

SCLEROSE EN PLAQUES EN 2003

Dr T. de Broucker

Chef de service de Neurologie (Hôpital Delafontaine - Saint Denis)

Séance du 3 avril 2003

La dernière décennie (1993 à 2003) a été marquée, en ce qui concerne la Sclérose en Plaques (SEP), par d'importants progrès thérapeutiques, diagnostiques et méthodologiques. Il importe de faire le point de ce qu'il convient de faire aujourd'hui quand on soupçonne une SEP et lors de sa prise en charge.

1. QUELQUES CAS CLINIQUES DE SEP

La SEP n'est pas une maladie d'aspect et d'évolution monomorphe. Au contraire, elle se présente sous des aspects fort variables qui permettent de décrire des histoires différentes : banale – difficile – catastrophique – agressive – inquiétante - mono-symptomatique - progressive démentielle – pseudo-tumorale – bénigne – primaire progressive lente sans poussée.

1.1. Une histoire banale

Une jeune femme de 22 ans, secrétaire, sans antécédent personnel ou familial.

En 2000, elle présente un engourdissement du membre supérieur gauche qui régressera et à l'examen clinique un trouble sensitif objectif très discret.

- L'IRM montre des zones d'hypersignal (ZHS) en T2 sustentorielles dont l'une très nette assez évocatrice d'une zone de démyélinisation de SEP. En T1, il n'y a pas de prise de Gadolinium (Gd -).
- A la PL, le liquide est normal avec la présence de bande oligoclonale (BO +) à l'électrophorèse.

Devant la forte suspicion d'épisode de démyélinisation, elle reçoit des flash IV de méthylprednisolone (Solumédrol®) pendant 3 jours.

La symptomatologie s'améliore pour disparaître.

Trois mois plus tard, elle est revue : clinique normale avec EDSS à 0 et IRM de contrôle avec régression des ZHS.

Elle n'est revue qu'en 2003 pour des dysesthésies de localisation similaire du moignon de l'épaule (avec sensation d'une épaule gonflée) et des troubles sensitifs objectifs discrets de la main. A l'IRM une modification modérée et apparition de nouvelles ZHS en T2 et toujours Gd – en T1.

Reprise du traitement par flash de méthylprednisolone et mise en route d'un traitement par interféron.

1.2. Un cas difficile non sur le plan diagnostique mais sur la conduite à tenir

Une J.F. étudiante, qui a 20 ans en 1996 lorsqu'on la découvre.

Mais elle a déjà présenté en 93 un épisode de paresthésie de l'hémicorps gauche ayant duré 3 semaines à 1 mois sans qu'elle ait consulté ni eu de bilan ni de diagnostic.

De même en janvier 95, elle présenta une diplopie horizontale pendant quelques semaines. Elle a reçu une vaccination contre l'hépatite B quelques semaines auparavant pour s'inscrire à une école paramédicale.

En 1996, elle présente un déficit moteur du membre inférieur droit. A l'IRM des ZHS + , la PL est positive avec BO+. Le bilan systémique est négatif ce qui permet de poser le dg de SEP devant l'histoire avec poussées successives, l'IRM et la PL.

Le traitement repose là encore sur le Méthylprednisolone et l'on débute le traitement par interféron β 1b (début de l'interféron dans la SEP) qu'elle tolère mal avec des accès pseudo-grippaux persistants ce qui nécessite son arrêt en juin 97.

En février 1998, nouvelle poussée de troubles sensitifs de l'hémicorps droit. Elle est mise sous un autre interféron $\beta 1a$ jusqu'en novembre 1998 où elle présente des hallucinations au cours des injections. Le traitement est arrêté sans savoir si les hallucinations étaient réelles ou liées au psychisme particulier de la patiente.

De 98 à 2002, elle fait de nouvelles poussées sensitives ou motrices de l'hémicorps droit, mais la réalité de chaque poussée est discutable car on n'arrive pas à mettre en évidence des éléments d'aggravation. Elle a cependant une aggravation de l'IRM avec une atrophie cérébrale. Son EDSS est stable à 3 et elle travaille normalement. Elle est mise sous Imurel® 150 mg par jour avec une très bonne tolérance.

En décembre 2002, elle fait une nouvelle poussée sensitive du membre inférieur.

Cette histoire est une histoire difficile, car cette J.F. a un psychisme particulier avec un comportement revendicatif vis-à-vis de la vaccination VHB, ce qui rend délicat l'interprétation de la symptomatologie subjective ainsi que la conduite thérapeutique car si les flash de Méthylprednisolone sont de courte durée, ils ne sont justifiés qu'à bon escient.

1.3. Une histoire de SEP catastrophique

Mlle S. a 20 ans en 1993 et présente un premier épisode de diplopie et un syndrome cérébelleux.

Le diagnostic de SEP est rapidement fait et le traitement est symptomatique par le méthylprednisolone. A l'IRM de 93, il y a des anomalies du tronc cérébral en T2, et des prises de contraste multiples au Gd+ au niveau encéphalique (corticale et corps calleux).

Elle ne récupère pas correctement après la première poussée. L'évolution est faite de rémissions partielles et surtout l'évolutivité de son déficit l'oblige, à peine 5 ans après le début de la maladie, à vivre en fauteuil roulant. Elle n'a pas reçu de traitements de fond car il n'y en avait pas de disponible sur le marché à cette période-là (96), et lorsqu'ils sont apparus elle avait un handicap trop important qui ne correspondait plus à l'AMM.

Cette patiente avait un caractère difficile, des liens avec la drogue et un mode de vie particulier.

De 93 à 2001, l'IRM montre de nouvelles lésions multiples importantes et l'aggravation de l'atrophie en particulier au niveau du corps calleux (facilement mesurable à cet endroit, et constituant un bon marqueur de l'atrophie cérébrale).

En 2000, elle a une grossesse qui sera menée à terme.

Dès l'accouchement, 1 mois plus tard elle présente une nouvelle poussée avec majoration des troubles déficitaires et cérébelleux des 4 membres. Traitement de méthylprednisolone. En fév 2001, apparaissent des troubles de la déglutition et une insuffisance respiratoire aiguë nécessitant une prise en charge en réanimation (traitement symptomatique et antibiotique). A l'arrêt des antibiotiques, alors que le poumon est nettoyé, on n'arrive pas à la sevrer de la machine. A l'IRM, le bulbe n'est plus qu'un ensemble de plaques également disséminées sur l'ensemble du tronc cérébral avec une prise de Gd+ partout. Son trouble d'insuffisance respiratoire aiguë était une poussée de la SEP et non simplement liée à des fausses-routes. Après 10 jours de flash de Solumédrol®, l'amélioration des troubles ventilatoires permet le passage en service de neurologie mais dans un état grabataire et avec une amnésie majeure puisqu'elle ne se rappelle plus qu'elle a un enfant né 3 mois plus tôt. Son EDSS est à 10.

Elle retourne chez elle où son mari et la mère de celui-ci s'occupent d'elle. En avril 2001, 8 ans après le début elle décède brusquement.

1.4. Une histoire de SEP agressive

Cette J.F a 14 ans en 1996 et présente une symptomatologie de névrite optique rétrobulbaire probable (baisse de la vision) puisqu'elle n'a pas été examinée à ce moment-là, symptomatologie qui fut régressive.

Quelques mois plus tard en septembre 96, apparaissent une diplopie verticale, une marche pseudo-ébrioise, une algodynie du gros orteil qui sont régressives en quelques semaines.

En février 97, récurrence de la même symptomatologie encore régressive. Et en avril 97 elle est envoyée par son médecin traitant pour dysesthésies des deux mains et engourdissement du tronc à un médecin interniste qui la confie au neurologue. L'IRM est impressionnante avec de nombreuses ZHS et prise de Gd+. On est en droit de craindre une évolution aussi calamiteuse que le cas précédent.

Le diagnostic de SEP est porté. Elle reçoit des flash de Solumédrol® et la symptomatologie rentre dans l'ordre de façon complète. Elle est mise sous interféron $\beta 1b$ pendant quelques mois. Un syndrome dépressif très sévère et une intolérance hépatique font arrêter le traitement en décembre 97.

En 98 elle fait une 5ème poussée. Elle est mise sous interféron β 1a (Avonex®) de mars 98 à août 99. Entre temps malgré le traitement immuno-modulateur, des poussées surviennent (août 98 - mars 99 – mai 99 – août 99).

A cette 9ème poussée, elle est mise sous Imurel® d'août 99 à décembre 99 et pendant cette période elle a encore 3 poussées. On est devant une forme extrêmement évolutive mais laissant très peu de séquelles après chaque poussée. Elle est considérée comme une forme agressive et mise sous chimiothérapie par mitoxantrone (Novantrone®) 12 mg /m2 par voie IV tous les 3 mois.

De décembre 99 à novembre 2000 pas de poussée. A l'IRM de 2000 il existe une atrophie du corps calleux plus marquée qu'en 1997.

En novembre 2000, elle refait un trouble visuel, et en décembre 2000 nouvelle poussée avec des rires immotivés. Ce tableau montre le polymorphisme de ces poussées puisqu'à chaque fois ce sont des symptômes différents et parfois difficiles à rattacher à un événement neurologique. Elle reçoit encore des flash de Solumédrol® et on essaie de raccourcir le délai entre 2 chimiothérapie (6 semaines au lieu de 3 mois).

En octobre 2001, c'est la 13ème et dernière cure de Novantrone® (dose maximale totale autorisée) et en mars 2003 elle n'a pas fait de nouvelle poussée. Son EDSS est à 2,5. Vie socio-professionnelle normale.

1.5. Une autre histoire de SEP agressive inquiétante

Une femme de 25 ans qui a un antécédent familial de SEP chez une tante. En avril 2002, elle présente une hypersomnie, un déficit de l'hémicorps droit, une hémianopsie latérale homonyme gauche. A l'IRM des lésions multiples sus-tentorielles qui prennent le Gd+. Elle est mise sous corticothérapie orale (ce qui n'est pas à faire).

En mai 2002, c'est-à-dire 1 mois plus tard elle présente une névrite optique, un syndrome cérébelleux bilatéral. Hospitalisée en neurologie, le bilan de maladie systémique est négatif et le LCR montre l'existence de bandes oligoclonales permettant le diagnostic de SEP. Elle reçoit 3 flash de Solumédrol®.

La symptomatologie régresse totalement.

En août 2002 en vacances dans le sud de la France, elle présente un déficit moteur du membre inférieur droit, un syndrome cinétique cérébelleux des 2 membres supérieurs. Elle reçoit 3 flash de Solumédrol®. Trois semaines plus tard, elle est réhospitalisée en urgence pour un état de mal épileptique. A l'IRM découverte d'une grosse lésion qui prend le Gd+ avec des lésions importantes sustentorielles. En réanimation, elle reçoit des antiépileptiques, 3 flash de Solumédrol® et mise en route de l'interféron β 1a (Rebif® un peu plus dosé que l'Avonex®) 3 fois par semaine.

En mars 2003 à l'IRM les prises de contrastes ont disparu, les grosses lésions se sont nettement améliorées et elle n'a pas eu de nouvelles manifestations cliniques. L'EDSS est à 1 et elle mène une vie normale.

1.6. Une forme monosymptomatique de SEP

Cet homme à l'âge de 29 ans présente en avril 2001 une myélopathie subaiguë pseudo-tumorale qui l'amène à consulter. Il a une lésion médullaire qui prend le Gd+ d'où une biopsie le 1° mai. L'histologie est en faveur d'une affection démyélinisante. Le geste a été décidé sans doute devant une suspicion d'abcès. En juin 2001, compte tenu du résultat d'ana-path un bilan cérébral est effectué qui montre des ZHS multiples sustentoriels. Le LCR est positif avec des bandes oligoclonales à l'électrophorèse. Il garde des séquelles sous forme de déficit sensitivo-moteur du membre supérieur droit qui est apparu dans les suites de l'intervention.

En octobre 2002, il vient consulter à l'hôpital Delafontaine pour avoir un autre avis, car il était virulent à l'égard du geste chirurgical qu'il avait subi. L'IRM montre les mêmes images que l'on avait lors de l'examen précédent auxquelles s'adjoignent de nouvelles lésions ce qui permettait de porter le diagnostic de SEP et autorise de débiter un traitement immuno-modulateur par interféron.

1.7. Une histoire de SEP progressive démentielle

Mr. D. est un patient qui en 1993 fait une poussée unique se traduisant par un syndrome cérébelleux statique une dysarthrie, un rire et pleurer spasmodique, une incontinence urinaire. L'ensemble du bilan est positif pour le diagnostic de SEP et l'IRM de l'époque montre déjà une atrophie cérébrale ce qui laisse supposer qu'il a dû faire auparavant des poussées non reconnues. Il s'agissait d'un mécanicien auto.

En 1994, il a une aggravation progressive avec un syndrome pyramidal et un trouble intellectuel ainsi que des manifestations psychotiques à type de délire systématisé. Son EDSS est à 7, traduisant une évolution rapidement progressive à partir d'une 1ère poussée en 1993.

Il a été transféré en milieu psychiatrique et il est décédé quelques années plus tard.

1.8. Une forme pseudo tumorale

A la mi février 2003, une patiente présente un syndrome grippal. Le 24 février apparaissent une paralysie de la main gauche et une hémiparésie de l'hémicorps gauche. A l'IRM il existe un aspect tumoral ou pseudo-tumoral sans effet de masse. Dans le service d'accueil, le diagnostic est celui d'accident vasculaire cérébral. Elle sera transférée en neurologie où le LCR est d'aspect inflammatoire (25 éléments). Les potentiels évoqués visuels et auditifs étaient normaux. L'IRM montre en fait à côté de la grosse lésion d'autres petites anomalies de haut signal qui pourraient être en rapport avec des lésions démyélinisantes.

On ne peut affirmer qu'il s'agit d'une SEP, car, même si à l'électrophorèse du LCR on découvrirait des bandes oligoclonales, il pourrait s'agir d'une encéphalomyélite aiguë disséminée à poussée unique qui ne récidive pas.

1.9. Une forme bénigne

Cette patiente a débuté sa maladie en 1989 avec des troubles sensitifs aux 2 membres inférieurs avec un syndrome pyramidal réflexe, une impériosité mictionnelle. Elle a eu un traitement qui à l'époque reposait sur 7 flash un jour sur deux d'1,5 gr de Solumédrol® (2 semaines d'hospitalisation).

En 1992, elle présente une névrite optique rétrobulbaire gauche. Elle reçoit 5 « flashes » de Solumédrol®.

De 1992 à 2002 elle a 2 grossesses qui évoluent bien.

En 2002, elle a un discret syndrome pyramidal, une impériosité mictionnelle. A l'IRM il existe des prises de contraste au Gd+. Instauration d'un traitement immuno-modulateur par copolymer.

1.10. Une forme primaire progressive lente sans poussée.

Mme D. a 56 ans et depuis 1982 elle a une paraparésie progressive (raideur des 2 membres inférieurs à la marche. Le diagnostic de SEP est posé à la Salpêtrière.

- ▶ En 1988 une IRM est pratiquée montrant quelques anomalies et une atrophie dorsale que l'on voit dans ces formes.
- ▶ En 1992, c'est-à-dire 10 ans après le début, elle utilise une canne.
- ▶ En 1997, elle arrête son activité professionnelle.
- ▶ En 1999, elle utilise 2 cannes et souvent un fauteuil roulant.

C'est une forme qui n'a jamais fait de poussée.

Au regard de ces différentes formes de SEP on voit qu'il s'agit d'une maladie touchant des personnes jeunes dont le pronostic est lourd et que même les formes dites bénignes ne le sont pas. On peut souhaiter à un patient en début de maladie qu'il se trouve dans le clan des malades ayant une affection à évolution lente et surtout que les progrès thérapeutiques obtenus depuis 10 ans vont encore s'améliorer.

2. EPIDEMIOLOGIE EN 2003 DE LA S.E.P.

La prévalence de la sclérose en plaque est de 25 à 60 pour 100 000 habitants en France.

Le sex-ratio est de 0,5 c'est-à-dire un homme pour 2 femmes.

La fréquence du début de la maladie est fonction de l'âge :

- ▶ 85 % des cas entre 16 à 40 ans
- ▶ 10 % des cas > 40 ans
- ▶ 5 % des cas à un âge < 16 ans

2.1. Une particularité de la SEP est d'être géographiquement dépendante :

Il y a plus de SEP au Nord de l'hémisphère Nord et au Sud de l'hémisphère Sud. La zone équatoriale étant relativement épargnée.

Une autre remarque, a été soulevé par J.F. Bach dans un article récent concernant des maladies auto-immunes comme la SEP mais aussi la maladie de Crohn, le diabète type 1 ou l'asthme. Ces maladies sont en augmentation constante dans les zones où les maladies infectieuses (tuberculose, oreillons, rougeole, hépatite A,...) diminuent.

J.F. Bach proposent devant cette constatation, deux orientations de recherche :

- Est-ce que les infections multiples permettent-elles l'acquisition d'une certaine tolérance vis-à-vis d'auto-antigène comme ceux par exemple de la myéline pour la sclérose en plaques ? comme si l'absence de cette stimulation infectieuse entraînerait pour l'organisme la capacité de développer une auto-agressivité immunitaire.
- Est-ce que les infections nombreuses survenant pendant l'enfance permettent-elles l'intervention de cytokines d'origine lymphocytaire dans la modulation des populations des cellules immuno-compétentes ? de telle sorte que l'absence de production de cytokines favoriserait le développement de clones auto-réactifs chez l'individu qui n'aura pas été suffisamment infecté dans l'enfance.

Le risque géographique, s'acquiert dans l'enfance :

- Si l'on vit son enfance jusque vers 15 ans dans un pays à faible risque et que l'on migre après dans un pays à fort risque, on garde le risque de l'enfance.
- Par contre, si on migre tôt dans son enfance d'un pays à faible risque vers un pays à haut risque, on acquiert le risque du pays qui l'accueille.

Ces constatations montrent le rôle que joue l'environnement dans ce type de pathologie.

2.2. S.E.P. et vaccinations

L'étude de l'équipe de Confavreux de Lyon à partir d'une base de données très importante sur la SEP a permis de montrer de façon claire l'absence d'influence des vaccinations sur la survenue d'une poussée de SEP déjà connue.

On discute encore en France du rôle de la vaccination VHB dans le déclenchement d'une SEP.

2.3. SEP et grossesse

La grossesse n'influe pas sur l'évolution de la maladie. Confavreux a étudié l'influence de la grossesse sur les poussées de la SEP, (étude de femmes présentant une grossesse au cours de leur affection et qui ont été particulièrement surveillées pendant les 3 trimestres de la grossesse et les 3 mois du post-partum). Il a observé :

- une décroissance importante du nombre de poussées durant le 3^{ème} trimestre de la grossesse,
- et par contre une ré-augmentation du nombre de poussées après l'accouchement.
- mais le nombre total de poussées pendant cette année de surveillance est le même que celui d'une année sans grossesse.

De cette étude, deux questions ont été soulevées :

- Ne faudrait-il pas induire un traitement immuno-modulateur après l'accouchement pour éviter la poussée du post-partum ?
- Une hormonothérapie à base d'œsto-progestatif dans le traitement de fond ne serait-elle pas bénéfique ? Des essais cliniques sont en cours.

2.4. SEP et génétique

A côté du rôle de l'environnement que l'on connaît mal, celui d'une prédisposition génétique a pu être démontré.

- Chez les jumeaux homozygotes, en moyenne dans toutes les études, la concordance que les deux fassent la maladie est de 25 %. Alors que chez les jumeaux hétérozygotes le risque n'est que de 5 % qui est à peu près le même que celui qui existe entre 2 membres d'une même fratrie (4 %).
- De même entre enfant et parent de sujets atteints, le risque est de 2,75 %.
- Ce risque génétique qui a été étudié est indépendant de l'environnement.
- Il existe également un risque lié à la race, en particulier les Caucasiens chez lesquels le risque est plus élevé que chez les noirs ou les asiatiques.

3. LE DIAGNOSTIC EN 2003

3.1. Le diagnostic

Il repose sur l'association de 2 critères :

- la dissémination spatiale de la maladie
- la dissémination temporelle

Les outils de diagnostic sont : l'anamnèse, la sémiologie, l'imagerie, la biologie et l'électrophysiologie :
L'imagerie

- Jusqu'à ces dernières années, l'imagerie n'était pas un critère de diagnostic mais plutôt un argument du diagnostic différentiel
- L'imagerie est rentrée tout récemment (2002) dans les critères utilisables pour le diagnostic positif de SEP.

L'électrophysiologie a perdu beaucoup de son intérêt depuis l'apparition de l'IRM :

- Les potentiels évoqués (auditifs, visuels, sensitifs),
- L'exploration urodynamique, qui montre dans la SEP avec troubles sphinctériens un tracé très suggestif de la maladie.

3.2. Deux catégories de critères

Les critères de Poser (1983)

Ce sont des critères anciens :

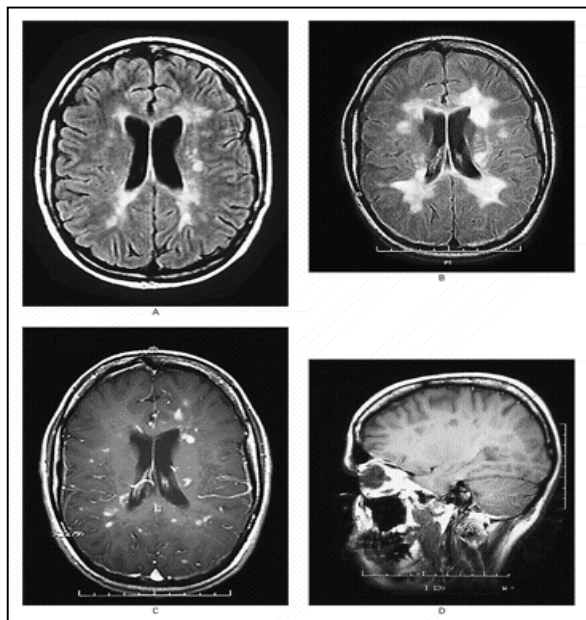
- la dissémination spatiale,
- la dissémination temporelle
- et le caractère inflammatoire du LCR

Ces critères permettent de décrire 3 catégories de SEP :

- cliniquement probable,
- biologiquement probable,
- probable cliniquement et biologiquement.

Si le bilan ne permet pas de rentrer dans une de ses catégories, ce n'est pas une SEP au jour de la consultation.

Ces critères de Poser sont toujours utilisés, mais ils sont actuellement en concurrence avec les critères de MacDonald.



Les critères de Mac Donald (2001)

Ils utilisent l'imagerie IRM qui permet de décrire 2 critères : le critère spatial/inflammatoire et le critère temporel

- SEP certaine (critère spatial / inflammatoire du LCR + critère de dissémination temporelle)
- SEP possible lorsque un de ces deux critères est absent.
- sinon ce n'est pas une SEP

Les critères de l'IRM de Barkhof (1997) Les radiologues doivent maintenant avoir un œil calculateur quand il voit une SEP pour savoir si l'on rentre ou non dans les critères IRM.

Dans une étude importante de 1997, Barkhof est parti de syndrome cliniquement isolé (première poussée de SEP) et a analysé les IRM

successives ; il suivait les patients cliniquement et faisait une corrélations entre les observations cliniques et l'IRM, ce qui lui a permis de suivre le devenir du patient en terme de SEP définie.

On peut lors d'une poussée initiale prévoir dans 85% des cas une poussée dans les années à venir, lorsque 3 des 4 critères suivant sont réunis :

- Une lésion qui prend le gadolinium en T1 ou 9 zones d'hypersignal (ZHS) en T2,
- Au moins 1 lésion sous-tentorielle,
- Au moins 1 lésion juxta-corticale
- Au moins 4 lésions périventriculaires.

Le scanner est beaucoup moins puissant et ne montre pas l'ensemble des anomalies que l'on trouve à l'IRM.

A partir de l'IRM on a pu définir le critère de dissémination temporelle. Le radiologue doit pour évaluer ce critère disposer d'un examen antérieur. Le critère de dissémination temporelle repose sur :

- L'existence de lésions rehaussées par le Gd+, 3 mois ou plus après une poussée, car la prise de contraste que l'on voit au cours d'une poussée à l'IRM disparaît en fait en moins de 2 semaines le plus souvent. Si on en voit 3 mois après, cela traduit une nouvelle poussée même si elle est infraclinique.
- L'apparition de nouvelles ZHS au moins 3 mois après une IRM précédente.

Les études de ces dernières années concernant l'IRM ont permis de montrer que le nombre de poussées découvertes à l'IRM était 5 à 10 fois supérieur par rapport aux poussées avec critères cliniques.

3.4. Le diagnostic différentiel se pose avec :

- Des maladies qui sont très proche de la SEP :
- Maladie de Devic qui touche l'œil et la moelle épinière,
- La sclérose concentrique de Baló qui est une SEP pseudotumorale
- La maladie de Schilder qui est une sclérose en plaques de l'enfant,
- L'ADEM qui est une encéphalomyélite démyélinisante unique qui peut être extrêmement grave mais qui ne se reproduit pas
- Des maladies inflammatoires systémiques sont nombreuses qu'il faut absolument éliminer : BBS, Behcet, Gougerot, lupus érythémateux aigu disséminé,
- Des maladies infectieuses : syphilis, maladie de Lyme, infection par HTLV1.
- Les maladies vasculaires : le syndrome des antiphospholipides, le Cadasile qui est une maladie génétique des petits vaisseaux
- Les tumeurs,
- les malformations vasculaires ou de la charnière vertébro-occipitale
- Les maladies génétiques ou métaboliques dans les formes progressives primaires (dg difficile car l'IRM peut être normal).

4. EVOLUTION ET PRONOSTIC

4.1. Formes cliniques

Il y a 5 formes cliniques qui ont été détaillées initialement dans les tableaux de présentation :

- ▶ La forme à poussées
 - Sans séquelles
 - Avec des séquelles
 - Progressives secondaire
- ▶ Les formes sans poussée mais progressive secondaire avec poussées
- ▶ La forme progressive d'emblée, beaucoup plus rare, avec ou sans poussée

La poussée traduit un phénomène inflammatoire alors que la progression traduit un phénomène dégénératif.

4.2. Définition de la poussée

« La poussée est une manifestation neurologique focale nouvelle ou une aggravation franche durant plus de 24 heures », hors contexte infectieux.

- ▶ L'installation des symptômes se fait en général en quelques jours
- ▶ La durée est en général de quelques semaines,
- ▶ La régression est le plus souvent complète dans les formes à poussées
- ▶ Dans les formes à poussées avec séquelles la régression est partielle
- ▶ La NORB (40 % des modes de révélation) se traduit par des douleurs de l'œil notamment à la mobilisation oculaire volontaire du sujet ou lors d'essai de mobilisation par l'examineur, une baisse de l'acuité visuelle, un scotome central, un FO normal.

La poussée survient hors contexte infectieux. La fièvre exacerbe ou refait apparaître des symptômes car elle entraîne un déficit de conduction des fibres démyélinisées. Un bain chaud peut entraîner le même phénomène.

Une poussée doit être séparée d'un mois au minimum de la précédente.

4.3. Diagnostic différentiel d'une poussée

- ▶ Le phénomène d'Uthof qui survient à l'effort (un peu comme le fait la fièvre), concernant surtout la névrite optique, l'effort entraînant alors une baisse de la vision.
- ▶ L'épilepsie partielle avec une phase post-critique qui peut mimer une poussée,
- ▶ Les pseudo-poussées chez des patients anxieux ayant l'impression et la crainte qu'il y a quelque chose qui revient.

4.4. Le handicap

Le repérage de l'handicap au cours de l'évolution doit être systématique lors de chaque consultation à plusieurs niveaux : moteur, sensitif, visuel, sphinctérien, cognitif, épilepsie, fatigue chronique, douleurs.

Ce repérage permet d'établir un score, l'EDSS (expanded disability status scale) reproductible d'une consultation à l'autre et transmissible d'un médecin à l'autre.

- ▶ Les fonctions motrices : la fonction pyramidale (déficit, raideur), les fonctions cérébelleuses (l'ataxie en particulier et de très loin le plus invalidant)
- ▶ Les fonctions du tronc cérébral : de 0 à 3 (nystagmus, paralysie oculo-motrice) de 4 à 5 (troubles bulbaires ou pseudo-bulbaires)
- ▶ Les fonctions sensitives
- ▶ Les fonctions visuelles (principalement la baisse de l'acuité liée à la NO et pouvant régresser, mais aussi à l'ataxie du regard)
- ▶ Les fonctions sphinctériennes intestinales mais surtout vésicales et les problèmes d'incontinence
- ▶ Les troubles sexuels trop souvent oubliés d'apprécier
- ▶ Les troubles cognitifs souvent précoces
- ▶ L'épilepsie peu fréquente, souvent tardive, pouvant être la traduction d'une poussée
- ▶ La fatigue chronique pouvant entraîner chez des sujets qui n'ont aucun déficit moteur une invalidité réelle et difficile à comprendre par l'entourage familial et/ou professionnel.
- ▶ Les douleurs fréquentes et variées, devant être appréciées et traitées en fonction des mécanismes en cause (désafférentation, ou due à la paralysie).

5. LE PRONOSTIC

Confavreux a étudié 1844 patients qui se répartissent en gros en 85 % de formes rémittentes à rechute et en 15 % de formes progressives primaires. Il a regardé par le biais de l'EDSS, un score ambulatoire qui est noté à :

- ▶ « 4 » : périmètre de marche limité à moins de 500 mètres
- ▶ « 6 » : une canne devient nécessaire à la marche
- ▶ « 6,5 » : deux cannes sont nécessaires
- ▶ « 7 » : le fauteuil roulant est le moyen de se déplacer.

Il a regardé sur l'importante population de son étude suivie de façon linéaire avec toujours l'EDSS depuis 1980, ce que devenaient les patients en fonction de leur forme clinique. Le temps d'évolution à partir du diagnostic est le suivant :

Temps pour arriver	Formes rémittentes à rechutes	Formes progressives primaires
Grade « 4 »	11 ans	Lors du diagnostic (formes spinales)
Grade « 6 »	23 ans	7 ans
Grade « 7 »	33 ans	13 ans

Il y a, en gros, 20 ans d'écart pour arriver au grade 7 entre la forme à rechute et la forme progressive primaire.

Si l'on prend les patients à partir du grade 4 et que l'on regarde le temps qu'ils mettent pour arriver au grade 6 ou 7, on s'aperçoit que le délai est le même dans les deux formes : pour arriver au grade 6 dans la population à rechutes il faut 5,7 ans, et dans celle à évolution progressive primaire il faut 5,4ans.

La différence principale entre les deux formes c'est une différence d'âge de début : en gros il y a une différence de 20 ans dans l'âge de début suivant la forme : rémittente à rechutes début précoce, primaire progressive début beaucoup plus tardif.

On a l'impression que l'évolution de la SEP est âge dépendant et que le processus dégénératif commence probablement au même moment dans l'âge de l'individu. On peut déterminer des éléments de bon et mauvais pronostic.

Eléments de bon pronostic	Eléments de mauvais pronostic
<ul style="list-style-type: none"> - Etre une femme - Avoir un début rémittent - une récupération complète à chaque poussée - de longs intervalles inter-poussée - une fréquence basse des poussées au début - un délai élevé avant d'atteindre l'EDSS 3 - un âge jeune 	<ul style="list-style-type: none"> - Etre un homme - Avoir un début polysymptomatique et moteur - notamment cérébelleux - une récupération incomplète - un bref intervalle entre les poussées - des fréquences élevées des poussées au début - un délai bref avant l'invalidité - l'âge plus élevé

Si on regarde l'âge jeune ou l'âge élevé du début de la maladie, on s'aperçoit que le sujet jeune lorsqu'il va arriver à un âge plus élevé il va tomber dans le mauvais pronostic.

Ces éléments de pronostic n'ont de valeur que pour aller du grade 0 au grade 4 de l'EDSS.

6. TRAITEMENT

6.1. Physiopathologie.

Il s'agit d'une atteinte inflammatoire démyélinisante du système nerveux. Il existe également une atteinte axonale.

La perte de myéline au niveau de la gaine laisse l'axone à nu qui peut être lésé. Un axone sans gaine perd son rôle de conductibilité de l'influx nerveux, mais la gaine peut être revitalisée.

Il est probable que, à côté de la démyélinisation de la gaine, l'atteinte axonale soit présente immédiatement dès les premières phases de la maladie et non pas secondairement lorsque la régression est incomplète, d'où l'idée du phénomène dégénératif associé au phénomène inflammatoire.

Pour le mécanisme du phénomène inflammatoire, de nombreuses hypothèses sont actuellement soulevées.

Le mécanisme de la dégénérescence axonale dans la mesure où il n'est pas que secondaire reste plus mystérieux.

Le schéma actuellement retenu pour comprendre l'évolution de toute SEP (Confavreux) : « poussées et atteinte axonale progressive sont concomitantes mais cliniquement décalées liées à l'âge et la durée d'évolution de la maladie.

6.2. Les cibles thérapeutiques

Lutter contre le phénomène inflammatoire :

- La corticothérapie : méthylprednisolone
- L'immuno modulation : essentiellement les interféron β avec leur problème de tolérance (la voie orale pour le moment hypothétique mais utilisable déjà dans la PCE), les immunoglobulines polyvalentes.
- L'immunosuppression : Imurel®, cyclophosphamide, mitoxantrone
- Les autres voies pour agir sur l'inflammation et notamment l'inhibition des molécules d'adhésion

La réparation myélinique :

- Si à chaque poussée on peut réparer la myéline comme avant, on peut imaginer obtenir une action de réparation quasi complète sinon complète et améliorer l'évolutivité e la maladie.

La neuroprotection

- Elle s'adresse au phénomène dégénératif.
- Pour l'instant, les recherches sur ce sujet n'ont pas abouti.

6.3. Traitement des poussées

La corticothérapie par voie intraveineuse (et non la voie orale) à fortes doses

Elle est actuellement le traitement de la poussée. **Le protocole nécessite une hospitalisation à cause des incidents qui sont survenus lors de la perfusion du Solumédrol® dans d'autres pathologies.**

Il utilise :

- le méthylprednisolone (Solumédrol®) 1gr par jour pendant trois jours de suite,
- puis de la prednisone pendant onze jours (cette 2^{ème} partie du protocole est parfois oubliée)
- La corticothérapie diminue l'intensité et la durée des manifestations neurologiques mais n'a pas d'effet prouvé sur le handicap à moyen et long terme. Elle n'a aucun intérêt en dehors des poussées.

6.4. Traitement de fond des formes rémittentes à rechute

6.4.1. Les interférons β .

L'efficacité

Ces médicaments sont utiles aux patients. Leur efficacité est similaire, quel que soit le produit utilisé, sur les différentes formes cliniques entraînant une diminution de 30 % des poussées cliniques et une diminution des poussées visibles à l'IRM de 80 à 90 % ce qui est très important.

- ▶ **Les interférons β 1a** : l'Avonex® (1 injection par semaine 30 mg) et le Rebif® (3 injections par semaine) qui sont des interférons naturels
- ▶ **L'interféron β 1b** dont le premier qui est sorti est le Bétaféron® (250 mg tous les deux jours).

La tolérance.

L'interféron β peut entraîner :

- -Un état pseudo grippal : L'interféron β étant la molécule que l'on secrète lors d'une grippe, l'injection peut donner un syndrome de type grippal pendant quelques heures voire 24 h (fièvre, frissons, douleurs) lors de l'injection, pouvant être invalidant, ou modéré mais aussi s'estomper au fil des injections et ne nécessiter que la prise de paracétamol.
- Problèmes de tolérance cutanée
- Le syndrome dépressif n'est pas un état secondaire, mais il est une contre indication de leur emploi.
- L'intolérance hématologique ou hépatique est rare.

6.4.2. Les autres traitements de fond :

L'acétate de glatiramer (Copaxone™)

C'est un analogue de la myéline, dont on ne connaît pas son mode **d'action**. **Il est un petit peu moins actif que les interférons mais de tolérance excellente.**

L'Imurel™

C'est un immunosuppresseur est utilisé depuis 20 ans par les Lyonnais et qui, malgré l'absence de preuve d'efficacité, continuent de l'utiliser.

Dans leur grande cohorte, ils se sont aperçus que dans certains cas il y avait un arrêt total des poussées chez des patients sélectionnés

Les autres options possibles

Des données très récentes semblent montrer que **le cyclophosphamide (Endoxan®)** pourrait avoir un intérêt dans certaines formes de SEP agressives

Les **immunoglobulines polyvalentes** : un essai encourageant.

6.5. Traitement des formes secondairement progressives à rechute

6.5.1. Le contexte...

Jusqu'à ces récentes années, il n'y avait pas de traitement de fond de ces formes.

L'effet bénéfique de l'interféron $\beta 1b$ a été démontré dans un essai thérapeutique qui convainc les Européens. Par contre deux autres essais d'Amérique du Nord sont négatifs.

Dans les formes secondairement progressives, **la mitoxantrone a montré son efficacité** avec maintien de l'effet plus d'un an après la fin de l'essai.

La mitoxantrone est une anthracycline qui bloque la polymérase.

- La toxicité cardiaque est dose dépendante et il ne faut absolument pas dépasser la dose de 140 mg au total.
- Sa toxicité hématologique n'est pas nulle. Et sur l'ensemble des SEP traitées dans le monde (autour de 1500), il y a eu 3 cas de leucémie. Donc grande prudence dans son emploi.
- La dose totale ne doit pas dépasser 140mgr (20mgr tous les 3 mois).

On ne sait pas s'il faut prendre le relais par un immunomodulateur. Cette décision est laissée au clinicien avec l'avis du patient.

6.5.2. Les traitements symptomatiques

Ils sont d'autant plus justifiés qu'il est reconnu que plus l'handicap est lourd et plus courte est la consultation de neurologie, ce qui traduit le désintérêt du clinicien vis-à-vis de ces sujets alors qu'ils ont besoin de traitements symptomatiques adaptés nécessitant un travail en équipe.

Fréquence dans une consultation de SEP	
Très fréquents	Moins fréquents
Troubles sphinctériens : 80 % Spasticité : 77 % Fatigue : 69 % Troubles de la marche : 66% Déficit du membre inférieur : 64 % Trouble du transit : 50% Douleurs : 49 %	Trouble de la déglutition : 25 % Trouble sexuel : 12 % Dysarthrie < 10% Trouble de l'humeur < 10%

Il faudrait avoir une check-list à chaque consultation :

- Pour interroger correctement le patient
- Pour pouvoir envisager les moyens à mettre en œuvre
- Pour réduire ou atténuer le handicap :
 - o Physiothérapie, orthophonie
 - o Soins à domicile
 - o Prise en charge sociale et psychologique (annonce du dg.)

Le rôle des associations de malades et d'Internet sont loin d'être négligeables.

Il n'y a pas de prise en charge standard de la SEP du fait de l'imprévisibilité de l'évolution.

