en T2 par rapport à une IRM antérieure récente

La posologie adulte est de **300 mg administré en perfusion IV une fois toutes les quatre semaines**, en milieu hospitalier.

La perfusion dure une heure et les patients doivent rester en observation au moins une heure après la fin de la perfusion pour surveiller l'apparition éventuelle de réactions d'hypersensibilité.

Tysabri® doit être conservé au réfrigérateur.

2.2.4. Contre-indications [130]

Les contre-indications du natalizumab sont :

- les enfants et adolescents ;
- la grossesse et l'allaitement ;
- l'hypersensibilité au natalizumab ou à l'un des excipients ;
- une LEMP ;
- les patients présentant un risque accru d'infections opportunistes (patients immunodéprimés) ;
- l'association avec les IFN β ou le GA ;
- les cancers diagnostiqués en évolution.

2.2.5. Tolérance [126, 130]

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés sont des céphalées, des rhinopharyngites, une fatigue et des arthralgies. Des événements liés à la perfusion peuvent également apparaître à type de sensations vertigineuses, nausées, urticaire et frissons. Des réactions d'hypersensibilité peuvent survenir en général pendant la perfusion ou dans l'heure suivant la fin de la perfusion. Des troubles hépatiques graves ont été observés, c'est pourquoi la fonction hépatique doit être surveillée.

Des Ac anti-natalizumab ont été détectés chez environ 10 % des patients et peuvent persister. La présence d'Ac est associée à une diminution de l'efficacité du médicament et à une augmentation de la fréquence des réactions d'hypersensibilité.

2.2.6. Législation pharmaceutique [130]

Tysabri[®] 300 mg se présente sous la forme d'une solution à diluer pour perfusion. C'est un médicament réservé à l'usage hospitalier.

Le médecin a l'obligation de délivrer au patient une carte spéciale d'alerte.

Tysabri[®] a été commercialisé aux Etats-Unis en novembre 2004 puis retiré du marché en février 2005 en raison des cas de LEMP. Puis il a été recommercialisé en juin 2006.

L'AMM européenne a été obtenue en juin 2006 et la spécialité est commercialisée en France depuis avril 2007.

L'AFSSAPS a lancé une étude épidémiologique (TYSEDMUS) sur une durée de 5 ans concernant la sécurité d'emploi du Tysabri en novembre 2007. L'annexe 3 présente la fiche des effets indésirables de l'étude. [131]

2.3. Les immunosuppresseurs

Les immunosuppresseurs sont utilisés dans le but de diminuer voire de supprimer la réponse immunitaire.

2.3.1. La mitoxantrone ELSEP®

2.3.1.1. Caractéristiques [132, 133]

La mitoxantrone est le seul immunosuppresseur autorisé dans le traitement de la SEP.

C'est un agent synthétique appartenant à la famille des anthracènediones dont la structure est proche des anthracyclines.

Elle a été initialement prescrite en cancérologie en raison de ses propriétés antinéoplasiques (leucémies, lymphomes, cancer du sein et de la prostate).

Son mode d'action dans le traitement de la SEP repose sur deux éléments principaux :

- un effet immunosuppresseur : elle inhibe la prolifération des lymphocytes B, des lymphocytes T et les macrophages, en s'intercalant avec l'ADN ce qui entraîne la formation de croisements inter et intrabrinés ou de scissions, et en inhibant la topoisomérase II, ce qui altère la réparation de l'ADN et favorise l'apoptose ;
- un effet immunomodulateur en diminuant la sécrétion de certaines cytokines proinflammatoires (TNF α , IL-2, IFN γ).

2.3.1.2. Etudes [132, 134]

Deux grandes études pivot ont évalué l'efficacité de la mitoxantrone :

➤ Etude européenne de phase III : MIMS

Elle a été menée chez 194 patients atteints de forme RR avec poussées sévères ou de forme SP (EDSS compris entre 3 et 6) n'ayant jamais reçu de traitement immunomodulateur ou

immunosuppresseur pendant deux ans. Ils ont reçu la mitoxantrone à la posologie de 5 ou 12 mg/m² tous les trois mois ou un placebo.

La fréquence des poussées a été diminuée de 68 %. Le pourcentage de patients aggravés de 1 point EDSS était 8,3 % dans le groupe traité contre 22 % dans le groupe placebo.

➤ Etude franco-britannique de phase II

42 patients forme SP ou RR agressive ont été traités soit par 20 mg de mitoxantrone et 1 mg de méthylprednisolone soit par 1 mg de méthylprednisolone seule, en perfusions IV tous les mois pendant six mois.

Les résultats ont montré une réduction de 86 % des patients ayant au moins une prise de contraste au Gd et une réduction significative du nombre de lésions prenant le contraste et de nouvelles lésions en T2 dans le groupe traité par la mitoxantrone. La fréquence des poussées a été réduite de 76 %.

2.3.1.3. Indications et posologie [135, 136]

Elsep[®] est indiqué dans les **formes agressives de SEP de type récurrente-rémittente ou de type secondairement progressive.**

L'agressivité est définie par :

- deux poussées, l'une et l'autre avec séquelles au cours des 12 derniers mois et une nouvelle lésion rehaussée au Gd à une IRM datée de moins de 3 mois ;
- ou une progression de 2 points à l'EDSS au cours des 12 mois précédents et une nouvelle lésion rehaussée par le Gd à une IRM datée de moins de 3 mois.

Elsep[®] n'est pas indiqué en traitement de première intention et n'est pas indiqué dans les formes progressives primaires.

La dose recommandée est de 12 mg/m² une fois par mois par voie IV, sans dépasser 20 mg par perfusion. La durée du traitement est limitée à 6 mois pour rester en dessous de la dose maximale cumulée de 72 mg/m² et de la dose totale cumulée maximale de 120 mg.

Le traitement ne devra pas être ré-administré chez un patient ayant déjà reçu le traitement complet.

2.3.1.4.Tolérance [135, 136]

Les essais ont rapportés de nombreux effets secondaires au traitement :

- toxicité hématologique : leucopénie transitoire après chaque administration ;
- leucémies aiguës myéloïdes apparaissant 2 à 5 ans après le traitement ;
- toxicité cardiaque : insuffisance cardiaque congestive avec baisse de la fonction d'éjection ventriculaire gauche ;
- aménorrhées ;
- nausées, vomissements de faible intensité et transitoires ;
- alopecie modérée et réversible ;
- réactions allergiques ;
- et fatigue, infections urinaires.

Huit cas de leucémies secondaires au traitement dont quatre fatales sont survenus chez des patients traités par Elsep® en France dans le cadre d'une SEP.

Au-delà de 35 ans, le risque de ménopause précoce n'est pas négligeable. Chez l'homme, la cryoconservation du sperme est souhaitable.

2.3.1.5.Contre-indications [135]

Les contre-indications d'Elsep® sont :

- l'hypersensibilité ;
- les patients ayant déjà reçu de la mitoxantrone ou des anthracyclines ;
- les cardiopathies ;
- les myélodysplasies ;
- les anomalies de la formule sanguine (en dessous des valeurs usuelles du patient) ;
- les antécédents d'hémopathie maligne ;
- la grossesse ou l'allaitement, les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de contraception efficace ;
- en association avec le vaccin contre la fièvre jaune ;
- l'insuffisance hépatique.

L'association est déconseillée avec les autres vaccins vivants atténués, la phénytoïne et la fosphénytoïne (risque de convulsions).

2.3.1.6. Surveillance pendant le traitement [135]

- La surveillance cardiaque repose sur une mesure de la fraction d'éjection ventriculaire gauche par échographie cardiaque :
 - avant le traitement ;
 - un mois après la dernière perfusion ;
 - puis tous les ans pendant cinq ans.

- La surveillance de l'hémogramme par une mesure de la NFS (numération formule sanguine) et des plaquettes doit être systématique :
 - avant le traitement ;
 - avant chaque perfusion et au dix jours après, en cas de neutropénie ou de thrombopénie, la perfusion sera différée jusqu'à récupération spontanée
 - un mois après la dernière perfusion puis tous les trois mois pendant au moins cinq ans.

- En raison la toxicité sur l'ADN, les patientes en âge de procréer doivent avoir une contraception efficace débutant le mois précédant le début du traitement et se poursuivant trois mois après la fin du traitement. Les β -HCG plasmatiques seront dosées avant le traitement, tous les mois pendant le traitement puis trois mois après l'arrêt du traitement.

2.3.1.7. Législation [136]

Elsep[®] est un médicament à prescription restreinte :

- réservé à l'usage hospitalier ;
- la prescription est réservée aux neurologues des services spécialisés en neurologie ;
- nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.

L'AMM obtenue en octobre 2003 prévoit également :

- le recueil de l'accord de soins du patient avant l'initiation du traitement ;
- une surveillance particulière et obligatoire de la pharmacovigilance, chez tous les patients traités, tout au long du traitement.

2.3.2. Autres immunosuppresseurs utilisés hors AMM

Hors AMM, d'autres immunosuppresseurs sont utilisés dans le traitement de la SEP : cyclophosphamide (Endoxan[®]) par voie IV, méthotrexate (Novatrex[®]), mycophénolate mofétil (Cellcept[®]) ou l'azathioprine (Imurel[®]).

➤ Azathioprine IMUREL[®] [75, 137]

L'azathioprine est le dérivé nitro-imidazolé de la 6-mercaptopurine, analogue de l'hypoxanthine. Elle agit comme un antimétabolite, inhibant la synthèse des bases puriques. Elle inhibe ainsi la biosynthèse des nucléotides normaux entrant dans la constitution des acides nucléiques et empêche la prolifération des cellules.

L'azathioprine est utilisée comme immunosuppresseur dans les greffes d'organes et dans les formes sévères des maladies dysimmunitaires. Elle a été largement utilisée dans la SEP en raison de sa bonne tolérance et de sa maniabilité.

La posologie est en général de 1 à 3 mg/kg par jour par voie orale, à adapter en fonction de l'analyse sanguine.

L'azathioprine n'a pas d'AMM dans la SEP. Cependant, il semble raisonnable de poursuivre un traitement déjà instauré chez des patients traités depuis plusieurs années et dont la maladie est quiescente, sous couvert d'une surveillance régulière.

➤ Cyclophosphamide ENDOXAN[®] [8]

Il s'agit d'un agent alkylant de la famille des moutardes azotés utilisés en cancérologie et dans les maladies auto-immunes. Il agit par interaction directe sur l'ADN en formant des liaisons covalentes ce qui entraîne l'inhibition de la transcription et de la réplication de l'ADN.

Les effets indésirables principaux sont : neutropénies, thrombopénies, cystite hémorragique, tumeurs secondaires.

Il est administré par perfusions ou par voie orale.

Les études dans les formes progressives sont contradictoires.

➤ Méthotrexate NOVATREX[®] [8]

C'est un agent cytotoxique du groupe des antifolates. Il agit par inhibition compétitive de la dihydrofolate réductase provoquant l'inhibition de la synthèse d'ADN. Il est utilisé en oncologie et possède une AMM dans le psoriasis résistant et la polyarthrite rhumatoïde.

Il est administré par voie orale, la posologie habituelle étant de 7,5 mg par semaine.

Les effets indésirables sont nombreux :

- toxicité gastro-intestinale : nausées, vomissements, diarrhées, stomatite ;
- toxicité hématologique : neutropénie, thrombopénie, anémie voire pancytopenie (surveillance NFS et plaquettes hebdomadaire pendant 3 mois puis mensuelle) ;
- toxicité rénale : surveillance mensuelle de l'urée et de la créatinine ;
- toxicité hépatique (hépatite, fibrose, cirrhose) : dosage mensuel des transaminases, de l'albumine et de la bilirubine ;
- toxicité pulmonaire : radiographie du thorax avant le traitement ;
- infections opportunistes.

➤ **Mycophénolate mofétil CELLCEPT® [8]**

C'est un immunosuppresseur indiqué dans la prévention des rejets de greffe.

Le mycophénolate mofétil est la prodrogue de l'acide mycophénolique capable d'inhiber la synthèse des nucléotides à base de guanine. Son efficacité repose principalement sur une action antiproliférative des lignées lymphocytaires T et B.

Les effets indésirables sont nombreux : diarrhées, vomissements, leucopénie, infections opportunistes, tumeurs.

Ces immunosuppresseurs, utilisés hors AMM, n'ont pas fait la preuve formelle de leur efficacité. Des études contrôlées sont nécessaires afin de déterminer réellement leur effet et leur place dans la stratégie thérapeutique.

En raison de leurs effets indésirables importants, ils sont utilisés en dernier recours quand les traitements habituels ont échoué.

2.4. Les immunoglobulines intraveineuses (Ig IV) [138, 139, 140]

Les Ig IV sont des préparations thérapeutiques d'immunoglobulines G humaines normales obtenues à partir d'un pool de plasmas provenant de milliers de donneurs sains. Elles possèdent un large spectre de réactivités dirigées contre des antigènes exogènes, des auto-antigènes et des auto-anticorps.

Leur efficacité est en partie due à leurs propriétés immunomodulatrices :

- neutralisation d'auto-anticorps pathogènes et diminution de la production d'anticorps ;

- accélération du catabolisme des anticorps ;
- inhibition de la sécrétion des cytokines par les cellules T et restauration de l'équilibre entre Th1 pro-inflammatoires et Th2 anti-inflammatoires ;
- inhibition de l'adhésion des leucocytes aux cellules endothéliales ;
- modulation des protéines du complément.

Les études ont montré que, dans les formes RR, les Ig IV permettent une réduction de la fréquence des poussées et du nombre de lésions rehaussées par le Gd. De plus, elles sont relativement bien tolérées.

Récemment, des travaux ont montré que les Ig polyclonales humaines pourraient favoriser le processus de myélinisation et la différenciation des oligodendrocytes, et notamment les IgM. [141]

A l'heure actuelle, les Ig IV sont réservées aux patients en cas d'échec des thérapeutiques conventionnelles. Cette place dans la stratégie thérapeutique pourrait être réenvisagée en raison des découvertes récentes.

2.5.Stratégie thérapeutique [74, 75, 132]

2.5.1. Formes récurrente-rémittentes

Cette forme de SEP concerne la majorité des patients. Les traitements sont proposés le plus tôt possible chez les patients ambulatoires : un des trois IFN β ou l'acétate de glatiramère. Les immunomodulateurs sont prescrits selon des critères précis : les patients doivent avoir fait au moins 2 poussées au cours des 2 années (Bétaféron[®], Rebif[®] ou Copaxone[®]) ou des 3 années (Avonex[®]) précédant le début du traitement. L'acétate de glatiramère représente un traitement de choix pour les patients présentant une intolérance ou une contre-indication à l'IFN β .

La durée de prescription dépend de l'efficacité. Une évolution jugée favorable incite à la poursuite du traitement sans limite de temps. Il n'y a pas de différence clinique significative entre les IFN β et l'acétate de glatiramère.

Dans les formes peu sévères, une abstention thérapeutique est parfaitement envisageable et l'état clinique du patient devra être réévalué annuellement.

2.5.2. Formes agressives

L'agressivité a été définie dans la section 2.3.1.3. Des critères IRM associés permettent la prescription de certains traitements de fond.

La mitoxantrone Elsep[®] peut être prescrite dans les formes agressives RR ou SP.

Dans les formes RR, deux poussées invalidantes associées à une aggravation de la charge lésionnelle par comparaison avec une IRM antérieure permet de prescrire le natalizumab Tysabri[®].

Chez les patients traités par IFN β ou GA, une poussée invalidante associée à des données IRM (au moins 9 lésions T2 ou au moins 1 lésion rehaussée) peut également faire discuter le traitement par natalizumab.

2.5.3. Formes progressives

➤ Formes secondairement progressives encore actives

En cas de poussées surajoutées, seul l'IFN β -1b (Bétaféron[®] et Rebif[®]) est indiqué.

➤ Formes secondairement progressives non actives et formes primitives progressives

Aucun traitement n'est validé dans ces cas. Des immunosuppresseurs per os hors AMM peuvent être prescrits.

2.5.4. Après un premier événement démyélinisant

De nombreux arguments plaident en faveur d'un traitement précoce, avant la survenue de la seconde poussée. En pratique, avec les nouveaux critères, le diagnostic de SEP peut être établi avant l'apparition d'une deuxième poussée. Bétaféron[®] et Avonex[®] ont l'AMM dans cette indication.

2.6.Perspectives thérapeutiques

2.6.1. Anticorps monoclonaux [141, 142]

➤ **Alemtuzumab (Mabcampath[®])**

C'est un anticorps monoclonal humanisé anti-CD52 qui induit une déplétion lymphocytaire majeure et prolongée. Il a montré une efficacité remarquable au cours d'une étude de phase II chez 334 patients présentant une SEP évoluant par poussées. Le traitement poursuivi pendant 3 ans a montré une réduction de 74 % des poussées et une réduction de 71 % du risque de progression du handicap par rapport au groupe traité par Rebif[®] 44 µg.

L'alemtuzumab a déjà une AMM pour le traitement de certaines leucémies. Il diminue très fortement le nombre de lymphocytes circulants et peut donc favoriser les infections. De plus, des cas de diminution sévère des plaquettes ont été observés entraînant des hémorragies.

Deux grandes études de phase III ont démarré en 2008 (CARE-MS I et II) dont les résultats sont attendus pour 2011. Ce traitement sera probablement réservé à des formes évolutives de la maladie non contrôlables par les traitements.

➤ **Rituximab (Mabthera[®])**

Il s'agit d'un anticorps monoclonal chimérique anti-CD20, molécule exprimée par les lymphocytes B. Il va se fixer sur les lymphocytes B pour les neutraliser et les éliminer par apoptose et cytotoxicité dépendante du complément ou des anticorps. Il est utilisé dans le traitement des lymphomes B.

Une étude de phase II a montré une diminution de 51 % de la fréquence des poussées et une réduction de 91 % des lésions actives prenant le contraste. Plusieurs grandes études de confirmation sont en cours.

➤ **Daclizumab**

Il bloque la sous-unité α (CD25) du récepteur à l'IL2 présent à la surface des lymphocytes et prévient la fixation de l'IL2 sur les lymphocytes T ce qui inhibe la réponse proliférative. Nous avons vu précédemment que le gène de ce récepteur est un facteur de susceptibilité mis en évidence récemment. Les premières études de phase II ont montré une efficacité significative mais moindre que le natalizumab et l'alemtuzumab.

2.6.2. Voie orale [141, 143, 144]

Tous les traitements actuels s'administrent par voie parentérale. Ces injections sont contraignantes pour le patient, invasives et sont souvent la cause d'un défaut d'observance. C'est pourquoi il est indispensable de développer des traitements per os. Nous allons voir quatre traitements par voie orale parmi les plus prometteurs.

➤ **Fingolimod (FTY 720)**

Il s'agit de l'un des traitements les plus avancés avec trois études de phase III en cours ou terminées (TRANSFORMS, FREEDOMS 1 et 2). Le fingolimod se fixe sur les sphingosine-1P, des récepteurs des lymphocytes, ce qui provoque une captation des lymphocytes dans les ganglions périphériques. Les lymphocytes activés ne peuvent donc plus pénétrer dans le cerveau.

Les études de phase II dans la SEP évoluant par poussées ont montré une réduction de la fréquence des poussées de 50 % et une très bonne efficacité sur les paramètres IRM.

Une étude de phase III a débuté dans les formes progressives primaires de SEP (INFORMS).

La sortie sur le marché est prévisible d'ici 2 à 3 ans.

➤ **Cladribine**

Cette molécule pénètre dans le cerveau et possède un effet modulateur sur les lymphocytes et les cytokines. Elle a montré lors d'une étude de phase II par voie SC une diminution de 60 % de la fréquence des poussées et une efficacité sur les paramètres IRM.

Une étude de phase III par voie orale (CLARITY) a donné très récemment des premiers résultats : 2 ans, 1300 patients environ 60 % de réduction de la fréquence des poussées

Une autre étude de phase III (ORACLE) a commencé chez des patients ayant eu un premier événement démyélinisant.

Une autre étude de phase II (ONWARD) est en cours en association avec Rebif®.

➤ **Diméthyl-fumarate (BG-12)**

Ce traitement agit par un effet anti-inflammatoire et protecteur en activant Nrf2, un antioxydant qui protège les cellules du système nerveux. Une étude de phase II publiée en octobre 2008 a montré une efficacité sur les critères IRM (réduction de 69 % des prises de contraste et de 48 % des nouvelles lésions T2) et une diminution de la fréquence des poussées de 32 %. Deux grandes études de phase III (DEFINE et CONFIRM) ont débuté.

➤ **Térlflunomide**

C'est un inhibiteur de la synthèse des bases pyrimidiques ayant un effet modulateur sur les lymphocytes T pro-inflammatoires agressifs. Une étude de phase II publiée en 2006 a montré une diminution de 50 % des lésions actives et des nouvelles lésions en IRM et de 30 % des poussées. La tolérance était bonne. Deux études de phase III (TOWER et TOPIC) ont débuté respectivement dans les formes avec poussées et après un premier épisode. Des études de phase II en association avec l'IFN- β ou la Copaxone[®] sont également en cours.

2.6.3. Stratégies de réparation [145]

Il est admis que des possibilités de remyélinisation spontanée existent. Cependant, dans la majorité des cas, cette réparation est insuffisante surtout après quelques années d'évolution de la maladie.

2.6.3.1. Neuroprotection

De nombreuses molécules sont en cours d'expérimentation comme les ligands des immunophilines, les statines, la minocycline, les bloqueurs des cascades excito-toxiques, les inhibiteurs de la NI synthétase, les cannabinoïdes...

2.6.3.2. Réparation myélinique

➤ **Stimulation de la remyélinisation endogène**

Différents facteurs de croissance peuvent affecter le développement des oligodendrocytes en agissant sur leur prolifération ou leur maturation (PDGF, NT3, IGF, neurégulines). D'autres facteurs agissent sur l'étape de myélinisation (neurégulines, CNTF). Leur utilisation thérapeutique se heurte à des difficultés majeures liées à leur demi-vie courte, à leur mode d'administration et à leurs effets secondaires potentiels sur l'apparition de tumeurs.

D'autres molécules, qui ne sont pas des facteurs de croissance, ont un effet promyélinisant montré sur des cultures cellulaires : IgM, cannabinoïdes, adénosine, hormones thyroïdiennes.

➤ Remyélinisation exogène

Différentes sources de cellules myélinisantes ont été étudiées : cellules précurseurs des oligodendrocytes, cellules de Schwann (cellules myélinisantes du système nerveux périphérique), cellules engainantes du bulbe olfactif et cellules souches.

Les premiers travaux ont consisté en des greffes intracrâniennes de cellules mais la SEP est une affection disséminée ce qui constitue un obstacle pour cette technique. Les résultats ont été négatifs.

Une autre étude a évalué l'effet de l'administration IV de cellules souches de moelle osseuse de lignée non sanguine à des patients présentant une SEP très sévère d'aggravation récente et en échec de tout traitement. Chez l'animal, ces cellules souches sont capables d'évoluer vers des lignées de neurones, de cellules astrocytaires ou oligodendrocytaires avec production du facteur de croissance BDNF. Après culture en laboratoire, 100 millions de cellules ont été injectées à 15 patients. À 6 mois, les résultats montrent une amélioration du handicap. Cependant, le recul n'est pas encore suffisant pour connaître la réelle efficacité et les risques à long terme (cancers).

2.6.4. Tovaxin[®] [141]

L'étude TERMS est une étude de phase II comparant l'efficacité d'un traitement de type vaccination par récepteurs de lymphocytes par voie SC à un placebo. Ce traitement a pour but de provoquer une sorte de désensibilisation des lymphocytes vis-à-vis de la myéline. L'idée originale est d'adapter le traitement à chaque patient en fonction des caractéristiques individuelles de son système immunitaire en vaccinant contre les lymphocytes agresseurs du patient qui reconnaissent certaines protéines de la myéline. 150 patients ont participé à l'étude. Les résultats ont montré une diminution moyenne de 37 % des poussées mais non significative en raison du nombre insuffisant de patients. Ces travaux sont prometteurs.

3. TRAITEMENTS SYMPTOMATIQUES

Plus la maladie progresse, plus les symptômes sont multiples en raison de l'atteinte diffuse du SNC et ont un retentissement important sur le quotidien et la qualité de vie des malades, malgré des traitements de fond de plus en plus performants.

La prise en charge thérapeutique appelle de multiples collaborations pour l'éducation, la réadaptation, les soins, le soutien et le conseil médico-social. Les maisons départementales des personnes handicapées (MDPH) constituent la référence. Le développement des réseaux de santé dédiés à la SEP (annexe 4) aidera de mieux en mieux à atteindre les objectifs de parcours de soin et de suivi individualisé.

La prise en charge médico-sociale est un volet essentiel de l'accompagnement du patient. Elle intègre le conjoint et les aidants et elle vise à la préservation de la vie professionnelle. Une attention particulière doit être portée aux troubles cognitifs, aux troubles de l'humeur et aux troubles du comportement qui peuvent survenir de façon précoce dans la maladie et qui doivent conduire à une évaluation neuropsychiatrique et neuropsychologique.

3.1. Rééducation fonctionnelle [75, 80, 146]

L'indication d'une rééducation est justifiée dès que la fatigue devient invalidante ou dès qu'une gêne apparaît (boîterie, maladresse, troubles de l'attention ou de la mémoire, troubles urinaires, visuels...) puis à chaque stade de la maladie (apprentissage de l'utilisation du fauteuil roulant par exemple).

La rééducation est multidisciplinaire faisant intervenir kinésithérapeutes, ergothérapeutes, orthophonistes, psychologues et infirmiers pour proposer une prise en charge adaptée aux déficiences, aux capacités résiduelles et aux besoins du patient.

Le programme de rééducation locomotrice est fonction des données de l'évaluation de la nature et de l'intensité des déficiences motrices : faiblesse musculaire, altération du contrôle postural, spasticité, attitudes vicieuses réductibles puis irréductibles du fait des rétractions, tremblement et incoordination, fatigabilité.

La prise en charge peut se faire en kinésithérapie de ville, en hôpital de jour ou en centre de rééducation pour des hospitalisations à temps plein.

Outre la kinésithérapie et l'ergothérapie qui ont prouvé leur efficacité, une attention particulière doit être également portée à des programmes de prévention de la chute et de l'escarre, à l'adaptation au fauteuil roulant, à l'éducation nutritionnelle, au soutien psychologique et à la prise en charge des problèmes sociaux.

➤ **Kinésithérapie**

La prise en charge inclut :

- des techniques de facilitation neuromusculaire axées vers le contrôle moteur et postural ;
- un entraînement à la marche ;
- des exercices de coordination des membres supérieurs ;
- des étirements passifs pour prévenir les effets délétères de la spasticité (rétractions musculo-tendineuses) ;
- l'apprentissage des transferts et des techniques pour se relever après une chute.

La fatigue est prise en charge avec des conseils pour se gérer au quotidien et des protocoles de réentraînement à l'effort (vélo, cycloergomètre, tapis roulant, barres parallèles ou appareil de verticalisation).

Le renforcement musculaire fait partie intégrante de tout programme de rééducation de la SEP pour les patients autonomes (avec ou sans fauteuil).

➤ **Ergothérapie**

L'ergothérapie comporte des activités artisanales ou de vie quotidienne visant à préserver la coordination motrice et le contrôle postural. Elle est indispensable dès qu'une gêne des membres supérieurs apparaît et dès qu'il existe un retentissement sur l'autonomie quotidienne (toilette, habillage, alimentation, écriture, utilisation d'un clavier d'ordinateur...).

➤ **Balnéothérapie**

Cette technique est ancienne et souvent préconisée. L'utilisation de l'eau permet de limiter les effets de la pesanteur, donc de faciliter le mouvement et d'améliorer les troubles de l'équilibre et de la coordination. Des courants déstabilisant peuvent être utilisés pour travailler l'équilibre. Il faut cependant faire attention aux bains d'eau trop chaude qui peuvent majorer les symptômes de la maladie chez certains patients.

➤ Cryothérapie

De nombreux patients voient leur état s'améliorer transitoirement avec le froid.

Le bain en eau froide (20-24°C) permet une relaxation musculaire, des exercices d'assouplissement, des exercices contre la résistance hydrodynamique.

Les vêtements réfrigérants ont l'avantage de pouvoir être portés une grande partie de la journée. Ils semblent surtout utiles pour réduire la fatigue et la douleur.

➤ Autres

De nombreux autres outils que nous ne détaillerons pas ici sont indispensables dans la prise en charge de la SEP parmi lesquels :

- une prise en charge psychologique ;
- la prescription de dispositifs médicaux (cannes, béquille, déambulateur, fauteuil roulant, sondes urinaires...);
- des séances d'orthophonie ;
- une rééducation périnéale dans les troubles génitosphinctériens ;
- une rééducation et une kinésithérapie respiratoire : indiquées dans les surinfections broncho-pulmonaires et les troubles respiratoires.

3.2.Spasticité [80, 147, 148, 149]

La spasticité correspond à une exagération du tonus musculaire à l'origine de contractures, de spasmes ou d'une sensation de raideur globale des membres. Elle est présente à divers degrés chez la majorité des patients. Il est utile de prendre en charge cette spasticité pour soulager le patient des douleurs engendrées, pour améliorer les mouvements et pour améliorer la qualité de vie.

Plusieurs molécules ont démontré leur efficacité dans le traitement de la spasticité :

➤ Action centrale :

- le baclofène LIORESAL[®] (agoniste des récepteurs GABA-B médullaire) est le plus utilisé. La dose efficace est variable de 5 à 120 mg/j ;
- les benzodiazépines (agonistes des récepteurs GABA-A) : clonazépam RIVOTRIL[®], diazépam VALIUM[®], tétrazépam MYOLASTAN[®]. La dose initiale est de 2 à 5 mg/j puis la posologie efficace est atteinte progressivement ;

- la tizanidine SIRDALUD[®] est disponible uniquement en ATU (autorisation temporaire d'utilisation). C'est un agoniste $\alpha 2$ -adrénergique qui a des effets dose-dépendants. La posologie habituelle est de 12 à 24 mg/j ;
- la clonidine.

➤ Action périphérique :

- le dantrolène DANTRIUM[®] (inhibiteur des canaux calciques) est un antispastique d'action périphérique. La posologie initiale est de 25 mg/j et peut être augmentée jusqu'à 400 mg/j ;
- la toxine botulique est intéressante car son action est réversible. Il s'agit d'une neurotoxine inhibant la libération d'acétylcholine au niveau de la plaque motrice. Son action dure 3 mois environ. Elle est proposée en cas de spasticité localisée, notamment lorsqu'il existe un varus équin.

L'administration de baclofène en intra-thécal et la pose d'une pompe à baclofène qui permet de délivrer le médicament directement en intrathécal peut être envisagée en cas de spasticité majeure et d'insuffisance des traitements oraux.

Il existe également des solutions chirurgicales plus radicales (neurotomie, radicotomie).

La principale difficulté de des traitements réside dans le fait qu'un certain degré de spasticité est souvent nécessaire pour garder un minimum de tonus musculaire. Ainsi, seuls le patient et l'évaluation du bénéfice fonctionnel permettent de déterminer la dose efficace qui supprime la douleur et la gêne fonctionnelle, sans limiter les capacités musculaires.

Le THC (tétrahydrocannabinol) a été testé (en comprimé ou spray) et les résultats sont mitigés. Des études semblent montrer un certain bénéfice mais aussi des effets secondaires assez fréquents, notamment sur les fonctions cognitives. En pratique, il n'est pas proposé en France. Des agonistes de synthèse agissant sur les récepteurs CB1 centraux sont à venir.

3.3. Fatigue [80, 147]

La fatigue est un des symptômes les plus fréquents de la SEP, souvent non reconnu par l'entourage du malade. Il constitue un facteur limitant majeur de l'activité. Sa prise en charge doit être globale : amélioration des troubles du sommeil, diminution de traitements asthénisants, exercice physique et activité professionnelle adaptés.

Dans le cadre d'une poussée, la fatigue peut être améliorée par les corticoïdes.

➤ **Traitement non médicamenteux**

L'exercice est primordial pour que le patient conserve son énergie. Les programmes d'exercice doivent se décider individuellement car une surcharge de travail moteur peut être néfaste. La température de la pièce ou de la piscine doit être limitée car la chaleur est souvent mal supportée avec un risque d'aggravation des symptômes. La cryothérapie peut être utilisée.

L'exercice doit être réparti dans la journée, avec des périodes de repos.

Des thérapies comportementales peuvent être proposées et sont surtout indiquées pour les patients ayant des troubles de l'humeur associés.

➤ **Traitement médicamenteux**

Plusieurs traitements sont proposés mais leur efficacité est discutable. Le choix du traitement dépend surtout de la réponse individuelle :

- l'amantadine (Mantadix[®]) est la plus utilisée. Initialement indiquée comme antiviral et antiparkinsonien, elle a montré une efficacité relative à la dose de 100 mg/j (1 comprimé matin et midi, pas le soir car risque d'insomnie). Les effets secondaires sont rares et surviennent plutôt chez le sujet âgé ;
- les bloqueurs des canaux potassiques et notamment la 3,4-diaminopyridine. Elle est prescrite en général à la dose de 50 à 100 mg/j en 3 prises et est disponible dans certaines pharmacies hospitalières ;
- le modafinil (Modiodal[®]) est un psychostimulant qui semble surtout efficace pour améliorer les symptômes des patients ayant une somnolence diurne associée. La posologie est de 100 à 200 mg/j ;
- les antidépresseurs peuvent être prescrits en cas de syndrome dépressif fréquent dans la SEP. Les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine sont privilégiés car ils induisent moins de sédation et sont dépourvus d'effets anticholinergique.

3.4. Troubles vésico-sphinctériens [80, 147, 150]

Ils concernent environ 70 à 80 % des patients à la phase d'état et se manifestent surtout par une dysurie (voire une rétention urinaire) et une hyperactivité vésicale.

3.4.1. Dysurie et rétention urinaire

Ces manifestations sont le reflet d'une hypertonie du sphincter lisse de l'urètre. La rétention urinaire augmente le risque d'infection urinaire. Aucun médicament ne peut restaurer parfaitement la vidange vésicale physiologique. La prise en charge repose sur :

- les α -bloquants (alfuzosine Xatral[®], tamsulosine Omix[®] Josir[®], doxazosine Zoxan[®], térazosine Hytrine[®] Dysalfa[®]) : ils permettent de diminuer la contraction des fibres musculaires lisses du col vésical et les résistances urétrales ;
- les mictions par percussions : de petites percussions suprapubiennes peuvent déclencher le réflexe de contraction de la vessie ;
- les autosondages évacuateurs intermittents peuvent être nécessaires et reste la technique qui reproduit le mieux la miction normale. Mais l'acceptabilité est faible par les patients malgré l'amélioration du matériel. Les troubles cognitifs et les difficultés motrices aux membres supérieurs sont des facteurs limitants.
- les injections de toxine botulique dans le sphincter ;
- la chirurgie (sphinctérotomie) est réservée à un nombre très réduit de patients.

3.4.2. Hyperactivité vésicale

Elle est liée à une contraction non inhibée du détrusor et provoque habituellement une pollakiurie ou une impériosité mictionnelle, avec ou sans incontinence. Les traitements proposés sont :

- les anticholinergiques : ils ont une efficacité initiale excellente mais qui peut s'estomper avec le temps. Les principales molécules utilisées sont l'oxybutinine (Ditropan[®], Driptane[®]) et le chlorure de trospium Ceris[®] mieux toléré, à la posologie de 1 à 2 comprimés par jour. Les effets secondaires les plus fréquents sont la sécheresse buccale et la constipation. Le traitement impose une surveillance de la bonne vidange vésicale

par une mesure régulière du résidu post-mictionnel pour diminuer le risque d'infection urinaire ;

- la desmopressine Minirin[®] (voie nasale) est parfois proposée notamment en cas d'hyperactivité vésicale nocturne, avec une surveillance régulière de l'ionogramme sanguin en raison du risque d'hyponatrémie ;
- la toxine botulique est efficace pour abolir la contraction du détrusor. Elle permet d'assurer la continence mais nécessite le plus souvent de recourir aux autosondages.
- la chirurgie est réservée aux cas où les sondages deviennent difficiles.

3.4.3. Troubles digestifs

Dans la majorité des cas, il s'agit d'une constipation souvent multifactorielle (ralentissement de la motricité colique, défaut d'hydratation, traitements anticholinergiques) et très fréquente. Les mesures diététiques sont essentielles : apport de fibres (fruits, légumes) et hydratation suffisante. Des laxatifs et des lavements peuvent être prescrits pendant une durée limitée.

L'incontinence anale est plus rare mais est très invalidante. Elle peut être améliorée par une évacuation rectale quotidienne (mini-lavements ou suppositoires à dégagement gazeux type Eductyl[®]). Les tampons obturateurs peuvent être utilisés.

3.5. Troubles sexuels [80, 147, 150]

Les troubles sexuels sont fréquents et ont un retentissement important sur le couple d'autant plus que la maladie touche des adultes jeunes.

Chez la femme, il s'agit le plus souvent d'une hypoesthésie ou de dysesthésies vaginales, d'un manque de lubrification, entraînant des dyspareunies. Ces symptômes sont difficiles à améliorer. L'utilisation de lubrifiants intimes peut permettre de diminuer les douleurs et l'emploi de vibrateurs intravaginaux peut permettre d'améliorer la sensibilité locale.

Chez l'homme, le principal trouble est la dysfonction érectile. Un seul traitement a l'AMM dans cette indication : l'alprostadil Edex[®], en injection intracaverneuse. Les inhibiteurs de la 5-phosphodiesterase sont également utilisés par voie orale : sildénafil Viagra[®], vardénafil Levitra[®] et tadalafil Cialis[®]. Les α -bloquants peuvent provoquer une éjaculation rétrograde.

3.6. Douleurs et manifestations paroxystiques [80, 147]

La douleur est très fréquente dans la SEP et peut être associée à des manifestations paroxystiques. Les douleurs peuvent être aiguës, subaiguës ou chroniques. Les antalgiques classiques sont peu efficaces. Le traitement est celui des douleurs neuropathiques : benzodiazépines ou antiépileptiques.

Pour les paresthésies, les **benzodiazépines** sont assez efficaces (notamment le clonazépam) et sont bien tolérées à l'exception de la somnolence.

Pour les autres types de douleurs, la description précise du symptôme est importante : douleur à type de brûlure, de serrement... Ces douleurs peuvent être améliorées par les **antiépileptiques** : gabapentine Neurontin[®], carbamazépine Tégrétol[®], prégabaline Lyrica[®], dont la posologie doit être augmentée progressivement. Les névralgies du trijumeau sont traitées par ces médicaments.

En cas de douleur importante liée à une poussée, le traitement repose sur les bolus de corticoïdes.

Les antidépresseurs tricycliques peuvent être également utilisés dans les douleurs chroniques et notamment l'amitriptyline Laroxyl[®] (75 à 150 mg/j).

3.7. Troubles cognitifs [80, 147]

Les troubles cognitifs peuvent survenir dès le début de la maladie et sont à l'origine d'une désinsertion professionnelle. Leur prise en charge est peu spécifique et délicate et repose sur trois stratégies :

- les traitements de fond : les études ont montré que les immunomodulateurs et immunosuppresseurs peuvent ralentir l'évolution des troubles cognitifs ;
- la prise en charge neuropsychologique pour traiter les autres symptômes (asthénie, troubles de l'humeur, anxiété) qui peuvent interférer avec la cognition ;
- les médicaments de la maladie d'Alzheimer sont actuellement en cours d'évaluation dans la SEP.

3.8. Tremblements et mouvements involontaires [80, 147, 151]

Les tremblements sont le plus souvent d'origine cérébelleuse et peuvent être très invalidants. Ils sont malheureusement peu sensibles aux traitements médicamenteux.

De nombreuses molécules ont été utilisées avec des résultats discordants et pas de preuve formelle d'efficacité : isoniazide, clonazépam, carbamazépine, ondansétron. Le propranolol et la primidone ne semblent pas efficaces dans les tremblements cérébelleux.

Les mouvements anormaux sont relativement rares dans la SEP et le traitement dépend du type de mouvement et fait souvent intervenir les anti-épileptiques.

Il existe également un traitement chirurgical par stimulation cérébrale profonde thalamique, qui a donné des résultats moins encourageants que dans la maladie de Parkinson.

4. ROLE DU PHARMACIEN D'OFFICINE [75,

152, 153, 154]

Le pharmacien d'officine est un professionnel de santé qui a indéniablement un rôle à jouer dans la prise en charge de la SEP.

Le pharmacien intervient en première ligne car il voit très régulièrement le patient qui vient chercher son traitement tous les mois, alors que le neurologue ne le voit que périodiquement. C'est pourquoi il est important que les pharmaciens aient conscience de leur rôle et de ce qu'ils peuvent apporter au malade.

On peut articuler le rôle du pharmacien en trois domaines principaux :

4.1. Rassurer et accompagner

L'officine est un lieu de discussion privilégié où il se crée une véritable relation de confiance entre les patients et le personnel.

Le patient peut-être moins impressionné par son pharmacien qu'il connaît depuis longtemps et qui a l'habitude de lui donner des conseils que par son spécialiste, surtout au début. Le dialogue est facilité et parfois plus libre.

Le pharmacien a un rôle d'écoute primordial afin de rassurer et d'accompagner le patient de l'annonce du diagnostic à l'évolution de la maladie. Il doit prendre le temps nécessaire pour écouter et répondre aux questions du patient ou de sa famille. Un entretien dans une salle isolée est souhaitable.

Le moment de l'annonce du diagnostic est un moment particulièrement bouleversant et traumatisant et le pharmacien doit pouvoir immédiatement rassurer le patient et l'orienter afin de l'aider à surmonter cette période.

Un soutien psychologique est souvent nécessaire car la SEP laisse planer une grosse incertitude quant à son évolution, source de stress et d'interrogations. Les patients savent qu'il n'y a pas d'espoir de guérison et l'estime de soi est fortement remise en cause avec un sentiment de devenir incompetents. De plus, la maladie touche des gens jeunes qui sont en pleine construction de leur vie personnelle ou professionnelle. Au début de la maladie, les patients ont tendance à se projeter dans les formes les plus sévères, ils se voient grabataires car l'image de

la SEP telle quelle est véhiculée dans l'opinion publique est très péjorative. L'anxiété est très présente.

La famille du malade doit également recevoir des conseils et des explications utiles car elle se sent souvent coupable et elle est souvent déroutée par les signes de fatigue des patients et leur fluctuation d'un jour à l'autre.

Le pharmacien a un rôle également d'encouragement des patients à observer leur traitement au long cours lorsqu'il sent une phase de découragement. Là encore, ce rôle est important car le pharmacien voit le malade beaucoup plus souvent que le neurologue. Il peut relayer la parole du médecin. Il doit, par exemple, insister sur le caractère éphémère de leurs effets indésirables et sur les conseils pour les minimiser.

Le pharmacien doit également inciter à prendre contact avec le médecin en cas de problème qu'il ne peut pas résoudre ou en cas d'apparition de troubles dépressifs ou d'idées suicidaires.

Il doit également inciter à consulter rapidement un neurologue devant un symptôme évocateur : adulte jeune, aggravation progressive sur plusieurs jours, diminution de l'acuité visuelle, trouble sensitif, faiblesse d'un membre, troubles de l'équilibre...

4.2. Informer

Le pharmacien d'officine a une place prépondérante dans l'éducation à la santé de la population et dans l'information sur les pathologies car il est facilement accessible.

Dans le cadre de la SEP, il peut donner un fascicule sur la maladie s'il en possède. Il peut également donner les coordonnées d'association de patients (annexe 5) comme :

- NAFSEP (Nouvelle association française contre les sclérosés en plaques) ;
- LFSEP (Ligue française contre la SEP)
- AFP (Association des paralysés de France) ;

de sites internet ou de réseaux spécialisés qui peuvent aider et informer le patient.

Ces informations doivent aider le patient à relativiser et à connaître mieux la maladie pour en avoir moins peur. Les associations de patients apportent un soutien et permettent au patient de prendre conscience qu'il n'est pas seul dans cette situation.

4.3. Conseiller

Il est indispensable de rappeler les conseils d'administration des interférons ou de l'acétate de glatiramère en cas de besoin si le patient est hésitant : asepsie, rotation des sites d'injection (calendrier), technique de préparation et d'auto-injection, injecter une solution à température ambiante, refroidir le site d'injection, utilisation d'antipyrétiques.

Le pharmacien d'officine a également un rôle dans la dispensation des dispositifs médicaux nécessaires à la prise en charge de la SEP, au fur et à mesure de son évolution :

- cannes, béquilles, déambulateur ;
- fauteuil roulant ;
- lit médicalisé ;
- lève-malade, matériel d'aide aux transferts ;
- orthèses ;
- coussins et matelas de prévention des escarres ;
- sondes urinaires ;
- poches.

Il est possible d'améliorer le confort des patients, avec des conseils adaptés en homéopathie ou en phytothérapie pour aider à lutter contre la fatigue ou le stress et pour soulager certains symptômes : constipation, douleur, spasticité, troubles du sommeil.

En cas de fuites urinaires ou d'incontinence, le pharmacien conseille des protections adaptées.

La constipation est un symptôme relativement fréquent dans la SEP et est souvent liée aux traitements médicamenteux. Il faut rappeler les règles hygiéno-diététiques :

- boire abondamment : 1,5 à 2 L/j de liquides (eau plate, jus de légumes ou de fruits...) ;
- un verre d'eau ou de jus de fruits frais à jeun le matin éveille le réflexe gastrocolique ;
- consommer des fibres : son de céréales (pain complet), légumes verts, fruits frais ou secs ;
- éviter certains aliments : choux, viandes en sauce, boissons gazeuses, riz blanc, carottes cuites, bananes, coings, chocolat... ;
- aller aux toilettes à heure fixe ou dès que le besoin se fait sentir ;
- repas à des heures régulières en prenant le temps de manger calmement ;

- faire de l'exercice quand cela est possible.

En cas de besoin, le pharmacien pourra conseiller des laxatifs de lestés (gommes, mucilages) ou osmotiques (macrogol, lactulose). On évitera les laxatifs irritants car la constipation est souvent chronique dans la SEP

Le pharmacien indique également clairement au patient les moments de prise des médicaments avec un plan de posologie par exemple. Il a aussi un rôle de détection des interactions médicamenteuses en cas de nouveaux traitements venant se surajouter ou qui n'étaient pas connus par le neurologue.

Le pharmacien d'officine est un acteur prépondérant car il intervient dans la dispensation du traitement chronique. De plus, de part sa relation privilégiée avec les patients, il peut écouter, conseiller et rassurer. Pour cela, une bonne connaissance de la maladie et de sa prise en charge est indispensable.

CONCLUSION

Ainsi, la SEP est une affection neurologique évolutive du sujet jeune. C'est une maladie d'évolution imprévisible se traduisant par une variabilité de formes évolutives et une extrême hétérogénéité des symptômes selon les patients. Elle touche préférentiellement le sujet jeune avec une prédominance féminine. Dans la majorité des cas, la SEP se manifeste dans un premier temps par une alternance de poussées et de rémissions, puis par une phase de progression secondaire avec apparition d'un handicap permanent et croissant.

Les études épidémiologiques indiquent que la SEP résulte probablement de l'interaction d'une susceptibilité génétique et d'un ou plusieurs facteurs environnementaux parmi lesquels des agents infectieux de type viral, dont le rôle est depuis longtemps suspecté mais non prouvé.

La SEP se caractérise par la présence de plaques disséminées dans le système nerveux central. L'hypothèse étiopathogénique la plus vraisemblable relève d'un processus auto-immun dans lequel des lymphocytes activés dirigés contre des auto-antigènes de la myéline pénètrent dans le cerveau et détruisent la gaine myélinique des neurones, entraînant des perturbations de la conduction nerveuse. L'atteinte axonale précoce est également responsable

En raison de l'absence d'un test spécifique, le diagnostic de la SEP est basé principalement sur la clinique et les techniques d'imagerie IRM qui ont connu des progrès considérables.

D'énormes avancées ont été réalisées dans les traitements à visée étiologique et symptomatique. L'arrivée des immunomodulateurs (interférons, acétate de glatiramère) dans les années 1990 a révolutionné le traitement de fond de la SEP. Les immunosuppresseurs et les anticorps monoclonaux font également partie de l'arsenal thérapeutique. Actuellement, la recherche est très active et des dizaines de molécules de plus en plus sélectives sont à l'étude, notamment par voie orale.

Les traitements symptomatiques sont également indispensables pour améliorer le confort des patients. Une prise en charge adaptée et multidisciplinaire est primordiale pour préserver au maximum l'autonomie des malades. Le pharmacien d'officine est un acteur important du fait de la délivrance mensuelle du traitement et de sa relation privilégiée avec le patient.

ANNEXES

Annexe 1 : Détail de la cotation des huit paramètres fonctionnels de l'échelle EDSS permettant d'obtenir le score global

FONCTION PYRAMIDALE

0. Normale
1. Perturbée sans handicap
2. Handicap minimal
3. Paraparésie ou hémiparésie faible/modérée; monoparésie sévère
4. Paraparésie ou hémiparésie marquée; quadriparésie modérée; ou monoplégie
5. Paraplégie, hémiplégie ou quadriparésie marquée
6. Quadriplégie
- V. Inconnue

FONCTION CEREBELLEUSE

0. Normale
1. Perturbée sans handicap
2. Ataxie débutante
3. Ataxie du tronc ou d'un membre modérée
4. Ataxie sévère touchant tous les membres
5. L'ataxie ne permet plus la réalisation de mouvements coordonnés
- V. Inconnue

FONCTION DU TRONC CEREBRAL

0. Normale
1. Examen anormal, pas de gêne fonctionnelle
2. Nystagmus modéré ou autre handicap modéré
3. Nystagmus sévère, faiblesse extra-oculaire handicap modéré d'autres nerfs crâniens
4. Dysarthrie ou autre handicap marqué
5. Dans l'impossibilité d'avaler ou de parler
- V. Inconnue

FONCTION SENSITIVE

0. Normale

1. Perception des vibrations ou reconnaissance de figures dessinées sur la peau seulement diminuée

2. Légère diminution de la sensibilité au toucher, à la douleur ou du sens de la position, et/ou diminution modérée de la perception des vibrations (ou de figures dessinées) dans 3 ou 4 membres

3. Diminution modérée de la sensibilité au toucher, à la douleur ou du sens de la position, et/ou perte de la perception des vibrations dans 1 ou 2 membres ; ou diminution légère de la sensibilité au toucher ou à la douleur dans tous les tests proprioceptifs dans 3 ou 4 membres

4. Diminution marquée de la sensibilité au toucher ou à la douleur ou perte de la perception proprioceptive, isolées ou associées, dans 1 ou 2 membres ; ou diminution modérée de la sensibilité au toucher ou à la douleur et/ou diminution sévère de la perception proprioceptive dans plus de 2 membres.

5. Perte de la sensibilité dans 1 ou 2 membres ; ou diminution modérée de la sensibilité au toucher ou à la douleur et/ou perte de la sensibilité proprioceptive sur la plus grande partie du corps en dessous de la tête

6. Perte de la sensibilité en dessous de la tête

V. Inconnue

TRANSIT INTESTINAL ET FONCTION URINAIRE

0. Normal

1. Rétention urinaire légère ou rares mictions impérieuses

2. Rétention urinaire modérée et mictions impérieuses fréquentes ou incontinence urinaire rare ; constipation ou épisodes diarrhéiques

3. Incontinence urinaire fréquente

4. Nécessité d'une cathérisation pratiquement constante

5. Incontinence urinaire

6. Incontinence urinaire et fécale

V. Inconnue

FONCTION VISUELLE

0. Normale

1. Scotome et/ou acuité visuelle supérieure à 0.7

2. Oeil atteint avec scotome ; acuité visuelle comprise entre 0.4 et 0.7
 3. Oeil atteint avec large scotome, ou diminution modérée du champ visuel mais avec une acuité visuelle maximale (avec correction) de 0.2 ou 0.3
 4. Oeil le plus atteint avec diminution marquée du champ visuel et acuité visuelle maximum (avec correction) de 0.1 à 0.2 ; ou niveau 3 et acuité maximale de l'autre oeil de 0.3 ou moins
 5. Oeil le plus atteint avec acuité visuelle maximale (correction) inférieure à 0.1 ; ou niveau 4 et acuité visuelle maximale de l'autre oeil de 0.3 ou moins
 6. Niveau 5 plus acuité visuelle maximale du meilleur oeil de 0.3 ou moins
- V. Inconnue

FONCTION MENTALE (OU CEREBRALE)

0. Normale
 1. Altération isolée de l'humeur (n'interfère pas avec le score DSS)
 2. Diminution légère de l'idéation
 3. Diminution modérée de l'idéation
 4. Diminution marquée de l'idéation ("chronic brain syndrome" modéré)
 5. Démence ou "chronic brain syndrome" sévère
- V. Inconnue

AUTRES FONCTIONS

0. Pas d'altération
 1. Toute autre perturbation neurologique attribuable à la SEP (à spécifier)
- V. Inconnue

Annexe 2 : Ordonnance de médicament d'exception

cerfa **ORDONNANCE DE MEDICAMENTS OU DE PRODUITS ET PRESTATIONS D'EXCEPTION** **VOLET 2**
à adresser à l'organisme d'assurance maladie

N° 12708*01 (art. R 163-2, 3ème alinéa et R 165-1 dernier alinéa du Code S.S.)

RENSEIGNEMENTS CONCERNANT L'ASSURE(E)

NUMERO D'IMMATRICULATION

NOM et Prénom (suivis, s'il y a lieu, du nom d'époux(se))

ADRESSE

SI LA PERSONNE RECEVANT LES SOINS N'EST PAS L'ASSURE(E)

NOM Sexe Date de naissance

A REMPLIR PAR LE PRESCRIPTEUR

1 Médicament prescrit
Produit ou prestation prescrit(e)
S'il s'agit d'un médicament :
Présentation : forme, dosage, voie d'administration, posologie
S'il s'agit d'un produit ou d'une prestation :
Présentation : nombre d'unités ou posologie
Durée du traitement, le cas échéant :

2 Si le patient est atteint d'une affection de longue durée, la prescription est-elle en rapport avec celle-ci ? OUI NON

3 Je soussigné(e), Docteur, atteste que la prescription concernant le patient sus-visé est conforme aux indications et aux conditions de prescription et d'utilisation prévues par la fiche d'information thérapeutique validée par la Haute Autorité de Santé.
S'il existe, le volet patient de ladite fiche a été remis par mes soins à ce patient.
Le à
Signature du praticien

Qualification ou titre du prescripteur Cachet ou identification du praticien ou de l'établissement (sur les 4 volets)

Date limite de la prochaine consultation dans l'établissement de santé (1)

(1) si prescription initiale par Et. de santé

PARTIE RESERVEE AU PHARMACIEN, AU FOURNISSEUR ou A L'ETABLISSEMENT

Date de délivrance CACHET DU PHARMACIEN, DU FOURNISSEUR OU DE L'ETABLISSEMENT (sur les 4 volets)

Mentions obligatoires à reporter sur l'ordonnance

La loi 78.17 du 15.1.78 modifiée relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés s'applique aux réponses faites sur ce formulaire. Elle garantit un droit d'accès et de rectification pour les données vous concernant, auprès de votre organisme d'assurance maladie.

La loi rend passible d'amende et/ou d'emprisonnement quiconque se rend coupable de fraudes ou de fausses déclarations (Art. L. 114-13 du Code S.S. et 441.1 du Code pénal).

S 3326a

Annexe 3 : Fiche des effets indésirables (étude TYSEDMUS)

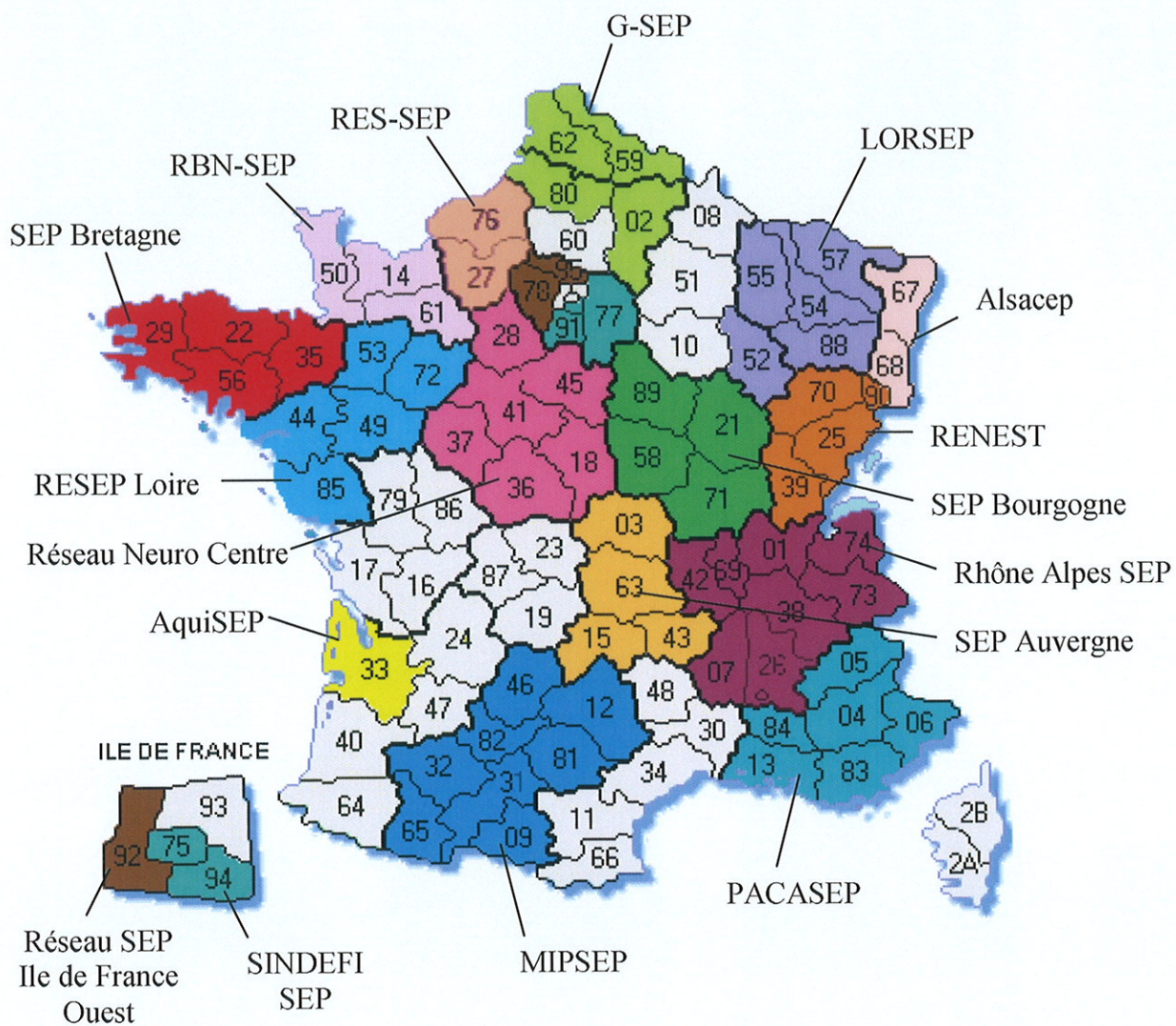
NOM _____ Prénom _____ Date de naissance ____/____/____

Etude TYSEDMUS
Fiche des effets indésirables graves – groupe TYSABRI

Date de consultation : ____/____/____

Effets indésirables	Date de survenue :	Critères de Gravité	Eléments de diagnostiques
<input type="checkbox"/> LEMP	____/____/____	<input type="checkbox"/> Hospitalisation* <input type="checkbox"/> entraînant une invalidité <input type="checkbox"/> mise en jeu du pronostic vital <input type="checkbox"/> décès	Dosage du virus JC dans le LCR Date de positivité ____/____/____ Biopsie cérébrale Date de positivité ____/____/____
<input type="checkbox"/> Infections bactériennes, virales ou fongiques : <input type="checkbox"/> Septicémie <input type="checkbox"/> Méningite <input type="checkbox"/> Encéphalite <input type="checkbox"/> <i>Autres, précisez :</i> _____	____/____/____	<input type="checkbox"/> Hospitalisation* <input type="checkbox"/> entraînant une invalidité <input type="checkbox"/> mise en jeu du pronostic vital <input type="checkbox"/> décès	Nature : Nature du germe identifié :
<input type="checkbox"/> Infections opportunistes <input type="checkbox"/> Tuberculose (ou mycobactériose atypique quelque soit sa localisation) <input type="checkbox"/> Mycose systémique tel que aspergillose, cryptococcose, candidose oesophagienne ou systémique, histoplasmosse ou autre mycose endémique <input type="checkbox"/> Bactérie ou parasitose opportuniste (listériose, légionellose, salmonellose, pneumocystose ou autre) <input type="checkbox"/> Virose opportuniste (herpès extensif et récidivant, zona, CMV, condylomes récidivants ou infection à EBV) <input type="checkbox"/> <i>Autres, précisez :</i> _____	____/____/____	<input type="checkbox"/> Hospitalisation* <input type="checkbox"/> entraînant une invalidité <input type="checkbox"/> mise en jeu du pronostic vital <input type="checkbox"/> décès	Nature : Nature du germe identifié : Date d'identification : ____/____/____
<input type="checkbox"/> Cancers	____/____/____	<input type="checkbox"/> Hospitalisation* <input type="checkbox"/> entraînant une invalidité <input type="checkbox"/> mise en jeu du pronostic vital <input type="checkbox"/> décès	Localisation : <input type="checkbox"/> Sein <input type="checkbox"/> ORL <input type="checkbox"/> Colon/rectum <input type="checkbox"/> Leucémie <input type="checkbox"/> Poumon <input type="checkbox"/> Lymphome <input type="checkbox"/> Mélanome <input type="checkbox"/> Cancer de la peau non mélanome <input type="checkbox"/> Prostate <input type="checkbox"/> Utérus <input type="checkbox"/> Autre : précisez, _____
<input type="checkbox"/> Pathologies auto-immunes <i>précisez :</i> _____	____/____/____	<input type="checkbox"/> Hospitalisation* <input type="checkbox"/> entraînant une invalidité <input type="checkbox"/> mise en jeu du pronostic vital <input type="checkbox"/> décès	Nature : Date du diagnostic : ____/____/____

Annexe 4 : Réseaux SEP en France [155]



Annexe 5 : Associations de patients

NAFSEP (Nouvelle Association Française des Sclérosés en Plaque)

7 avenue Albert Durand – 31700 Blagnac

Tel. : 05 34 55 77 00

Fax : 05 61 30 49 73

N° azur : 0 810 803 295 (Service Social et Service Juridique)

Site : <http://www.nafsep.org/>

LFSEP (Ligue Française contre la SEP)

40, rue Duranton – 75015 Paris

Tel. : 01 53 98 98 80

Fax : 01 53 98 98 88

N° azur : « Ecoute SEP » : 0 810 808 953

Site : <http://www.lfsep.asso.fr/>

APF (Association des Paralysés de France) Mission SEP

17, bd Auguste Blanqui – 75013 Paris

Tel. 01 40 78 69 00

Fax : 01 45 89 40 57

N° vert – écoute SEP : 0 800 85 49 76

Site : <http://www.sclerose-en-plaques.apf.asso.fr/>

ARSEP (Association pour la Recherche sur la SEP)

14, rue Jules Vanzuppe - 94200 Ivry sur Seine

Tel. : 01 43 90 39 39

Fax : 01 43 90 14 51

<http://www.arsep.org/>

TABLE DES ILLUSTRATIONS

FIGURES

Figure 1 : Le neurone

Figure 2 : Myélinisation dans le SNC

Figure 3 : Répartition mondiale de la sclérose en plaques en 1998

Figure 4 : Prévalence de la SEP en France selon les régions (pour 100 000 habitants) au 1^{er} janvier 2003

Figure 5 : Critères cliniques de dissémination temporelle pour le diagnostic de SEP

Figure 6 : Les différentes formes cliniques évolutives de la SEP

Figure 7 : Théorie auto-immune de la SEP

Figure 8 : Hypothèses étiopathogéniques

Figure 9 : Quatre coupes axiales du cerveau selon différentes séquences IRM

Figure 10 : Profils des bandes oligoclonales détectées par focalisation iso-électrique

Figure 11 : Les catégories diagnostiques selon McDonald et al.

Figure 12 : Schéma récapitulatif des médianes de délai de survenue du handicap irréversible, pour les formes à début rémittent et les formes progressives d'emblée, parmi les 1844 patients de la cohorte lyonnaise

Figure 13 : Schéma récapitulatif des médianes d'âge de survenue du handicap irréversible, pour les formes à début rémittent et les formes progressives d'emblée, parmi les 1844 patients de la cohorte lyonnaise

Figure 14 : Evolution et traitement de la sclérose en plaques

Figure 15 : Obtention de l'IFN β -1b par recombinaison génétique

Figure 16 : Les différentes zones d'injection SC de l'IFN β .

TABLEAUX

Tableau I : Symptômes et signes initiaux en fonction de l'âge de début

Tableau II : Critères diagnostiques de McDonald et al. (2001)

Tableau III : Critères diagnostiques révisés de Polman et al. (2005)

Tableau IV : Diagnostic différentiel selon la forme clinique.

Tableau V : Mode d'action des corticoïdes.

Tableau VI : Etudes comparant les corticoïdes ou l'ACTH au placebo dans le traitement des poussées de SEP ou de névrites optiques.

Tableau VII : Les caractéristiques des différents IFN β commercialisés.

Tableau VIII : Exemple de schéma d'augmentation progressive de dose de Bétaféron[®].

Tableau IX : Fréquence des effets indésirables du traitement par Bétaféron[®].

Tableau X : Classification de la gravité des anomalies biologiques iatrogènes.

Tableau XI : Gestion des effets indésirables du traitement par IFN β ;

BIBLIOGRAPHIE

- [1] LYON-CAEN O., CLANET M., La sclérose en plaques, Paris : John Libbey Eurotext, 1997, 144 p.
- [2] RANDRIATOAMANANA E., Sclérose en plaques : traitement par les interférons bêta, effets indésirables et leur gestion, Thèse de doctorat en pharmacie, Limoges : Université de Limoges, 2001, 131 p.
- [3] GUENARD H., Physiologie Humaine 3ème édition, Rueil-Malmaison : éditions Pradel, 2001, 606 p.
- [4] Myélinisation dans le système nerveux central. Disponible sur :
<http://www.embryology.ch/francais/vcns/histogenese04.html> (page consultée le 10/10/2009)
- [5] ADER J-L., CARRE F., DINH-XUAN A., Physiologie, Paris : Masson, 2003, 395 p.
- [6] Le système nerveux central. Disponible sur :
<http://www.chups.jussieu.fr/polys/histo/histoP1/systnerveux.html> (page consultée le 12/10/2009)
- [7] Le système nerveux central. Disponible sur :
http://www.unilim.fr/campus-neurochirurgie/IMG/pdf/Le_Syst_me_Nerveux_Central_-_G_R_n_R_alit_R_s.pdf (page consultée le 12/10/2009)
- [8] OUALLET J-C., BROCHET B., Aspects cliniques, physiopathologiques et thérapeutiques de la sclérose en plaques, Encyclopédie Médico-Chirurgicale, Neurologie, mise à jour 2004, 17-066-A-60, 27 p.
- [9] WALLIN M., KURTZKE J., Multiple sclerosis : epidemiology, Encyclopedia of the Neurological Sciences, mise à jour 2003, p. 253-61
- [10] HAUTECOEUR P., LYON-CAEN O., CHERMANN JF., La sclérose en plaques : de la neuroimmunologie à l'immunomodulation, Paris : Bash Editions Médicales, 2004, 104 p.
- [11] DELASNERIE-LAUPRETRE N., ALPEROVITCH A., Epidémiologie de la sclérose en plaques, La Revue du Praticien, 1991, 41, 20, p. 1884-6
- [12] Livre blanc de la sclérose en plaques, première partie (avril 2006). Disponible sur :
http://www.arsep.org/_files/78.pdf (page consultée le 15/01/2009)
- [13] PUGLIATI M., HARBO H., HOLMOY T. et al., Environmental risk factors of multiple sclerosis, Acta Neurologica Scandinavica, 2008, 117, sup 188, p. 34-40
- [14] RAMAGOPALAN S., EBERS G., Genes for multiple sclerosis, The Lancet, 2008, 371, p. 283-85

- [15] ASCHERIO A., MUNGER K., Environmental risk factors for multiple sclerosis Part I : the role of infection, *Annals of Neurology*, 2007, 61, p. 288-99
- [16] LAPLAUD D-A., CONFAVREUX C., Etiopathogénie de la sclérose en plaques, *La Revue du Praticien*, 2006, 56, p. 1306-12
- [17] LELIEVRE J-D., Infections dans l'enfance, fratrie et sclérose en plaques, *Le Concours Médical*, 2005, 127, 10, p. 557-8
- [18] PONSONBY A-L. et al., Exposure to infant siblings during early life and risk of multiple sclerosis, *Journal of the American Medical Association*, 2005, 293, 4, p. 463-9
- [19] ASCHERIO A., MUNGER K., Environmental risk factors for multiple sclerosis Part II : non-infectious factors, *Annals of Neurology*, 2007, 61, p. 504-13
- [20] KAMPMAN M-T., WILSGAARD T., MELLGREN S-I., Outdoor activities and diet in childhood and adolescence relate to MS risk above the Arctic Circle, *Journal of Neurology*, 2007, 254, p. 471-7
- [21] WILLER C., DYMENT D., SADOVNICK A. et al., Timing of birth and risk of multiple sclerosis : population based study, *British Medical Journal*, 2005, 330, p. 120-3
- [22] CANTORNA M., HAYES C., DELUCA H., 1,25-dihydroxyvitamin D3 reversibly blocks the progression of relapsing encephalomyelitis, a model of multiple sclerosis, *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 1996, 93, p. 7861-4
- [23] MIKAELOFF Y., CARIDADE G., TARDIEU M., Parental smoking at home and the risk of childhood-onset multiple sclerosis in children, *Brain*, 2007, 130, p. 2589-95
- [24] HERNAN M., JICK S., LOGROSCINO G. et al., Cigarette smoking and the progression of multiple sclerosis, *Brain*, 2005, 128, p. 1461-5
- [25] AFSSAPS, Vaccination contre le virus de l'hépatite B : résumé des débats de la Commission nationale de pharmacovigilance du 30 septembre 2008, disponible sur : <http://agmed.sante.gouv.fr/htm/10/filcoprs/vaccin-hepatiteb-com-pv.pdf> (page consultée le 28/12/2008)
- [26] CONFAVREUX C., VUKUSIC S., L'évolution naturelle de la sclérose en plaques, *La Revue du Praticien*, 2006, 56, p. 1313-20
- [27] VUKUSIC S., MOREAU T., BOUHOUB F. et al., Sclérose en plaques : évolution spontanée, histoire naturelle, *Revue Neurologique*, 2001, 157, 8-9, p. 753-6
- [28] DIMITRI D., Critères diagnostiques de la sclérose en plaques selon les différentes formes cliniques, *Revue Neurologique*, 2001, 157, 8-9, p. 914-28
- [29] LUBLIN F., REINGOLD S., Defining the clinical course of multiple sclerosis : results of an international survey, *Neurology*, 1996, 46, p. 907-11

- [30] COTTRELL D., KREMENCHUTZKY M., RICE G. et al., The natural history of multiple sclerosis : a geographically based study. 5. The clinical features and natural of primary progressive multiple sclerosis, *Brain*, 1999, 122, p. 625-39
- [31] RENOUX C., VUKUSIC S., MIKAELOFF Y. et al., Natural history of multiple sclerosis with childhood onset, *The New England Journal of Medicine*, 2007, 356, p. 2603-13
- [32] VERMERSCH P., Sclérose en plaques débutante : des aspects cliniques très divers, *La Revue du Praticien : Médecine Générale*, 2005, 710, p. 1271-5
- [33] PATY D., Multiple sclerosis : diagnosis, *Encyclopedia of the Neurological Sciences*, mise à jour 2003, p. 244-52
- [34] CONFAVREUX C., Sclérose en plaques : la nouvelle frontière de la maladie, *La Revue du Praticien*, 2006, 56, p. 1290-92
- [35] SMITH K., Physiopathologie de la sclérose en plaques, *La Revue du Praticien*, 2006, 56, p. 1299-1303
- [36] DUTTA R., TRAPP B., Anatomopathologie et définition de la sclérose en plaques, *La Revue du Praticien*, 2006, 56, p. 1293-98
- [37] VERMERSCH P., Immunologie de la sclérose en plaques : évolution des concepts, *Revue Neurologique*, 2008, 164, HS2, p.138-46
- [38] LUCCHINETTI C., BRUCK W., PARISI J. et al., Heterogeneity of multiple sclerosis lesions : implications for the pathogenesis of demyelination, *Annals of Neurology*, 2000, 47, p. 707-17
- [39] PANTANO P., IANNETTI G., CARAMIA F. et al., Cortical motor reorganization after a single clinical attack of multiple sclerosis, *Brain*, 2002, 125, p. 1607-15
- [40] NOSEWORTHY J., LUCCHINETTI C., RODRIGUEZ M., WEINSHENKER B., Multiple sclerosis, *The New England Journal of Medicine*, 2000, 28, p. 938-52
- [41] BARNETT M., PRINEAS J., Relapsing and remitting multiple sclerosis: pathology of the newly forming lesion, *Annals of Neurology*, 2004, 55, 4, p. 458-468
- [42] KUTZELNIGG A., LUCCHINETTI C., STADELMANN C. et al., Cortical demyelination and diffuse white matter injury in multiple sclerosis, *Brain*, 2005, 128, p. 2705-12
- [43] SMITH K-J., LASSMANN H., The role of nitric oxide in multiple sclerosis, *The Lancet*, 2002, 1, p. 232-41
- [44] FOOTE K., BLAKEMORE W., Inflammation stimulates remyelination in areas of chronic demyelination, *Brain*, 2005, 128, p. 528-39
- [45] CHANG A., SMITH M., YIN X. et al., Neurogenesis in the chronic lesions of multiple sclerosis, *Brain*, 2008, 131, p. 2366-75

- [46] RANJEVA J-P., AUDOIN B., PELLETIER J. et al., Apport de la résonance magnétique nucléaire dans la sclérose en plaques, *La Revue du Praticien*, 2006, 56, p. 1326-34
- [47] TOURBAH A., BERRY I., Recommandations pour la pratique de l'IRM dans la SEP, *Revue Neurologique*, 2001, 157, 1, p. 122-5
- [48] TOURBAH A., LYON-CAEN O., IRM et SEP : intérêt dans le diagnostic de l'histoire naturelle, *Revue Neurologique*, 2001, 157, 8-9, p. 757-60
- [49] BERRY I., Critères diagnostiques de la sclérose en plaques en neuroimagerie, *Revue Neurologique*, 2001, 157, 8-9, p. 944-8
- [50] DUPPEL-POTTIER C., Critères diagnostiques de la sclérose en plaques en neuroimagerie, *Revue Neurologique*, 2001, 157, 8-9, p. 949-62
- [51] LIBLAU R., Apport de la biologie au diagnostic de la sclérose en plaques, *Revue Neurologique*, 2001, 157, 8-9, p. 963-7
- [52] DIMITRI D., Critères diagnostiques en biologie de la sclérose en plaques, *Revue Neurologique*, 2001, 157, 8-9, p. 968-73
- [53] CAUDIE C., BIROUK A-M., BANCEL J. et al., Le profil cytoimmunologique du LCR lors du diagnostic précoce de la sclérose en plaques, *Pathologie Biologie*, 2005, 53, p. 68-74
- [54] ONRAED B., FAUCOMPRES JL., VELIA P. et al., Diagnostic de la sclérose en plaques et intérêt de l'isoélectrofocalisation en gel d'agarose, *Immuno-analyse et Biologie Spécialisée*, 1999, 14, p. 251-5
- [55] FISCHER C., ANDRE-OBADIA N., MAUGUIERE F., Critères diagnostiques de la sclérose en plaques : les critères électrophysiologiques, *Revue Neurologique*, 2001, 157, 8-9, p. 974-80
- [56] DIMITRI D., Critères diagnostiques électrophysiologiques de la sclérose en plaques, *Revue Neurologique*, 2001, 157, 8-9, p. 981-6
- [57] DE SEZE J., CONFAVREUX C., Diagnostic positif de la sclérose en plaques, *La Revue du Praticien*, 2006, 56, p. 1321-5
- [58] MC DONALD W. et al., Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis : guidelines from the international panel of the diagnosis of multiple sclerosis, *Annals of Neurology*, 2001, 50, 1, p. 121-7
- [59] DE SEZE J., CONFAVREUX C., Diagnostic positif de la sclérose en plaques, *La Revue du Praticien*, 2006, 56, p. 1321-5
- [60] Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé (ANAES), Conférence de consensus : la sclérose en plaque, texte des recommandations, 2001. Disponible sur :

<http://www.sclerose-en->

[plaques.apf.asso.fr/dossier%20pdf/conference%20texte/conf_concensus_sep.pdf](http://www.sclerose-en-plaques.apf.asso.fr/dossier%20pdf/conference%20texte/conf_concensus_sep.pdf)

(page

consultée le 22/08/2008)

- [61] CONFAVREUX C., VUKUSIC S., ACHITI J., Critères diagnostiques des différentes formes cliniques, *Revue Neurologique*, 2001, 157, 8-9, p. 907-13
- [62] POLMAN C. et al., Diagnostic criteria for multiple sclerosis : 2005 revisions to the “Mc Donald criteria”, *Annals of Neurology*, 2005, 58, 6, p. 840-6
- [63] BERRY I., CASSOL E., IBARROLA D. et al., Nouvelles techniques IRM et SEP: IRM de diffusion, spectroscopie et transfert d'aimantation, *Revue Neurologique*, 2001, 157, 8-9, p. 769-76
- [64] FONTAINE B., Les formes frontières de sclérose en plaques, *Revue Neurologique*, 2001, 157, 8-9, p. 929-34
- [65] DUPEL-POTTIER C., Critères diagnostiques des formes frontières de sclérose en plaques, *Revue Neurologique*, 2001, 157, 8-9, p. 935-43
- [66] LETOURNEL F., BARTHELAIX A., DUBAS F., Les formes aiguës de maladies inflammatoires démyélinisantes du système nerveux central, *Réanimation*, 2007, 16, p. 329-33
- [67] BETHOUX F., Evaluation et sclérose en plaques, *Annales de Réadaptation et de Médecine Physique*, 2005, 48, p. 369-75
- [68] L'échelle EDSS : Echelle de Cotation du Handicap. Disponible sur : http://www.mipsep.org/mv/sep_edss.php (page consultée le 22/10/2008)
- [69] CONFAVREUX C., VUKUSIC S., MOREAU T., ADELEINE P., Relapses and progression of disability in multiple sclerosis, *The New England Journal of Medicine*, 2000, 343, p. 1430-8
- [70] CONFAVREUX C., VUKUSIC S., ADELEINE P., Early clinical predictors and progression of irreversible disability in multiple sclerosis : an amnesic process, *Brain*, 2003, 126, p. 770-82
- [71] CONFAVREUX C., VUKUSIC S., Natural history of multiple sclerosis : a unifying concept, *Brain*, 2006, 129, p. 606-16
- [72] CONFAVREUX C., VUKUSIC S., Age of disability milestones in multiple sclerosis, *Brain*, 2006, 129, p. 595-605
- [73] DEBOUVERIE M., PITTION-VOUYOVITCH S., LOUIS S., GUILLEMIN F., Natural history of multiple sclerosis in a population-based cohort, *European Journal of Neurology*, 2008, 15, 9, p. 916-21

- [74] Conférence de consensus la sclérose en plaques : texte des recommandation (2001). Disponible sur : <http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/sclerose3.pdf> (page consultée le 25/01/2009)
- [75] HAS, Guide affection de longue durée : sclérose en plaques (septembre 2006). Disponible sur : http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/07-024_sclerose-guide_sans_lap.pdf (page consultée le 25/01/2009)
- [76] SELLEBERG F., BARNES D., FILIPPINI G. et al., EFNS guideline on treatment of multiple sclerosis relapses : report of an EFNS task force on treatment of multiple sclerosis relapses, 2005, European Journal of Neurology, 12, p. 939-46
- [77] MYHR K-M., Diagnosis and treatment of multiple sclerosis, Acta Neurologica Scandinavica, 2008, 117, Sup188, p. 12-21
- [78] BROCHET B., Indications thérapeutiques lors des poussées de sclérose en plaques, Revue Neurologique, 2001, 157, 8-9, p. 988-95
- [79] LEHMANN H., HARTUNG H.-P., HETZEL G. et al., Plasma exchange in neuroimmunological disorders, Archives of neurology, 2006, 63, p. 930-5
- [80] LE PAGE E., EDAN G., Les traitements actuels dans la sclérose en plaques, La Revue du Praticien, 2006, 56, p. 1336-46
- [81] Vidal, Edition 2008
- [82] BERMEL R., RUDICK R., Interferon- β treatment for multiple sclerosis, Neurotherapeutics, 2007, 4, p. 633-46
- [83] ALAM J., GOELZ S., RIOUX P. et al., Comparative pharmacokinetics and pharmacodynamics of two recombinant human interferon beta-1a products administered intramuscularly in healthy male and female volunteers, Pharmaceutical Research, 1997, 14, 4, p. 546-9
- [84] LEBRUN C., Les essais cliniques des interférons bêta et l'IRM dans la sclérose en plaques, Revue Neurologique, 2001, 157, 8-9, p. 761-7
- [85] LUBLIN F., History of modern multiple sclerosis therapy, Journal of Neurology, 2005, 252, sup3, III/3-III/9
- [86] KLEINSCHNITZ C., MEUTH S., STUVE O. et al., Multiple sclerosis therapy : an update on recently finished trials, Journal of Neurology, 2007, 254, p. 1473-90

- [87] JACOBS L., COOKFAIR D., RUDICK R. et al., MSCRG (Multiple Sclerosis Collaborative Research group), Intramuscular interferon beta-1a for disease progression in relapsing multiple sclerosis, *Annals of Neurology*, 1996, 39, 3, p. 285-94
- [88] PRISMS (Prevention of Relapses and disability by Interferon β -1a Subcutaneously in Multiple Sclerosis) study group, Randomised double-blind placebo-controlled study of interferon β -1a in relapsing/remitting multiple sclerosis, *The Lancet*, 1998, 352, 7, p. 1498-1504
- [89] LI D., PATY D. and the PRISMS study group, Magnetic resonance imaging results of the PRISMS trial : a randomized, double-blind, placebo-controlled study of interferon β -1a in relapsing/remitting multiple sclerosis, *Annals of Neurology*, 1999, 46, 2, p. 197-206
- [90] JACOBS L., BECK R., SIMON J. et al., Intramuscular interferon beta-1a initiated during a first demyelinating event in multiple sclerosis, *The New England Journal of Medicine*, 2000, 343, 13, p.898-904
- [91] COMI G., FILIPPI M., BARKHOF F. et al., Effect of early interferon treatment on conversion to definite multiple sclerosis : a randomised study, *The Lancet*, 2001, 357, p. 1576-82
- [92] FILIPPI M., ROVARIS M., INGLESE M. et al., Interferon beta-1b for brain tissue loss in patients at presentation with syndromes suggestive of multiple sclerosis : a randomised, double-blind, placebo-controlled trial, *The Lancet*, 2004, 364, p. 1489-95
- [93] KAPPOS L., FREEDMAN M., POLMAN C. et al., Effect of early versus delayed interferon beta-1b treatment on disability after a first clinical event suggestive of multiple sclerosis : a 3 year follow-up analysis of the BENEFIT study, *The Lancet*, 2007, 370, 4, p. 389-97
- [94] European study group on interferon β -1b in Secondary Progressive Multiple Sclerosis, Placebo-controlled multicentre randomised trial of interferon β -1b in treatment of secondary progressive multiple sclerosis, *The Lancet*, 1998, 352, 7, p. 1491-7
- [95] LIMMROTH V., MALESSA R., ZETTL U-V. et al., Quality assessment in multiple sclerosis therapy (QUASIMS), a comparison of interferon beta therapies for relapsing-remitting multiple sclerosis, *Journal of Neurology*, 2007, 254, p. 67-77
- [96] LUBETZKI C., Traitement des formes rémittentes de sclérose en plaques, *Revue Neurologique*, 2001, 157, 8-9, p. 996-1000
- [97] STANKOFF B., SEP : les interférons β diminuent de 30 % la fréquence des poussées, *La Revue du Praticien : Médecine Générale*, 2003, 17, 604, p. 277-80

- [98] TROJANO M., PELLEGRINI F., FUIANI A., New natural history of interferon β treated relapsing multiple sclerosis, *Annals of Neurology*, 2007, 61, p. 300-6
- [99] Bétaféron® : mentions légales (janvier 2008). Disponible sur : http://www.espace-bsp.fr/produits/ml/betaferon_ml.pdf (page consultée le 31/01/2009)
- [100] Avonex® : fiche d'information thérapeutique (5 avril 2003). Disponible sur : <http://www.biogenidec.fr/pdf/FIT.pdf> (page consultée le 31/01/2009)
- [101] Bétaféron® : fiche d'information thérapeutique (7 mai 2003). Disponible sur : http://www.espace-bsp.fr/produits/fit/betaferon_fit.pdf (page consultée le 31/01/2009)
- [102] ARNAUD P., Les différents interférons : pharmacologie, mécanismes d'action, tolérance et effets secondaires, *Revue de Médecine Interne*, 2002, 23, Sup4, p. 449s-58s
- [103] VERMERSCH P., DE SEZE J., FERRIBY D., STOJKOVIC T., Interférons et maladies neurologiques, *Revue de Médecine Interne*, 2002, 23, Sup4, p. 475s-80s
- [104] MUNSCHAUER F., KINKEL R., Managing side effects of interferon-beta in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis, *Clinical Therapeutics*, 1997, 19, 5, p. 883-93
- [105] STANKOFF B., La prescription des interférons dans la SEP : connaissances nouvelles, *Neurologies*, 2004, 8, p. 463-8
- [106] WANDINGER K-P., LUNEMANN J., WENGERT O. et al., TNF-related apoptosis inducing ligand (TRAIL) as a potential response marker for interferon-beta treatment in multiple sclerosis, *The Lancet*, 2003, 361, 14, p. 2036-43
- [107] BIELEKOVA B., MARTIN R., Development of biomarkers in multiple sclerosis, *Brain*, 2004, 127, p. 1463-78
- [108] BERTOLOTTO A., MALUCCHI S., SALA A. et al., Differential effects of three interferon betas on neutralising antibodies in patients with multiple sclerosis : a follow-up study in an independent laboratory, *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 2002, 73, 2, p. 110-1
- [109] DIB Michel, Anticorps neutralisants et traitements immunomodulateurs, *Neurologies*, 2007, 10, 97, p. 189-94
- [110] SORENSEN P., DEISENHAMMER F., DUDA P. et al., Guidelines on use of anti-IFN β antibody measurements in multiple sclerosis : report of an EFNS Task Force on IFN β antibodies in multiple sclerosis, *European Journal of Neurology*, 2005, 12, p. 817-27
- [111] KAPPOS L., HARTUNG H-P., 10 years of interferon beta-1b (Betaferon®) therapy, *Journal of Neurology*, 2005, 252, Sup3, III/1-III/2

- [112] DURELLI L., BARBERO P., BERGUI M., The optimization of interferon for MS study: 375 µg interferon beta-1b in suboptimal responders, *Journal of Neurology*, 2008, 255, p. 1315-23
- [113] HURWITZ B., JEFFERY D., ARNASON B. et al., Tolerability and safety profile of 12 to 28 week treatment with interferon beta-1b 250 and 500 µg QOD in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis : a multicenter, randomized, double-blind, parallel-group pilot study, *Clinical Therapeutics*, 2008, 30, 6, p. 1102-12
- [114] DURELLI L., BARBERO P., BERGUI M., The optimization of interferon for MS study: 375 µg interferon beta-1b in suboptimal responders, *Journal of Neurology*, 2008, 255, p. 1315-23
- [115] MOINOT N., ANNE O., DEVOIZE J.-L. et al., Sclérose en plaques : immunomodulateurs, éducation et auto-injection, *Revue Neurologique*, 2007, 163, 12, p. 1209-13
- [116] Bétaféron®. Disponible sur : <http://www.bayerscheringpharma.fr/scripts/pages/fr/medicaments/betaferon-interferon-beta-1b.php> (page consultée le 31/01/2009)
- [117] Meddispar. Disponible sur : <http://www.meddispar.fr/> (page consultée le 31/01/2009)
- [118] LAPIERRE V., PELLETIER ., RONFLE E. et al., Les interférons bêta : prescription d'une classe de médicaments d'exception, *Le Concours*, 124, 37, p. 2447-52
- [119] ARNON R., AHARONI R., Mechanism of action of glatiramer acetate in multiple sclerosis and its potential for the development of new applications, *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2004, 101, Sup2, p. 14593-8
- [120] WEBER M., HOHLFELD R., ZAMVIL S., Mechanism of action of glatiramer acetate in treatment with multiple sclerosis, *Neurotherapeutics*, 2007, 4, p. 647-53
- [121] BURGER D., MOLNARFI N., WEBER M. et al., Glatiramer acetate increases IL-1 receptor antagonist but decreases T cell-induced IL-1β in human monocytes and multiple sclerosis, *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2009, mars, 2, epub a head of print
- [122] COMI G., FILIPPI M., WOLINSKY J.-S., European/Canadian multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled study of the effects of glatiramer acetate on magnetic resonance imaging-measured disease activity and burden in patients with relapsing multiple sclerosis, *Annals of Neurology*, 2001, 49, 3, p. 290-7

[123] WOLINSKY J., NARAYANA P., O'CONNOR P. et al., Glatiramer acetate in primary progressive multiple sclerosis : results of a multinational, multicenter, double-blind, placebo-controlled trial, *Annals of Neurology*, 2007, 61, p. 14-24

[124] Copaxone® : rapport public d'évaluation (août 2004). Disponible sur :

http://www.afssaps.fr/var/afssaps_site/storage/original/application/7485425fa8e954a99a54a8c9024b51b5.pdf (page consultée le 05/02/09)

[125] ROPPER A., Selective treatment of multiple sclerosis, *New England journal of medicine*, 2006, 354, 9, p. 965-7

[126] Commission de la transparence avis du 17 janvier 2007 : Tysabri® 300 mg. Disponible sur :

http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/ct-3657_tysabri.pdf(page consultée le 05/02/2009)

[127] CHAGNON A., Traitement de la sclérose en plaques : efficacité et risqué du natalizumab, *Le Concours*, 2006, 128, 12, p. 522-3

[128] YOUSRY T., MAJOR E., RYSCHKEWITSCH C. et al., Evaluation of patients treated with natalizumab for progressive multifocal leukoencephalopathy, *New England Journal of Medicine*, 2006, 354, 9, p. 924-33

[129] HARTUNG H.-P., New cases of progressive multifocal leukoencephalopathy after treatment with natalizumab, *The Lancet*, 2009, 8, p. 28-31

[130] Tysabri® : résumé des caractéristiques du produit. Disponible sur :

<http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/tysabri/H-603-PI-fr.pdf> (consultée le 05/02/2009)

[131] AFSSAPS : Lancement d'une étude épidémiologique nationale sur la sécurité d'emploi en situation réelle de prescription de Tysabri® (natalizumab), 20 novembre 2007. Disponible sur :

http://www.afssaps.fr/var/afssaps_site/storage/original/application/ea179af7ba156284ab74a7a345b0506d.pdf (page consultée le 05/02/2009)

[132] VERMERSCH P., Traitements de fond de la sclérose en plaques, *La Revue du Praticien : Médecine Générale*, 2008, 22, 798, p. 285-7

[133] NEUHAUS O., KIESEIER B., HARTUNG H.-P., Therapeutic role of mitoxantrone in multiple sclerosis, *Pharmacology and Therapeutics*, 2006, 109, p. 198-209

[134] Elsep® : avis de la commission de transparence (25 février 2004). Disponible sur :

<http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/ct031530.pdf> (consultée le 06/02/2009)

- [135] Elsep® 2 mg/ml : Résumé des Caractéristiques du produit. Disponible sur :
<http://afssaps-prd.afssaps.fr/php/ecodex/rcp/R0063684.htm> (page consultée le 06/02/2009)
- [136] AFSSAPS : rappel des conditions de prescriptions d'Elsep® et de suivi des patients atteints de sclérose en plaques selon l'AMM (6 décembre 2004). Disponible sur :
<http://afssaps.sante.fr/htm/10/filltrpsc/elsep2.pdf> (consultée le 06/02/2009)
- [137] IMUREL : résumé des caractéristiques du produit. Disponible sur :
<http://afssaps-prd.afssaps.fr/php/ecodex/frames.php?specid=64841852&typedoc=R&ref=R0120852.htm>
 (page consultée le 07/02/2009)
- [138] MOUTHON L., Immunoglobulines intraveineuses en thérapeutique, La Revue du Praticien, 2005, 55, p. 1049-56
- [139] STOJKOVIC T., DUBUCQUOI S., La place des immunoglobulines intraveineuses en neurologie, Revue Neurologique, 2005, 161, 8-9, p. 781-94
- [140] VALLAT J.-M., MAGY L., KEITA M., Inflammation et démyélinisation : mode d'action des IgIV, Revue Neurologique, 2006, 162, HS1, 3S12-16
- [141] Les nouveaux traitements de la SEP en 2008. Disponible sur :
<http://www.sante-aquitaine.net/cpm/aquise/sections/public/infos-sep/nouveaux-traitements-sep1020> (page consultée le 25/02/2009)
- [142] MURARO P., BIELEKOVA B., Emerging therapies for multiple sclerosis, Neurotherapeutics, 2007, 4, 4, p. 676-92
- [143] COHEN B-A., RIECKMANN P., Emerging oral therapies for multiple sclerosis, International Journal of Clinical Practice, 2007, 61, 11, p. 1922-30
- [144] KAPPOS L., ANTEL J., COMI G. et al., Oral fingolimod (FTY720) for relapsing multiple sclerosis, New England Journal of Medicine, 2006, 355, p. 1124-40
- [145] LUBETZKI C., Perspectives thérapeutiques dans la sclérose en plaques, La Revue du Praticien, 2006, 56, p. 1347-52
- [146] PELISSIER J., BENAÏM C., PETIOT S., Rééducation locomotrice et sclérose en plaques, Revue Neurologique, 2001, 157, 8-9, p. 1030-40
- [147] DE SEZE J., Traitements symptomatiques dans la SEP, La Revue du Praticien : Médecine Générale, 2007, 21, 778/779, p. 709-12
- [148] La spasticité musculaire en l'an 2000 : état des lieux et perspectives. Disponible sur :
http://www.med.univ-rennes1.fr/etud/pharmaco/diapos/spasticite_musculaire.ppt (page consultée le 02/03/2009)

- [149] LEBRUN C., Indications thérapeutiques à visée symptomatique de la spasticité dans la sclérose en plaques, *Revue Neurologique*, 2001, 157, 8-9, p. 1045-50
- [150] JOSEPH P.-A., DE SEZE M., Les troubles génito-sphinctériens, *Revue Neurologique*, 2001, 157, 8-9, p. 1051-9
- [151] VIALLET F., WITJAS T., GAYRAUD D. et al., Les tremblements et les mouvements anormaux au cours de la sclérose en plaques : indications thérapeutiques à visée symptomatique, *Revue Neurologique*, 2001, 157, 8-9, p. 1079-84
- [152] SCHENKERY J., LEFORT L., Cahier de formation : la sclérose en plaques, *Le moniteur des pharmacies*, 2005, 2567, cahier II
- [153] SCHENKERY J., LEFORT L., BONTEMPS F., Cahier conseil : les troubles digestifs, *Le moniteur des pharmacies*, 2004, 2559, cahier II
- [154] SCHENKERY J., LEFORT L., BONTEMPS F., Cahier conseil : les incontinences, *Le moniteur des pharmacies*, 2006, 2617, cahier II
- [155] Les réseaux SEP en France. Disponible sur :
<http://www.lfsep.asso.fr/reseaux.php> (page consultée le 13/03/2009)

TABLE DES MATIERES

TABLE DES ABREVIATIONS	7
PLAN.....	10
INTRODUCTION.....	11
Première partie : LA MALADIE	12
1. GENERALITES	13
1.1. Définition de la sclérose en plaques.....	13
1.2. Découverte de la maladie.....	13
1.3. Rappels sur le système nerveux central.....	14
1.3.1. Les neurones	14
1.3.2. Les cellules gliales	15
1.3.3. La gaine de myéline	16
1.3.4. La barrière hémato-encéphalique	17
1.3.5. Le liquide céphalo-rachidien.....	17
2. EPIDEMIOLOGIE – ETIOLOGIE	18
2.1. Epidémiologie.....	18
2.1.1. Répartition géographique de la maladie.....	18
2.1.2. Etudes de migrations.....	21
2.2. Etiologie	23
2.2.1. Susceptibilité génétique	23
2.2.2. Facteurs environnementaux	24
2.2.2.1. Infections	24
2.2.2.2. Hypothèse hygiéniste.....	26
2.2.2.3. Vitamine D.....	26
2.2.2.4. Tabac	28
2.2.2.5. Autres facteurs	28
3. FORMES CLINIQUES	31
3.1. Phénomènes élémentaires	31
3.1.1. La poussée	31
3.1.2. La progression	31
3.1.3. La rémission.....	31
3.2. Formes cliniques évolutives.....	33
3.2.1. Formes SEP-RR et SP.....	35
3.2.2. Formes progressives d'emblée (SEP-PP et PR)	36
3.3. Classification selon la sévérité.....	37
3.4. Classification selon l'âge	37
4. SYMPTOMATOLOGIE	38
4.1. Troubles sensitifs.....	39
4.2. Troubles moteurs	39
4.3. Troubles visuels	40
4.4. Atteintes du tronc cérébral	40
4.4.1. Troubles oculomoteurs.....	40
4.4.2. Troubles vestibulaires	41
4.4.3. Autres atteintes	41

4.5.	Troubles cérébelleux.....	41
4.6.	Troubles génito-sphinctériens.....	41
4.7.	Troubles psychiatriques et neuropsychologiques.....	42
4.7.1.	Troubles cognitifs.....	42
4.7.2.	Troubles thymiques et psychiatriques.....	42
4.7.3.	Aphasie, alexie.....	43
4.8.	La fatigue.....	43
4.9.	L'effet de la température : phénomène d'Uhthoff.....	43
4.10.	Manifestations inhabituelles.....	44
4.10.1.	Atteintes du système nerveux périphérique.....	44
4.10.2.	Troubles paroxystiques.....	44
5.	PHYSIOPATHOLOGIE.....	45
5.1.	Aspects neuropathologiques.....	45
5.1.1.	Les plaques.....	45
5.1.1.1.	Distribution.....	45
5.1.1.2.	Histologie.....	46
5.1.2.	La démyélinisation et la remyélinisation.....	47
5.1.3.	La perte axonale.....	48
5.1.4.	La gliose astrocytaire.....	48
5.2.	Hypothèses physiopathologiques.....	49
5.2.1.	Théorie auto-immune ou périphérique.....	49
5.2.2.	Théorie microgliale ou centrale.....	55
6.	DIAGNOSTIC.....	56
6.1.	Evaluation clinique.....	56
6.2.	Examens paracliniques.....	56
6.2.1.	Imagerie par résonance magnétique nucléaire (IRM).....	56
6.2.2.	Examen du LCR.....	61
6.2.3.	Electrophysiologie.....	63
6.2.4.	Bilan biologique.....	63
6.3.	Démarche diagnostique.....	64
6.3.1.	Critères de McDonald et al. (2001).....	64
6.3.2.	Critères révisés de Polman et al. (2005).....	66
6.3.3.	Le diagnostic en pratique.....	68
6.4.	Nouvelles techniques diagnostiques.....	69
7.	FORMES FRONTIERES ET DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL.....	70
7.1.	Formes frontières.....	70
7.1.1.	Neuromyéélite optique ou syndrome de Devic.....	70
7.1.2.	Sclérose concentrique de Baló.....	70
7.1.3.	Sclérose en plaques aiguë (type Marburg).....	71
7.1.4.	Sclérose diffuse de Schilder.....	71
7.1.5.	Encéphalomyélite aiguë disséminée (EAD).....	71
7.1.6.	Leucoencéphalite aiguë hémorragique.....	71
7.1.7.	SEP pseudotumorale.....	72
7.2.	Diagnostic différentiel.....	72
7.2.1.	Lupus érythémateux aigu disséminé (LEAD).....	72
7.2.2.	Sarcoïdose.....	73
7.2.3.	Syndrome de Gougerot-Sjögren.....	73
7.2.4.	Maladie de Behçet.....	73
8.	ECHELLES DE COTATION DU HANDICAP.....	75
8.1.	L'EDSS : Expanded Disability Status Scale.....	75

8.1.1.	Définition.....	75
8.1.2.	Les différents niveaux.....	76
8.1.3.	Les défauts.....	77
8.2.	L'index ambulatoire.....	78
8.3.	Une échelle composite.....	78
9.	PRONOSTIC	80
9.1.	Analyse des cohortes.....	80
9.2.	Variables prédictives.....	82

Deuxième partie : LES TRAITEMENTS ET LA PRISE EN CHARGE DE LA

MALADIE	84
1. TRAITEMENT DES POUSSEES	86
1.1. Repos.....	86
1.2. Corticoïdes.....	86
1.2.1. Mode d'action.....	86
1.2.2. Etudes.....	87
1.2.3. Indications et posologie.....	88
1.2.4. Effets indésirables.....	88
1.3. Echanges plasmatiques.....	88
2. TRAITEMENT DE FOND	90
2.1. Les immunomodulateurs.....	90
2.1.1. Les Interférons β : AVONEX [®] BETAFERON [®] REBIF [®]	90
2.1.1.1. Caractéristiques.....	90
2.1.1.2. Propriétés.....	93
2.1.1.3. Pharmacocinétique.....	94
2.1.1.4. Etudes.....	94
2.1.1.4.1. Dans les formes rémittente-récurrentes.....	94
2.1.1.4.2. Après un premier épisode démyélinisant.....	96
2.1.1.4.3. Dans les formes secondairement progressives.....	97
2.1.1.4.4. Dans les formes progressives primitives.....	99
2.1.1.4.5. Dans les formes pédiatriques.....	99
2.1.1.4.6. Comparaison des IFN β	99
2.1.1.4.7. Relation effet-dose.....	100
2.1.1.4.8. Effet à long terme ?.....	101
2.1.1.5. Indications et posologie.....	101
2.1.1.6. Tolérance.....	104
2.1.1.7. Contre-indications.....	108
2.1.1.8. Interactions médicamenteuses.....	108
2.1.1.9. Surveillance pendant le traitement.....	108
2.1.1.10. Réponse au traitement.....	110
2.1.1.11. Gestion des effets indésirables.....	112
2.1.1.11.1. Injections et auto-injections.....	112
2.1.1.11.2. Gérer les effets indésirables en pratique.....	114
2.1.1.12. Législation.....	118
2.1.2. L'acétate de glatiramère COPAXONE [®]	119
2.1.2.1. Caractéristiques.....	119
2.1.2.2. Mécanisme d'action.....	119
2.1.2.3. Etudes.....	120
2.1.2.4. Indications et posologie.....	121

2.1.2.5.	Tolérance	122
2.1.2.6.	Contre-indications.....	122
2.1.2.7.	Surveillance pendant le traitement	123
2.1.2.8.	Anticorps anti-GA.....	123
2.1.2.9.	Législation	123
2.2.	Le natalizumab TYSABRI®	124
2.2.1.	Caractéristiques.....	124
2.2.2.	Etudes	124
2.2.3.	Indications et posologie	125
2.2.4.	Contre-indications.....	126
2.2.5.	Tolérance	126
2.2.6.	Législation pharmaceutique	126
2.3.	Les immunosuppresseurs	127
2.3.1.	La mitoxantrone ELSEP®	127
2.3.1.1.	Caractéristiques.....	127
2.3.1.2.	Etudes	127
2.3.1.3.	Indications et posologie.....	128
2.3.1.4.	Tolérance	129
2.3.1.5.	Contre-indications.....	129
2.3.1.6.	Surveillance pendant le traitement	130
2.3.1.7.	Législation	130
2.3.2.	Autres immunosuppresseurs utilisés hors AMM.....	131
2.4.	Les immunoglobulines intraveineuses	132
2.5.	Stratégie thérapeutique.....	133
2.5.1.	Formes récurrente-rémittentes.....	133
2.5.2.	Formes agressives	134
2.5.3.	Formes progressives.....	134
2.5.4.	Après un premier événement démyélinisant.....	134
2.6.	Perspectives thérapeutiques	135
2.6.1.	Anticorps monoclonaux.....	135
2.6.2.	Voie orale	136
2.6.3.	Stratégies de réparation.....	137
2.6.3.1.	Neuroprotection	137
2.6.3.2.	Réparation myélinique	137
2.6.4.	Tovaxin®	138
3.	TRAITEMENTS SYMPTOMATIQUES	139
3.1.	Rééducation fonctionnelle.....	139
3.2.	Spasticité.....	141
3.3.	Fatigue.....	143
3.4.	Troubles vésico-sphinctériens.....	144
3.4.1.	Dysurie et rétention urinaire.....	144
3.4.2.	Hyperactivité vésicale	144
3.4.3.	Troubles digestifs.....	145
3.5.	Troubles sexuels	145
3.6.	Douleurs et manifestations paroxystiques	146
3.7.	Troubles cognitifs	146
3.8.	Tremblements et mouvements involontaires.....	147
4.	ROLE DU PHARMACIEN D'OFFICINE	148
4.1.	Rassurer et accompagner	148
4.2.	Informé.....	149

4.3. Conseiller.....	150
CONCLUSION.....	152
ANNEXES.....	153
TABLE DES ILLUSTRATIONS	160
BIBLIOGRAPHIE	163

SERMENT DE GALIEN

Je jure en présence de mes Maîtres de la Faculté et de mes condisciples :

- d'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement ;
- d'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;
- de ne jamais oublier ma responsabilité, mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères, si j'y manque.

BON A IMPRIMER N° 3310

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE

Vu, le Doyen de la Faculté

VU et PERMIS D'IMPRIMER

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ

LA SCLEROSE EN PLAQUES ET SON TRAITEMENT

RESUME

La sclérose en plaques est une affection inflammatoire chronique, évolutive et démyélinisante du système nerveux central touchant préférentiellement le sujet jeune. Les formes évolutives sont très variables tout comme la symptomatologie. L'étiologie est probablement multifactorielle mais demeure encore inconnue à ce jour. En l'absence d'un test spécifique, le diagnostic est basé principalement sur la clinique et l'IRM. L'étiopathogénie fait probablement appel à un processus auto-immun aboutissant à la destruction de la gaine de myéline des neurones et à une perte axonale.

Le traitement de la SEP a énormément progressé depuis les années 1990 avec l'apparition des immunomodulateurs et de leur chef de file, les interférons bêta. Les immunosuppresseurs et les anticorps monoclonaux font également partie de l'arsenal thérapeutique. Des dizaines de molécules sont actuellement à l'étude et devraient être commercialisées d'ici quelques années. La prise en charge globale de la maladie repose également sur la prescription de traitements symptomatiques et d'une rééducation fonctionnelle indispensable pour préserver les capacités des malades.

MOTS CLES

Sclérose en plaques, symptômes, diagnostic, traitement, interféron bêta

MULTIPLE SCLEROSIS AND ITS TREATMENT

Multiple sclerosis is an inflammatory chronic, progressive and demyelinating disease of the central nervous system affecting preferentially young adults. The progressive forms are very variable as are the clinical manifestations. The etiology is probably multifactorial but remains still unknown today. In the absence of a specific test, the diagnosis is mainly based on the symptoms and MRI. The etiopathogeny probably appeals to an auto-immune process ending in the destruction of the myelin sheath of the neurons and in axonal loss.

The treatment of multiple sclerosis has progressed enormously since the 1990s with the development of immunomodulators especially interferons beta. Immunosuppressors and monoclonal antibodies are also a part of the therapeutic arsenal. Many molecules are under study at the present time and should be marketed in the near future. The global care of the disease is also based on the prescription of symptomatic treatments and an indispensable functional reeducation to maintain patient autonomy as much as possible.

KEY WORDS

Multiple sclerosis, symptoms, diagnosis, treatment, interferon beta
