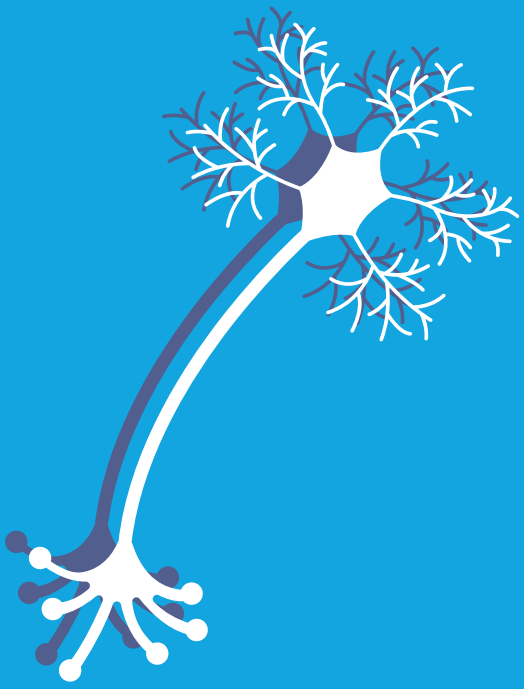
Sous la direction
du Pr Thibault Moreau

Le point sur

la sclérose en plaques



EDIMARK

arsep fondation

Le point sur

la sclérose en plaques

Avertissement

L'information médicale est fréquemment actualisée en fonction de l'évolution des connaissances et des textes officiels qui émanent du ministère de la Santé. La mise à jour des informations sur les médicaments pour cette édition est arrêtée au 1er décembre 2019.
Compte tenu de la rapidité de l'évolution des progrès scientifiques en matière de thérapie, la Fondation ARSEP et Edimark ne sauraient être tenus pour responsables des conséquences dommageables résultant d'une information erronée, obsolète ou non encore intégrée dans cette édition, ou d'une mauvaise compréhension de l'information par le lecteur. Il vous appartient de vérifier auprès de votre médecin ou de votre pharmacien, ou à la lecture du conditionnement, que votre état de santé permet la prise ou l'arrêt d'un médicament ou l'association de plusieurs médicaments.
Les informations concernant les maladies et leur prise en charge, qui sont mentionnées dans le présent ouvrage, sont des informations générales ; elles ne constituent en aucun cas des diagnostics ou des prescriptions personnelles. Seule une relation clinique préalable avec un médecin peut permettre d'établir un diagnostic individuel et une conduite à tenir. En conséquence, malgré le soin apporté à la rédaction de cet ouvrage, la Fondation ARSEP et Edimark ne sauraient être tenus pour responsables des informations qui y sont ou n'y sont pas contenues, le lecteur restant seul responsable de son automédication.

© Copyright 2020 Fondation ARSEP

EDIMARK
PRESSE EDITION MEDIA

Cet ouvrage est publié sous la seule responsabilité de ses auteurs et de son coordinateur.
Tous droits de reproduction, d'adaptation et de traduction par tous procédés réservés pour tous pays.
Imprimé en France – Imprimerie Corlet - 14110 Condé-sur-Noireau – Dépôt légal : mai 2020

© Edimark SAS, 2020
ISBN : 978-2-915968-58-3

Sous la direction
du Pr Thibault Moreau

Le point sur

la sclérose en plaques

EDIMARK
PRESSE ÉDITION MÉDIA

arsep
fondation

Experts neurologues et

Dr Xavier Ayrignac
Département de neurologie, CRC sclérose en plaques, hôpital Gui-de-Chauliac, CHU de Montpellier.

Dr Olivier Casez
Service de neurologie générale, CHU de Grenoble.

Pr Pierre Clavelou
Service de neurologie, CHU Gabriel-Montpied, Clermont-Ferrand.

Dr Nicolas Collongues
Service de neurologie, département de neurologie et centre d'investigation clinique, hôpital Hautepierre, Strasbourg.

Dr Françoise Durand-Dubief
Service de neurologie, sclérose en plaques, pathologies de la myéline et neuro-inflammation, hôpital Pierre-Wertheimer, Hospices civils de Lyon.

Pr Gilles Edan
Professeur de neurologie-consultant au CHU de Rennes, membre des équipes rennaises de recherche Inserm CIC14-14 et Empenn, coordinateur national du réseau FCRIN4MS, secrétaire général de l'Association Neuro Bretagne.

Dr Philippe Gallien
Département de neurologie, Pôle Saint-Hélier, Rennes.

Dr Anne Kerbrat
Service de neurologie, CHU de Rennes.

Pr David-Axel Laplaud
Service de neurologie, CHU de Nantes.

Dr Emmanuelle Leray
Département METIS, EA 7449 REPERES, université de Rennes, École des hautes études en santé publique, Rennes.

Dr Romain Marignier
Service de neurologie, sclérose en plaques, pathologies de la myéline et neuro-inflammation, Centre de référence national des maladies inflammatoires rares du cerveau et de la moelle, hôpital Pierre-Wertheimer, Hospices Civils de Lyon.

Pr Thibault Moreau
Service de neurologie, maladies inflammatoires du système nerveux et neurologie générale, CHU Dijon Bourgogne, hôpital François-Mitterrand, Dijon.

Pr Jean Pelletier
Pôle de neurosciences cliniques, service de neurologie et CRMBM/CEMEREM UMR CNRS 7339, CHU de la Timone, Marseille.

Dr Aurélie Ruet
Service de neurologie, CHU de Bordeaux.

Pr Bruno Stankoff
Service de neurologie, hôpital Saint-Antoine, Paris.

Pr Éric Thouvenot
Service de neurologie, CHU de Nîmes.

Pr Hélène Zéphir
Service de neurologie, CHU de Lille.

chercheurs rédacteurs

Pr Thibault MOREAU
Coordinateur

Dr Xavier AYRIGNAC

Dr Olivier CASEZ

Pr Pierre CLAVELOU

Dr Nicolas COLLONGUES

Dr Françoise DURAND-DUBIEF

Pr Gilles EDAN

Dr Philippe GALLIEN

Dr Anne KERBRAT

Pr David-Axel LAPLAUD

Dr Emmanuelle LERAY

Dr Romain MARIGNIER

Pr Jean PELLETIER

Dr Aurélie RUET

Pr Bruno STANKOFF

Pr Éric THOUVENOT

Pr Hélène ZÉPHIR

Pr Thibault Moreau
Coordinateur

Avant-propos

Ils ont tous accepté, et avec enthousiasme ! Tous les spécialistes français de la sclérose en plaques ont tenu à participer à cet ouvrage. Mais sous certaines conditions : ce livre doit être un ouvrage de référence pour les personnes atteintes de la maladie et pour leur entourage, mais aussi un document de base pour les étudiants, les personnels soignants, les décideurs administratifs et même les chercheurs en quête d'informations médicales sur la sclérose en plaques.

Ce concept est original et innovant ; la ligne éditoriale l'est tout autant, avec un texte, certes abordable par tous, mais d'un niveau scientifique déjà relevé.

Cette démarche me paraît très symbolique de notre époque et du chemin parcouru dans le domaine de la sclérose en plaques depuis notre dernier livre destiné aux patients (2008) et édité par la Fondation ARSEP ! En effet, l'information sur la maladie est aujourd'hui bien partagée entre les neurologues et les malades, elle est juste et actualisée, et le besoin de transmettre de plus en plus nos connaissances à des publics très divers exprime la reconnaissance de la sclérose en plaques comme un enjeu important de société.

Bonne lecture à tous ! Et, si parfois le texte vous paraît un peu déroutant, votre neurologue et la Fondation ARSEP seront là pour répondre à votre questionnement.

Pr Jean Pelletier
Président du conseil médico-scientifique de la Fondation ARSEP

Avant-propos

Réunir dans un même ouvrage l'ensemble des données actualisées concernant la sclérose en plaques en utilisant un langage simple, précis et accessible à tous pourrait paraître une gageure.

Aborder les causes et l'épidémiologie de la maladie, décrire les symptômes visibles et invisibles rencontrés par les patients, préciser les modalités du diagnostic et de la prise en charge thérapeutique, ouvrir les perspectives de la recherche dans un domaine aussi complexe, tel est l'objectif de ce livre.

Il est destiné tout d'abord aux patients et à leur famille ainsi qu'aux aidants, mais aussi à tous les acteurs concernés par la maladie, qu'ils soient médicaux, paramédicaux, administratifs ou chercheurs.

Pour ce faire, un grand nombre des membres du comité médico-scientifique (CMS) et du comité inter-régional médical de l'ARSEP (CIRMA) nous livrent une synthèse des connaissances actuelles sur une maladie qui reste complexe, pleine d'interrogations et d'inconnues, mais aussi d'avancées et d'optimisme.

Des progrès majeurs ont été réalisés ces 20 dernières années dans le domaine de la sclérose en plaques. Ces progrès concernent à la fois une meilleure compréhension des mécanismes impliqués dans la maladie, mais aussi une révolution diagnostique et thérapeutique. Stopper et ralentir le processus évolutif naturel de la maladie n'est plus une utopie aujourd'hui. Envisager de pouvoir influencer les conséquences causées par celle-ci représente le défi de demain.

L'impact de cet ouvrage n'aura de sens que s'il est partagé par toutes les personnes à la recherche d'informations sur la sclérose en plaques. Il ne trouvera sa place que s'il apporte les informations attendues, volontairement délivrées de façon simple, précise et objective. Cette mission d'information auprès du grand public est aussi celle de la Fondation ARSEP.

Qu'il me soit permis de remercier l'ensemble des experts qui ont participé à cet ouvrage et d'espérer que celui-ci répondra aux attentes des lecteurs.

Avant-propos

Jean-Frédéric de Leusse
Président de la Fondation ARSEP

Nous avons mobilisé les meilleures compétences pour mieux vous parler de la sclérose en plaques. Depuis 50 ans, la Fondation ARSEP finance la recherche, mais veut aussi assurer une information de qualité sur cette maladie encore mal connue du grand public. Comprendre mieux, pour soigner, pour anticiper les conséquences, pour diminuer la souffrance.

Réalisé grâce au soutien des laboratoires pharmaceutiques, ce livre expose les grandes avancées de la recherche réalisées au cours des dernières années. C'est un vaste ensemble de projets, de démarches souvent très différentes, d'équipes françaises mais aussi de partenariats internationaux, qui construit la base des traitements présents et futurs de la sclérose en plaques. Le rôle de la Fondation est d'accompagner financièrement ces travaux, mais aussi, grâce au comité scientifique qui réunit les meilleures expertises, d'orienter la recherche et de communiquer sur ces progrès.

Derrière ce vaste travail, il y a un énorme dévouement et un très grand savoir scientifique. Cet ouvrage en est le reflet.

Pour tous ceux que la sclérose en plaques touche – patients, accompagnants, amis –, ce livre doit apporter des réponses et du réconfort sur ce qui n'est pas une fatalité. Pour eux tous, confrontés à l'incertitude douloureuse des évolutions de la maladie, ce livre doit être un outil de compréhension et de savoir.

Merci aux experts qui ont contribué à cet ouvrage. Derrière eux, merci aux équipes de recherche, aux engagés dans la lutte pour la recherche sur la sclérose en plaques.

Que ce livre soit porteur d'espoir.

Sommaire

CHAPITRE 1 15

Épidémiologie et causes

Emmanuelle LERAY *(Rennes)* et Thibault MOREAU *(Dijon)*

CHAPITRE 2 29

Symptômes, signes cliniques et évolution

Anne KERBRAT *(Rennes)* et Xavier AYRIGNAC *(Montpellier)*

CHAPITRE 3 41

Symptômes invisibles

Aurélie RUET *(Bordeaux)* et Pierre CLAVELOU *(Clermont-Ferrand)*

CHAPITRE 4 65

Diagnostic et suivi

Françoise DURAND-DUBIEF *(Lyon)* et Jean PELLETIER *(Marseille)*

CHAPITRE 5 81

Maladies apparentées

Nicolas COLLONGUES *(Strasbourg)* et Romain MARIGNIER *(Lyon)*

CHAPITRE 6 101

Mécanismes de la SEP et perspectives de recherche

Hélène ZÉPHIR *(Lille)* et Bruno STANKOFF *(Paris)*

CHAPITRE 7 119

Traitements de fond

David-Axel LAPLAUD *(Nantes)*,
Éric THOUVENOT *(Nîmes)* et Gilles EDAN *(Rennes)*

CHAPITRE 8 151

Prise en charge des symptômes

Philippe GALLIEN *(Rennes)* et Olivier CASEZ *(Grenoble)*

POUR EN SAVOIR PLUS 173

LEXIQUE 183

Dr Emmanuelle LERAY *(Rennes)*
Pr Thibault MOREAU *(Dijon)*

CHAPITRE 1

Épidémiologie et causes

La SEP touche environ 110 000 personnes en France. Ce chiffre en augmentation est lié à un meilleur comptage des cas, mais possiblement aussi à une augmentation de l'incidence (notamment chez les femmes) et à un allongement de la durée de vie des patients.

Par ailleurs, même si les causes de cette maladie neurologique sont toujours inconnues malgré plusieurs décennies de recherche, la notion de maladie complexe et de prédisposition génétique est aujourd'hui largement admise : la maladie se développe chez des sujets génétiquement prédisposés après exposition à des facteurs environnementaux.

Épidémiologie de la SEP : des disparités géographiques

Prévalence : environ 110 000 personnes atteintes de SEP en France

De nombreuses études ont été menées sur la prévalence* de la SEP dans le monde et ont montré d'importantes disparités géographiques. Ainsi, les zones de haute prévalence (> 100 cas pour 100 000 habitants) sont l'Amérique du Nord et l'Europe du Nord, alors que les zones de faible prévalence (< 20 cas pour 100 000 habitants) sont l'Amérique du Sud, l'Afrique et l'Asie. De telles différences géographiques ont permis d'émettre des hypothèses quant à la cause de la maladie *(lire Causes de la SEP, page 21)*. En effet, des estimations si contrastées ne peuvent pas être dues uniquement à des différences dans l'identification des cas et/ou le système d'enregistrement, et semblent donc indiquer de réelles différences dans la fréquence* de la SEP.

La France est donc considérée comme un pays à forte prévalence. L'étude la plus récente a ainsi permis d'identifier 99 123 cas de SEP au 31 décembre 2012, soit une prévalence brute de 151 cas pour 100 000 habitants. Le point fort de cette étude est l'exhaustivité du comptage et donc la précision de la mesure grâce à l'utilisation conjointe de plusieurs

LE SAVIEZ-VOUS ?

La prévalence d'une maladie mesure le nombre de cas présents à un instant donné sur une zone géographique spécifiée, quelle que soit l'ancienneté de la maladie.

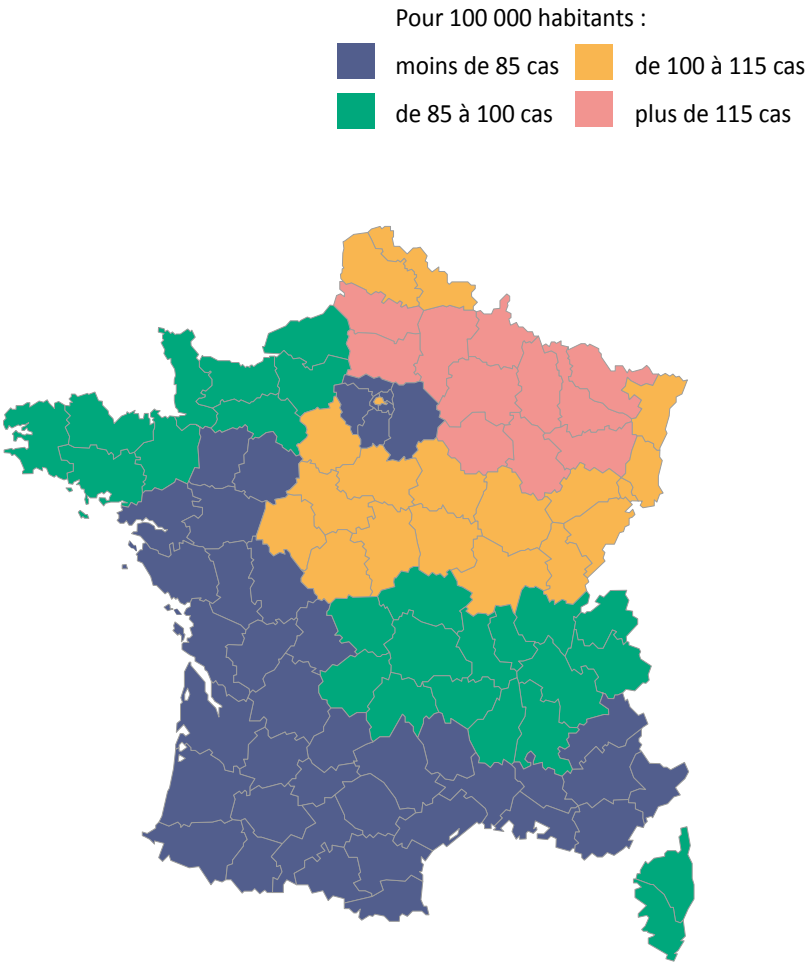
L'incidence ne mesure que les nouveaux cas qui apparaissent pendant une période donnée.

** Les termes suivis d'un astérisque sont expliqués dans le chapitre Lexique (p. 183).*

sources d'identification des cas. En effet, cette étude portait sur les bases du système national d'information interrégimes de l'Assurance maladie (SNIIRAM), qui regroupe les principaux systèmes d'assurance maladie de notre pays (couverture à 98 % de la population générale et du Programme de médicalisation des systèmes d'information (PMSI)). Un bénéficiaire était considéré comme ayant une SEP s'il avait une affection longue durée (ALD) pour SEP, s'il avait reçu une prescription d'au moins un traitement spécifique de la SEP (interféron bêta, acétate de glatiramère, fingolimod, natalizumab), s'il recevait une pension d'invalidité pour la SEP ou s'il avait au moins un séjour hospitalier avec un diagnostic SEP. Une autre étude réalisée à partir du SNIIRAM a retrouvé 112 415 cas sur la période 2010-2015.

Ces 2 études montrent l'intérêt de multiplier les sources puisqu'elles ne se chevauchent pas complètement. Par ailleurs, un gradient croissant sud-ouest/nord-est de la prévalence a été observé dans cette étude, confirmant les résultats de 2 études antérieures **(figure 1, page 18)**. Auparavant, la prévalence avait été estimée à 65 pour 100 000 au 1er janvier 2003 et à 95 pour 100 000 au 31 octobre 2004, dans 2 études à partir des ALD portant respectivement sur le seul régime de la Mutualité sociale agricole (MSA) et sur le régime général uniquement. On peut se demander si cette augmentation en 10 ans est uniquement liée à la méthode (une source unique (ALD) versus de multiples sources (dont ALD)) ou si elle correspond à une réelle augmentation de la fréquence de la maladie dans notre pays. Une augmentation de la prévalence pourrait ainsi être liée à une augmentation de l'incidence* (nouveaux cas) et/ou à une augmentation de la durée de la maladie (c'est-à-dire une baisse de la mortalité).

Environ 110 000 personnes atteintes de SEP en France et 4 000 à 6 000 nouveaux cas par an



© Fondation ARSEP.

Figure 1. Prévalence de la SEP en France.

Une incidence qui semble augmenter

Plusieurs études d'incidence ont été menées en France au niveau régional. Les chiffres obtenus dans les études fondées sur les déclarations des neurologues, plus ou moins associées aux bases médico-administratives, varient de 4,4 nouveaux cas pour 100 000 habitants par an en Bretagne, à 5,5 en Lorraine. Les données de l'Assurance maladie ont également permis d'estimer l'incidence de la SEP au niveau national et par région, en ne considérant que les nouvelles admissions en ALD. Le taux d'incidence standardisé sur la population européenne était alors estimé à 6,8 nouveaux cas pour 100 000 habitants.

La question d'une augmentation de l'incidence au cours du temps reste posée par le manque d'études d'incidence répétées dans le temps. Néanmoins, il a été montré que le taux d'incidence de la SEP chez les femmes de la région Lorraine est passé de 4 à 9 environ entre 1990 et 2002, sans que les caractéristiques des cas ne changent, montrant ainsi qu'il ne s'agit pas seulement d'une meilleure détection des cas, en faveur des formes "bénignes", par exemple.

Une durée de vie réduite de quelques années

À notre connaissance, plus d'une quarantaine d'études ont porté sur la mortalité des personnes ayant une SEP dans le monde et ont montré que 70 à 88 % des patients sont vivants 25 ans après le début clinique de la maladie et que le délai médian de survenue du décès après les premiers symptômes est de 24 à plus de 45 ans. La variété de ces résultats peut s'expliquer par des différences entre les périodes, les zones géographiques et les méthodes. Il est désormais admis que la SEP entraîne une réduction de l'espérance de vie d'environ 6 à 7 ans.

Une proportion féminine qui augmente

Plusieurs études à travers le monde semblent indiquer une modification du sex-ratio (rapport femmes/hommes) au cours des dernières décennies. Ainsi, pour les formes à début rémittent, il est observé une augmentation de ce sex-ratio avec 2 femmes pour 1 homme dans les années 1950 pour atteindre 3 femmes pour 1 homme ces dernières décennies. Aucune explication précise n'est retrouvée (niveau socio-économique, vie plus citadine, grossesse plus tardive, contraception, etc.), mais ce fait constitue une voie de recherche importante.

Causes de la SEP

Facteurs génétiques

Plusieurs études ont montré la participation de facteurs génétiques à la SEP et ont ainsi permis d'écarter un modèle de transmission mendélienne*, excluant de fait que la SEP puisse être héréditaire. On parle donc de "susceptibilité génétique" : plus la part de matériel génétique partagé entre un sujet atteint et ses apparentés est grande, plus le risque de développer la maladie est augmenté pour les apparentés. Ainsi, le risque de SEP est plus élevé pour une personne si elle a des cas dans sa famille. Néanmoins, le niveau de concordance chez les vrais jumeaux (monozygotes) n'est que de 25 % et non pas de 100 %, alors qu'ils ont la même carte d'identité génétique.

En 1973, une région du locus des antigènes des leucocytes humains (HLA) a été montrée pour la première fois comme impliquée dans la SEP et, depuis, systématiquement répliquée. Les patients porteurs de DRB1*1502, DQB1*0602 ont un risque augmenté de développer une SEP par rapport aux sujets témoins. D'autres locus sont impliqués, comme DR4 dans le pourtour méditerranéen, et certains sont classés comme "protecteurs", notamment dans la région dite de classe 1 (HLA-A*02).

LE SAVIEZ-VOUS ?

Susceptibilité versus hérédité

La susceptibilité génétique est multigénique, il n'y a donc pas de transmission "en bloc" à la descendance. À l'inverse, une maladie héréditaire est liée à un gène anormal et l'anomalie est transmise par les parents.

Ce n'est qu'à partir de 2005 que des gènes non liés au locus HLA ont pu être formellement impliqués dans la SEP grâce aux études d'association sur génome entier (*genome-wide association study*,

GWAS). Actuellement, plus de 200 gènes de susceptibilité sont connus, mais le risque lié à chaque gène est plutôt faible. Ces gènes sont généralement impliqués dans la réponse immunitaire.

Chaque gène impliqué a un effet faible et n'est ni nécessaire ni suffisant. Pour développer la SEP, il faut nécessairement être exposé à des facteurs environnementaux, même pour les sujets considérés comme fortement susceptibles au plan génétique.

Facteurs environnementaux

De nombreux travaux ont été publiés sur le risque de SEP après migration. Une migration depuis une zone à risque élevé de SEP vers une zone à risque faible réduit le risque de SEP si la migration a lieu avant l'âge de 15 ans. Concernant les migrations depuis une zone à risque faible vers une zone à risque élevé, il semblerait que le risque ne soit pas le même selon les générations. Pour les 2 premières générations, il semble qu'il n'y ait pas de risque augmenté, possiblement lié au fait que les individus conservent le mode de vie initial, donc leur faible risque. Pour les générations suivantes, le risque augmente, probablement du fait d'une adoption du mode de vie du pays d'accueil. Ce type d'études illustre bien le risque lié à des facteurs environnementaux (lieu et mode de vie, etc.) et suggère en particulier l'influence de ces facteurs dans l'enfance.

La thèse hygiéniste, évoquée il y a plusieurs années, suppose qu'un agent infectieux confère une immunité protectrice lorsqu'il est acquis durant la petite enfance, mais cet effet devient pathogène s'il survient plus tard dans la vie. Une moindre exposition du système immunitaire à divers germes pathogènes dans l'enfance pourrait ainsi entraîner des réactions démesurées à des allergènes bénins. Cette hypothèse expliquerait l'incidence croissante des affections allergiques et auto-immunes observée ces dernières décennies dans

les pays industrialisés. Plusieurs agents infectieux ont été étudiés dans la SEP et le virus d'Epstein-Barr* (EBV) (famille des virus de l'herpès) semble montrer l'association la plus robuste avec le risque de SEP. On peut également évoquer le rôle des parasites intestinaux tels que les helminthes puisqu'il a été montré que l'existence d'une infection helminthique durant l'enfance protège contre le développement d'affections auto-immunitaires telles que la SEP.

L'association entre l'EBV et le risque de SEP a été retrouvée de manière constante dans toutes les études. Une méta-analyse (c'est-à-dire une revue exhaustive de la littérature scientifique), publiée en 2013, a ainsi estimé que le risque de développer la maladie était multiplié par 4 environ. On estime qu'environ 100 % des cas de SEP sont positifs à ce virus, mais 95 % des sujets témoins le sont aussi, car l'EBV est très fréquent dans la population. La SEP est très rare chez les 5 % de personnes qui sont séronégatives. De plus, le risque de SEP est plus élevé lorsque la primo-infection a lieu chez les adolescents ou chez les adultes (il s'agit alors de la mononucléose infectieuse) que si elle survient chez les bébés.

Une méta-analyse datant de 2011 a montré une multiplication du risque de SEP par 1,5 environ chez les fumeurs. Le lien, bien que modeste, semble avéré et retrouvé dans la quasi-totalité des études. Quelques études ont également montré le risque probable lié au tabagisme passif. Une bouffée de cigarette contient environ 1 017 oxydants, ainsi que de nombreux éléments carcinogènes et mutagènes. À l'heure actuelle, on ne sait pas bien lesquels et combien sont associés au risque de SEP. Concernant la cigarette électronique, il n'y a pas d'étude disponible à ce jour, mais les composants sont différents de la cigarette et, a priori, moins nocifs.

Une des premières hypothèses – du fait des différences géographiques dans la fréquence de la SEP, liées à la latitude – est le niveau d'ensoleillement. En effet, plus on s'éloigne de l'équateur et moins l'ensoleillement est élevé, ce qui signifie que le nombre de cas de SEP augmente au fur et à mesure que le niveau d'ensoleillement diminue. Cela se vérifie au niveau de la France métropolitaine puisque l'on retrouve les régions à plus forte prévalence dans les zones les moins ensoleillées, zones qui sont aussi les plus déficitaires en vitamine D, les rayons solaires restant la principale source de vitamine D. Dans la recherche du risque de SEP lié au déficit en vitamine D, il est primordial de s'assurer que les dosages de vitamine D sont effectués avant le début de la maladie, pour ne pas attribuer à tort une augmentation du risque. En effet, si l'on s'intéresse au comportement des personnes ayant une SEP, vis-à-vis du soleil, il s'avère que la maladie peut diminuer l'exposition et ainsi engendrer une baisse du niveau de vitamine D. Il a été montré que les femmes vivant dans des zones à fort ensoleillement pendant l'enfance (5 à 15 ans) avaient une diminution du risque de SEP de moitié ; que le temps passé dehors en été ou en hiver aux âges de 5 à 15 ans n'était pas associé au risque de SEP, mais qu'un faible temps passé dehors en été aux âges de 5 à 15 ans dans les zones à faible ensoleillement était associé à une multiplication par 2 du risque de SEP. Cette étude a aussi montré que les comportements vis-à-vis de l'exposition au soleil changeaient au cours du temps et avec l'âge chez les patients. À l'âge de 50 ans, les patients souffrant de SEP rapportent environ 60 % de temps en moins passé dehors que les sujets témoins (sans SEP). Cela a des implications importantes en termes de méthodes : si les patients atteints de SEP passent moins de temps dehors, leur taux de vitamine D va être moins élevé, et il est donc important de considérer des dosages antérieurs au début de la SEP pour

étudier le lien entre vitamine D et risque de SEP. Sinon, on mesure la conséquence de la SEP et non un facteur de survenue.

Par ailleurs, plusieurs études (mais pas toutes) ont montré un lien entre le risque de SEP et le mois de naissance, avec un excès de SEP pour les naissances en avril comparativement aux autres mois. Cela suggère que l'exposition in utero – c'est-à-dire l'exposition indirecte du fœtus pendant la grossesse – pourrait influencer le risque de SEP ultérieurement. Les naissances en avril correspondent à une grossesse pendant l'hiver et donc, là encore, à une potentielle moindre exposition au soleil et à un risque élevé de déficit en vitamine D.

Plusieurs travaux ont montré une association significative entre un indice de masse corporelle (IMC) élevé pendant l'enfance, donc la présence d'une obésité, et un risque accru de développer une SEP ultérieurement. Néanmoins, une étude a aussi montré que si l'IMC est élevé pendant l'enfance, mais ne l'est plus à 20 ans, alors le risque de SEP n'est plus augmenté. Donc, c'est peut-être plutôt l'adolescence qui serait la période critique, surtout chez les filles.

De même, un faisceau d'arguments suggère que le microbiote, un écosystème complexe dans l'intestin distal, pourrait être impliqué dans la maturation et la fonction du cerveau par un système de communication bidirectionnel neuro-hormonal, connu sous le nom d'"axe cerveau-intestin". À l'âge adulte, 1 012 micro-organismes coexistent, et leur fonction est, entre autres, de défendre notre système contre la colonisation par des pathogènes plus dangereux en produisant des substances antimicrobiennes et limiter la pénétration des bactéries. Bien que les preuves soient pour l'instant assez faibles, il y a quelques données suggérant que le microbiote intestinal pourrait être impliqué dans l'apparition de maladies auto-immunes humaines, telles que les maladies inflammatoires de l'intestin, la polyarthrite rhumatoïde et le diabète sucré de type I.

À ce jour, aucun régime alimentaire n'a montré son rôle protecteur ou délétère vis-à-vis du risque de SEP. Des études épidémiologiques à large échelle, menées parallèlement à des études de recherches animales, seront nécessaires pour déterminer le rôle éventuel des habitudes alimentaires pendant la gestation, l'enfance ou l'âge adulte sur le risque de SEP.

À ce jour, il est difficile de conclure sur un éventuel lien entre le niveau socio-économique (NSE) et le risque de SEP. En effet, certaines études ne retrouvent pas d'association, certaines un risque accru de SEP pour un NSE élevé et d'autres retrouvent l'inverse, c'est-à-dire un risque accru de SEP pour un NSE bas. L'hétérogénéité des résultats est potentiellement liée à la diversité des mesures concernant le NSE : niveau d'études, niveau de revenus, soit par le patient lui-même soit par ses parents, ce qui rend compliquée la vision globale. De plus, les études ne prennent pas toujours en compte les autres facteurs de risque connus de la SEP, tels que le tabagisme ou l'IMC, facteurs que l'on sait être liés au NSE.

Enfin, il n'a pas été démontré de lien clair entre la survenue de la maladie et l'exposition à des polluants, notamment les particules fines (PM2.5 et PM10), l'ozone (O_3) ou le dioxyde d'azote (NO_2). En revanche, il est possible qu'une exposition à ces polluants augmente le risque de poussée.

L'obésité, le tabagisme et le NSE reflètent possiblement des facteurs liés au degré d'urbanisation des pays. Une étude grecque a d'ailleurs montré un lien entre urbanisation croissante et augmentation de l'incidence de la SEP chez les femmes, sans identifier précisément "quoi" dans l'urbanisation : pollution de l'air, mode de vie, sédentarité, alimentation, obésité, tabagisme, etc.

D'autres facteurs ont été étudiés comme possibles facteurs de risque de la SEP, mais les résultats étaient négatifs. Il s'agit notamment des vaccins (diphtérie, tétanos, grippe, BCG, rougeole, oreillons, rubéole, polio, fièvre typhoïde, hépatite B), des amalgames dentaires, des antécédents chirurgicaux (amygdalectomie, adénoïdectomie (ablation des végétations adénoïdes), lésions traumatiques), des allergies, de l'eczéma, et des traumatismes crâniens ou rachidiens.

CONCLUSION

Les centaines d'études menées dans le monde ont permis de progresser sur les facteurs liés au risque de SEP et ont conforté la vision de cette maladie plurifactorielle. Certains facteurs génétiques de la SEP sont communs à d'autres maladies auto-immunes et il semble que c'est aussi le cas pour certains facteurs de risque environnementaux, tels que le tabac pour la maladie de Crohn et la polyarthrite rhumatoïde. Malgré ces progrès, l'"équation" qui conduit à la présence de la SEP chez un individu n'est pas connue à ce jour. Il s'agit d'une combinaison complexe de facteurs génétiques et environnementaux, à laquelle s'ajoute très certainement une dimension temporelle. Aucune stratégie de prévention n'est donc aujourd'hui validée.

Dr Anne KERBRAT *(Rennes)*
Dr Xavier AYRIGNAC *(Montpellier)*

CHAPITRE 2

Symptômes, signes cliniques et évolution

La SEP est une maladie inflammatoire chronique très polymorphe. Les “plaques” de démyélinisation* caractéristiques de la maladie peuvent en effet toucher les différentes parties du système nerveux central*, et la SEP a la particularité d’évoluer sur plusieurs décennies. Dans la première partie de ce chapitre, nous détaillerons les différents symptômes pouvant être ressentis par les patients et les signes pouvant être retrouvés à l’examen clinique, selon les stades de la maladie. Nous définirons ensuite les formes de SEP, par poussées ou progressives, selon l’évolution des symptômes et des signes cliniques* au cours du temps. Un accent particulier sera mis sur la nouvelle classification de la maladie, en fonction de l’activité inflammatoire et de la progression des symptômes. Enfin, la dernière partie sera consacrée au pronostic de la SEP et notamment aux efforts récents pour prédire au mieux son évolution à l’échelle individuelle.

Symptômes de la SEP

La SEP est, par définition, une affection qui peut atteindre toutes les structures cérébrales ainsi que les nerfs optiques et la moelle épinière.

Elle est, par conséquent, potentiellement responsable d'une grande diversité de symptômes et de signes cliniques.

• **Neuropathie optique rétrobulbaire (NORB, anciennement nommée "névrite optique").** Cette manifestation révèle la maladie dans presque 30 % des cas. Elle est caractérisée par une baisse de l'acuité visuelle (parfois décrite par le patient comme une impression de flou visuel) associée le plus souvent à des douleurs à la mobilisation du globe oculaire. Il peut également exister un trouble de la vision des couleurs (dyschromatopsie) d'axe rouge/vert et une diminution de la vision des contrastes. L'examen clinique du patient présentant une NORB est souvent pauvre avec un examen clinique normal en dehors du réflexe afférent pupillaire direct (signe de Marcus Gunn, correspondant aux troubles du réflexe pupillaire lors de l'illumination de l'œil) qui traduit l'atteinte démyélinisante du nerf optique. Un œdème papillaire est observé dans presque 30 % des cas.

• **Myélite (inflammation de la moelle épinière) et atteinte des voies sensitivomotrices.** Il s'agit de l'autre grand mode de présentation de la maladie. Les symptômes sont le plus souvent asymétriques (traduisant des lésions qui sont, initialement, de petite taille). Il s'agit possiblement d'un déficit sensitif et/ou moteur d'intensité variable. En fonction de la localisation exacte de l'atteinte, ce déficit pourra être associé à une instabilité de nature proprioceptive (aggravée à la fermeture des yeux), à des sensations de paresthésies ou bien, plus rarement, à des douleurs de type neurogène* (brûlures, décharges électriques fugaces). On retrouve parfois également

des troubles vésicosphinctériens avec, au premier plan, la présence d'urgences mictionnelles. L'examen clinique recherche des signes en faveur d'une atteinte du système nerveux central (SNC) et notamment médullaire avec un signe de Lhermitte (décharges électriques à la flexion du cou), un niveau sensitif et la présence de réflexes vifs.

• **Troubles de l'équilibre et de la marche (par atteinte cérébelleuse).** Ces troubles sont, typiquement, caractérisés par un syndrome dit ataxospasmodique (les membres sont raides et la marche et les gestes fins sont instables et imprécis). L'ataxie*, associée le plus souvent à une atteinte cérébelleuse, se traduit par une instabilité avec sensation d'ébriété. L'examen clinique retrouve une ataxie à la marche, une dysmétrie des membres, et des troubles de la coordination. Le syndrome pyramidal et spastique est en lien avec une atteinte chronique des voies de la motricité corticospinale. Il se manifeste par une faiblesse associée à des sensations de raideur des membres qui peuvent apparaître ou être aggravées lors d'efforts prolongés et dont le retentissement fonctionnel est souvent marqué. Il se caractérise par la présence d'une hypertonie spastique (raideur) associée à des réflexes vifs ainsi que d'autres signes d'irritation pyramidale : clonus rotulien* vif et inépuisable, trépidation* des pieds et fauchage à la marche. Ces troubles de l'équilibre et de la marche traduisent le plus souvent une atteinte médullaire sévère. Elle s'associe en général à des troubles vésicosphinctériens parfois marqués.

• **Autres symptômes et signes cliniques.** Au-delà de ces manifestations classiques de la maladie, la SEP peut être associée à une multitude de signes cliniques qui vont de la vision double (diplopie) à la présence de douleurs neurogènes (notamment des névralgies faciales) en passant par des troubles neurologiques "invisibles" tels que fatigue et troubles cognitifs qui seront traités dans le chapitre 3 *(page 41)*.

Formes cliniques de la SEP

Définitions des poussées et de la progression

Les symptômes neurologiques définis dans le paragraphe précédent s'installent le plus souvent en quelques heures ou en quelques jours, évoquant une "poussée". Une poussée se définit comme l'apparition de nouveaux symptômes, la réapparition d'anciens symptômes ou l'aggravation de symptômes préexistants, s'installant de manière subaiguë et récupérant de manière plus ou moins complète. Sa durée est au minimum de 24 heures. Plus rarement, les symptômes neurologiques vont s'installer "progressivement". La progression est définie comme l'aggravation continue, sur une période d'au moins 1 an, des symptômes neurologiques. Les poussées et la progression sont les deux événements de base qui vont ensuite permettre de définir les différentes formes évolutives de la SEP.

LE SAVIEZ-VOUS ?

Une poussée de SEP est caractérisée par la survenue de symptômes qui, de manière générale, s'installent sur quelques jours et durent plusieurs semaines. Il ne s'agit donc pas, classiquement, de phénomènes brefs de moins de quelques heures.

Les poussées doivent être différenciées de ce que l'on appelait autrefois (sans doute à tort) les "pseudopoussées" qui sont des aggravations transitoires de la maladie favorisées notamment par l'hyperthermie, la chaleur ou les efforts (nommés aussi phénomène d'Uhthoff*).

Différentes formes évolutives de la SEP

• **Forme rémittente-récurrente.** Il s'agit de la forme la plus fréquente de début de la maladie (environ 85 % des patients). Elle débute en moyenne vers l'âge de 30 ans et touche plus les femmes que les hommes (environ 3 femmes pour 1 homme). Elle se caractérise par la présence de poussées et l'absence de progression des symptômes neurologiques en dehors de celles-ci. Les poussées peuvent laisser des séquelles, mais celles-ci sont stables entre deux épisodes. En début de maladie, les symptômes de la poussée régressent en général totalement en quelques semaines. La fréquence moyenne des poussées en début de maladie est d'une poussée tous les 18 mois. Il est possible de poser un diagnostic de SEP dès la première poussée clinique évocatrice, si les critères IRM (imagerie par résonance magnétique) de dissémination dans le temps et dans l'espace sont réunis. On parle de "syndrome cliniquement isolé" lorsque ces critères IRM ne sont pas réunis. Une surveillance est alors préconisée. Le syndrome cliniquement isolé pourra rester stable au cours du temps, ou évoluer vers une SEP rémittente-récurrente en cas de nouveau symptôme clinique et/ou de nouvelle lésion sur l'IRM.

• **Forme progressive primaire.** Il s'agit d'une forme plus rare de la maladie au moment du diagnostic (environ 15 % des patients). Elle se caractérise par une progression des symptômes neurologiques dès le début de la maladie. Elle se présente le plus souvent par une limitation progressive du périmètre de marche en lien avec un syndrome pyramidal* spastique évoquant une atteinte médullaire. Il peut parfois exister des poussées surajoutées. La forme progressive primaire débute en moyenne plus tardivement que la forme rémittente-récurrente, vers 40 ans, et touche autant les hommes que les femmes.

• **Forme secondairement progressive.** Il s'agit de la forme évolutive tardive de la forme rémittente-récurrente. Les poussées cliniques deviennent moins fréquentes avec l'âge et la durée d'évolution de la maladie, et une progression des symptômes neurologiques en dehors de toute poussée s'installe. Comme pour la forme progressive primaire, elle est souvent caractérisée par une limitation progressive du périmètre de marche. Il n'existe, à ce jour, pas de critères diagnostique, clinique, biologique ou d'imagerie formels pour poser le diagnostic de forme secondairement progressive. Il est donc posé a posteriori, devant l'aggravation progressive des symptômes neurologiques. Tous les patients présentant une forme rémittente-récurrente n'évoluent cependant pas vers une forme secondairement progressive. En effet, la SEP est une maladie dont l'évolution est très hétérogène selon les patients **(figure 1)**.

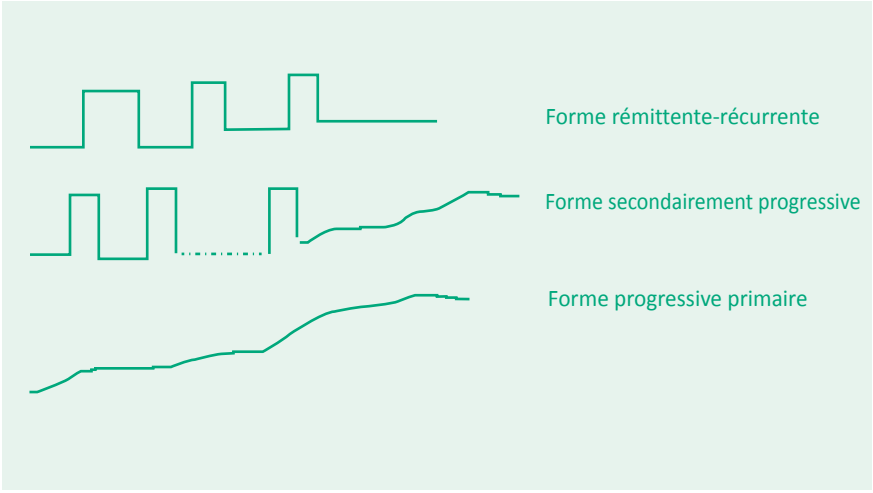


Figure 1. Plusieurs formes cliniques de la SEP.

• **Enfin, un diagnostic de SEP peut parfois être évoqué avant les premiers symptômes cliniques.** Il s'agit du syndrome radiologiquement isolé. Avec le développement du recours à l'IRM, la découverte fortuite d'hypersignaux de la substance blanche cérébrale est devenue courante. On parle de syndrome radiologiquement isolé lorsque ces hypersignaux, par leur aspect et leur localisation, sont très évocateurs d'une maladie inflammatoire du SNC, mais qu'aucun signe clinique n'y a jamais été associé. Là encore, le syndrome radiologiquement isolé pourra rester stable au cours du temps ou évoluer vers une SEP de forme rémittente-récurrente ou plus rarement progressive si le patient présente un jour des symptômes en lien avec l'atteinte radiologique.

Nouvelle classification des phénotypes* de la SEP

Au-delà des différentes formes évolutives de la SEP, deux nouvelles notions permettant de mieux guider les décisions thérapeutiques et d'évaluer le pronostic de la maladie sont apparues **(figure 2)** :

- **l'activité** définie par la présence d'une poussée clinique et/ou d'une inflammation focale à l'IRM (lésion rehaussée après l'injection d'un produit de contraste, le gadolinium, nouvelle lésion T2, ou lésion T2 élargie) ;
- **la progression** des signes neurologiques et/ou du handicap.

La SEP, quelle que soit sa forme évolutive, peut donc être active ou non. De même, dans le cas d'une forme progressive, l'aggravation n'est pas constante, et un patient peut rester stable pendant de nombreuses années.

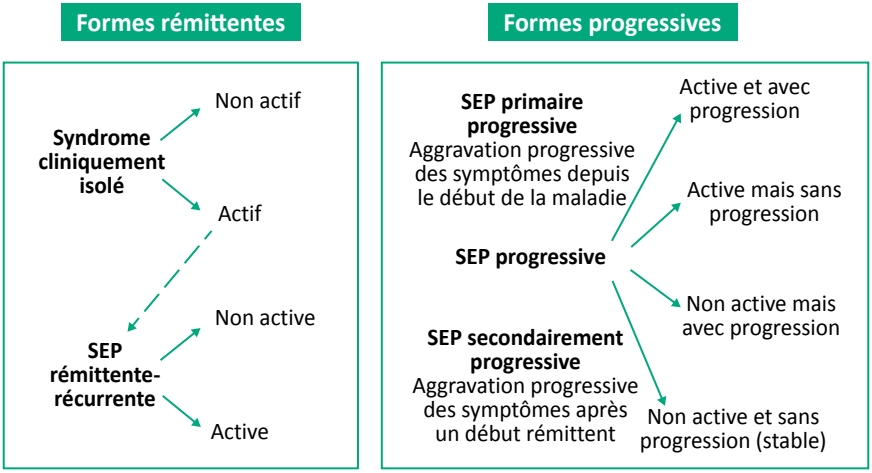


Figure 2. Schéma résumant la nouvelle classification des formes de la maladie *(d'après Lublin et al. 2013).*

Évolution de la SEP

Évolution hétérogène

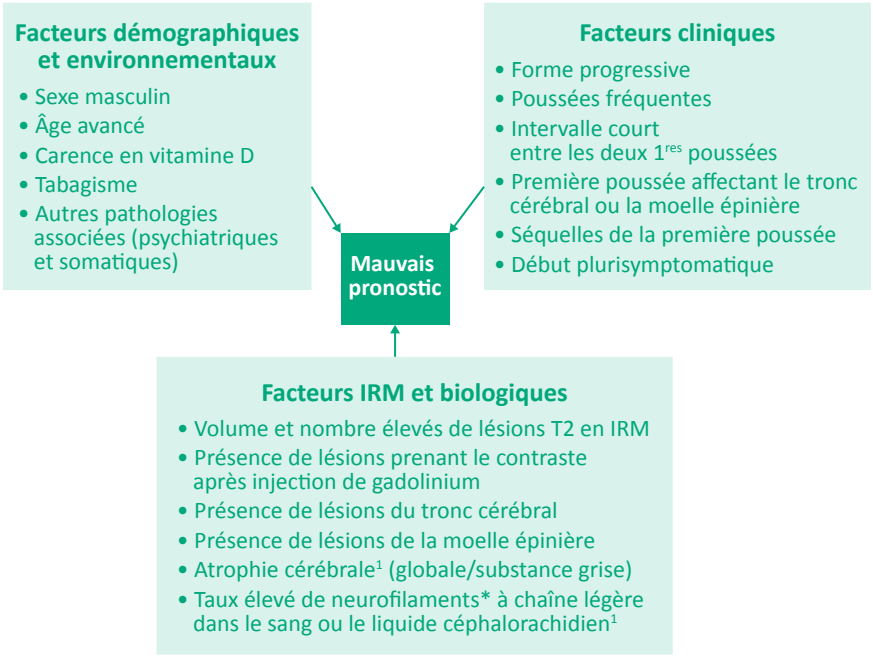
La SEP est une maladie chronique qui évolue sur plusieurs décennies. Son pronostic est très hétérogène, allant de formes peu symptomatiques après 15 ans d'évolution (appelées parfois, à tort, "SEP bénignes"), à des formes entraînant une perte d'autonomie rapide (dites "SEP malignes"). Son évolution à l'échelle individuelle est difficile à anticiper, car l'activité de la maladie et son rythme de progression peuvent changer au cours du temps chez un même patient.

Évolution à l'échelle de la population

Dans les études d'histoire naturelle de la SEP, c'est-à-dire regroupant un grand nombre de patients suivis avant le recours large à des traitements de fond pris précocement, il a été estimé qu'environ la moitié des patients avait besoin d'une canne pour marcher après 15 à 20 ans d'évolution de la maladie et environ la moitié avait besoin d'un fauteuil roulant après 30 ans d'évolution de la maladie. Chez les patients présentant initialement une forme rémittente-récurrente, le diagnostic de forme secondairement progressive était posé en moyenne 15 ans après le début de la maladie. S'il est difficile aujourd'hui d'avancer des chiffres plus précis, un diagnostic plus précoce de la maladie ainsi que l'introduction précoce des traitements de fond (qui a vraisemblablement modifié l'histoire naturelle de la maladie) ont probablement repoussé la survenue du passage en forme secondairement progressive. En effet, l'utilisation très tôt au cours de la maladie des traitements de fond est une pratique relativement récente, à l'échelle de la durée d'évolution de la SEP. Le recul est donc insuffisant pour évaluer le bénéfice à long terme de ces nouvelles stratégies thérapeutiques.

Facteurs pronostiques

Grâce au suivi de larges groupes de patients, certains facteurs de risque de survenue précoce de handicap ont été mis en évidence. Il s'agit principalement de facteurs démographiques, environnementaux, cliniques, biologiques et d'imagerie, évaluables dès le début de la maladie en routine clinique. Ceux-ci sont résumés dans la **figure 3**. La définition de ces facteurs pronostiques initiaux est un domaine de recherche très actif. L'objectif est de tendre vers un pronostic à l'échelle individuelle et donc de personnaliser les choix thérapeutiques.



[1] Facteurs non évalués actuellement en routine clinique.

Figure 3. Principaux facteurs pronostiques de la SEP évaluables en début de maladie.

CONCLUSION

Les symptômes présentés par les patients atteints de SEP sont très divers et reflètent la dissémination des plaques au sein du SNC. Si, dans un premier temps, les poussées peuvent affecter la plupart de ces structures (NORB, myélite, atteinte cérébelleuse, etc.), la progression de la maladie qui peut parfois survenir après une durée d'évolution variable est essentiellement caractérisée par la présence de troubles de l'équilibre et de la marche associés à des troubles vésico-sphinctériens et parfois à des difficultés cognitives.

Alors que, pendant de nombreuses années, l'individualisation de différentes formes de la maladie donnait l'impression que les traitements n'étaient accessibles qu'aux seuls patients présentant une forme rémittente-récurrente, il semble désormais important d'évaluer "en temps réel" pour chaque patient, les notions d'activité et de progression de la maladie. Cette évaluation devrait permettre de mieux caractériser le profil évolutif de la maladie afin de pouvoir, dans un futur plus ou moins proche, mieux la traiter.

Enfin, de nombreux progrès ont été réalisés dans la définition de marqueurs pronostiques accessibles dès le début de la maladie en routine clinique. Ceux-ci permettent de tendre vers un pronostic à l'échelle individuelle et une prise en charge personnalisée de la maladie.

Dr Aurélie RUET *(Bordeaux)*
Pr Pierre CLAVELOU *(Clermont-Ferrand)*

CHAPITRE 3

Symptômes invisibles

Par définition, les symptômes dits “invisibles” de la SEP sont non apparents pour autrui, contrairement aux symptômes visibles de la maladie tels qu’un déficit moteur des membres inférieurs imposant une aide à la marche, par exemple.

Parmi les symptômes invisibles de la SEP, nous allons détailler dans ce chapitre les éléments suivants : troubles cognitifs, fatigue, douleur et troubles psychiatriques. Nous aborderons leur fréquence, leur type, leurs causes, et les moyens de les détecter et de les prendre en charge.

Troubles cognitifs

Fréquence

Longtemps ignorés, les troubles cognitifs sont aujourd'hui reconnus comme étant fréquents chez les patients souffrant d'une SEP. Ils peuvent concerner 40 à 70 % des patients au cours de leur maladie.

Types de troubles cognitifs et retentissement

Les troubles cognitifs peuvent être présents à tous les stades de la maladie. Ils peuvent concerner différentes fonctions cognitives résumées dans le **tableau 1**.

L'atteinte la plus fréquente est représentée par un ralentissement de la vitesse de traitement de l'information*. Ainsi, les patients ont parfois besoin de plus de temps pour accomplir correctement une tâche.

Qu'est-ce qui peut être affecté ?	Exemples de difficultés possibles dans la vie quotidienne
La vitesse de traitement de l'information	Effectuer des tâches dans un temps imposé et limité Réagir rapidement à une consigne
La mémoire épisodique visiospatiale	Se repérer dans un endroit non familier
La mémoire épisodique verbale	Apprendre de nouvelles informations fournies oralement
La mémoire de travail	Manipuler des informations et les mettre à jour (comme se rappeler de mots de passe ou de numéros de téléphone fournis récemment)
L'attention	Se concentrer sur une tâche (lire un document, par exemple), suivre une conversation avec beaucoup de monde dans la pièce
Les fonctions exécutives	S'organiser, planifier ses activités
Le langage	Trouver le bon mot dans une phrase

Tableau 1. Description du type de troubles cognitifs pouvant être présents chez des patients souffrant d'une SEP.

Il peut aussi exister des troubles de la mémoire dite épisodique (informations et expériences vécues personnellement à un endroit et à un temps donnés). Il est important de souligner qu'il n'existe pas de troubles de la mémoire dite sémantique, c'est-à-dire celle des connaissances, et de la mémoire dite procédurale en lien avec les gestes (par exemple, faire du vélo, se brosser les dents ou s'habiller).

Par ailleurs, les troubles de l'attention sont fréquents. Ils peuvent se manifester par une difficulté à se concentrer sur une tâche donnée notamment en présence d'interférences. Les patients peuvent avoir des difficultés à gérer deux choses en même temps ou à suivre une conversation lorsqu'il y a de nombreuses personnes.

De plus, les fonctions exécutives peuvent être concernées. Par exemple, les patients peuvent avoir des difficultés à organiser les tâches dans leur vie personnelle et/ou professionnelle (activités familiales, emploi du temps à planifier avec identification des priorités).

Enfin, des troubles de la cognition sociale sont possibles et font l'objet d'études plus récentes. Ils concernent ce que l'on appelle la cognition "chaude", car ils font appel aux émotions (deviner ce que peut penser ou ressentir une personne dans une situation donnée, par exemple). Ils peuvent altérer les interactions dites sociales (avec ses amis, avec des inconnus), et avoir un retentissement sur la vie familiale et amicale notamment.

L'installation des troubles cognitifs est le plus souvent lente et progressive, mais des poussées dites cognitives ont été rapportées. Dans ce cas, il s'agit de symptômes cognitifs survenus en quelques jours (comme des troubles de la mémoire, des troubles du langage…), de façon isolée ou associés à d'autres symptômes de la maladie (troubles de la sensibilité, troubles de l'équilibre, par exemple) avec une activité inflammatoire détectée en imagerie.

Au stade précoce de la maladie, les troubles cognitifs sont en général limités et peu intenses. Par ailleurs, il a été montré que les patients ayant un début progressif avaient plus de risque d'avoir une altération cognitive que ceux ayant une forme dite rémittente. De plus, les troubles sont souvent plus marqués et plus diffus chez les patients ayant une forme dite secondairement progressive (c'est-à-dire une maladie avec progression après un début par poussées). Il est important de considérer ces informations avec précaution pour deux raisons.

Premièrement, la SEP est une affection hétérogène : les données extraites de l'analyse d'un groupe de patients sont difficiles à appliquer à l'échelle de l'individu (chaque patient est différent).

Deuxièmement, l'expression des troubles cognitifs est variable d'un patient à l'autre en fonction de son histoire et de sa réserve cognitive. Cette réserve est en lien avec les activités dites d'enrichissement intellectuel (activités culturelles, activités de loisirs, interactions sociales). Par exemple, les patients ayant un haut niveau d'éducation et une forte réserve cognitive sont ceux qui ont le plus de chances de développer des mécanismes de compensation qui limitent l'expression des troubles cognitifs.

Les conséquences des troubles cognitifs sont multiples. Il peut exister un retentissement négatif dans les activités de la vie quotidienne, avec une altération de la qualité de vie liée à la santé, ainsi qu'un impact négatif au niveau socioprofessionnel.

De plus, les troubles cognitifs peuvent interférer lors de la conduite automobile qui doit être évaluée conformément à la législation en vigueur. Ils peuvent aussi affecter la prise en charge du patient avec oublis de rendez-vous ou de prises de traitements et nous verrons qu'il existe des moyens pour y remédier.

Causes

Les mécanismes impliqués dans les troubles cognitifs font l'objet de nombreuses recherches en France et dans le monde, et ne sont pas complètement élucidés à ce jour. L'atteinte du cerveau au niveau de la substance blanche et de la substance grise contribue aux dysfonctions cognitives. Des anomalies précoces dans certaines régions clés du cerveau pourraient expliquer une partie des troubles cognitifs avec une perturbation au niveau de différents réseaux impliqués dans le fonctionnement cognitif. Comme nous l'avons vu, des mécanismes de compensation sont possibles (pouvant limiter l'expression des troubles cognitifs jusqu'à un certain seuil différent en fonction des patients) dans le cadre de ce qui est appelé la plasticité cérébrale*.

Il existe également des facteurs contribuant à la survenue ou à l'exacerbation des troubles cognitifs (appelés facteurs de confusion) tels que la fatigue *(lire page 49)* et les troubles psychiatriques *(lire page 59)*. Le manque de sommeil, la prise de toxiques (alcool, drogue, etc.) ou de certains médicaments peuvent également altérer le fonctionnement cognitif.

Moyens d'évaluation

Les questionnaires de plainte sont peu utilisés en pratique, car leurs résultats sont plus souvent en lien avec les troubles de l'humeur qu'avec les troubles cognitifs. Le neurologue peut adresser le patient vers un professionnel formé pour réaliser un bilan neuropsychologique*. Cette évaluation personnalisée permet de caractériser les types de troubles, leur étendue et leur gravité en fonction de l'âge du patient, de son sexe et de son niveau d'éducation. Elle permettra de faire la part des choses entre les troubles en lien avec la maladie et ceux pouvant être dus à d'autres causes. Ainsi, les facteurs dits de confusion, cités ci-dessus, doivent être étudiés avec une évaluation

de la fatigue et la recherche de troubles psychologiques afin de pouvoir interpréter correctement les résultats. De nombreux outils d'évaluation sont actuellement en cours de développement. Il n'est pas recommandé que le patient fasse seul un dépistage des troubles cognitifs à l'aide d'outils numériques non validés. La recherche de troubles cognitifs doit être réalisée par un professionnel formé : un médecin, un neuropsychologue (non remboursé en France actuellement), un orthophoniste diplômé d'État selon l'offre de soins au niveau du territoire.

Lors du bilan, différents outils peuvent être utilisés pour évaluer la vitesse de traitement de l'information (comme les tâches chronométrées), la mémoire (apprendre de nouvelles informations), le langage notamment à l'aide de moyens simples (papier et crayon) ou de logiciels informatiques.

En plus des tests classiques, l'évaluation des fonctions cognitives peut être faite dans un environnement proche de la vie quotidienne des patients. Cette évaluation est appelée "écologique*". Ces outils dits "écologiques" sont à promouvoir, car ils permettent d'identifier les difficultés rencontrées dans des situations vécues par le patient dans sa vie de famille et/ou professionnelle.

Prise en charge

Malgré de nombreux essais thérapeutiques, il n'existe pas de traitements médicamenteux efficaces pour soigner les troubles cognitifs chez les patients atteints d'une SEP. En revanche, certains traitements médicamenteux pouvant interférer avec la cognition sont à éviter, et il ne faut pas hésiter à en parler avec son neurologue.

Par ailleurs, les études concernant l'efficacité de la réhabilitation cognitive* sont de plus en plus nombreuses et les résultats sont très encourageants. Chez des patients ayant une atteinte cognitive liée à

la SEP, il a été démontré le bénéfice des protocoles de rééducation de la mémoire et de l'attention sur les performances aux tests et aussi sur les activités dites écologiques, c'est-à-dire en lien avec les activités de la vie quotidienne.

Une prise en charge globale et pluridisciplinaire du patient est actuellement souhaitable avec les propositions de stratégies non médicamenteuses suivantes.

- **Information adaptée et éducation des patients et de leur entourage.** Des explications ciblées sur le fonctionnement du cerveau et des conseils adaptés à chaque patient peuvent permettre d'identifier et de comprendre les difficultés rencontrées. Ainsi, des solutions et des stratégies efficaces peuvent être envisagées avec un professionnel formé (comme, par exemple, éviter les situations conduisant à une surcharge mentale, respecter des temps de pause pour mieux intégrer les informations fournies).

- **Mise en place d'une réhabilitation cognitive en cas de troubles cognitifs légers à modérés par un professionnel formé.** Le but est de pouvoir rétablir certaines fonctions cognitives et d'exploiter les fonctions préservées. Il a été montré que la réhabilitation cognitive pouvait permettre une réorganisation cérébrale en lien avec la plasticité cérébrale que nous avons évoquée précédemment. De plus, il est important que ce qui est travaillé en rééducation puisse s'appliquer et être utilisé pour améliorer la vie quotidienne de chaque patient. Comme pour les outils d'évaluation décrits ci-dessus, il existe beaucoup de recherches au sujet des protocoles de réhabilitation cognitive adaptés aux patients ayant une SEP combinant à la fois des moyens classiques (papier et crayon) et d'autres technologies (outils numériques, réalité virtuelle). Il ne faut pas utiliser seul des entraînements et des jeux vidéo qui pourraient être non adaptés pour des patients souffrant d'une SEP.

• **Aménagement des conditions de travail avec l'aide du médecin du travail et de l'assistante sociale.** Le but est le maintien de l'emploi dans de bonnes conditions de travail en fonction de chaque patient. Ainsi, une adaptation du poste et/ou des horaires de travail peut être discutée avec fractionnement de l'activité et respect de temps de pause.

De plus, les patients peuvent tirer profit de programmes d'éducation thérapeutique, même en l'absence de troubles cognitifs, en étant sensibilisés aux éléments suivants :

– le respect de bonnes règles hygiénodiététiques avec absence de prise de toxiques (cannabis, autres drogues, alcool, etc.) ;

– le respect de la régularité des horaires de sommeil (veiller à une bonne quantité et qualité du sommeil, et ne pas hésiter à en parler à son médecin en cas de difficultés) ;

– la pratique régulière d'une activité physique adaptée selon les capacités de chaque patient ;

– la pratique régulière d'activités culturelles, de loisirs et de maintien d'une vie sociale, comme voir ses amis, pour enrichir sa réserve cognitive.

Fatigue

Fréquence

La fatigue est un symptôme très fréquent de la SEP et peut concerner, selon les études, jusqu'à 75 à 90 % des patients au cours de leur maladie. Elle peut affecter tous les patients, quel que soit leur stade ou la forme de la maladie. Elle peut être associée ou majorée en cas de poussée. Elle peut être constante ou présente de façon fluctuante selon les jours et les moments de la journée. De plus, certains patients rapportent de réels accès de fatigue isolés.

Types de fatigue et retentissement

Il ne s'agit pas d'une fatigue "normale", mais d'une fatigue intense représentant l'un des problèmes les plus invalidants dans la vie quotidienne des patients atteints d'une SEP. Il peut s'agir d'une fatigue physique et/ou mentale pouvant retentir négativement sur le fonctionnement intellectuel. Comme les autres symptômes de la SEP, la fatigue peut être aggravée en cas d'élévation de la température corporelle (en cas de fièvre ou de canicule, par exemple). Elle peut aussi augmenter l'intensité de certains symptômes liés à la maladie. De plus, elle peut être responsable d'une altération de la qualité de vie liée à la santé, avoir un impact négatif sur le travail, la conduite automobile, et les interactions familiales et sociales.

Causes

Les causes de la fatigue peuvent être multiples, il s'agit souvent d'un problème multifactoriel. Même si l'ensemble des mécanismes impliqués n'est pas complètement compris, il est pos-

sible de distinguer une origine dite “primaire”, c’est-à-dire liée à la maladie, d’une origine dite “secondaire” avec l’identification de différents facteurs aggravants ou associés. Ainsi, il est important de rechercher des troubles de l’humeur (qui seront détaillés dans le paragraphe suivant), et des troubles du sommeil qui sont fréquents et peuvent expliquer en partie la fatigue. De plus, il faut éliminer toute maladie associée pouvant contribuer à la fatigue telle qu’une perturbation du bilan biologique (comme la perte de globules rouges appelée anémie), une infection, un trouble endocrinien (un dysfonctionnement de la thyroïde) et/ou une carence en vitamines. Par ailleurs, la fatigue peut être majorée par certains traitements de fond ou traitements symptomatiques de la maladie. Ainsi, tous les traitements pris par le patient sont à répertorier et à considérer afin de rechercher un facteur d’aggravation. La relation de la fatigue et des douleurs est complexe et sera abordée dans le prochain paragraphe. Par exemple, il faut rechercher une augmentation de la posologie d’un traitement antiépileptique prescrit à visée antalgique pouvant majorer la fatigue.

LE SAVIEZ-VOUS ?

La fatigue est multidimensionnelle et multifactorielle.

Moyens d’évaluation

La fatigue comprend plusieurs dimensions, qui peuvent être estimées à l’aide de différents autoquestionnaires validés dans la SEP (échelles de fatigue surtout utilisées dans les protocoles de recherche et peu proposées en consultation de suivi). L’évaluation comprend les dimensions cognitives, physiques et sociales de la fatigue.

Prise en charge

Le traitement de la fatigue est complexe et doit s'intégrer dans le cadre d'une prise en charge globale du patient souffrant d'une SEP. Comme nous l'avons vu, il peut exister différents facteurs aggravant la fatigue qu'il faudra essayer d'éradiquer ou de minimiser, dans la mesure du possible. Ainsi, comme il a été dit pour les troubles cognitifs, il existe un intérêt à proposer une éducation thérapeutique aux patients en expliquant les règles hygiénodiététiques avec des horaires réguliers de sommeil, une alimentation variée et équilibrée, une hydratation suffisante, et l'absence de prise de toxiques. Le neurologue pourra adapter certains traitements médicamenteux au cas par cas, en vue de diminuer les causes dites iatrogènes* (effets indésirables de certains traitements antalgiques ou anxiolytiques, par exemple). Malheureusement, il n'existe pas aujourd'hui de traitements médicamenteux symptomatiques avec une autorisation de mise sur le marché dans l'indication "fatigue et SEP". L'activité physique adaptée est à encourager et son effet bénéfique est reconnu pour limiter la fatigue et éviter un déconditionnement à l'effort notamment. Une prise en charge par des professionnels formés à cette maladie est recommandée après discussion avec le neurologue traitant. Des techniques non médicamenteuses peuvent être aussi bénéfiques pour la gestion du stress et de l'anxiété qui peuvent majorer le ressenti de la fatigue chez certains patients. Des recherches sont en cours pour tester l'efficacité d'un traitement par stimulation non invasive (stimulation transcrânienne).

LE SAVIEZ-VOUS ?

La prise en charge de la fatigue doit être globale avec la pratique régulière d'une activité physique adaptée, le respect de bonnes règles hygiénodiététiques et la prise en compte des facteurs aggravants.

Dans tous les cas, la prise en charge de la fatigue doit être discutée et adaptée à chaque patient souffrant d'une SEP en fonction des données liées à sa maladie et des facteurs identifiés comme pouvant exacerber la fatigue. Comme nous l'avons évoqué dans la partie sur les troubles cognitifs, une visite chez le médecin du travail et un accompagnement par une assistante sociale peuvent être réalisés en vue d'aménager les conditions de travail pour maintenir une activité professionnelle adaptée.

Douleur

La douleur est un problème majeur dans la SEP. C'est un symptôme très probablement sous-diagnostiqué en pratique quotidienne et insuffisamment pris en compte pour choisir un traitement symptomatique optimal.

Fréquence

Bien que non prise en compte dans l'évaluation habituelle du handicap, la douleur constitue néanmoins un symptôme fréquent et invalidant dans la SEP. Les enquêtes s'intéressant à de larges populations de patients souffrant d'une SEP confirment la très grande prévalence de la douleur : plus de 50 % des patients déclarent avoir eu des douleurs, et les céphalées concernent la moitié des patients. Cette prévalence semble décroître avec la durée d'évolution de la maladie, ce qui serait lié à la diminution des céphalées et des douleurs aux caractéristiques neuropathiques, tandis que les douleurs de type musculosquelettique* ont tendance à devenir plus fréquentes, ce qui est attendu avec le vieillissement global de l'organisme.

La forme évolutive serait aussi un facteur explicatif fort de la prévalence des douleurs, les formes progressives étant moins souvent associées à des douleurs. On peut alors évoquer le caractère favori-

sant de la phase inflammatoire de la maladie dans la fréquence des douleurs en général et de la douleur neuropathique en particulier.

Types de douleurs

Les manifestations douloureuses sont nombreuses : céphalées et douleurs neuropathiques au premier plan, mais aussi douleurs nociceptives somatiques, le plus souvent musculosquelettiques, spasticité* douloureuse, signe de Lhermitte (décharges électriques du rachis et/ou des membres lors de la flexion du cou) et névralgie du trijumeau* (décharges hémifaciales en éclair en salves spontanées ou favorisées par l'ouverture de la bouche ou la déglutition).

• Céphalées

Les céphalées constituent le symptôme douloureux le plus souvent rapporté par la population générale d'adultes, avec une prévalence de 50 % selon une revue européenne récente, dont 20 % de migraines. La proportion de patients atteints d'une SEP et souffrant de céphalées est du même ordre (environ 55 %, avec près de 25 à 40 % de migraines strictes ou probables). Ceci soulignerait une plus grande fréquence des céphalées et surtout des migraines, lorsque l'on compare les patients SEP à la population générale. Les céphalées de tension seraient, en revanche, aussi fréquentes que dans la population générale.

Il n'existe pas d'explications pour cette augmentation de la prévalence des céphalées migraineuses. Il convient de noter que migraine et SEP ont les mêmes facteurs de prédisposition à savoir le sexe féminin et un âge jeune. Ainsi, elle décroît avec la durée, passant de plus de 60 % pour les formes évoluant depuis moins de 10 ans à moins de 40 % pour les formes ayant débuté depuis plus de 20 ans. Cette décroissance, expliquée principalement par des facteurs hormonaux, est du même ordre dans la population générale française.

• Douleurs neuropathiques

Avec une prévalence de près de 30 %, les douleurs aux caractéristiques neuropathiques représentent le deuxième type de douleurs en fréquence dans la SEP. Ceci est largement supérieur à la prévalence des douleurs chroniques aux caractéristiques neuropathiques, estimée à 7 % de la population générale en France.

Il est habituel de diviser ces douleurs entre douleurs neuropathiques centrales continues, dont font partie les douleurs dysesthésiques*des extrémités, et douleurs neuropathiques centrales intermittentes telles que le signe de Lhermitte ou la névralgie du trijumeau.

Le type de douleurs neuropathiques le plus fréquent correspond aux douleurs des extrémités, dont la prévalence a été estimée dans une large étude à près de 20 %. L'utilisation d'autoquestionnaires, comme le DN4 *(page 58)*, permet le dépistage de ces douleurs parfois très invalidantes, et surtout sous-diagnostiquées et insuffisamment traitées de manière adaptée. Mais certains termes utilisés pour décrire la douleur, comme "engourdissements" ou "picotements" et fréquemment choisis par les patients SEP, sont souvent décrits comme une gêne sensorielle, causée par les lésions centrales à des niveaux variés, sans qu'elle ne soit systématiquement douloureuse.

Les manifestations paroxystiques* sont dues à la genèse de décharges ectopiques à haute fréquence au niveau des afférences trigéminales pour la névralgie du trijumeau et au niveau des colonnes dorsales médullaires pour le signe de Lhermitte. Si certains estiment que des lésions du faisceau spinothalamocortical* sont une condition nécessaire au développement d'une douleur neuropathique continue, la très forte prévalence des douleurs aux caractéristiques neuropathiques pourrait s'expliquer par l'atteinte neurologique diffuse dans la maladie. En effet, toutes les structures du système nerveux central (SNC) qui ont un rôle dans l'acheminement et le traitement des informations sensitives peuvent être altérées par des lésions démyélinisantes ou dégénératives.

Ainsi, la douleur neuropathique peut être induite par une désafférentation (interruption des sensations parvenant au cerveau pouvant entraîner des douleurs dites de désafférentation), la création d'éphapses (zone de contact anormal entre deux neurones à l'origine d'un court-circuit de l'influx nerveux) ou une altération des mécanismes de contrôle. Il semble donc possible que plusieurs mécanismes puissent être à l'origine du développement d'une douleur neuropathique centrale, notamment par l'atteinte du tronc cérébral et de la substance grise périaqueducale.

- **Névrite optique rétrobulbaire (NORB)**

La manifestation habituelle de la NORB est surtout une gêne lors des mouvements du globe oculaire à la phase initiale de la névrite. Les douleurs peuvent être facilement traitées par de fortes doses de corticoïde (méthylprednisolone), qui semble avoir un effet antalgique par son action anti-inflammatoire.

- **Douleurs musculosquelettiques**

Il est habituel d'intégrer les manifestations douloureuses secondaires au handicap neurologique comme la spasticité (crampes, spasmes douloureux) et les douleurs liées aux troubles de la posture secondaires au déficit moteur ou au vieillissement (arthrose, notamment rachidienne). Ces douleurs n'ont pas de caractéristiques particulières dans la SEP, obéissant aux mêmes prises en charge qu'en pareil cas dans la population générale. On peut aussi associer le syndrome des jambes sans repos, qui serait 2 à 5 fois plus fréquent chez les patients souffrant d'une SEP.

- **Douleurs liées aux traitements**

Elles ont surtout été décrites avec les premières thérapeutiques immunomodulatrices injectables. Elles sont beaucoup moins fréquentes depuis que les techniques d'injection ont fait l'objet de processus d'éducation thérapeutique, avec l'apport de stylos injecteurs en insistant aussi sur la rotation des sites, ou la prise de paracétamol contre le syndrome pseudogrippal*.

Retentissement

La douleur peut exister dès le début de la maladie. De très nombreux patients souffrent de plusieurs phénomènes douloureux, essentiellement des douleurs neuropathiques et des céphalées, notamment des migraines. La douleur physique a ainsi un impact négatif sur la vie des patients, notamment le caractère neuropathique des douleurs qui est un facteur indépendant d'une altération de la qualité de vie. Ce type de douleurs aux caractéristiques neuropathiques a un impact plus négatif que les autres types de douleurs. Enfin, les phénomènes douloureux chroniques sont volontiers associés à un état dépressif qu'il faut savoir dépister.

Prise en charge

Il n'existe quasiment aucune étude de niveau méthodologique satisfaisant concernant le traitement des douleurs en lien avec la SEP, ce qui confirme l'importance de l'évaluation précise des caractéristiques douloureuses. En se référant aux recommandations européennes actuelles, plusieurs molécules peuvent être proposées : antidépresseurs (tricycliques et inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline comme la duloxétine et la venlafaxine), antiépileptiques (prégabaline et gabapentine), voire opioïdes (Tramadol® et opioïdes forts) ou combinaison de traitements (tricycliques + gabapentine et gabapentine + opioïdes). Les cannabinoïdes peuvent apporter un bénéfice faible, en réduisant les douleurs en lien avec la spasticité. La névralgie du trijumeau et le signe de Lhermitte peuvent être accessibles aux antiépileptiques agissant sur les canaux sodiques (carbamazépine). La stimulation magnétique transcrânienne reste en évaluation.

Les spasmes douloureux peuvent être traités par des bloqueurs des canaux sodiques (carbamazépine). Pour les douleurs liées à la spasticité, les agents antispastiques (Baclofène®, benzodiazépines, dantrolène) peuvent être proposés. Les cannabinoïdes en spray ont également été essayés dans cette indication. Le maintien d'une activité physique et la kinésithérapie, pour l'entretien de la force et des amplitudes articulaires, doivent être encouragés. Une attention particulière doit être portée à l'installation et aux soins de *nursing* des personnes à mobilité réduite (les soins de *nursing* réalisés par une infirmière diplômée d'état comportent quatre volets : l'hygiène, la surveillance et l'observation, la prévention et le suivi relationnel). Enfin, les traitements antalgiques classiques (paracétamol ± opioïdes) ne sont pas écartés : ils ont toutes leurs indications dans les douleurs musculosquelettiques.

Parmi les céphalées, il est important de reconnaître une migraine dont la prise en charge fait appel à l'utilisation systématique d'un traitement de crise, éventuellement associé à un traitement de fond. En première intention et en l'absence de contre-indication, on utilisera un anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS) (aspirine + Métoclopramide®, Naproxène®, Ibuprofène®, Kétoprofène® ou Diclofénac®). En l'absence d'efficacité 1 à 2 heures après la prise, un triptan sera proposé comme traitement de secours. Ces traitements de crise seront pris dans la première heure, lorsque la douleur est encore faible. En fonction de la fréquence, de l'intensité et du handicap généré par les crises, un traitement de fond pourra être mis en place, notamment des bêtabloquants (propranolol ou métoprolol) en première intention.

Les céphalées de tension peuvent être atténuées par un AINS ou du paracétamol pour les crises, ou par une prise en charge non médicamenteuse (*biofeedback*, relaxation, hypnose et thérapies cognitivocomportementales) ou amitriptyline en traitement de fond.

Questionnaire DN4

Pour estimer la probabilité d'une douleur neuropathique, le patient doit répondre à chaque item des 4 questions ci-dessous par "oui" ou "non".

Question 1. La douleur présente-t-elle une ou plusieurs des caractéristiques suivantes ?

	Oui	Non
1. Brûlure		
2. Sensation de froid douloureux		
3. Décharges électriques		

Question 2. La douleur est-elle associée dans la même région à un ou plusieurs des symptômes suivants ?

	Oui	Non
4. Fourmillements		
5. Picotements		
6. Engourdissements		
7. Démangeaisons		

Question 3. La douleur est localisée dans un territoire où l'examen met en évidence :

	Oui	Non
8. Une hypoesthésie* au tact		
9. Une hypoesthésie à la piqûre		

Question 4. La douleur est provoquée ou augmentée par :

	Oui	Non
10. Le frottement		

Réponses : Oui = 1 point. Non = 0 point.

Si le score du patient est égal ou supérieur à 4/10, le test est positif (sensibilité à 82,9 % et spécificité à 89,9 %).

** L'hypoesthésie correspond à une diminution de la sensibilité qu'elle soit tactile ou thermoalgique.*

Troubles psychiatriques

Les comorbidités psychiatriques sont fréquentes dans la SEP, et le risque de suicide est particulièrement élevé dans les premières années de la maladie. L'anxiété, fréquente, précède très souvent la dépression, qui n'est pas facilement diagnostiquée et ainsi pas ou peu traitée.

Fréquence

Les troubles psychiatriques sont plus fréquemment rencontrés chez les patients atteints de SEP que chez les personnes non atteintes. Une étude française le montre, surtout chez les femmes (42,5 % contre 29,9 % en population générale). Le diagnostic n'est pas aisé et, souvent, le traitement n'est pas envisagé, avec pour conséquences un retard du diagnostic de la SEP (3 ans environ), une diminution de l'adhérence au traitement, de l'état fonctionnel et de la qualité de vie.

Types de manifestations psychiatriques

Ils sont divers. Nous n'envisagerons que les plus fréquents (anxiété et dépression) et ne développerons pas les autres (troubles psychotiques, troubles de la personnalité, euphorie), moins habituels.

- **Anxiété**

L'anxiété généralisée et, à un degré moindre, les attaques de panique ou les troubles obsessionnels ou compulsifs, sont très fréquents chez les patients atteints de SEP : plus de la moitié des répondants d'une grande enquête menée en Grande-Bretagne avaient obtenu un score élevé sur une échelle évaluant le degré d'anxiété avec une prédominance des femmes et des personnes atteintes de SEP

rémittente. La prévalence moyenne de l'anxiété chez les patients souffrant d'une SEP est évaluée à 22 %.

Les troubles anxieux ont été associés à l'abus d'alcool, à la dépression, au stress social et aux tentatives de suicide. Ils apparaissent tôt, dès l'annonce du diagnostic, restent assez stables au début de la maladie, puis sont moins fréquents dans les phases plus tardives de celle-ci. Le niveau de handicap ne semble pas favoriser l'anxiété. Ce symptôme pourrait ainsi traduire la difficulté de s'adapter à un trouble chronique au pronostic incertain.

Il existe une relation étroite entre anxiété et dépression (pour plus de la moitié des patients), et entre anxiété et fatigue.

• Dépression

Un épisode dépressif majeur se définit par l'existence d'une humeur dépressive ou d'une diminution marquée de l'intérêt ou du plaisir dans presque toutes les activités pendant au moins deux semaines, associée à une modification de l'appétit ou du poids, à une insomnie ou une hypersomnie, une agitation ou un ralentissement psychomoteur, une fatigue ou une perte d'énergie, un sentiment de dévalorisation ou de culpabilité, des difficultés à penser, à se concentrer ou à prendre des décisions, des pensées récurrentes de mort ou des idées suicidaires. Ces éléments sont importants alors que certains symptômes sont liés à la SEP sans état dépressif confirmé : insomnie, fatigue, difficultés à penser, troubles de la concentration.

L'utilisation de questionnaires peut être très utile pour dépister la dépression. L'un d'entre eux est simple : il suffit de répondre à deux questions :
– au cours des deux dernières semaines, vous êtes-vous senti faible, déprimé ou sans espoir ?
– au cours des deux dernières semaines, avez-vous déjà ressenti peu d'intérêt ou de plaisir dans votre vie quotidienne ?

La fréquence de la dépression chez les patients atteints de SEP est néanmoins supérieure à celle de la population générale, même en l'absence de fatigue et de difficultés cognitives. La prévalence moyenne de la dépression chez les personnes atteintes de SEP est de 30,5 % contre 25,7 % entre 18 et 45 ans en population générale. Celle-ci, faible au diagnostic de SEP, augmente avec le temps et avec la sévérité du handicap, surtout s'il s'est installé rapidement.

La dépression affecte très sévèrement et de façon indépendante d'autres symptômes, ou encore la vie quotidienne des patients. Elle est responsable d'une augmentation des visites médicales, d'une moins bonne compréhension de la maladie, d'un impact négatif sur la vie familiale, la vie sexuelle et la vie sociale, et d'une mauvaise adhésion aux traitements.

- **Suicide**

La prévalence du suicide au cours de la SEP est très variable, de 2,5 % à 28,6 %, du fait d'importantes variations culturelles et méthodologiques dans les études. Ce risque est néanmoins plus élevé au cours des 5 premières années après le diagnostic, surtout chez les hommes jeunes de moins de 30 ans. L'existence de troubles psychiatriques, dépression et anxiété surtout, et un antécédent de tentative de suicide, l'isolement social, une incapacité fonctionnelle modérée ou une aggravation récente du handicap paraissent être les facteurs de risque les plus importants.

Prise en charge

Il n'existe pas d'étude spécifique sur l'action des médicaments à visée anxiolytique chez les patients atteints de SEP. Cependant, les traitements habituels de l'anxiété généralisée peuvent être utilisés : antidépresseurs inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine

ou de la recapture de la sérotonine norépinéphrine en première intention, anxiolytiques (buspirone ou benzodiazépines). D'autres types de prise en charge comme les thérapies cognitivocomportementales sont efficaces dans l'anxiété généralisée, y compris chez les patients anxieux et atteints de SEP.

La dépression reste sous-diagnostiquée et sous-traitée dans la SEP. De plus, il existe très peu d'études sur l'efficacité des traitements de la dépression chez les patients atteints de SEP. Parmi ces traitements, la désipramine s'est révélée plus efficace que le placebo. Comme pour l'anxiété, les antidépresseurs classiques doivent être discutés. Enfin, en cas de présence de troubles anxieux et dépressifs, l'association d'un antidépresseur et d'une benzodiazépine est plus efficace qu'un antidépresseur seul.

La psychothérapie et la méditation en pleine conscience ont démontré une certaine efficacité dans la SEP. Chez certains patients non répondeurs à ces différentes thérapeutiques, l'électroconvulsivothérapie* (ECT) se discute en l'absence de prise de gadolinium sur l'IRM. La stimulation magnétique transcrânienne a aussi été proposée dans les dépressions rebelles aux traitements.

Enfin, il est important de rappeler qu'il n'y a aucune preuve que l'administration d'interféron aux patients atteints de SEP augmente le risque de troubles dépressifs.

CONCLUSION

Les symptômes invisibles tels que les troubles cognitifs, la fatigue, les douleurs et les troubles psychiatriques sont fréquents et peuvent être associés chez les patients souffrant d'une SEP. Il est important de pouvoir les détecter précocement afin de commencer une prise en charge médicamenteuse et non médicamenteuse adaptée avec des professionnels médicaux et paramédicaux.

L'objectif est de limiter le retentissement de ces symptômes sur les activités de la vie quotidienne, la qualité de la vie liée à la santé et la vie socioprofessionnelle notamment.

Dr Françoise DURAND-DUBIEF *(Lyon)*
Pr Jean PELLETIER *(Marseille)*

CHAPITRE 4

Diagnostic et suivi

La SEP est une maladie inflammatoire chronique démyélinisante du système nerveux central (SNC). Elle se traduit principalement par la survenue de lésions démyélinisantes multifocales au sein du SNC, c'est-à-dire au niveau du cerveau et de la moelle épinière.

Le diagnostic repose sur les 3 grands principes suivants :

- l'inflammation doit être localisée dans des territoires différents au sein du cerveau et/ou de la moelle épinière correspondant à la dissémination dans l'espace ;
- l'inflammation peut atteindre le cerveau et/ou la moelle épinière à des moments différents correspondant à la dissémination dans le temps ;
- l'inflammation doit être confinée au cerveau et/ou à la moelle épinière uniquement, par la présence de la réaction inflammatoire dans le liquide céphalorachidien* (LCR), sans atteinte inflammatoire au niveau du sang.

À ce jour, il n'existe pas de test spécifique pour faire le diagnostic de SEP. Celui-ci repose sur un faisceau d'arguments combinant des critères cliniques, radiologiques et biologiques, qui vont permettre la démonstration de la dissémination dans l'espace et dans le temps.

Les critères diagnostiques de la maladie sont régulièrement réévalués en fonction des avancées des connaissances scientifiques. La dernière révision est celle des critères de McDonald 2017.

Faire le diagnostic des formes rémittentes (ou formes à poussées)

Critères cliniques

Dans 85 % des cas, la SEP débute et se manifeste cliniquement par des poussées successives.

Les poussées correspondent à la survenue de signes neurologiques très variés (manque de force ou de sensibilité, vision floue ou double, difficultés de la marche et/ou de l'équilibre, etc.) reflétant la dissémination dans l'espace des lésions au sein du SNC. Ces poussées correspondent aux critères cliniques qui vont permettre d'évoquer, voire de poser, le diagnostic de SEP.

En pratique, un patient qui présente deux poussées avec des symptômes différents et à des moments différents présente une dissémination dans l'espace et dans le temps et remplit donc les critères diagnostiques de SEP. L'IRM viendra alors confirmer le diagnostic et permettra d'éliminer une autre maladie. La ponction lombaire sera conseillée pour analyser le LCR.

Si, en revanche, un patient présente une première et unique poussée clinique, les critères de dissémination dans l'espace et dans le temps vont alors être validés par l'IRM et/ou la ponction lombaire.

Critères IRM

L'IRM est devenue un examen essentiel et de référence pour poser le diagnostic de SEP. À un stade précoce, elle est incontournable, car les critères diagnostiques reposent quasiment intégralement sur elle.

En effet, l'IRM permet de visualiser les lésions utiles au diagnostic et qui correspondent aux "plaques". Les plaques sont des taches qui

peuvent être présentes dans différents territoires du SNC (cerveau et moelle épinière). Elles correspondent à des zones de démyélinisation focales.

La visualisation des lésions (plaques) à l'IRM se fait de différentes façons en fonction des séquences IRM.

La séquence la plus utilisée actuellement au niveau cérébral est la séquence FLAIR *(fluid attenuated inversion recovery)*, pondérée T2 avec annulation du signal du LCR. Elle permet de visualiser aisément les lésions qui apparaissent en hypersignal, et particulièrement les lésions périventriculaires et juxtacorticales ou corticales (à proximité ou dans le cortex). D'autres séquences pondérées T2, sans suppression du LCR, existent et sont principalement utilisées pour la détection des lésions à l'étage médullaire **(figure 1)**.

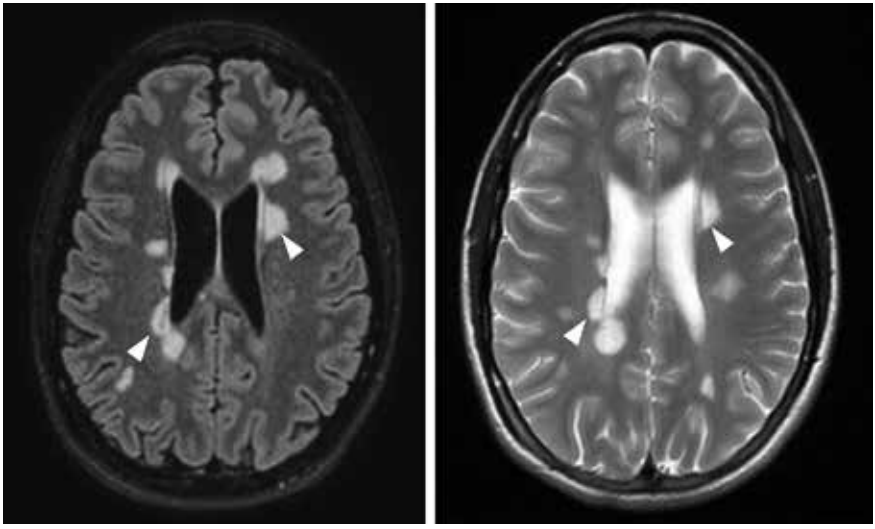


Figure 1. Lésions ou plaques en hypersignal en séquence pondérée FLAIR et T2.

La séquence T1 permet également de visualiser les lésions, qui apparaissent alors en isosignal* ou en hyposignal* plus ou moins marqué. Les lésions les plus foncées sont appelées “trous noirs” et correspondent à des lésions particulièrement destructrices **(figure 2)**.

La séquence T1 peut également être faite en injectant un produit de contraste, le gadolinium, apportant ainsi une information sur le caractère récent ou ancien des lésions. En effet, en cas de lésion récente, le gadolinium peut pénétrer dans le cerveau, signant une rupture de la barrière hémato-encéphalique. La lésion est alors dite “active” par opposition à des lésions plus anciennes qui ne sont pas rehaussées par le gadolinium et qui sont donc dites “non actives” **(figure 3)**.

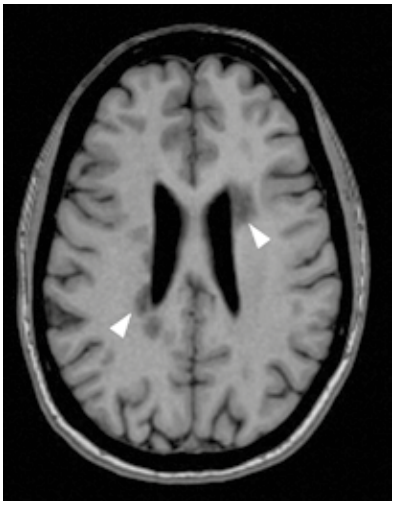


Figure 2. Lésions ou plaques en iso- ou hyposignal en séquence pondérée T1.

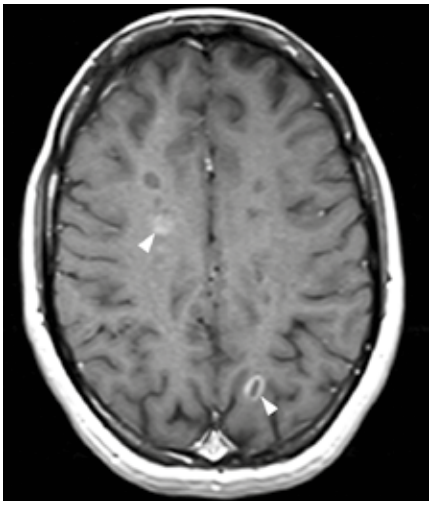


Figure 3. Lésions ou plaques actives (gadolinium+, têtes de flèches) et non actives (gadolinium–) en séquence pondérée T1 après injection de gadolinium.

Importance de la localisation des lésions inflammatoires détectées

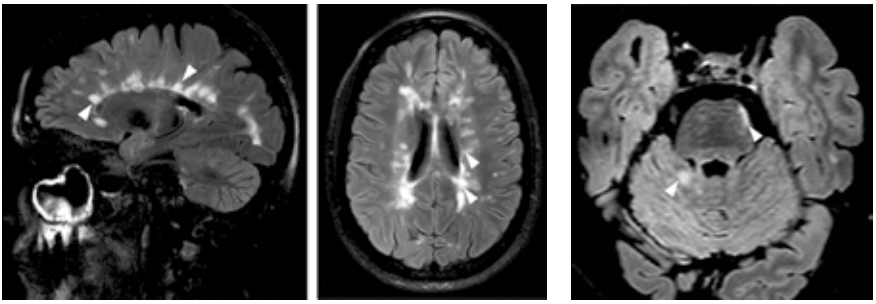
Quatre localisations de ces plaques ont été identifiées comme étant pertinentes et préférentielles pour poser le diagnostic de SEP. Il s'agit des lésions :

- périventriculaires ;
- juxtacorticales ou corticales ;
- sous-tentorielles (sous la tente du cervelet) ;
- de la moelle épinière **(figure 4, p. 70)**.

Lorsqu'il existe au moins une lésion dans deux des quatre localisations préférentielles, les critères radiologiques de dissémination dans l'espace sont remplis.

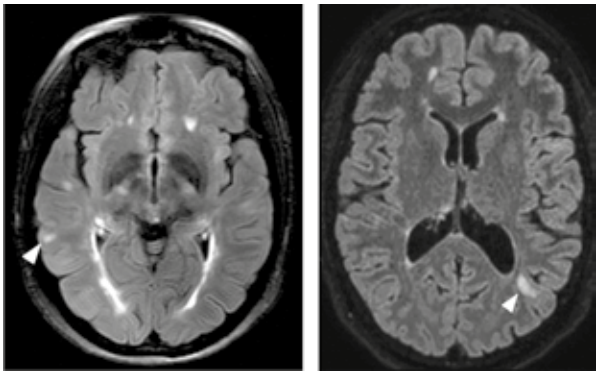
L'IRM peut également aider à réunir les critères de dissémination dans le temps. C'est le cas quand, sur une même IRM, il existe des lésions "actives" (lésions gadolinium positives) et "non actives" (lésions gadolinium négatives) **(figure 5, p. 71)** ou quand une ou plusieurs nouvelles lésions T2, ou T1 gadolinium, apparaissent sur une IRM de contrôle par rapport à une IRM de référence.

Dans certaines situations, les informations apportées par l'IRM ne sont pas suffisantes pour poser le diagnostic. L'aspect radiologique peut manquer de spécificité. D'autres examens sont alors nécessaires pour préciser la nature des lésions.



Lésions périventriculaires

Lésions sous-tentorielles



Lésions juxtacorticales ou corticales

Lésions de la moelle épinière

Figure 4. Quatre localisations préférentielles pour les lésions inflammatoires.

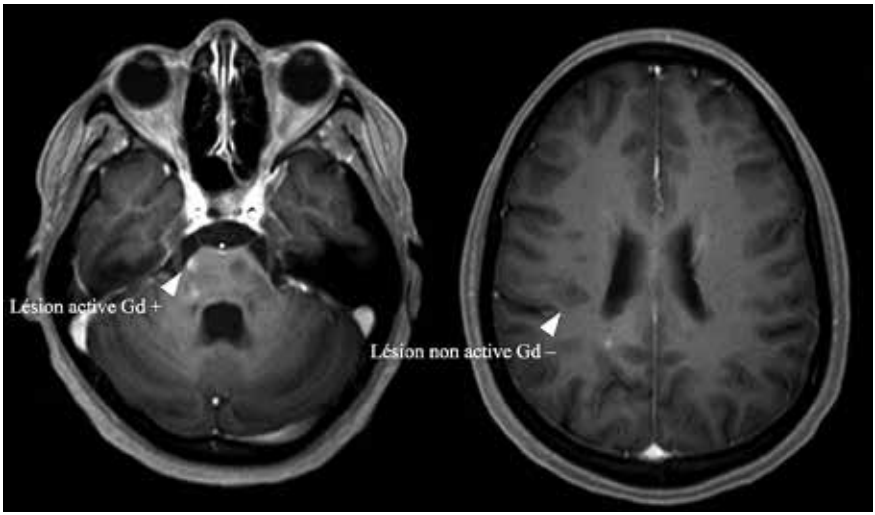


Figure 5. Lésions actives (gadolinium+) et lésions non actives (gadolinium–).

Critères biologiques

La ponction lombaire n'est pas obligatoire quand les critères diagnostiques cliniques et/ou IRM sont remplis et typiques. Elle reste toutefois très fortement conseillée, car elle permet de confirmer la présence de l'inflammation au sein du LCR par la mise en évidence des bandes oligoclonales (BOC) qui correspondent à la fabrication d'anticorps. La présence des BOC fait partie des critères diagnostiques de McDonald 2017, permettant de remplir le critère de dissémination dans le temps. La ponction lombaire permet, par ailleurs, d'éliminer les diagnostics différentiels.

Électrophysiologie

Les potentiels évoqués – qu'ils soient visuels, somesthésiques ou moteurs – ne sont quasiment plus utilisés dans la SEP. Ils peuvent toutefois être réalisés, si nécessaire, pour étayer l'atteinte d'un des systèmes.

Critères	Dissémination dans l'espace	Dissémination dans le temps
Clinique	Poussées survenues dans des territoires différents, donnant des symptômes différents	Poussées survenues à des moments différents
IRM	Au moins 1 lésion T2 dans au moins 2 des 4 localisations du SNC suivantes : • périventriculaire • juxtacorticale ou corticale • sous-tentorielle • médullaire	• Présence simultanée de lésions actives (Gd+) et non actives (Gd–) quel que soit le moment de l'IRM • Nouvelle(s) lésion(s) T2 et/ou Gd+ sur une IRM de suivi quel que soit le moment de l'IRM de référence et de l'IRM de suivi
Biologique		• Ponction lombaire : présence de BOC (bandes oligoclonales dans le LCR)

Tableau 1. Critères diagnostiques de McDonald 2017 des formes rémittentes de SEP.

Faire le diagnostic des formes primaires progressives (ou d'emblée progressives)

Dans 15 % des cas, les patients peuvent débuter leur maladie par une forme d'emblée progressive, c'est-à-dire qu'ils ne présentent pas de poussée, mais l'installation progressive et non réversible de symptômes neurologiques. Dans ce cas, les critères diagnostiques sont différents de ceux utilisés dans la forme rémittente.

Critères cliniques

Le diagnostic est évoqué lorsqu'un patient présente des symptômes neurologiques d'aggravation progressive depuis au moins 1 an, indépendamment de toute poussée clinique. Les signes cliniques peuvent être très variables (troubles moteurs, sensitifs, visuels, cognitifs, vésicosphinctériens, etc.).

Le mode de présentation progressif pose souvent un problème en termes d'évocation du diagnostic et parfois en termes de confirmation du diagnostic. Comme pour les SEP rémittentes, des examens complémentaires sont fondamentaux pour confirmer le diagnostic et éliminer les diagnostics différentiels.

Critères IRM et biologiques

Les critères diagnostiques des formes d'emblée progressives correspondent alors à une combinaison de critères IRM et biologiques. Le diagnostic de SEP progressive peut être posé si au moins deux des trois critères suivants sont remplis :

- au moins une lésion T2 dans une ou plus des trois localisations suivantes :
  - périventriculaire,
  - juxtacorticale ou corticale,
  - sous-tentorielle ;
- au moins deux lésions médullaires ;
- présence de BOC dans le LCR.

Critères	Dissémination dans l'espace
Clinique	Aggravation progressive de symptômes neurologiques depuis plus de 1 an
Au moins 2 des 3 critères suivants	Au moins 1 lésion T2 dans 1 ou plus des 3 localisations suivantes : • périventriculaire • juxtacorticale ou corticale • sous-tentorielle Au moins 2 lésions médullaires Présence de BOC dans le LCR

Tableau 2. Critères diagnostiques de McDonald 2017 des formes progressives de SEP.

À RETENIR – Les grands principes du diagnostic de SEP.

- Pas de test diagnostique spécifique de SEP disponible à ce jour.
- Le diagnostic de SEP se fait sur un faisceau d'arguments combinant des critères cliniques, radiologiques et biologiques.
- Démonstration de la dissémination de l'inflammation dans l'espace : peut toucher des territoires différents au sein du cerveau et/ou de la moelle épinière (signes cliniques différents, lésions IRM dans différents territoires préférentiels).
- Démonstration de la dissémination de l'inflammation dans le temps : peut atteindre le cerveau et/ou la moelle épinière à des moments différents (signes cliniques à des moments différents, lésions IRM d'âges différents).
- La mise en évidence que l'inflammation est confinée au cerveau et/ou à la moelle épinière uniquement (présence de BOC dans le LCR).

Assurer le suivi de la SEP

Le diagnostic de SEP ayant été posé, le suivi va reposer sur deux axes qui seront associés : clinique et IRM. Ce suivi sera orienté en fonction de la prise en charge thérapeutique. Si au décours du diagnostic, un traitement de fond est commencé, le suivi permettra de s'assurer de l'efficacité du traitement (réponse thérapeutique). En l'absence de traitement de fond, le suivi permettra d'identifier les éléments d'évolution de la maladie permettant d'envisager une prise en charge thérapeutique de fond. La notion d'activité inflammatoire de la maladie, tant sur le plan clinique (poussées et progression) que sur le plan IRM (nouvelle(s) lésion(s)), est l'élément majeur du suivi **(figure 6)**.

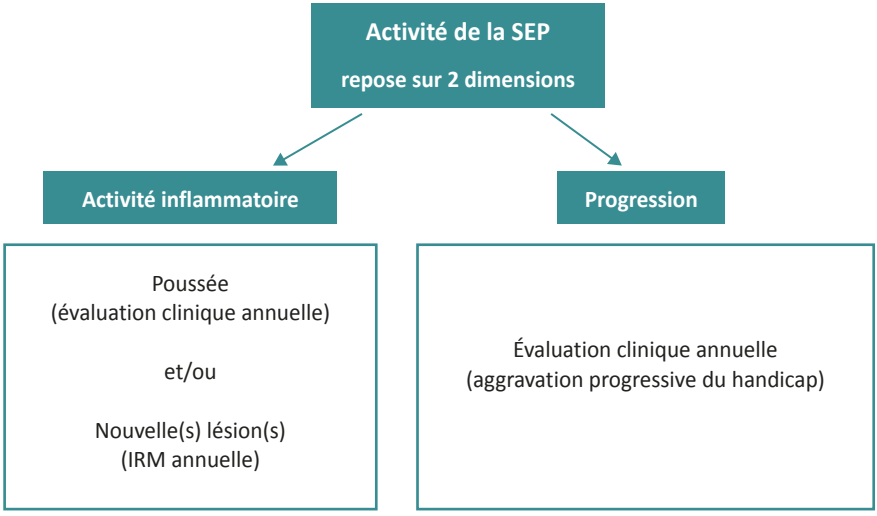


Figure 6. Classification de Lublin (2014).

En fonction de l'évolution de la maladie au fil des années, un suivi et une prise en charge personnalisée pourront être proposés, et centrés sur les conséquences de la maladie : prise en charge des symptômes, interventions à visée médicosociale et professionnelle.

Le parcours de soins des patients atteints de SEP doit tenir compte des spécificités de la maladie et répondre aux attentes des patients et de leurs aidants. Il doit reposer sur une prise en charge multidisciplinaire qui fait intervenir plusieurs professionnels de santé et doit être articulé autour des particularités de chaque patient. Dans ce sens, le Plan maladies neuro-dégénératives (PMND) a labellisé 23 centres experts pour la SEP (centres de ressources et de compétences sclérose en plaques, CRC-SEP) dont la vocation est notamment de participer au diagnostic et à la prise en charge des patients atteints de la maladie (www.gouvernement.fr/action/le-plan-maladies-neuro-degeneratives-2014-2019).

Suivi dans le cadre d'un patient traité

Le suivi permettra d'évaluer la réponse thérapeutique. L'objectif à atteindre est de confirmer l'absence de tout critère d'évolution de la maladie : absence de poussée clinique, absence d'apparition de nouvelles lésions à l'IRM encéphalique et médullaire, absence d'aggravation du handicap. Le suivi clinique (consultations) permettra de s'assurer de l'absence de nouveaux symptômes en rapport avec une poussée ou une progression de la maladie. Il doit être réalisé de façon régulière et doit être adapté au patient. Le suivi IRM consiste à réaliser des IRM de contrôle au niveau encéphalique et médullaire de façon régulière. L'IRM apparaît plus sensible que la clinique pour dépister de nouvelles lésions, parfois silencieuses (elles ne sont responsables d'aucun nouveau symptôme). Une IRM doit être réalisée dans les 3 mois qui suivent la mise en route du traitement de

fond, permettant de servir d'IRM de référence. Un suivi semestriel puis annuel est recommandé afin d'évaluer l'impact du traitement de fond et de confirmer l'absence d'évolutivité qui pourrait nécessiter de modifier la prise en charge thérapeutique. Il est donc très important que les examens IRM soient effectués selon les mêmes modalités afin de pouvoir être comparés de façon précise. Des recommandations concernant les protocoles d'acquisition à réaliser ont été validées et sont disponibles sur le site de l'Observatoire français de la sclérose en plaques (OFSEP) (www.ofsep.org).

Les modifications de prise en charge thérapeutique de fond pourront donc reposer uniquement sur la constatation d'une activité inflammatoire de la maladie identifiée à l'IRM, sans élément d'activité clinique associé.

Suivi dans le cadre d'un patient non traité

Une surveillance clinique et IRM doit être régulièrement réalisée chez les patients non traités afin notamment d'identifier les facteurs d'évolution (nouvelle poussée, nouvelle lésion, aggravation progressive). Ce suivi sera réalisé de façon identique à celui des patients traités afin de pouvoir mettre en place, si nécessaire, un traitement de fond. Il doit être effectué sur le long cours, y compris dans les formes qualifiées de bénignes (absence de handicap, absence de poussée et d'aggravation progressive, absence d'activité à l'IRM plusieurs années après le début de la maladie).

Suivi au long cours

La SEP étant une maladie chronique, le suivi devra être adapté aux différentes phases et moments importants de la maladie. La SEP étant par ailleurs responsable de handicaps multiples (en particulier moteurs, visuels, sensitifs, urinaires et cognitifs), une prise en

charge pluridisciplinaire s'avère souvent nécessaire. Celle-ci fait intervenir plusieurs catégories de professionnels de santé tant médicaux (spécialistes en médecine physique, urologie, ophtalmologie, psychiatrie) que paramédicaux (infirmiers, kinésithérapeutes, ergothérapeutes, orthophonistes, psychologues). En particulier, le recours à des centres spécialisés de rééducation fonctionnelle s'avère souvent indispensable lorsque le handicap devient important. Par ailleurs, différents intervenants sociaux peuvent être sollicités pour participer au soutien et à l'accompagnement du malade.

Le parcours de soins des patients atteints de SEP doit, là encore, tenir compte des spécificités de la maladie et répondre aux attentes des patients et de leurs aidants. Il doit être axé sur une prise en charge multidisciplinaire et centré sur les particularités de chaque patient.

À RETENIR

- Aucun test spécifique du diagnostic de SEP
- Dissémination dans l'espace et dans le temps (poussées et lésions IRM)
- Critères diagnostiques robustes
- Place majeure de l'IRM dans le diagnostic et le suivi
- Surveillance de l'activité de la maladie (clinique et IRM)
- Parcours de soins individualisé
- Prise en charge pluridisciplinaire

Les 23 centres experts CRC-SEP ont mis en place des référentiels et des procédures (diagnostiques et thérapeutiques), qui participent grandement à une prise en charge homogène des patients. En particulier, dans un grand nombre de CRC-SEP sont mises en place des réunions de concertation permettant d'analyser de façon consensuelle des situations diagnostiques et thérapeutiques difficiles.

Le territoire national est par ailleurs maillé par des réseaux de santé régionaux dédiés à la SEP qui contribuent à l'information, au soutien et à l'accompagnement des patients (sfsep.org/les-reseaux-sep).

CONCLUSION

La SEP est une maladie inflammatoire chronique démyélinisante du SNC pour laquelle le diagnostic évolue au fil des années et des avancées des connaissances. Il n'existe pas de test spécifique permettant de faire le diagnostic. Ce dernier repose sur un faisceau d'arguments combinant des critères cliniques, radiologiques et biologiques, permettant de valider la dissémination dans l'espace (inflammation touchant des territoires différents au sein du SNC) et la dissémination dans le temps (inflammation touchant le SNC à des moments différents) et de montrer que l'inflammation est confinée au SNC uniquement.

Les critères diagnostiques de la maladie sont régulièrement réévalués par des experts internationaux. Les critères actuels font intervenir des critères cliniques (poussées correspondant à des symptômes différents et survenant à des moments différents), des critères radiologiques (lésions dans des localisations du SNC évocatrices (périventriculaires, juxtacorticales ou corticales, infratentorielles, médullaires, et d'âges différents) et des critères biologiques (présence de BOC dans le LCR). Ces critères permettent ainsi un diagnostic plus précoce tout en conservant une très bonne sensibilité et spécificité. Ils permettent d'identifier plus rapidement les patients atteints de SEP et d'instaurer les prises en charge et les traitements adéquats.

Le suivi des patients atteints de SEP peut actuellement s'appuyer sur des réseaux régionaux et des centres experts qui participent à organiser un parcours de soins adapté à chaque patient. Ce suivi nécessite une prise en charge pluridisciplinaire destinée à tenir compte des différentes conséquences de la maladie en termes de handicap.

Dr Nicolas COLLONGUES *(Strasbourg)*
Dr Romain MARIGNIER *(Lyon)*

CHAPITRE 5

Maladies apparentées

Les pathologies auto-immunes du système nerveux central (SNC) représentent un groupe hétérogène de maladies aux cibles variées parmi lesquelles la plus fréquente est la SEP. Ces maladies sont caractérisées par des mécanismes auto-immuns qui peuvent toucher l'axone, la myéline, les vaisseaux ou la glie* environnante. Les lésions sont souvent visibles à l'IRM cérébrale ou médullaire. L'analyse de ces maladies a vu naître un rôle grandissant des biomarqueurs pour leur diagnostic et leur pronostic. Ceux-ci peuvent être biologiques ou radiologiques, impliquant alors fortement l'IRM. L'histoire des critères diagnostiques de SEP en est un exemple saisissant puisque l'on est passé en 20 ans d'une définition clinique à une définition essentiellement radiologique, même si la présence d'une distribution oligoclonale à la ponction lombaire est devenue déterminante. Cependant, malgré la performance de ces biomarqueurs, plusieurs pathologies auto-immunes peuvent mimer une SEP et seront détaillées dans ce chapitre.

Neuromyélite optique

La neuromyélite optique (NMO), aussi connue sous le nom de maladie de Devic, est une pathologie rare, qui fait partie du spectre des maladies inflammatoires et démyélinisantes du SNC. Comme son nom l'indique, la NMO affecte habituellement les nerfs optiques et/ou la moelle épinière. C'est le neurologue lyonnais, Eugène Devic, et son étudiant, Fernand Gault, qui, à la fin du XIX^{e} siècle, ont considéré cette association lésionnelle comme non fortuite et en lien avec un processus pathologique commun. Pendant près d'un siècle, la NMO a été considérée comme une forme particulière de SEP. Ce concept a été complètement balayé ces 20 dernières années pour aboutir à l'identification et à la caractérisation d'une nouvelle maladie, totalement différente de la SEP, désormais appelée NMOSD (NMO *spectrum disorder*) ou "spectre de la neuromyélite optique". Ce changement est en grande partie dû à la découverte d'un marqueur biologique spécifique, appelé anticorps NMO-IgG ou anticorps anti-aquaporine 4 (anti-AQP4, cette protéine correspond à un "canal à eau" transmembranaire ; les anticorps dirigés contre cette protéine sont hautement spécifiques de la NMO). Cette découverte a alors conduit à une explosion de travaux cliniques et de recherches qui ont permis de mieux définir et d'élargir les frontières cliniques de la maladie, aboutissant à la proposition de nouveaux critères diagnostiques. Ces travaux ont permis la découverte de nouveaux mécanismes biologiques à l'origine des processus de neuro-inflammation et de démyélinisation. Ces découvertes ont enfin abouti au développement de thérapies innovantes qui vont bouleverser nos pratiques dans les prochaines années.

Épidémiologie

La NMO est une maladie rare dont la fréquence exacte est difficile à chiffrer. Cependant, par la volonté de travaux collaboratifs, ces der-

nières années ont vu naître des études épidémiologiques de grande qualité méthodologique. Dans les pays européens, la prévalence – qui évalue le nombre de cas d'une maladie dans une population à un moment donné, englobant aussi bien les cas nouveaux que les cas anciens – est estimée entre 0,7 et 0,9 pour 100 000 personnes. Cette prévalence est plus élevée dans les Caraïbes, en Inde et au Japon (respectivement 2,5, 3,6 et 3,6 pour 100 000 personnes). Une étude a permis de comparer l'incidence de la maladie – qui désigne le nombre de cas nouveaux d'une maladie apparus durant une période de temps donnée – entre un comté des États-Unis à population majoritairement d'origine caucasienne, et la Martinique. Ce travail a montré une incidence (0,7 versus 7,3 pour 1 000 000 personnes) beaucoup plus élevée en Martinique, ce qui montre un risque de NMO plus important chez les patients d'origine africaine.

Comme pour la plupart des maladies auto-immunes, la NMO affecte beaucoup plus fréquemment la femme que l'homme (7 pour 1). L'âge moyen de début se situe autour de 40 ans, mais un début aux âges extrêmes de la vie (formes pédiatriques et après 80 ans) est possible.

Causes

Les facteurs à l'origine de l'apparition et du développement de la NMO restent inconnus. Comme pour la SEP, il existe une susceptibilité individuelle, mais la NMO n'est pas considérée comme une maladie génétique et il n'y a pas de risque de transmission de la maladie à sa descendance. Des facteurs environnementaux sont également suspectés. Le profil du microbiote intestinal des patients NMO, c'est-à-dire l'ensemble des micro-organismes qui se trouvent dans le tube digestif, est différent de celui de la population générale. Il existe en effet une surreprésentation d'une bactérie particulière *(Clostridium Perfringens)*, qui pourrait favoriser le développement de la réaction auto-immune qui a lieu au cours de la maladie.

Symptômes évocateurs

Les symptômes de NMO peuvent varier d'une personne à l'autre et ressembler à ceux de la SEP. Ils apparaissent, la plupart du temps, de manière rapide, voire soudaine, et l'on parle alors de "poussées". Une poussée de NMO est souvent très sévère et handicapante. Elle est le plus souvent caractérisée par un ou plusieurs des symptômes suivants :

- **en cas de névrite optique :** douleur oculaire et perte rapide de la vision d'un œil ou des deux yeux ;
- **en cas de myélite :** paralysie partielle ou complète des membres, douleur aiguë ou picotements dans la nuque, le dos, l'abdomen ou les membres, perte de sensation, perte de contrôle des intestins et de la vessie ;
- **autres symptômes cliniques :** des nausées, vomissements et/ou hoquets prolongés sur plusieurs jours, une vision double (diplopie), ou une atteinte de la force et/ou de la sensibilité du visage ne sont pas rares.

De façon plus anecdotique, d'autres atteintes ont été décrites comme des troubles du sommeil (hypersomnie, narcolepsie) et des troubles du comportement alimentaire (boulimie). Des tableaux sémiologiquement impressionnants de type encéphalopathie postérieure réversible ou encéphalomyélite aiguë disséminée ont été observés.

Enfin, contrairement à la SEP, il n'existe pas de formes progressives dans la NMO.

Diagnostic

À l'origine de la description faite par Eugène Devic, le diagnostic de NMO reposait sur l'association clinique d'une atteinte visuelle (névrite optique) et d'une atteinte de la moelle épinière (myélite). Le diagnostic de NMO s'est ensuite étayé grâce à l'apport de

l'imagerie et surtout depuis la découverte de l'anticorps anti-aquaporine 4 (NMO-IgG), utilisé comme biomarqueur. Ainsi, avec les critères actuels, la présence de ce biomarqueur associée à un seul épisode d'atteinte du système nerveux est suffisante pour faire le diagnostic de NMO **(tableau, p. 86 et figure, p. 87)**.

L'imagerie par résonance magnétique. L'IRM est l'un des principaux outils pour diagnostiquer la NMO. Il permet de localiser les régions atteintes dans le cerveau, la moelle épinière ou dans le nerf optique. En cas de myélite, l'examen de la moelle épinière met généralement en évidence des zones d'inflammation touchant au moins trois segments de la moelle. Ces lésions sont plus longues que celles observées chez les personnes atteintes de SEP. On parle alors de "myélite étendue". L'IRM du cerveau peut être normale, mais révèle parfois des signes évocateurs de NMO. Cet examen réalisé sur les nerfs optiques peut mettre en évidence une atteinte également plus étendue du nerf optique dans la NMO que dans la SEP.

La ponction lombaire. L'analyse du liquide céphalorachidien (LCR) montre des différences entre NMO et SEP. La présence d'anticorps dans le LCR (ou bandes oligoclonales, BOC) est beaucoup plus fréquente dans la SEP qu'au cours de la NMO. A contrario, il n'est pas rare d'avoir une élévation très importante du nombre de globules blancs au cours de la NMO (augmentation appelée pléiocytose, correspondant à une grande abondance de cellules lymphocytaires), ce qui est plus rare dans la SEP.

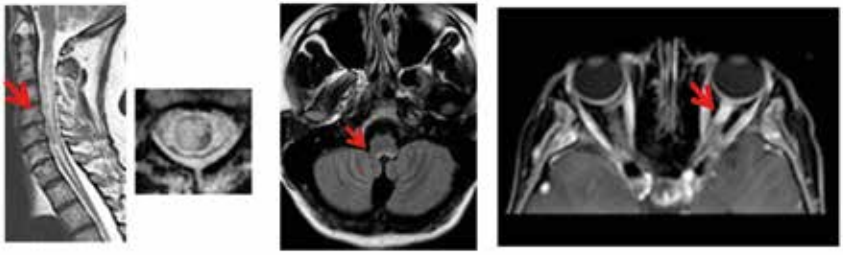
Les analyses sanguines. Elles ne sont d'aucune utilité pour poser un diagnostic de SEP. En revanche, elles sont très importantes pour le diagnostic de NMO. Il faut rechercher la présence de l'anti-AQP4 dans le sang. Cependant, cet anticorps, très spécifique de la maladie, n'est pas présent chez tous les patients. Autrement dit, le fait de ne pas retrouver cet anticorps n'exclut pas la possibilité d'une NMO.

Signes cliniques caractéristiques
1. Névrite optique 2. Myélite aiguë 3. Syndrome de l'area postrema : épisodes de hoquet ou nausées et vomissements inexpliqués 4. Syndrome du tronc cérébral aigu : nausées, vomissements et/ou hoquet prolongés sur plusieurs jours, vision double (diplopie), ou atteinte de la force et/ou de la sensibilité du visage 5. Troubles du sommeil (hypersomnie, narcolepsie) et troubles du comportement alimentaire (boulimie) 6. Encéphalopathie postérieure réversible ou encéphalomyélite aiguë disséminée

Anti-AQP4 positifs	Anti-AQP4 négatifs
Au moins 1 signe clinique caractéristique	Au moins 2 signes cliniques caractéristiques dont : • au moins un épisode de névrite optique, LETM *(longitudinally extensive transverse myelitis)* ou syndrome de l'area postrema • dissémination dans l'espace (au moins 2 signes caractéristiques) • caractéristiques IRM remplies
Test positif pour les anticorps anti-AQP4 par la meilleure méthode de détection (*cell-based assay* fortement recommandée)	Test négatif pour les anticorps anti-AQP4 par la meilleure méthode de détection ou test non valable
Exclusion des diagnostics différentiels	Exclusion des diagnostics différentiels

Signes IRM requis pour le diagnostic de NMOSD en l'absence de test positif pour les anticorps anti-AQP4
1. Névrite optique aiguë : • IRM cérébrale normale OU anomalies non spécifiques de la substance blanche ou • hypersignal T2 du nerf optique ou lésion se rehaussant après injection de gadolinium sur plus de la moitié de la longueur du nerf optique ou atteignant le chiasma optique 2. Myélite aiguë : • lésion intramédullaire à l'IRM s'étendant sur plus de 3 segments vertébraux contigus ou • atrophie spinale focale sur plus de 3 segments vertébraux contigus AVEC une histoire compatible avec une myélite aiguë 3. Syndrome de l'area postrema : lésion médullaire dorsale ou lésions de l'area postrema 4. Syndrome du tronc cérébral aigu : lésions péri-épendymaires du tronc cérébral

Tableau. Critères diagnostiques de NMOSD 2015 *(Wingerchuck et al. International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders. Neurology, 2015).*



Atteinte de la moelle épinière : myélite

Atteinte du tronc cérébral : syndrome de l'area postrema

Atteinte du nerf optique : névrite optique

Figure. Images IRM des différentes atteintes dans la NMO.

D'autres analyses et examens pourront également être demandés en fonction des symptômes et du contexte, afin d'éliminer des maladies qui peuvent mimer une NMO (scanner thoracique, sérologies infectieuses, biopsie des glandes salivaires).

Principes du traitement

Les symptômes de la NMO et de la SEP peuvent sembler similaires. Cependant, ces maladies sont bien distinctes avec des mécanismes pathologiques différents et nécessitent donc des traitements différents. Par exemple, on ne prescrit pas les immunomodulateurs (interféron bêta ou acétate de glatiramère) destinés au traitement de la SEP car plusieurs études suggèrent que ces traitements ne sont pas efficaces sur la NMO et pourraient même l'aggraver. C'est aussi le cas pour le natalizumab et le fingolimod, qui sont des traitements très efficaces dans la SEP, mais pas dans la NMO. Il existe plusieurs axes de traitements spécifiques de la NMO.

Traitement d'une poussée. Il doit être entrepris dans les plus brefs délais afin de réduire la gravité et la durée des poussées, et donc de limiter le risque de handicap. À la différence de la SEP, une poussée de NMO est donc une urgence thérapeutique. Sa prise en charge repose sur la cortisone intraveineuse à forte dose (souvent appelée "flash"). Dans certains cas, si la réponse au flash de cortisone n'est pas satisfaisante, on peut avoir recours à des traitements destinés à éliminer les anticorps (échanges plasmatiques ou immunoglobulines* intraveineuses).

Traitement de fond, préventif de la survenue de nouvelles poussées. Il n'existe pas de traitement qui permette de guérir de la NMO. L'objectif des traitements de fond est de prévenir la survenue de nouvelles poussées. Le risque de poussée étant très important dans la NMO, la mise en route d'un traitement de fond préventif est donc quasi systématique dans ces cas. Le traitement de fond a pour objectif d'éteindre les phénomènes d'auto-immunité et notamment la production des auto-anticorps. Pour cela, les traitements à notre disposition sont les immunosuppresseurs, dont le rituximab qui cible spécifiquement le lymphocyte B. Ces traitements peuvent affaiblir le système immunitaire et nécessitent une surveillance clinique et biologique.

LE SAVIEZ-VOUS ?

Les nouveaux traitements de la NMO

L'année 2019 aura été marquée par l'annonce des résultats des trois premiers essais thérapeutiques pour cette maladie rare. Ces études ont évalué des molécules avec des mécanismes d'action originaux : anticorps antirécepteur de l'IL-6 (satralizumab), anticomplément (éculizumab) et anti-CD19 (inébilizumab). Ces études sont toutes positives sur la réduction du risque de poussée et promettent un changement radical dans la prise en charge future des patients.

Le spectre des maladies associées aux anticorps anti-myéline oligodendrocyte glycoprotéine (MOG)

La myéline oligodendrocyte glycoprotéine (MOG) est une des nombreuses protéines de la myéline du SNC. Des anticorps anti-MOG dans le sérum ont été observés pour la première fois en 2003 chez des patients souffrant de SEP. Malheureusement, ces résultats encourageants n'ont pas été reproduits par la suite, le test de détection de l'époque souffrant d'un manque de spécificité. Des tests de détection de nouvelle génération fondés sur la méthode de *"cell-based assay"* ont été à l'origine du regain d'intérêt pour ces auto-anticorps et ont permis de caractériser une nouvelle entité, différente de la SEP et de la NMO.

Caractéristiques communes associées aux anti-MOG

Tous les patients présentant des anti-MOG partagent des caractéristiques communes.

Caractéristiques démographiques. Ces auto-anticorps sont retrouvés essentiellement chez des sujets jeunes avec des tableaux pouvant débuter avant l'âge de 2 ans. Les anti-MOG sont retrouvés en proportion équivalente entre homme et femme, quel que soit l'âge de début.

Caractéristiques évolutives. Les pathologies associées aux anti-MOG évoluent par poussées. Bien que les poussées puissent être sévères, l'évolution est, la plupart du temps, marquée par une très bonne récupération, parfois complète. Des formes monophasiques (un seul épisode) ont toutefois été rapportées et sont

associées à une disparition des anticorps au cours du temps. Enfin, aucune forme progressive de la maladie n'a été décrite à ce jour.

Caractéristiques biologiques. Les cas de patients avec anti-MOG, mais également positifs pour les anti-AQP4 sont exceptionnels, et, dans ce cas, le profil clinicobiologique est celui des patients anti-AQP4. L'analyse du LCR montre une pléiocytose lymphocytaire, parfois plus élevée qu'au cours de la SEP. Un autre élément caractéristique est la rareté des BOC.

Présentation clinique

Les présentations cliniques les plus fréquemment associées aux anti-MOG sont la névrite optique et la myélite. C'est pour cette raison que le syndrome des anti-MOG a pu être classé, à tort, dans le spectre de la NMO. En pratique, moins de 20 % des patients ayant des anti-MOG remplissent les critères de NMOSD. Les présentations cliniques classiques sont les suivantes.

- **La névrite optique.** Elle est souvent bilatérale et surtout récidivante. L'exploration du fond de l'œil trouve fréquemment un œdème papillaire. L'IRM cérébrale est le plus souvent normale, mais peut retrouver des lésions étendues de la partie antérieure du nerf optique.

- **La myélite.** Elle se caractérise par une bonne récupération clinique et IRM, alors même que le tableau initial peut être très sévère. Une localisation préférentielle au niveau lombaire a été rapportée, associée à des troubles sphinctériens. Une atteinte étendue à l'IRM est classique, mais les myélites courtes ne sont pas rares. La myélite peut être associée à une névrite optique.

Traitement

Actuellement, il n'existe aucun consensus sur le traitement des poussées et encore moins sur le traitement de fond. Compte tenu de la grande sensibilité aux corticoïdes, il est logique de traiter les poussées par un flash. Dans les formes agressives, ou ne répondant pas rapidement aux corticoïdes, les échanges plasmatiques peuvent être proposés. La question du traitement de fond est plus complexe et reste très discutée. Pour certains, il faut attendre la survenue d'un second épisode avant d'envisager un traitement, car la maladie est moins sévère que la NMO. Pour d'autres, la présence d'un anticorps spécifique, potentiellement pathogène, souligne un risque de récidive, et nécessite la mise en route d'un traitement immuno-actif. Celui-ci sera initialement fondé sur une corticothérapie orale, la place des immunosuppresseurs oraux ou du rituximab n'est, pour l'instant, pas clairement déterminée.

LE SAVIEZ-VOUS ?

Chez l'enfant de moins de 10 ans, le tableau clinique le plus fréquent est celui d'encéphalomyélite aiguë disséminée (EMAD). Les EMAD associées à ces anti-MOG présentent un profil clinique particulier avec un tableau clinique "bruyant" associant un trouble de la conscience allant parfois jusqu'au coma et des crises d'épilepsie, mais paradoxalement le handicap à long terme est rarement sévère. Sur le plan de l'imagerie, les EMAD à anti-MOG sont fréquemment associées à une atteinte médullaire étendue et à des lésions encéphaliques résolutives après corticothérapie.

Maladies de système* à expression neurologique

En dehors de la NMO et du spectre des anti-MOG, décrits plus haut, d'autres pathologies mimant une SEP peuvent être "systémiques", c'est-à-dire qu'elles ne se limitent pas au SNC et peuvent toucher la plupart des organes du corps humain.

Neurolupus

Le lupus est une maladie auto-immune pouvant léser tous les organes, l'atteinte du rein et celle du SNC étant considérées comme les plus graves. L'atteinte neurologique centrale n'est pas rare et comprend des crises d'épilepsie, des accidents vasculaires cérébraux, une chorée (mouvements anormaux), une myélite, une atteinte cognitive ou psychiatrique. Des mécanismes variés en sont à l'origine puisque, à ce jour, plus de 20 auto-anticorps différents ont été identifiés. Parmi eux, l'anticorps le plus spécifique du lupus systémique reste l'anticorps anti-ADN natif ou double brin. Parmi les antigènes nucléaires solubles, l'anticorps anti-Sm (anticorps dirigé contre la protéine Sm) est le plus spécifique. La baisse du complément semble être un bon marqueur de l'activité immunologique de la maladie.

Les lésions radiologiques du lupus augmentent en nombre et en taille avec la sévérité de la pathologie. On observe habituellement des hypersignaux de la substance blanche cérébrale ou médullaire dont le mécanisme physiopathologique semble plutôt inflammatoire et peut prêter à confusion avec la SEP. On peut observer d'autres lésions plutôt vasculaires par atteinte artérielle ou plus rarement veineuse, surtout en la présence d'antiphospholipides

associés : on parle alors de lupus avec syndrome des antiphospholipides (SAPL). En présence d'une myélite lupique, l'atteinte médullaire est souvent étendue dans le plan axial, on parle alors de myélite transverse. Cet aspect permet de la différencier de la myélite de SEP limitée à une petite partie de la moelle et appelée myélite partielle.

Manifestations neurologiques associées aux anticorps anti-β2GP1

La β2GP1 est une protéine plasmatique qui se lie aux phospholipides et est considérée comme un anticoagulant naturel. Les anticorps anti-β2GP1 sont fréquemment associés au syndrome des anticorps anti-phospholipides. Cependant, il existe de nombreux patients avec des anticorps anti-β2GP1 sans syndrome des anticorps anti-phospholipides. Ces anticorps anti-β2GP1 peuvent être soit isolés, soit associés à d'autres pathologies auto-immunes bien définies. Selon une étude rétrospective s'intéressant à des patients avec atteinte neurologique et anti-β2GP1 sans syndrome des antiphospholipides, la présence de cet anticorps a pu être associée à des manifestations cérébrovasculaires ou inflammatoires comprenant principalement des myélites transverses et des névrites optiques. L'IRM cérébrale peut être normale, montrer des lésions d'allure inflammatoire ressemblant à la SEP, des lésions vasculaires et, dans la majorité des cas, des hypersignaux aspécifiques. Concernant l'IRM médullaire, celle-ci peut être normale malgré des manifestations cliniques de myélite transverse. Le principal biomarqueur chez ces patients reste la présence des anticorps anti-β2GP1. Bien entendu, en présence de cet anticorps, il faut éliminer, chez ces patients, un syndrome des anticorps anti-phospholipides et chercher une pathologie auto-immune fréquemment associée.

Syndrome de Gougerot-Sjögren

Le syndrome de Gougerot-Sjögren (SGS), ou syndrome sec, est la deuxième maladie auto-immune la plus fréquente, après la polyarthrite rhumatoïde. Il peut être primitif ou secondaire quand il est associé à d'autres pathologies auto-immunes comme le lupus, par exemple. Le SGS secondaire ne sera pas traité ici, car il est considéré comme une complication de la maladie auto-immune associée. Les atteintes du SNC ne sont pas rares dans le SGS primaire, et sont retrouvées dans certaines études dans 25 % des cas. Celles-ci sont caractérisées par une atteinte cognitive, des manifestations psychiatriques anxio-dépressives ou une myélite mimant parfois une forme progressive de SEP. Elles peuvent être associées à la présence d'anticorps antinucléaires de type anti-SSA *(Sicca Syndrome A)*, qui sont aussi retrouvés dans la SEP dans 10 % des cas, ou plus rarement anti-SSB *(Sicca Syndrome B)*. La biopsie des glandes salivaires accessoires joue un rôle majeur dans le diagnostic de SGS. En imagerie, le SGS peut donner des lésions cérébrales de petite taille, souvent symétriques, d'allure plutôt vasculaire, pouvant évoquer une SEP. Souvent, ces lésions siègent dans la substance blanche périventriculaire ou juxtacorticale, plus rarement dans les noyaux gris centraux et épargnent le corps calleux alors que cette atteinte est fréquente dans la SEP. Tout comme pour le lupus, l'atteinte médullaire peut être une myélite aiguë de type myélite transverse. Plus rarement, le patient décrit une aggravation progressive de ses symptômes médullaires pouvant mimer une SEP progressive primaire.

Neurosarcoïdose

La sarcoïdose est une granulomatose multisystémique* de cause inconnue. L'atteinte du SNC est assez rare et peut survenir chez un patient ayant une sarcoïdose connue, ou être révélatrice de la maladie. Le principal marqueur de la pathologie est la présence de tuméfactions inflammatoires ayant des caractéristiques spécifiques et appelées granulomes épithélioïdes gigantocellulaires sans nécrose caséeuse, relativement spécifiques et diagnostiqués à l'aide de l'anatomopathologie (étude des tissus). Les lésions intracrâniennes touchent préférentiellement les méninges, les nerfs crâniens et l'axe hypothalamo-hypophysaire, mais également la substance blanche (névrites optiques, myélites, atteintes encéphaliques). La grande diversité des structures touchées a valu à la sarcoïdose le surnom de "grande simulatrice". Cette qualification vaut aussi pour les lésions à l'IRM qui peuvent mimer des lésions de SEP. L'atteinte médullaire est plus rare. La neurosarcoïdose s'exprime alors souvent par une myélite transverse au sein de laquelle il peut exister une prise de contraste médullaire intralésionnelle souvent prolongée sur plus de 2 mois, associée à une prise de contraste des méninges.

Encéphalomyélite aiguë disséminée

L'encéphalomyélite aiguë disséminée (EMAD) est une inflammation rapide et intense du SNC, survenant d'un seul tenant et conduisant à des lésions inflammatoires de l'encéphale et de la moelle épinière.

L'EMAD survient généralement chez l'enfant, et fait suite dans 50 % des cas à une infection ou à une vaccination, témoignant ainsi d'une suractivité temporaire du système immunitaire sous l'influence d'un facteur extérieur.

LE SAVIEZ-VOUS ?

Critères de différenciation entre encéphalomyélite aiguë disséminée (EMAD) et SEP

L'EMAD nécessite au moins deux des trois critères suivants :

- un ou plusieurs signes atypiques pour une SEP : trouble de la conscience, hypersomnie, crise d'épilepsie, atteinte cognitive, hémiplégie, tétraplégie, aphasie, névrite optique bilatérale ;
- absence de bandes oligoclonales dans le LCR ;
- atteinte de la substance grise (thalami, noyaux gris centraux).

Par conséquent, devant un premier événement neurologique, la distinction entre SEP et EMAD n'est pas toujours simple et c'est souvent l'épreuve du temps qui permet de trancher. Cependant, certains symptômes sont moins évocateurs de SEP, tels que des troubles de la vigilance, des crises d'épilepsie, une névrite optique bilatérale, une aphasie.

Contrairement à la SEP, les lésions IRM de l'EMAD sont typiquement toutes du même âge et prennent donc le contraste de façon homogène, épargnent souvent le corps calleux et touchent les ganglions de la base, le thalamus et le cortex. Les lésions médullaires sont très souvent contemporaines des lésions encéphaliques

et sont d'aspect étendu dans le plan axial et longitudinal. Lors du suivi IRM, et mis à part les rares cas d'EMAD récidivantes, il n'y a pas de nouvelles lésions et on constate une disparition du rehaussement par le gadolinium. Dans la SEP, des BOC permanentes sont souvent détectées dans le LCR alors que dans l'EMAD, ces BOC sont retrouvées dans 30 % des cas et peuvent disparaître. L'ensemble de ces données a permis d'élaborer des critères de différenciation entre EMAD et SEP.

LE SAVIEZ-VOUS ?

EMAD, SEP et vaccins

En 2019, un groupe de travail au sein de l'Observatoire français de la SEP (OFSEP) a publié des recommandations sur la vaccination dans la SEP. Si certains vaccins peuvent rarement déclencher des EMAD, comme souligné plus haut, ceux-ci n'ont en revanche pas de retentissement sur la SEP, tant sur son déclenchement que sur son évolution. Il est donc important de bien différencier ces deux pathologies aux mécanismes d'actions très différents.

Formes monofocales : myélites et névrites optiques récurrentes

Certains patients ont une inflammation du SNC localisée uniquement au niveau de la moelle épinière et récidivant uniquement selon cette modalité. Ces myélites récurrentes sont aujourd'hui de trois types selon qu'elles sont d'authentiques NMOSD quand l'anticorps anti-AQP4 est présent, qu'elles appartiennent au spectre des maladies à anti-MOG, ou qu'elles sont sans cause retrouvée (dites idiopathiques) et négatives pour ces deux anticorps. Il existe actuellement peu de données sur ces myélites idiopathiques, dites doubles séronégatives. Leur pronostic semble lié à leur étendue, avec un délai médian de récidive de 6 mois et une atteinte sévère de la marche nécessitant une aide unilatérale. Les mêmes cadres de réflexion s'appliquent aux névrites optiques récurrentes, cependant, les formes idiopathiques peuvent être divisées en deux entités en fonction de leur réponse aux traitements :

- RION *(recurrent idiopathic optic neuritis)*, correspondant à des névrites optiques récurrentes non corticodépendantes ne s'aggravant pas entre les poussées ;
- CRION *(chronic relapsing inflammatory optic neuritis)*, correspondant à des névrites optiques corticodépendantes susceptibles de s'aggraver entre les poussées en l'absence de traitement par corticoïde ou immunosuppresseur.

Une seule étude a comparé ces deux dernières entités et souligne un pronostic moins bon dans le groupe CRION comparativement à celui des RION. Enfin, une hypothèse physiopathologique rapprocherait les CRION des granulomatoses comme la sarcoïdose même si aucun granulome n'a pu être identifié chez ces patients.

Qu'il s'agisse des myélites ou des névrites optiques récurrentes, aucune de ces entités ne remplit in fine les critères de SEP, car il manque le critère de dissémination spatiale. Si les BOC sont rarement retrouvées dans ces pathologies monofocales (30 % dans les myélites, 15 à 20 % dans les RION et 5 % dans les CRION), la question d'une SEP peut néanmoins se poser au tout début, avant que l'on ait le recul suffisant pour être certain du diagnostic.

CONCLUSION

Le paysage des pathologies inflammatoires démyélinisantes du SNC s'est profondément modifié au cours de ces 20 dernières années. À côté de la SEP, qui reste la cause la plus fréquente, d'autres maladies ont pu être identifiées. C'est le cas de la NMO et du spectre des anti-MOG pour lesquels la découverte d'un biomarqueur sanguin spécifique a permis de caractériser de façon précise ces pathologies, qui doivent être considérées comme différentes de la SEP en termes d'évolution et de prise en charge thérapeutique. Grâce aux avancées de l'imagerie, nous avons pu également mieux caractériser les spécificités des atteintes du SNC au cours des maladies de système, permettant de limiter le risque de diagnostic erroné. Il existe enfin des entités aux frontières de la SEP, qui restent à mieux caractériser à l'avenir, incluant les EMAD, les névrites optiques et les myélites dites idiopathiques.

Pr Hélène ZÉPHIR *(Lille)*
Pr Bruno STANKOFF *(Paris)*

CHAPITRE 6

Mécanismes de la SEP et perspectives de recherche

La SEP est une maladie auto-immune du système nerveux central (SNC) caractérisée par l'apparition de lésions, ou plaques, déclenchées par des cellules autoréactives qui traversent la barrière hémato-encéphalique pour aboutir à une démyélinisation et une perte axonale. L'origine même de cette autoréactivité, dont on pense qu'elle est périphérique (en dehors du SNC), n'est pas comprise et la ou les cible(s) exacte(s) de cette maladie restreinte au SNC, et dite spécifique d'organe, ne sont pas connues.

Principaux mécanismes de la SEP

Immunité adaptative et lymphocytes

Les caractéristiques de la plaque de démyélinisation dans la SEP sont :

- l'inflammation ;
- la démyélinisation ;
- une atteinte variable des neurones ;
- une réaction cicatricielle.

Les infiltrats inflammatoires du cerveau et de la moelle épinière sont composés essentiellement de cellules mononucléées qui correspondent à des lymphocytes, des plasmocytes et des macrophages. Ces cellules inflammatoires s'accumulent dans les espaces périvasculaires des veines de petite taille ou de taille moyenne. Ces cellules inflammatoires sont également décrites comme éparses dans l'espace tissulaire proprement dit où elles sont associées à une activation microgliale locale.

Plusieurs types de lésions peuvent être observées dans le SNC, en particulier des lésions actives aiguës, des lésions actives chroniques et des lésions inactives, ces différents stades de lésions étant caractérisés par une densité et une localisation variables des infiltrats de cellules mononucléées (plus prononcés dans les plaques actives). Dans les plaques, la sous-population lymphocytaire dominante est celle des lymphocytes T CD8+, dits cytotoxiques (60 %). Ces cellules ont une expression clonale dominante ce qui suggère une stimulation par un antigène défini même s'il n'est pas connu. Les lymphocytes T CD4+, dits auxiliaires, sont moins nombreux (30 %). Ces lymphocytes CD4+, dont le profil est pro-inflammatoire, ont tendance à rester dans les espaces périvasculaires et ne

pénètrent que peu le tissu. Des lymphocytes B et des plasmocytes, cellules impliquées dans la production d'anticorps, sont aussi présents bien que plus rares dans les lésions actives de SEP débutantes. On remarque cependant que leur nombre total et leur proportion relative augmentent au fur et à mesure du temps avec la chronicité de la maladie. Ils deviennent particulièrement représentés en agrégats inflammatoires dans les méninges, formant des follicules lymphoïdes B au stade progressif de la maladie. Les lymphocytes B et les plasmocytes produisent des immunoglobulines (Ig) G, des IgM et IgA dans les lésions. Les IgG peuvent notamment être retrouvées dans le liquide céphalorachidien (LCR), on parle alors de synthèse intrathécale. Cette dernière peut parfois contribuer au diagnostic. Les cellules B peuvent également produire des molécules appelées cytokines et chimiokines, contribuant à l'environnement inflammatoire des lésions de SEP. Il s'agit aussi de cellules capables de présenter des antigènes.

Système immunitaire inné, macrophages et microglie

Des cellules appartenant au système immunitaire dit inné, dont la propriété est de pouvoir s'activer indépendamment des antigènes, sont aussi impliquées dans la physiopathologie de la maladie. Il s'agit en particulier des macrophages, dont l'origine est myéloïde (provenant de la moelle osseuse), et des cellules microgliales* qui représentent les cellules immunitaires innées résidentes du SNC. Le nombre de macrophages et de cellules microgliales activés dans une plaque de démyélinisation dépasse souvent le nombre de lymphocytes T et B. Dans les lésions précoces de SEP, les macrophages expriment abondamment les récepteurs typiques de monocytes circulants qui passent la barrière hémato-encéphalique (BHE).

Avec la maturation de la lésion, le nombre de cellules macrophagiques phagocytaires diminue intensément. Les lésions démyélinisantes actives dans la SEP sont définies par la présence de macrophages qui contiennent des débris de myéline qu'ils ont phagocytés.

Démyélinisation : causes et conséquences

La myéline est une couche de membrane multilamellaire compactée riche en lipides, fabriquée dans le SNC par l'oligodendrocyte. La myéline entoure l'axone du neurone pour le protéger et aussi l'isoler, ce qui permet une conduction de l'influx nerveux optimal et rapide d'un neurone à l'autre (dite conduction saltatoire) **(figure 1)**. La démyélinisation ralentit ou stoppe la conduction nerveuse **(figure 2)**, ce qui peut aboutir à un déficit neurologique (sensitif, moteur, visuel, sphinctérien, cognitif ou autres) **(figure 3, page 106)**.

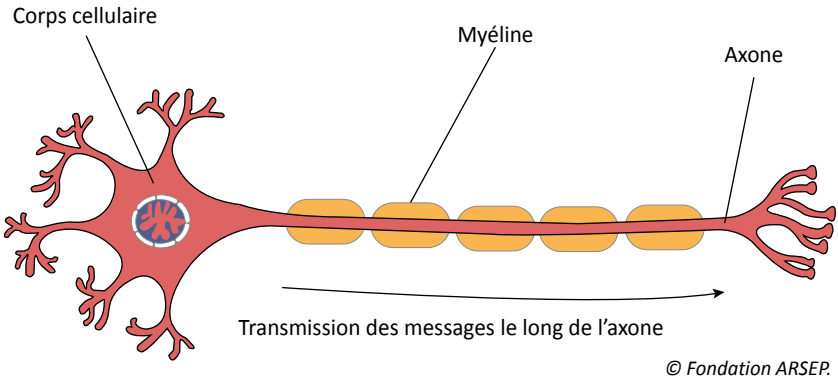


Figure 1. Neurone normal.

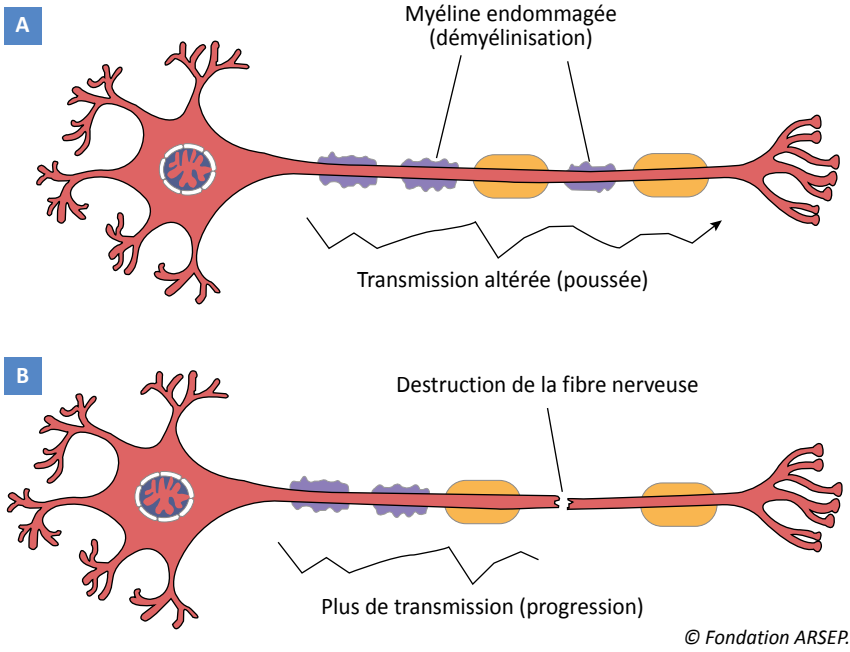


Figure 2. Démyélinisation **(A)** et atteinte de l'axone dans la SEP **(B)**.

Dans les plaques de SEP, l'infiltrat inflammatoire décrit plus haut est associé à la démyélinisation. Au stade précoce de la lésion, les macrophages contiennent des débris myéliniques avec des composants myéliniques majeurs. À un stade plus mature de la plaque, les protéines mineures de la myéline sont dégradées et les macrophages deviennent spumeux avec des contenus lipidiques de triglycérides ou d'esters de cholestérol. Ce processus de dégradation de la myéline permet de dater l'âge de la lésion. Un processus de remyélinisation* peut faire suite à la démyélinisation. Ces mécanismes ne sont pas encore parfaitement compris. Dans les modèles animaux

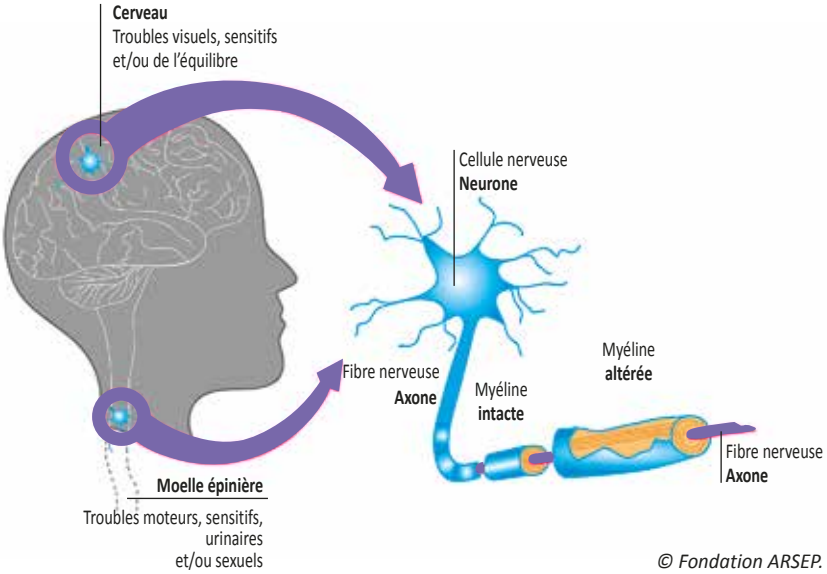


Figure 3. Processus de démyélinisation.

de la maladie, ces propriétés de remyélinisation et de réparation sont dépendantes des capacités de clairance (c'est-à-dire d'évacuation) des débris myéliniques. Ces capacités de clairance sont par ailleurs moins efficaces avec le temps et donc avec l'âge.

Neurodégénérescence : causes et conséquences

La neurodégénérescence*, qui correspond à une perte axonale ou neuronale, est observée précocement dans la maladie, dès les premières lésions inflammatoires. Elle est associée à la progression de la maladie et s'amplifie avec le temps et l'âge, alors que l'inflammation tend à se réduire. À cette neurodégénérescence et perte neuronale correspond la ou les séquelle(s) neurologique(s) physique(s) sensitive(s), motrice(s), mais aussi sphinctérienne(s) et cognitive(s), au handicap résiduel et à sa progression.

Aujourd'hui, l'hypothèse principale de la neurodégénérescence est fondée sur son lien initial et consécutif à l'inflammation. La démyélinisation entraînerait ainsi la souffrance du neurone mis à découvert de l'environnement inflammatoire et oxydatif entraînant des dégâts mitochondriaux.

Les mitochondries* sont des organites cellulaires qui sont à la base de la production d'ATP (adénosine triphosphate*) et autres cofacteurs métaboliques énergétiques impliqués dans la communication, la différenciation cellulaire, sa respiration, son cycle et ainsi son vieillissement et sa mort que l'on nomme apoptose. C'est ce que l'on appelle "l'hypoxie virtuelle". Des travaux soulignent l'amplification et l'autonomisation du phénomène oxydatif pathologique dans les phases progressives de la maladie en raison du cumul de lésions, mais aussi par vieillissement cérébral.

Les grandes voies de recherche

Mieux comprendre les mécanismes de l'auto-immunité pour mieux les cibler

Alors que la maladie a longtemps été considérée comme déclenchée et entretenue par une sous-population de lymphocytes (les lymphocytes T), de nouveaux anticorps thérapeutiques ciblant des lymphocytes B ont récemment démontré une efficacité majeure sur les paramètres inflammatoires de la maladie (apparition de nouvelles lésions, poussées), remettant en question cette implication exclusive des lymphocytes T, et ouvrant de nouvelles perspectives de recherche sur les mécanismes de la maladie centrées sur les lymphocytes B. Dans un futur proche, le rôle de ces lymphocytes B sera éclairci et de nouvelles préparations thérapeutiques ciblant les lymphocytes B devraient être validées et disponibles avec, en particulier, des modalités d'administration plus simples. Comme précisé dans la première partie du chapitre, les lymphocytes ne sont pas les seuls acteurs de la réponse inflammatoire dans la maladie, et les cellules du système immunitaire inné, macrophages et cellules microgliales, ont été identifiées comme des acteurs importants contribuant à l'évolution des lésions inflammatoires, mais aussi à la composante progressive de la maladie. De nouvelles pistes thérapeutiques ciblant les cellules microgliales, en particulier celles qui se différencient de façon persistante vers un phénotype pro-inflammatoire, s'ouvrent actuellement. Un exemple particulièrement prometteur sera probablement une nouvelle classe d'agents thérapeutiques, les inhibiteurs de la *Bruton tyrosine kinase* (BTKi) : ces molécules ont démontré expérimentalement des effets positifs combinés sur les lymphocytes B et sur les cellules immunitaires innées, et ont permis d'obtenir des résultats positifs sur la réduction des lésions de SEP en essai clinique de phase II.

À ce jour, les thérapeutiques ciblant l'inflammation ne permettent pas d'envisager une guérison de la maladie et, dans leur grande majorité, elles restent peu ou pas efficaces sur la composante dégénérative responsable de la phase progressive. Ces insuffisances soulignent notre méconnaissance actuelle des mécanismes responsables de l'apparition de la maladie ou de sa composante progressive pure, ainsi que de la contribution du système immunitaire à chacun de ces mécanismes, justifiant de nouvelles recherches en immunologie.

Deux concepts ont été proposés pour tenter d'expliquer l'apparition de la maladie, et ce, depuis la fin du XIX^{e} siècle.

Le plus communément admis ces 30 dernières années est l'hypothèse d'une intervention primitive et causale du système immunitaire en dehors du SNC. Ainsi, le système immunitaire une fois activé anormalement "en périphérie" pourrait acquérir des propriétés de reconnaissance de la myéline et entrer dans le SNC pour initier une réaction inflammatoire démyélinisante. Cette théorie continue d'être explorée intensivement et les progrès technologiques récents permettront de mieux la préciser. Sur le plan technique, l'exploration du système immunitaire devient en effet de plus en plus performante et précise, permettant de phénotyper en profondeur les sous-populations de lymphocytes en fonction de l'expression des marqueurs de surface, de l'expression des gènes, ou encore de l'activation des voies métaboliques. Il devient ainsi possible d'analyser sur chaque cellule unique, l'expression de la quasi-totalité des gènes et des voies métaboliques activées (techniques de "transcriptomique" et de "métabolomique"), et de réaliser des analyses de bases de données larges (combinant les différentes cellules de chaque patient, pour des cohortes larges de patients, avec des analyses de "big data" possibles grâce aux progrès de l'informatique).

Ce type d'analyse permettra de déterminer s'il existe une ou plusieurs sous-populations détectables et spécifiquement responsables de l'apparition et/ou de la progression de la maladie.

Le second concept s'appuie sur l'hypothèse que la SEP est initialement déclenchée par un processus pathologique au sein du SNC, qui induirait secondairement une réponse auto-immune en périphérie. Ce concept permettrait d'expliquer pourquoi la réponse immunitaire ne s'attaque qu'au SNC et pas à d'autres organes.

Le mécanisme initial responsable de la pathologie reste à ce jour inconnu.

Les progrès majeurs de la génétique et les larges études génétiques réalisées dans la SEP ont démontré que plus de 150 gènes, impliquant de façon prédominante le système immunitaire, pourraient contribuer chacun, de façon minime, à la susceptibilité à développer la maladie. En revanche, aucun gène ne peut isolément induire la maladie, et ce mécanisme neural primitif ne correspond donc vraisemblablement pas à une pathologie génétique classique se révélant chez des adultes jeunes. Des hypothèses sur une origine virale ou un dysfonctionnement métabolique cellulaire sont actuellement à l'étude.

À l'interface des deux théories, il est intéressant de mentionner deux découvertes récentes pointant des mécanismes potentiellement importants quant à l'origine ou l'évolution de la maladie et qui pourraient représenter des cibles thérapeutiques futures intéressantes.

Le microbiote, population bactérienne intestinale innombrable (il existe 10 fois plus de bactéries dans l'intestin que de cellules dans l'organisme entier), interagit étroitement avec le système immunitaire et pourrait représenter un des mécanismes d'activation de la réponse auto-immune, lui-même en étroite interaction avec l'environnement.

De plus, alors que le SNC a longtemps été considéré comme dépourvu de système lymphatique, il a été récemment démontré qu'il n'en était rien, et qu'il existait bien un système lymphatique cérébral qui permettait les échanges immunitaires entre cerveau et périphérie, pouvant être impliqué dans le déclenchement ou l'exacerbation de la réponse auto-immune.

Visualiser et quantifier les mécanismes de la maladie en imagerie

L'une des modalités les plus directes pour l'approche des mécanismes de la maladie consiste à visualiser en imagerie ses conséquences sur le système nerveux. L'IRM a permis ces 25 dernières années d'améliorer considérablement la prise en charge de la maladie, en permettant un diagnostic de plus en plus rapide et fiable, un suivi rapproché de l'évolution de la maladie, et une évaluation précise et accélérée de l'efficacité des thérapeutiques ciblant l'inflammation. Ces avancées majeures ont reposé essentiellement sur la visualisation et la quantification des lésions caractéristiques de la maladie, les "plaques" de la substance blanche facilement identifiables sur des séquences d'IRM dites conventionnelles. En revanche, il est dorénavant clair que la simple mesure quantitative du nombre ou du volume de ces lésions n'explique que partiellement l'évolution de la maladie, en particulier pour sa composante progressive, ayant conduit à un concept de "paradoxe radio-clinique", ou une partie de l'évolution clinique n'est pas prédite par les lésions visibles.

Afin d'élucider cette dissociation, d'innombrables recherches en imagerie sont conduites que nous pouvons résumer en quelques grands axes.

- La mise en place de nouvelles séquences d'IRM, ayant une meilleure sensibilité, une spécificité augmentée pour les processus pathologiques sous-jacents (atteinte de la myéline, inflammation chronique, neurodégénérescence des axones, par exemple), et permettant une approche quantitative et pas simplement qualitative.

- Une amélioration de la performance des systèmes d'IRM, avec l'apparition des IRM à haut champ (dites à 7 Tesla alors que les IRM utilisées en clinique sont de 1,5 ou 3 Tesla), qui permettent d'augmenter la résolution spatiale des images. Ces nouveaux équipements visualisent dorénavant des lésions dans la substance grise du cerveau comme le cortex, ce qui explique mieux une partie de l'évolution des symptômes.

- Le développement d'une approche complémentaire d'imagerie moléculaire en tomographie par émission de positons (TEP), dont le principe repose sur l'utilisation de radiotraceurs spécifiques de certains tissus (myéline, neurones, cellules inflammatoires, etc.). Cette approche permet de quantifier avec une plus grande spécificité les principaux mécanismes de la maladie (démyélinisation, remyélinisation, inflammation immunitaire innée, neurodégénérescence…).

- Le développement d'algorithmes de traitement des images de plus en plus performants et rapides, avec en particulier un apport récent des méthodes d'intelligence artificielle.

Ces progrès techniques appliqués à la maladie permettent ainsi d'explorer des mécanismes jusqu'ici méconnus ou sous-estimés, et conduisent actuellement à proposer et explorer des concepts nouveaux (résumés ci-dessous) pour expliquer l'évolution de la maladie.

- L'interprétation des lésions de SEP a en particulier été revisitée : au-delà de la simple mesure de leur volume, l'évaluation de leur contenu biologique et de leur évolution dans le temps a mis en évidence une grande hétérogénéité en termes de capacité de remyélinisation ou de persistance de l'inflammation, ou en fonction de leur évolutivité dans le temps, certaines lésions ayant une tendance à augmenter très lentement de taille sur plusieurs mois ou années et étant associées à une plus grande progression de la perte tissulaire (atrophie) et clinique. Ces paramètres semblent mieux expliquer certains aspects évolutifs de la maladie.

- Au-delà des lésions, une atteinte diffuse des tissus d'apparence normale au sein de la substance blanche et de la substance grise est identifiable en IRM quantitative ou en TEP et contribue à l'évolution du handicap neurologique des patients. Cette atteinte "diffuse" est en fait régionalisée et prédomine dans des régions proches du LCR (partie externe du cortex, région périventriculaire), ce qui suggère que la proximité du LCR majore l'atteinte tissulaire par des mécanismes à ce jour inconnus.

- L'atteinte de la moelle épinière et sa contribution majeure au handicap neurologique sont dorénavant plus accessibles à l'IRM et complètent l'interprétation de certains aspects du handicap neurologique, en particulier les troubles de la marche et les troubles urinaires.

Comprendre et cibler la remyélinisation

Il est dorénavant clairement démontré que, dans le SNC, il existe des capacités de réparation des gaines de myéline détruites, cette remyélinisation représentant le phénomène régénératif le plus efficace de cet organe. Dans les modèles animaux de SEP, cette remyélinisation est très performante et capable de réparer la quasi-totalité

des lésions démyélinisantes induites expérimentalement. Il semble exister, cependant, une diminution des capacités de réparation avec le vieillissement. Chez les patients atteints de SEP, des capacités de remyélinisation ont bien été observées, mais celles-ci sont réduites et le plus souvent insuffisantes pour réparer l'ensemble des lésions, avec des profils de réparation très hétérogènes selon les sujets. Il est donc crucial de comprendre les raisons de l'échec fréquent de remyélinisation chez les malades, afin de cibler les mécanismes impliqués par des thérapeutiques adaptées.

Dans le SNC, la cellule myélinisante est l'oligodendrocyte. Ces cellules myélinisantes dérivent en majorité d'une cellule précurseur appelée précurseur d'oligodendrocyte (*oligodendrocyte precursor cell,* OPC). Pour conduire à l'apparition d'un oligodendrocyte myélinisant, les OPC vont passer des étapes d'activation, de prolifération, puis de différenciation vers des oligodendrocytes qui, lors de leur maturation terminale, se transformeront en oligodendrocytes myélinisants. Une découverte importante a été l'identification d'un fort contingent d'OPC persistants dans le SNC adulte (ou ils représentent entre 5 et 10 % des cellules totales), y compris au sein du cerveau de patients atteints de SEP.

Ces dernières années les mécanismes cellulaires et moléculaires impliqués dans l'échec de remyélinisation des patients atteints de SEP ont en partie été identifiés, ouvrant de nouvelles perspectives thérapeutiques de réparation. L'hypothèse couramment admise est celle d'un blocage de la différenciation des OPC conduisant à une absence de régénération des gaines de myéline. Des travaux récents, appliquant les progrès également nouveaux de séquençage et de génétique pour étudier chaque précurseur d'oligodendrocyte et son matériel génétique transcrit en cellule unique, ont cependant souligné qu'il existait des populations hétérogènes d'OPC chez les patients. Cette hétérogénéité suggère que, au-delà du blocage de

la différenciation des OPC, il pourrait aussi exister, du moins chez certains sujets, une raréfaction globale de cette population d'OPC, pouvant requérir des approches thérapeutiques de remplacement par transplantation cellulaire.

Plusieurs mécanismes moléculaires associés à un blocage de différenciation des OPC ont dorénavant été identifiés. Certains sont intrinsèques aux OPC, d'autres dépendent d'interactions cellulaires avec les cellules immunitaires, en particulier les cellules microgliales, qui deviennent des cibles thérapeutiques d'intérêt, d'autres, enfin, sont sous la dépendance de signaux moléculaires provenant des axones devant être myélinisés, agissant comme des signaux inhibiteurs pour certains, ou comme des signaux facilitateurs pour d'autres, au premier rang desquels le type d'activité électrique que propage l'axone.

Ces progrès dans la compréhension des mécanismes impliqués dans le succès ou l'échec de la remyélinisation ont permis d'identifier de multiples stratégies possibles de remyélinisation, reposant sur la stimulation de l'activité électrique neuronale, sur des agents pharmacologiques capables de promouvoir la maturation des OPC, ou encore sur des transplantations. Alors que ce champ de recherche a longtemps été confiné au domaine de l'expérimentation animale, il a tout récemment atteint le domaine des essais cliniques pilotes chez les patients, générant de grands espoirs. Citons l'exemple de la clémastine qui permettrait d'améliorer la conduction nerveuse des fibres myélinisées des nerfs optiques, ou encore les anticorps ciblant une molécule inhibitrice de la myélinisation, LINGO-1. Des résultats obtenus avec d'autres molécules candidates promyélinisantes ne devraient pas tarder à être communiqués dans les années qui viennent.

Protéger les neurones et restaurer leur fonction

Le mécanisme final responsable du handicap neurologique persistant chez les patients consiste en une atteinte neuronale appelée neurodégénérescence. Il est donc impératif de développer des approches thérapeutiques de neuroprotection capables de prévenir cette neurodégénérescence.

À ce jour, le meilleur moyen d'y parvenir consisterait à promouvoir la remyélinisation des axones. Il est en effet démontré qu'un axone démyélinisé de façon persistante est plus sensible à l'environnement inflammatoire propre à la maladie, et va enclencher des processus de réorganisation de sa structure pouvant conduire à une dégénérescence lente. En parallèle, les modèles expérimentaux et les études neuropathologiques humaines ont montré qu'une meilleure remyélinisation était associée à la restauration d'une conduction rapide de l'influx nerveux (permettant de restaurer la fonction) et à une neuroprotection.

Au-delà de la remyélinisation, certains mécanismes neuronaux intrinsèques pourraient être impliqués dans la composante neurodégénérative de la maladie et faire l'objet de cibles thérapeutiques prometteuses. L'une des étapes clés de la dégénérescence consiste en un dysfonctionnement métabolique des neurones conduisant à un déficit énergétique de la cellule qui, s'il n'est pas restauré, peut conduire à une mort cellulaire. Ce dysfonctionnement métabolique peut être secondaire à une perte d'interaction entre les oligodendrocytes myélinisants et leurs axones, les oligodendrocytes ayant la capacité de transmettre un substrat énergétique majeur du neurone, le lactate. Les mitochondries, usines subcellulaires responsables de la production d'énergie sous forme d'ATP, peuvent aussi précocement être affectées dans les neurones, et cette organelle représente une cible de grand intérêt afin de reverser précocement l'atteinte neuronale.

À ce jour, plusieurs stratégies de neuroprotection sont à l'étude chez les patients et nul doute que les essais vont s'amplifier dans les années à venir. Certains résultats, encore très préliminaires, ont cependant d'ores et déjà été obtenus avec des molécules disponibles comme certains antiépileptiques, les statines, ou encore l'ibudilast.

CONCLUSION

À ce jour, les traitements validés dans la SEP ciblent les paramètres inflammatoires du système immunitaire adaptatif essentiellement lymphocytaire. Ces traitements permettent ainsi actuellement le contrôle des paramètres cliniques et IRM associés à cette inflammation plutôt focale (poussées cliniques, rupture de la barrière hémato-encéphalique et démyélinisation).

Les nouvelles techniques d'immunohistochimie et d'IRM mettent en évidence des dommages tissulaires diffus avec des acteurs cellulaires inflammatoires tels que les macrophages ou la microglie, activés indépendamment d'une rupture de la barrière hémato-encéphalique. Ces paramètres sont associés à la souffrance neuronale secondaire à la démyélinisation et à une oxydation et hypoxie environnementales accrues. Ces paramètres nouvellement identifiés focalisent actuellement la recherche de nouvelles cibles ou stratégies thérapeutiques pour contrôler plus efficacement la progression de la maladie, aujourd'hui non stoppée par les traitements.

Pr David-Axel LAPLAUD *(Nantes)*
Pr Éric THOUVENOT *(Nîmes)*
Pr Gilles EDAN *(Rennes)*

CHAPITRE 7

Traitements de fond

Les traitements de fond de la SEP sont des traitements qui ciblent le ou les mécanismes impliqués dans la maladie. Leur rôle est donc d'agir sur les processus responsables de la maladie, en particulier l'inflammation. Ils sont ainsi à distinguer des traitements "symptomatiques" qui ciblent les symptômes de la SEP, mais n'empêchent pas la progression de la maladie.

Les traitements de fond pris au long cours sont donc prescrits par le neurologue pour ralentir l'évolution de la maladie qui reste incurable à ce jour. De nombreux progrès thérapeutiques ont été réalisés au cours des 20 dernières années. Ainsi, 10 classes thérapeutiques différentes sont utilisées dans la SEP : les interférons bêta (IFNβ), l'acétate de glatiramère, le tériflunomide, le diméthylfumarate, le fingolimod, la cladribine, la mitoxantrone, le natalizumab, l'alemtuzumab et l'ocrélizumab.

Parmi ces différents traitements, on distingue ceux qui sont utilisés en première ligne (ou en première intention) et ceux qui sont utilisés en deuxième intention. Ces derniers peuvent toutefois être utilisés directement en première intention lorsque la maladie est agressive *(lire Stratégies thérapeutiques, page 141)*. Enfin, de façon plus exceptionnelle, on peut être amené à utiliser des traitements de troisième ligne.

Traitements de première ligne

Les traitements de première ligne comportent des traitements injectables, qui ont été les premiers sur le marché dans les années 1990 (les interférons) et 2000 (l'acétate de glatiramère), et des traitements en comprimés disponibles depuis quelques années (le tériflunomide et le diméthylfumarate) **(figure 1)**. De façon générale, on considère que ces traitements ont une efficacité similaire ou proche. Dans les essais thérapeutiques, ils ont tous été validés contre un placebo, ce qui démontre leur efficacité réelle, avec en général une réduction d'environ 30 % du risque de poussée par rapport au placebo. Les traitements injectables sont plus anciens que les traitements par voie orale et sont globalement moins bien tolérés.

Les critères retenus pour évaluer l'évolution seront fondés sur des données cliniques comme la survenue d'une nouvelle poussée sous traitement ou la progression du handicap du patient, ou sur des données d'IRM et, en particulier, l'apparition de nouvelles lésions.

LE SAVIEZ-VOUS ?

Certains traitements de deuxième intention comme le natalizumab, le fingolimod et l'ocrélizumab peuvent aussi être utilisés directement en première intention lorsque la maladie est agressive *(lire Stratégies thérapeutiques, page 141)*.

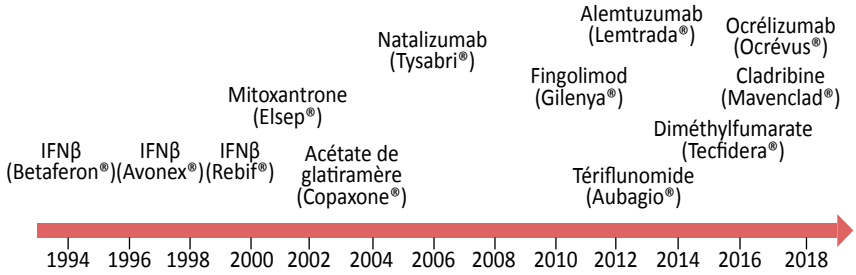


Figure 1. La disponibilité des traitements de la SEP récurrente-rémittente au fil du temps.

Traitements injectables

Les traitements injectables sont utilisés depuis plus de 20 ans et leur mode d'administration a été facilité au maximum avec l'espacement des injections et le développement de stylos injecteurs permettant aux patients de pratiquer eux-mêmes les injections aisément.

• Interférons bêta

L'interféron est une molécule naturellement sécrétée par les cellules, en particulier en cas d'agression par un virus ; elle participe à la réponse immunitaire normale contre les infections. Son mécanisme d'action dans le cadre de la SEP n'est pas bien compris à ce jour, les interférons ayant une action pléiotrope. Quoi qu'il en soit, il ne s'agit pas d'un traitement immunosuppresseur et il est qualifié "d'immunomodulateur".

Le premier interféron bêta (IFNβ) à avoir obtenu une autorisation de mise sur le marché (AMM) dans la SEP est le Betaferon®, en 1995. À sa suite, d'autres interférons ont obtenu une AMM : l'Avonex®, le Rebif®, l'Extavia® et, plus récemment, le Plegridy®.

Ces traitements s'injectent soit en sous-cutané (Betaferon®, Rebif®, Extavia® et Plegridy®), soit en intramusculaire (Avonex®). Le rythme des injections dépend de la molécule, allant de 1 fois tous les 15 jours (Plegridy®) à 1 fois par semaine (Avonex®), ou encore 3 fois par semaine (Rebif®) ou 1 jour sur 2 (Betaferon® et Extavia®).

Sur le plan clinique, leur efficacité a été démontrée par comparaison avec un placebo. Les interférons réduisent, de l'ordre de 30 %, le risque de nouvelle poussée de la maladie à 1 an et à 2 ans.

Sur le plan de la tolérance, le principal effet indésirable est la survenue d'un syndrome pseudogrippal dans les heures qui suivent l'injection du produit, caractérisé par des céphalées, parfois de la fièvre, et des douleurs musculaires. Le syndrome pseudogrippal est atténué par l'utilisation concomitante de paracétamol (prophylaxie), éventuellement en association avec des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) (par exemple, ibuprofène). D'autres effets indésirables beaucoup plus rares peuvent survenir comme la décompensation d'un syndrome dépressif grave qui peut conduire à des tentatives de suicide.

Sur le plan biologique, une intolérance hépatique du produit est possible et nécessite une surveillance attentive. On peut observer une diminution des globules blancs (leucopénie*), notamment les polynucléaires neutrophiles (neutropénie*) et les lymphocytes (lymphopénie*). Une chute du taux de plaquettes (thrombopénie*) peut aussi être observée nécessitant, là aussi, un suivi biologique rigoureux. Enfin, des cas exceptionnels, mais graves, d'atteintes rénales (microangiopathie thrombotique) ont été rapportés. Des irritations de la peau peuvent être observées avec les interférons injectés par voie sous-cutanée.

Le traitement n'étant pas tératogène, il peut être utilisé au moment de la conception, voire pendant la grossesse si besoin.

• Acétate de glatiramère

Ce traitement est le seul de sa classe thérapeutique, et il est commercialisé sous le nom de Copaxone®. Il est utilisé en 2 dosages possibles : 20 mg avec une injection sous-cutanée quotidienne ou 40 mg avec une injection sous-cutanée 3 fois par semaine. Son AMM en France a été délivrée en 2004.

Il s'agit d'un mélange de peptides synthétiques obtenus par polymérisation aléatoire à partir de 4 acides aminés composant principalement une protéine de la myéline du système nerveux central (SNC), la *myelin basic protein** (MBP). Son mécanisme d'action est là aussi mal compris. Certains travaux indiqueraient une perturbation de la présentation antigénique alors que d'autres orienteraient plutôt vers la prolifération de certaines cellules régulatrices et la sécrétion de molécules anti-inflammatoires. Là encore, il ne s'agit pas d'un traitement immunosuppresseur et il est donc qualifié d'immunomodulateur.

Sur le plan clinique, son efficacité est comparable à celle des interférons avec une réduction de l'ordre de 30 % du risque de poussée de SEP à 1 an et à 2 ans. Des études randomisées ont d'ailleurs comparé l'efficacité des interférons et de la Copaxone® sans qu'aucune différence claire n'ait été observée.

Le traitement est globalement bien toléré sur le plan général. Il n'induit notamment aucun syndrome pseudogrippal. Très rarement, au moment de l'injection, certains patients peuvent éprouver une sensation de malaise, parfois très intense, avec oppression thoracique, palpitations ou sueurs, mais qui ne dure que quelques minutes. Sur le plan local, on note très souvent des douleurs et des rougeurs aux points d'injection. On peut observer aussi fréquemment, lors de son utilisation chronique, la survenue d'une infiltration sous-cutanée sous la forme de nodules ou de creux dans la peau (lipoatrophie).

Il n'y a aucune surveillance biologique recommandée avec ce traitement.

Le traitement n'étant pas tératogène, il peut être utilisé au moment de la conception, voire pendant la grossesse si besoin.

Traitements par voie orale

• Tériflunomide

Le tériflunomide (Aubagio®) est proche du léflunomide, un traitement de la polyarthrite rhumatoïde. Il agit en inhibant la synthèse de pyrimidine nécessaire à la formation de l'ADN, en inhibant une enzyme mitochondriale de façon réversible. Ainsi, il empêche la prolifération des cellules immunitaires et potentiellement celles impliquées dans la maladie. II s'agit d'un traitement immunosuppresseur. Son AMM européenne a été délivrée en 2013.

Son efficacité a été démontrée contre placebo pour prévenir les poussées de SEP, mais aussi la progression du handicap qu'il réduit de 30 % environ à 2 ans. En revanche, il n'a pas montré de supériorité par rapport aux interférons dans un essai thérapeutique.

Sur le plan de la tolérance, s'il est globalement bien toléré, il présente néanmoins des effets indésirables fréquents. Les troubles digestifs sont au premier plan à type de diarrhées, de ballonnements, de nausées ou de douleurs abdominales. Il existe parfois une chute de cheveux ou une raréfaction de la masse capillaire essentiellement au cours des 6 premiers mois de traitement, et qui est réversible ensuite. On peut aussi observer une légère augmentation de la tension artérielle sous ce traitement, ce qui nécessite un suivi. Très rarement, le traitement peut induire une neuropathie périphérique responsable de douleurs ou de fourmillements dans les extrémités des membres, nécessitant alors un arrêt du traitement.

Sur le plan biologique, une surveillance régulière est nécessaire notamment du foie (bilan hépatique) et de la numération sanguine.

Le traitement est tératogène chez l'animal, à fortes doses, et il est strictement contre-indiqué en cas de désir de grossesse. Une patiente souhaitant être enceinte, alors qu'elle est traitée par tériflunomide, doit arrêter le traitement puis réaliser une procédure d'élimination avec un agent chélateur pendant quelques jours pour accélérer l'élimination du médicament. Celle-ci sera contrôlée par un dosage sanguin (parfois à plusieurs reprises) et si le taux résiduel du tériflunomide est très bas alors la contraception pourra être arrêtée et une conception possible.

- **Diméthylfumarate**

Le mécanisme d'action du diméthylfumarate (Tecfidera®) est mal connu. Il pourrait favoriser la sécrétion de molécules anti-inflammatoires, mais aussi participer à la protection cellulaire (voie anti-oxydante) et empêcher l'infiltration de cellules immunitaires au sein du SNC.

S'il n'est pas classé comme un immunosuppresseur dans la classification internationale des médicaments, ses effets sont clairement immunosuppresseurs et il doit être considéré comme tel. Son AMM européenne a été délivrée en 2014.

Son efficacité a été démontrée dans deux essais thérapeutiques contre placebo en réduisant le risque de poussée d'environ 50 %. Une réduction du risque de progression du handicap a été observée de

LE SAVIEZ-VOUS ?

Très tôt après le diagnostic de SEP, il faut vérifier le statut vaccinal. Cela permettra d'anticiper les problèmes infectieux ou de mauvaise réponse vaccinale induits par les traitements immunosuppresseurs. Les vaccins vivants atténués sont contre-indiqués sous immunosuppresseurs. Il conviendra d'appliquer le plus tôt possible le calendrier vaccinal en vigueur pour tous les patients (sfsep.org/sep-et-vaccinations/).

façon significative dans seulement une des deux études. Ce traitement n'a pas été comparé à ce jour à un autre traitement de fond dans un essai randomisé.

Sur le plan de la tolérance, il est nécessaire pour réduire les effets indésirables d'introduire le traitement à faible dose et de l'augmenter progressivement sur 4 à 6 semaines environ. Les effets indésirables les plus fréquents sont des bouffées vasomotrices du haut du corps (visage, torse, membres supérieurs) qui surviennent en règle générale 3 heures après la prise du médicament et qui peuvent durer jusqu'à 1 heure. Elles n'ont pas de caractère de gravité, mais peuvent être gênantes au quotidien. Le traitement peut aussi fréquemment induire des douleurs épigastriques qui sont très diminuées par sa prise au cours ou à la fin du repas. De façon exceptionnelle, des infections cérébrales très graves ont été rapportées sous ce traitement (leucoencéphalopathies multifocales progressives*, LEMP) dues au virus JC (John Cunningham).

Sur le plan biologique, le traitement peut entraîner une chute des globules blancs, en particulier les lymphocytes. Cette lymphopénie semble associée au risque de LEMP. Il est donc nécessaire de surveiller étroitement ce paramètre de façon régulière sous traitement, et de l'arrêter en cas de lymphopénie significative confirmée.

En l'absence de données de sécurité pour le fœtus, le traitement est contre-indiqué chez la femme enceinte. En pratique, et compte tenu de sa demi-vie courte, il est arrêté 1 mois avant l'arrêt de la contraception en cas de désir de grossesse.

Tableau 1. Les traitements de première ligne.

	Interférons	Acétate de glatiramère	Tériflunomide	Diméthylfumarate
Mode d'administration	Injection sous-cutanée ou intramusculaire (auto-injection)	Injection sous-cutanée (auto-injection)	Voie orale	Voie orale
Rythme	Tous les 2 jours à tous les 15 jours	– 1 fois par jour – 3 fois par semaine	1 fois par jour	2 fois par jour
Effets indésirables	Syndrome pseudogrippal Effets sur le foie : surveillance biologique par prise de sang (TGO, TGP)	Nodules sous-cutanés, "placards rouges" cutanés, nécrose au point d'injection Malaises : impression d'oppression thoracique avec gêne respiratoire	Affinement du cheveu Diarrhées, nausées, coliques Augmentation de la tension artérielle Effets sur le foie : surveillance biologique par prise de sang	Troubles digestifs à type de diarrhées, nausées, douleurs abdominales Douleurs abdominales hautes Bouffées vasomotrices Lymphopénies : surveillance biologique de la numération sanguine
Grossesse	Possible	Possible	Contre-indiqué	Contre-indiqué

Traitements de deuxième ligne

Les traitements de deuxième ligne sont en principe utilisés lorsque ceux de première ligne sont insuffisants pour contrôler la maladie. Ce sont tous des immunosuppresseurs. Le contrôle de la maladie est évalué par la présence de poussées et/ou une progression du handicap et/ou l'apparition de nouvelles lésions en IRM sous traitement bien conduit. Parfois, ces traitements de deuxième ligne sont utilisés d'emblée, lorsque la maladie est agressive. L'agressivité est surtout mesurée par le nombre de poussées au cours de la première année, par l'importance de l'atteinte en IRM, par la présence de lésions sur la moelle épinière et par le handicap résiduel au début de la maladie.

La plupart des traitements de deuxième ligne sont utilisés au long cours dans les formes actives de SEP (natalizumab, fingolimod et ocrélizumab).

Fingolimod

Il s'agit d'un traitement par voie orale d'une nouvelle classe thérapeutique : les inhibiteurs des récepteurs de la sphingosine1-phosphate (S1P). Depuis la mise sur le marché du fingolimod (Gilenya®) en 2011 dans le traitement de la SEP, d'autres inhibiteurs ont été mis au point et sont actuellement en cours de développement dont le siponimod et l'ozanimod.

Le mode d'action du traitement est original puisqu'il diminue la circulation des lymphocytes dans le sang en empêchant leur sortie des ganglions lymphatiques. De fait, la diminution des lymphocytes entraîne une diminution de leur passage vers le SNC. Son efficacité à 1 comprimé par jour à 0,5 mg a été prouvée dans les formes actives de SEP pour réduire le risque de poussées de 54 %

par rapport au placebo et de 52 % contre un traitement de référence (un interféron). C'est un des seuls traitements de fond de la SEP à avoir une AMM pédiatrique chez les enfants âgés de 10 à 18 ans, à des posologies de 0,25 mg en dessous de 50 kg. Il n'est pas efficace dans les formes progressives de SEP.

Il s'agit d'un médicament immunosuppresseur. Il existe un risque augmenté sous ce traitement d'une réactivation du virus de la varicelle (zona) et d'une infection herpétique. Des cas d'infections par le papillomavirus humain (HPV) – comprenant des papillomes, des dysplasies, des verrues et des cancers liés au HPV – ont été rapportés. La vaccination contre le HPV peut être envisagée avant l'instauration du traitement par fingolimod en tenant compte des recommandations vaccinales. Il a aussi été observé une augmentation du risque de cancer cutané de type basocellulaire (différent des mélanomes). Il s'agit d'un cancer cutané fréquent et qui se traite en principe par une simple exérèse. Il est donc recommandé avant le début du traitement puis régulièrement ensuite de prendre un avis dermatologique.

Il a aussi été observé sous ce traitement des complications ophtalmologiques avec la survenue d'œdèmes maculaires*. Il s'agit d'un œdème au niveau de la rétine, non douloureux, mais qui peut parfois entraîner une baisse de l'acuité visuelle. Cet œdème régresse en principe à l'arrêt du traitement. Une consultation ophtalmologique avec un fond d'œil est recommandée avant le début du traitement, puis 3 mois après le début du traitement et régulièrement ensuite.

Lors de l'instauration du traitement, le fingolimod agit au niveau des récepteurs de la S1P situés au niveau du cœur et entraîne une diminution progressive du rythme cardiaque. En principe, cela n'entraîne aucune conséquence clinique et n'est même pas ressenti par le patient.

LE SAVIEZ-VOUS ?

Le risque de cancer est théoriquement augmenté par les traitements immunosuppresseurs. Cependant, chez les patients atteints de SEP et traités par immunosuppresseurs, une augmentation du risque de cancer n'a pas été démontrée par rapport à la population générale.

Parfois, il peut y avoir des troubles du rythme cardiaque sous ce traitement. Pour cette raison, le fingolimod est toujours mis en place au cours d'une hospitalisation de jour durant 6 heures.

De rares cas de LEMP ont été observés.

Outre la surveillance ophtalmologique et dermatologique régulière, un bilan sanguin est nécessaire avant la mise en route du traitement puis régulièrement ensuite avec notamment une surveillance du foie et des lignées sanguines (surtout le taux de lymphocytes).

Le fingolimod est potentiellement tératogène. Il est contre-indiqué en cas de grossesse. En cas de désir de grossesse, il doit être arrêté au moins 2 mois avant l'arrêt de la contraception.

Cladribine

La cladribine (Mavenclad®) est une chimiothérapie immunosuppressive au mode d'action original, induisant une apoptose (mort cellulaire) des lymphocytes de manière assez spécifique par rapport aux autres cellules sanguines en bloquant une enzyme impliquée dans la synthèse de l'ADN, l'adénosine désaminase (ADA). Elle a été utilisée dans le traitement des leucémies à plus fortes doses. Elle induit une diminution prolongée des lymphocytes circulants. Pour l'indication du traitement de la SEP, la cladribine a l'avantage d'être disponible en comprimés, avec un schéma d'administration particulier pendant 4 à 5 jours à 1 mois d'intervalle chaque année pendant 2 ans, avec possibilité de recommencer les prises les années 3 et 4 si besoin.

Une AMM a été obtenue en Europe en 2017. Le traitement a montré son efficacité contre placebo sur des critères de poussées, de progression du handicap et d'IRM.

La tolérance du traitement est assez bonne avec une augmentation du risque des infections mineures à modérées, notamment de zona. Elle induit une lymphopénie prolongée.

Elle n'est pas remboursée et donc très peu utilisée en France.

Elle est strictement contre-indiquée pendant la grossesse, une contraception devant être suivie jusqu'à 6 mois après la dernière dose.

Natalizumab

Le natalizumab (Tysabri®) est un anticorps monoclonal ou biothérapie (traitements qui ciblent un agent biologique impliqué dans l'inflammation). Il s'agit d'un anticorps qui va se fixer sur une cible de façon très spécifique. En l'occurrence, la cible est une molécule appelée VLA-4 présente sur les cellules immunitaires et qui permet le passage de la barrière hémato-encéphalique (BHE) entre le sang et le SNC. En se fixant sur sa cible, le natalizumab va empêcher le passage des globules blancs vers le système nerveux. Il va donc induire une immunosuppression, en particulier dans le SNC.

L'efficacité du traitement a été évaluée par deux essais cliniques randomisés, dont l'un, chez des patients résistant à un traitement par interféron. Le natalizumab a montré sa supériorité face au placebo. Il réduit le risque de poussée de 68 % et le risque de progression du handicap de 42 % par rapport au placebo, ce qui en fait un des traitements les plus efficaces de la pharmacopée.

Le traitement s'administre par voie intraveineuse toutes les quatre semaines au cours d'une hospitalisation de jour de quelques heures.

La principale complication liée au traitement est le risque de LEMP. Ce risque est variable en fonction de plusieurs facteurs comme la durée du traitement par natalizumab (surtout après 18 mois de traitement), une antériorité de traitement par immunosuppresseurs et le taux d'anticorps dirigés contre le virus JC (index JCV). Chez les patients les plus exposés, le risque de LEMP peut être supérieur à 1 % par an. En conséquence, un algorithme décisionnel aide le neurologue dans sa décision de prescription (ou non) du traitement à tel ou tel patient. Depuis la mise en place de cet arbre décisionnel, le nombre de cas de LEMP en lien avec le natalizumab a baissé de façon importante en France.

Un effet rebond de la maladie a été décrit à l'arrêt du traitement pour moins d'un quart des malades.

En ce qui concerne la grossesse, le natalizumab est arrêté à la conception ou plus souvent quelques semaines avant l'accouchement.

Ocrélizumab

L'ocrélizumab (Ocrevus®) est une biothérapie. Il s'agit d'un anticorps monoclonal dirigé contre le CD20, molécule exprimée quasi exclusivement par un petit groupe de globules blancs, les lymphocytes B. Ces cellules ont différentes fonctions dans le système immunitaire, dont la différenciation en plasmocytes, les cellules produisant des anticorps. Les lymphocytes B sont aussi des cellules capables d'activer les lymphocytes T et de produire des molécules pro-inflammatoires. L'ocrélizumab, en ciblant les lymphocytes B va provoquer leur destruction rapide dans le sang circulant, attestée par un phénotypage lymphocytaire (analyse des populations de lymphocytes circulants).

L'efficacité du traitement a été évaluée dans deux essais cliniques randomisés contre un traitement de référence, un interféron bêta. Dans les deux essais, l'ocrélizumab a montré une supériorité d'efficacité par rapport à l'interféron en réduisant le risque de poussée de 50 % et le risque de progression du handicap de 40 % environ à 2 ans.

Après les deux premières injections d'une demi-dose à 15 jours d'intervalle, le traitement s'administre par voie intraveineuse tous les 6 mois lors d'une hospitalisation de jour.

La tolérance de la perfusion est en principe excellente avec parfois une réaction (rash cutané, grésillement laryngé, sensation pseudo-grippale…) lors de la mise en route de la perfusion liée au relargage dans la circulation de molécules d'inflammation libérées par la destruction des lymphocytes B, ce qui oblige à mettre en place une prémédication avec du paracétamol et un antiallergique.

Le traitement est un immunosuppresseur. Il y a une augmentation du risque d'infection virale surtout au niveau des voies aériennes supérieures (gorge, nez, bronches). Une augmentation des récurrences herpétiques et du zona a été mise en évidence.

Le traitement est contre-indiqué pendant la grossesse. En l'absence de données, il est recommandé à l'heure actuelle d'arrêter le traitement 12 mois avant l'arrêt de la contraception en cas de désir de grossesse.

D'autres anti-CD20 sont parfois utilisés hors AMM (rituximab) ou sont en cours de développement (ofatumumab).

	Fingolimod	Cladribine	Natalizumab	Ocrélizumab	Mitoxantrone	Alemtuzumab
Mode d'administration	Voie orale	Voie orale	Voie intraveineuse	Voie intraveineuse	Voie intraveineuse	Voie intraveineuse
Rythme	1 cp/j à 0,5 mg 1 cp/j à 0,25 mg chez l'enfant de moins de 50 kg (10-18 ans)	Cycles de plusieurs jours	1 fois toutes les 4 semaines en hospitalisation	1 fois tous les 6 mois en hospitalisation	1 fois par mois pendant 6 mois en hospitalisation	1 cycle de 5 jours la première année 1 cycle de 3 jours la deuxième année
Effets indésirables	Troubles du rythme cardiaque Œdème maculaire Cancer cutané (basocellulaire) Recrudescence de zona, herpès et HPV	Infections Recrudescence de zona et herpès	LEMP	Infections des voies aériennes supérieures Recrudescence de zona et herpès	Troubles digestifs à type de nausées, vomissements Insuffisance cardiaque Leucémies Infections	Purpura thrombopénique auto-immun Hyper et/ou hypothyroïdie Atteinte rénale (glomérulonéphrite extra-membraneuse)
Grossesse	Contre-indiqué	Contre-indiqué	Possible	Contre-indiqué	Contre-indiqué	Contre-indiqué

Tableau 2. Les traitements de deuxième et de troisième ligne.

Traitements de troisième ligne

Certains médicaments ayant une forte efficacité mais des effets toxiques cumulatifs ou plus fréquents et/ou plus sévères que les autres traitements ne peuvent être utilisés que pour une durée limitée (mitoxantrone, alemtuzumab). Ils ont l'avantage d'avoir une efficacité prolongée après leur arrêt, surtout lorsqu'ils sont relayés par des traitements de première ligne. Le plus ancien d'entre eux est la mitoxantrone, rejoint plus récemment par l'alemtuzumab. En France, à ce jour, l'alemtuzumab n'est pas utilisé en routine, car son évaluation par la commission de la transparence (CT) de la Haute Autorité de santé (HAS) n'a pas permis son remboursement par la Sécurité sociale.

Enfin, la greffe de cellules souches hématopoïétiques est utilisée exceptionnellement (moins de 10 cas par an en France). Elle consiste à changer le système immunitaire de façon profonde afin de réduire l'importance de l'auto-immunité et donc l'activité de la SEP.

Bien que certains de ces traitements puissent avoir une efficacité dans les formes progressives de SEP (mitoxantrone), elle reste faible.

Ces traitements sont rarement utilisés en France et, lorsqu'ils le sont, ils sont administrés le plus souvent en troisième ligne thérapeutique **(figure 2, page 136)**.

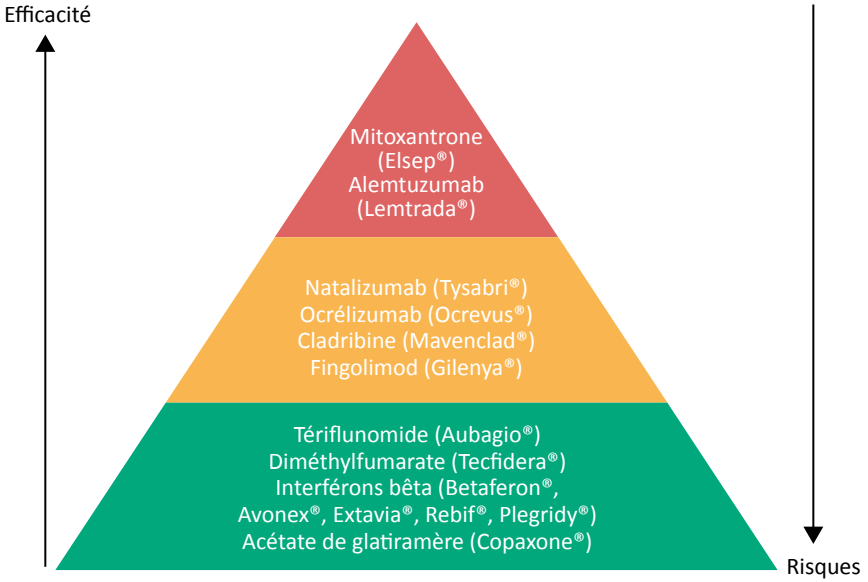


Figure 2. Hiérarchie des traitements de la SEP en fonction de leur rapport risque/efficacité.

Mitoxantrone

La mitoxantrone (Elsep®) est une chimiothérapie immunosuppressive développée initialement dans le traitement du cancer du sein. Le traitement a été développé dans la SEP au cours des années 1990 et au début des années 2000. L'AMM a été obtenue aux États-Unis en 2001 et en Europe en 2003.

Son mécanisme d'action est celui des chimiothérapies classiques : le traitement se lie aux molécules d'ADN des cellules prolifératives, entraînant leur mort.

Le traitement a montré son efficacité dans plusieurs petites études et dans une étude plus importante, internationale, efficacité fondée sur des critères de poussées, de progression du handicap et d'IRM.

La tolérance du traitement est moyenne avec des effets digestifs parfois assez importants (nausées, vomissements). Il s'administre par voie intraveineuse 1 fois par mois pendant 6 mois au maximum.

Il existe une toxicité cumulative du traitement pour le cœur avec un risque non négligeable d'insuffisance cardiaque. Par ailleurs, le traitement peut induire des leucémies.

Du fait des risques relativement importants, la mitoxantrone est utilisée pendant de brèves périodes (en induction pendant 3 à 6 mois) et est réservée aux formes très actives et menaçantes.

Il est strictement contre-indiqué pendant la grossesse. Il peut entraîner une stérilité chez la femme.

Alemtuzumab

L'alemtuzumab (Lemtrada®) est une biothérapie. Il s'agit d'un anticorps monoclonal dirigé contre le CD52, une molécule exprimée à la fois par les lymphocytes B et par les lymphocytes T, tous deux impliqués dans l'activité de la SEP. L'alemtuzumab provoque une mort cellulaire rapide et prolongée des lymphocytes circulants. Il a été initialement utilisé dans les greffes de moelle osseuse et en cas de leucémie comme chimiothérapie. Une AMM a été obtenue en Europe en 2014. Le traitement a montré son efficacité par rapport à un traitement actif (interféron) sur des critères de poussées, de progression du handicap et d'IRM. Le traitement est délivré par des perfusions quotidiennes pendant 5 jours la première année et pendant 3 jours la deuxième année, avec possibilité de recommencer les injections pendant 3 jours les années 3 et 4 si besoin.

La tolérance du traitement est moyenne avec des effets digestifs parfois assez importants lors des premières injections (nausées, vomissements, réactions pseudo-allergiques). Le traitement est

associé à un risque d'apparition d'autres maladies auto-immunes, en particulier d'atteintes thyroïdiennes chez environ 30 % des patients, de purpura thrombopénique (par baisse des plaquettes) et d'une maladie rénale auto-immune très rare, mais sévère. Du fait des risques relativement importants, il est réservé à des formes agressives de SEP. Il n'est pas remboursé et donc très peu utilisé en France.

Il est strictement contre-indiqué pendant la grossesse, une contraception devant être suivie jusqu'à 4 mois après la dernière injection.

Recommandations thérapeutiques

En 2018, des recommandations internationales ont été publiées portant sur la prescription des traitements de fond donnant les grandes lignes de leur utilisation et de leur surveillance.

Tous les traitements peuvent être proposés si leur prescription et suivi sont assurés correctement. L'éducation thérapeutique du patient (ETP) fait partie des outils permettant de mieux former les patients à l'utilisation des médicaments et à la surveillance des effets indésirables éventuels.

On peut proposer aux patients ayant présenté une première poussée typique de SEP avec des lésions caractéristiques, mais sans les critères diagnostiques complets (syndrome clinique isolé), un traitement par interféron ou acétate de glatiramère. Tous les traitements peuvent être proposés dans les formes actives de SEP (poussées et/ou lésions prenant le contraste ou nouvelles lésions en IRM). Pour les formes très actives, des traitements de deuxième ligne peuvent être utilisés en première intention.

Dans les formes progressives de SEP, certains traitements ont montré une faible efficacité, permettant de considérer leur utilisation de manière raisonnable en vérifiant la bonne tolérance des produits prescrits. Ainsi, les interférons bêta, l'ocrélizumab et la mitoxantrone peuvent être proposés aux patients souffrant d'une SEP secondairement progressive active, tout en prenant en compte leur profil de tolérance et de sécurité.

L'ocrélizumab est l'un des rares traitements à avoir démontré une efficacité dans les formes progressives primaires de SEP, mais il n'est pas remboursé dans cette indication en France. Le rituximab est souvent utilisé dans cette indication en raison de son mécanisme d'action similaire et de son faible coût. Il a remplacé le cyclophosphamide précédemment largement utilisé en France dans la SEP progressive malgré l'absence de preuve formelle de son efficacité.

Le suivi clinique des patients traités et la surveillance IRM sont indispensables. Une IRM cérébrale de référence doit être réalisée à 3 ou 6 mois du début du traitement pour servir de référence aux IRM suivantes, généralement réalisées annuellement, dont le rythme sera adapté à l'évolution de la maladie, au mode d'action et à la rapidité d'action du traitement. Sur les IRM de suivi des patients sous traitement, on recherche l'apparition de nouvelles lésions par rapport à l'IRM de référence, ainsi que la présence de lésions actives (prise de contraste après injection de gadolinium). Pour cela, les images doivent être de grande qualité et interprétées par des spécialistes expérimentés.

Lorsqu'un patient sous traitement de première ligne présente des signes d'activité, il est recommandé de lui proposer un traitement plus efficace.

En cas de désir de grossesse, il faut absolument adapter la stratégie thérapeutique. Cette question doit être anticipée dès le début de la maladie pour éviter des situations complexes. L'acétate de glatiramère et les interférons sont les traitements de première ligne recommandés dans les formes actives, et peuvent être poursuivis pendant la grossesse si nécessaire. Le natalizumab est réservé aux formes très actives et peut être parfois poursuivi pendant la grossesse jusqu'à quelques semaines avant l'accouchement après discussions du rapport bénéfices/risques.

Stratégies thérapeutiques

Nous disposons de 10 classes thérapeutiques agissant sur l'immunité et ayant chacune une modalité d'action différente dans la SEP, offrant ainsi autant de possibilités théoriques de répondre efficacement à un traitement.

Les choix thérapeutiques doivent prendre en compte quelques notions qui ont été acquises au cours des 20 dernières années grâce à un nombre considérable d'essais thérapeutiques de bonne qualité méthodologique (études dites de phase III).

Les 10 classes thérapeutiques sont divisées en deux catégories. Les immunomodulateurs (interféron et acétate de glatiramère) qui, après plus de 25 ans d'utilisation chez les mêmes individus, n'ont pas montré d'effet immunosuppresseur, ce qui signifie qu'ils n'exposent pas au risque de favoriser des infections ou des maladies cancéreuses. C'est la raison pour laquelle, bien que plus contraignants dans leur modalité de prise (voie sous-cutanée à intervalles variables), les immunomodulateurs, premiers médicaments reconnus dans la SEP, sont encore utilisés largement en première ligne.

Les immunosuppresseurs – médicaments par voie orale (tériflunomide, diméthylfumarate, fingolimod) ou biothérapie (natalizumab, ocrélizumab, alemtuzumab) – sont plus ou moins puissants et ils peuvent favoriser infections et cancers, d'autant plus que leur prescription est prolongée.

Les traitements actuels de la SEP ne guérissent pas de la maladie et imposent une période de prescription de plusieurs décennies pour contrôler les risques évolutifs (poussées et handicaps). Lorsqu'il s'agit de mesurer les risques vis-à-vis du cancer ou des infections, il faut disposer de données sur de longues périodes ce qui n'est pas le cas pour les immunosuppresseurs approuvés dans la SEP depuis moins de 10 ans.

Un même traitement a une efficacité thérapeutique qui évolue au cours du temps, en fonction de l'ancienneté de la maladie. Ainsi, les immunomodulateurs (interféron et acétate de glatiramère) peuvent avoir une efficacité proche de ce qui est observé avec des immunosuppresseurs lorsqu'ils sont prescrits dès la première poussée (50 % de réduction du risque de poussées versus 30 % dans les formes rémittentes traitées quelques années après le début de la maladie), soulignant l'importance d'un traitement précoce pour une meilleure efficacité.

Un traitement immunomodulateur ou immunosuppresseur peut influencer la progression des handicaps à court terme (2 ou 3 ans) dans les formes rémittentes, mais ne plus avoir cette action dans les formes progressives primaires ou secondaires (ce qui est observé pour la plupart des traitements disponibles).

Le mode d'action reconnu de ces traitements est d'agir dans le sang périphérique pour empêcher la colonisation du tissu cérébral (cerveau, moelle) par les cellules immunitaires sanguines. À l'inverse, aucun des médicaments proposés dans la SEP n'a clairement démontré une action au sein même du tissu cérébral, expliquant le paradoxe de médicaments ayant démontré une action efficace dans la forme rémittente pure de la maladie (période pendant laquelle la progression des handicaps est en partie liée à l'accumulation de lésions focales à partir du sang périphérique et au travers de la BHE), et pas ou peu d'efficacité dans les formes plus tardives, notamment progressives (période

LE SAVIEZ-VOUS ?

Les 10 médicaments approuvés par les autorités de santé pour la SEP avec ses 3 niveaux de rapport bénéfices/risques **(figure 2, page 136)** ont conduit à proposer 2 schémas stratégiques classiques : l'un est la stratégie de l'escalade thérapeutique, l'autre celle de l'induction thérapeutique.

pendant laquelle la progression des handicaps est liée à des mécanismes immunologiques internes au SNC et totalement indépendant des cellules immunitaires sanguines). Ce paradoxe est aussi un argument fort en faveur d'un traitement précoce.

Escalade thérapeutique

C'est le schéma classique, jusqu'à présent le plus utilisé. Il consiste à débuter par un médicament de première ligne (par exemple, un immunomodulateur) et à utiliser les médicaments de deuxième ligne (immunosuppresseurs) en cas de réponse insuffisante.

L'avantage est de permettre à des patients dont la maladie est contrôlée par des médicaments de première ligne de ne pas être exposés à des effets indésirables – parfois redoutables – de médicaments de deuxième ou de troisième ligne.

Le désavantage est potentiellement de perdre des années précieuses si le médicament de première ligne est insuffisamment efficace pour bloquer l'accumulation de cellules immunitaires sanguines au sein du tissu cérébral, exposant au risque de survenue d'une poussée laissant des séquelles, ou de la survenue plus rapide d'une aggravation lentement progressive.

Le défi pour le neurologue et pour le patient est de définir un seuil à partir duquel un changement thérapeutique devra être décidé… L'observation clinique est insuffisante. L'arrivée de l'IRM dans la surveillance des patients traités doit faciliter la reconnaissance du moment opportun de changement de traitement.

Des données récentes vont dans ce sens : la combinaison des données de surveillance clinique et IRM au cours de la première année sous traitement permet de prédire la qualité du contrôle de la maladie en termes de nouvelles poussées ou de progression de la maladie pour les trois années suivantes.

Induction thérapeutique

C'est un concept qui est emprunté aux traitements des maladies infectieuses et des maladies cancéreuses. Il s'agit de proposer un traitement puissant capable de bloquer l'ensemble des cellules immunitaires responsables de l'inflammation au sein du tissu du SNC. L'avantage de cette stratégie est d'atteindre plus rapidement l'objectif : absence d'activité de la maladie (sur les plans clinique et IRM) et de progression des handicaps. L'inconvénient est d'exposer plus précocement les patients à des effets indésirables potentiellement redoutables. L'idéal est d'exposer les patients à ces traitements inducteurs pendant une courte période de temps jusqu'au contrôle de l'activité inflammatoire, suivi d'une période sans traitement ou avec des traitements de première ligne, moins à risque d'effets indésirables.

• Induction thérapeutique : quand ?

Deux écoles s'opposent. L'une propose l'induction thérapeutique à tous les patients dès le diagnostic posé, considérant que l'on peut ainsi atteindre plus efficacement un contrôle total de l'activité inflammatoire. L'autre propose l'induction précoce uniquement aux patients qui ont une maladie plus menaçante, imposant un traitement plus puissant.

Quelques arguments vont dans le sens d'une stratégie d'induction réservée à des patients sélectionnés.

• La progression des handicaps mesurée sur de larges cohortes (avant l'émergence des traitements actifs) est d'une grande diversité : l'évaluation du risque de survenue d'un handicap irréversible va de moins de 2 ans à plus de 20 ans. Le rapport bénéfice/risque des traitements est donc très variable d'un patient à l'autre, plaidant moins pour une attitude univoque de la stratégie thérapeutique.

• Il existe des facteurs prédictifs cliniques et d'IRM qui permettent de distinguer les patients plus ou moins à risque d'une progression rapide de leur handicap. L'IRM au début de la maladie apporte ainsi des informations pertinentes : sont plus menacés les patients qui ont plus de 10 lésions focales, surtout si elles sont de siège médullaire ou au niveau du tronc cérébral, et ceux dont l'accumulation de lésions est plus marquée au cours des cinq premières années de la maladie.

• L'évolution clinique et de l'IRM au cours de la première année d'un traitement immunomodulateur permet d'évaluer le risque évolutif du traitement en termes de poussée et de handicap pour les trois années suivantes, permettant de distinguer, dès la première année, les patients potentiellement répondeurs ou non répondeurs au traitement de première ligne.

Pour ces raisons principales, l'induction thérapeutique initiale est actuellement réservée aux patients ayant une maladie plus active (par exemple, deux poussées en 1 an avec de nouvelles lésions focales sur l'IRM) avec des poussées plus sévères à risque de laisser des séquelles.

• Induction thérapeutique : comment ?

Une utilisation limitée dans le temps du traitement inducteur suivi d'un traitement d'entretien avec des médicaments mieux tolérés (traitement de première ligne) ou d'une fenêtre thérapeutique, implique que le bénéfice du traitement inducteur sur le processus inflammatoire se prolonge longtemps après l'arrêt du traitement inducteur : trois médicaments ont démontré cette qualité.

• **La mitoxantrone,** premier médicament immunosuppresseur ayant obtenu une AMM pour le traitement de la SEP, est utilisée en France principalement dans l'indication d'un traitement inducteur de durée courte (mensuellement pendant 3 à 6 mois), réservé aux

formes agressives de SEP. La comparaison entre la mitoxantrone en perfusion intraveineuse tous les mois pendant 6 mois suivie d'un traitement par interféron bêta sur 3 ans et un interféron bêta seul dans ces formes agressives de SEP a montré, sur 3 ans, une réduction du risque de progression du handicap de 65 %. Son utilisation expose au risque grave de leucémie aiguë chez environ 0,25 % (dans son usage limité à 6 perfusions) des patients traités dans les 5 années qui suivent, et à un risque d'infertilité chez les femmes en âge de procréer, augmenté lorsqu'elles sont plus âgées (5 % avant 35 ans, 30 % après 35 ans). Le risque potentiel d'insuffisance cardiaque observé, surtout lors des prescriptions prolongées, est faible aux doses cumulatives limitées pour la SEP (moins de 0,2 %), mais impose de contrôler annuellement la fonction cardiaque par un échocardiogramme pendant 5 ans.

- **L'alemtuzumab,** en deux cures annuelles de quelques jours, modifie en profondeur l'équilibre immunologique entre l'immunité cellulaire (celle portée par le lymphocyte T) et l'immunité humorale (celle portée par le lymphocyte B, producteur d'anticorps). Ce changement d'équilibre va se poursuivre sur plusieurs années au bénéfice de la SEP, mais au risque de développer des maladies auto-immunes portées par le lymphocyte B chez 50 % des patients, tout en ayant un effet immunosuppresseur prolongé avec risque d'infections.

- **La cladribine** est un médicament plus récent non encore disponible en France. Après quatre cures mensuelles d'une prise orale sur quelques jours sur une période de 13 mois, le bénéfice clinique et IRM a pu être mesuré jusqu'à 4 ans après le début du traitement sans nécessité de poursuivre sa prescription, ouvrant la porte à un traitement séquentiel guidé par la surveillance clinique et IRM. Son profil de tolérance en prise limitée à 13 mois sur une période de 4 ans est plus favorable que celui de la mitoxantrone et de l'alemtuzumab.

Traitement intensif précoce utilisant le natalizumab, le fingolimod ou l'ocrélizumab

Les traitements immunosuppresseurs puissants les plus utilisés (natalizumab, fingolimod et ocrélizumab) ne sont pas des médicaments inducteurs, car ils ont un effet thérapeutique qui cesse rapidement après l'interruption du traitement, n'offrant pas la perspective d'interrompre au moins transitoirement leur prescription ou d'apporter un meilleur contrôle de l'activité inflammatoire de la maladie lors du passage à un traitement de première ligne seul. À l'inverse, les changements induits sur l'immunité sont rapidement corrigés, ce qui peut être un avantage dans les situations où un déficit immunitaire est préjudiciable (une infection, par exemple). À l'opposé des traitements inducteurs, leur interruption peut être suivie d'une reprise rapide de l'activité inflammatoire (3 à 6 mois après l'arrêt), voire d'un phénomène de rebond (activité inflammatoire plus marquée que lors de la période précédant leur prescription).

Par analogie avec le concept d'induction, certaines écoles suggèrent d'utiliser ces immunosuppresseurs de haute efficacité précocement et pour une durée prolongée. La discussion sur le choix de la population SEP est la même que celle pour la stratégie d'induction, les recommandations des autorités de santé la réservant aux formes plus actives et agressives de SEP. Les raisons de cette prescription limitée sont directement liées à la durée de la prescription : la SEP débute chez l'adulte jeune, parfois chez l'enfant. L'espérance de vie moyenne est au moins de 40 ans chez l'homme et de 50 ans chez la femme, ce qui laisse entrevoir la nécessité de devoir contrôler avec ces médicaments le processus inflammatoire sur plusieurs

décennies, soulevant la question des effets indésirables tardifs chez les patients d'âge mûr ou âgés.

Les données actuelles avec des médicaments prescrits dans la SEP depuis moins de 15 ans ne peuvent pas répondre à la question des effets indésirables tardifs de ces médicaments puissants. Ainsi, il a fallu plus de 10 ans après les premières prescriptions autorisées pour reconnaître que le natalizumab chez les patients porteurs du virus JC depuis plus de 6 ans avaient un risque cumulatif élevé (3 % environ) de développer une encéphalopathie (LEMP) à risque mortel ou de graves handicaps. L'usage prolongé des anti-CD20 (rituximab et ocrélizumab) diminue au fil des années la production d'anticorps, ce qui peut fragiliser les défenses vis-à-vis des infections et des cancers chez les patients plus âgés.

Cela soulève une autre question encore peu abordée, celle de la désescalade de ces traitements puissants : certaines études épidémiologiques ont pu montrer que, de façon naturelle, sans aucune influence thérapeutique, l'activité inflammatoire focale (mesurée en termes de poussée) diminuait d'environ 50 % tous les 5 ans. De même, des études pathologiques (chez des patients souffrant de SEP décédés) ont montré que le processus inflammatoire et dégénératif après 60 ans dans le tissu cérébral semblait s'éteindre. Ces données partielles ouvrent la voie d'un arrêt possible des traitements à visée immunologique. Pour répondre à cette question d'un arrêt possible ou non de ces traitements, des recherches sont en cours, notamment en France, chez les patients SEP âgés de plus de 50 ans : faut-il maintenir tous les patients âgés sous traitement ou faut-il maintenir un traitement seulement chez un groupe sélectionné de patients ?

CONCLUSION

Au cours des 25 dernières années, des traitements ont été reconnus efficaces pour lutter contre la progression de la maladie pendant sa longue évolution. L'affirmation que la SEP est non pas une maladie purement dégénérative, mais bien une maladie primitivement immunologique avec un processus dégénératif secondaire a conduit au développement de nombreuses molécules thérapeutiques qui ont en commun d'agir dans le sang périphérique sur les cellules de l'immunité pour les empêcher de coloniser le système nerveux central (cerveau et moelle). Les progrès considérables en imagerie cérébrale ont permis un diagnostic et la mise en route d'un traitement de plus en plus précoce ainsi qu'une évaluation précise de l'effet des traitements pour limiter l'accumulation de nouvelles lésions.

Il reste que nous n'avons pas de médicaments qui guérissent cette maladie chronique, ce qui impose d'examiner les traitements actuels sur de très longues périodes et la nécessité d'en connaître les effets secondaires sur quelques décennies pour une évaluation adéquate du rapport bénéfices/risques. La feuille de route thérapeutique pour les 25 prochaines années est de conduire des recherches pour contrôler les processus inflammatoires et dégénératifs qui se déroulent de façon autonome au sein du SNC et qui sont les moteurs de la progression tardive des handicaps. Des médicaments favorisant la réparation de la myéline devraient aussi émerger.

Dr Philippe GALLIEN *(Rennes)*
Dr Olivier CASEZ *(Grenoble)*

CHAPITRE 8

Prise en charge des symptômes

La SEP est une maladie dont l'évolution n'est pas strictement prédictible. Elle peut se manifester de façon très variable selon les patients. Les premiers symptômes sont divers : troubles visuels, sensitifs (engourdissements, fourmillements, douleurs…), troubles moteurs (faiblesse musculaire, troubles de la marche, spasticité…), troubles urinaires, etc. D'autres symptômes tels que des troubles cognitifs (perte de la mémoire…), des troubles sexuels, du transit, de la déglutition peuvent se manifester au cours de la maladie. La fatigue est également très fréquente. Les symptômes peuvent être intriqués, avec des traitements qui ne sont pas toujours compatibles. Ce caractère polysymptomatique complique la situation fonctionnelle dans son ensemble, majore le handicap et nécessite une approche pluridisciplinaire coordonnée par les nombreux acteurs qui vont intervenir.

L'échelle de référence dans le cadre de la SEP est l'échelle EDSS *(expanded disability status scale)*, qui n'est pas réellement une échelle de handicap, notamment pour les scores les plus faibles, mais qui permet, en fonction du score, de guider le parcours de soins, de prendre des décisions tant sur le traitement de fond que sur la prise en charge du handicap.

Un parcours de soins propre à chacun : savoir à quelle porte frapper et quand !

Pour plus de clarté, nous allons définir le parcours de soins en fonction des conséquences de la SEP sur le plan fonctionnel. Nous avons ainsi défini 5 niveaux, qui vont correspondre à des scores EDSS progressivement croissants.

Le niveau 1 correspond à l'absence de symptôme et de handicap (EDSS 0) ; le niveau 2, à un retentissement modéré et une situation peu invalidante (EDSS 1 à 3) ; le niveau 3, à un handicap ne nécessitant pas l'utilisation systématique d'une aide technique à la marche (EDSS 3,5 à 5) ; le niveau 4 nécessite un recours aux aides techniques, notamment pour les déplacements (EDSS 5,5 à 7) ; et enfin le niveau 5, pour lequel la dépendance nécessite l'utilisation permanente d'un fauteuil roulant (EDSS 7,5 à 9,5).

Niveau 1 : absence de symptôme et de handicap (EDSS 0)

La maladie est peu ou pas symptomatique. La prise en charge est orientée essentiellement sur l'information, le conseil et l'éducation thérapeutique. Un contact auprès d'un médecin de médecine physique et de réadaptation (MPR) peut être proposé dans cette perspective par rapport à l'activité physique, au sport notamment.

Niveau 2 : situation peu invalidante (EDSS 1 à 3)

La prise en charge est orientée sur les symptômes. Un ou deux symptômes prédominent souvent à ce stade. Les intervenants seront fonction du handicap. Le médecin de MPR* peut orienter le patient en fonction du bilan du handicap (troubles de la marche, de l'équilibre, spasticité, fatigue, etc.) : kinésithérapeutes, orthophonistes, ergothérapeutes, neuropsychologues, etc. sur des structures libérales

ou en hôpital de jour de rééducation en fonction des situations. Un médecin spécialisé peut également intervenir en fonction des symptômes : urologue, algologue, gastro-entérologue, etc.

Niveau 3 : handicap ne nécessitant pas l'utilisation systématique d'une aide technique à la marche (EDSS 3,5 à 5)

Le handicap est plus marqué. La marche est autonome, mais le périmètre de marche est limité avec une fatigue très présente. La prise en charge est multidisciplinaire, faisant intervenir un plus grand nombre d'acteurs. Une prise en charge dans une structure de rééducation est souvent proposée, elle va permettre la mise en place d'un projet personnalisé centré sur le handicap du patient soit en hôpital de jour, soit en hospitalisation complète sur une courte durée pour un programme intensif avec réentraînement à l'effort, renforcement musculaire, travail de l'équilibre, prise en charge ergothérapique pour le choix des aides techniques, psychologiques, orthophoniques, mais également sociales afin de gérer au mieux les conséquences de la maladie sur la vie quotidienne.

Parallèlement au suivi neurologique, un suivi régulier en MPR est souhaitable afin de permettre la mise en place rapide de solutions face aux difficultés rencontrées et de superviser la rééducation en secteur libéral.

Niveau 4 : handicap nécessitant un recours aux aides techniques, notamment pour les déplacements (EDSS 5,5 à 7)

La prise en charge fait toujours appel à une rééducation régulière en secteur libéral en fonction du handicap, avec de la kinésithérapie de façon constante axée sur le travail de la marche, de l'équilibre,

mais également des membres supérieurs. Des séjours en centre de rééducation peuvent être proposés pour des phases intensives visant à maintenir une autonomie satisfaisante au quotidien. Des visites au lieu de vie permettent d'évaluer et d'adapter le domicile. Des interventions en milieu professionnel sont également possibles.

Le fauteuil roulant est souvent nécessaire, le choix se fera en fonction du handicap, du lieu de vie et des besoins du patient. Des aides humaines peuvent être proposées. Les traitements symptomatiques ciblés, quand ils sont nécessaires, sont régulièrement réévalués et adaptés, notamment pour la douleur, les troubles urinaires et la spasticité.

Niveau 5 : la dépendance nécessite l'utilisation permanente d'un fauteuil roulant (EDSS 7,5 à 9,5)

La prise en charge à ce stade est orientée vers le maintien de l'autonomie et la prévention des complications liées à la perte de la marche. La place de l'appareillage, des aides techniques et humaines est importante.

Des séjours de répit peuvent être envisagés pour soulager temporairement les aidants. Les équipes mobiles, l'hospitalisation à domicile (HAD) et les services de maintien à domicile permettent d'assurer une prise en charge de qualité au domicile du patient, en collaboration avec les intervenants habituels.

Les différents acteurs du parcours de soins

De nombreux acteurs interviennent dans la prise en charge des symptômes. Les médecins sont au premier rang, notamment le médecin généraliste et le neurologue, mais aussi d'autres spécialistes comme l'urologue, l'ophtalmologiste, l'algologue, etc. Le médecin de MPR a un rôle important en tant que spécialiste du handicap, car il va organiser et coordonner la prise en charge globale du handicap afin d'en limiter l'impact sur le quotidien.

Parmi les professionnels paramédicaux, le kinésithérapeute prend en charge les troubles moteurs : déficit musculaire, raideur articulaire, troubles de la coordination, désadaptation à l'effort et troubles de l'équilibre. Il peut exercer en secteur libéral ou dans des centres de rééducation.

L'ergothérapeute est un professionnel de la rééducation, orienté sur le maintien de l'autonomie. Il va mettre en place une rééducation reposant sur des mises en situation, proposer des aides techniques et des adaptations pour restaurer l'autonomie au quotidien. Il peut intervenir au domicile du patient, mais également dans son milieu professionnel. Son mode d'exercice peut être en secteur libéral, mais le plus souvent il est en centre de rééducation.

Les éducateurs sportifs en activité physique adaptée (APA) vont organiser une prise en charge autour du sport et de l'activité physique afin de permettre d'améliorer l'adaptation à l'effort, à l'équilibre et à la sensation de fatigue. Ces activités se pratiquent en centre de rééducation, dans des associations, dans des clubs de sport (section adaptée, pour personnes avec un handicap ou valides).

L'orthophoniste prend en charge les troubles du langage et de la déglutition et, dans certains cas, de la cognition. Il assure le bilan et la rééducation des troubles. Le plus souvent son activité est réalisée en secteur libéral, mais il peut aussi être salarié d'un centre de rééducation ou d'un service de neurologie.

À RETENIR – Un parcours adapté et coordonné, un patient acteur de sa prise en charge.

La prise en charge est complexe, car elle a de multiples acteurs. Pour chaque situation et en fonction du niveau de handicap, un projet personnalisé va être mis en place. Le patient est au centre de cette prise en charge, et fait partie des acteurs qui vont élaborer le projet thérapeutique. Le développement des réseaux de soins et des centres experts dans le cadre de la SEP permet de fédérer les intervenants et de coordonner les interventions de chacun. Les programmes d'éducation thérapeutique visent à donner aux patients la possibilité de gérer au mieux la prise en charge de leur maladie depuis le traitement des symptômes au quotidien jusqu'au traitement de fond de la maladie. Les séances en groupe sont l'occasion de partager ses trucs et astuces pour gérer la fatigue, la douleur et améliorer son autonomie de déplacement.

Le neuropsychologue assure le bilan des troubles cognitifs – troubles de la mémoire de l'attention, etc. – ainsi que la prise en charge rééducative de ces troubles.

Le psychologue clinicien offre un espace d'écoute permettant de gérer ses émotions, ses peurs et ses appréhensions pour diminuer leur impact négatif sur le vécu des différents moments compliqués dans la vie d'un patient (annonce diagnostique, survenue d'un handicap et de sa conséquence quotidienne, confiance dans les traitements, dialogue avec l'entourage). Il va pouvoir mettre en œuvre des techniques particulières comme les thérapies comportementales et cognitives (TCC), pour gérer la douleur et les troubles du sommeil.

Les orthoprothésistes ont en charge la réalisation et la délivrance des appareillages pour favoriser l'autonomie.

Les infirmiers participent activement à l'évaluation et à la prise en charge globale des patients. Ils contribuent à leur autonomisation face à la maladie et à ses symptômes. Ils sont partie prenante dans l'évaluation, la prise en charge et le suivi des troubles symptomatiques. Ils sont des acteurs clés de l'éducation thérapeutique des patients et de l'apprentissage de la prise en charge des troubles urinaires, du transit et de la spasticité.

Les patients sont également des acteurs importants, ils vont faire part de leur expérience dans la gestion des symptômes au quotidien dans le cadre des consultations, des groupes de parole, et de sessions d'éducation thérapeutique.

À RETENIR – Les principes de l'éducation thérapeutique.

L'éducation thérapeutique a pour objectif d'aider les patients à acquérir ou maintenir les compétences dont ils ont besoin pour gérer au mieux leur vie avec une SEP.

Les deux objectifs principaux sont :

- l'acquisition et le maintien de compétences d'autosoins : décisions que le patient prend avec l'intention de modifier l'effet de la maladie sur sa santé, par exemple adapter un traitement antalgique ;
- la mobilisation ou l'acquisition de compétences d'adaptation, par exemple apprendre à gérer les situations de fatigue au quotidien par la mise en place de délégation de tâches, de microsiestes, etc.

L'éducation thérapeutique peut être individuelle ou en groupe, et fera souvent intervenir des patients experts. Dans le champ de la SEP, les thématiques sont nombreuses, soit spécifiques d'un symptôme comme la fatigue et la spasticité, soit concernant la gestion des traitements de fond au quotidien ou, de façon plus générale, le handicap.

Traitements et prise en charge symptomatique

Fatigue

Il s'agit du symptôme le plus fréquent. Il est considéré par les patients comme un de ceux touchant le plus leur qualité de vie. Sa survenue est également précoce dans la maladie. Le symptôme "fatigue" reste difficile à évaluer et a donné lieu à la rédaction de nombreuses échelles souvent focalisées sur des aspects parcellaires de la fatigue (physique, thymique ou cognitive). La sensation de fatigue va, de plus, être très influencée par d'autres facteurs, notamment thymiques. La fatigue s'associe volontiers à une fatigabilité s'accentuant au long de la journée, au cours d'un effort, voire au fil des jours lorsque le repos vient à manquer. L'accentuation de cette fatigue, notamment au fil de la journée, va souvent faire réapparaître ou exacerber les symptômes séquellaires de la maladie et réduire les capacités fonctionnelles des patients. L'impact sur la qualité de vie, familiale, professionnelle ou sociale s'accentuera d'autant plus.

Une des premières choses est de pouvoir identifier, lorsque cela est possible, la survenue de la fatigue : savoir reconnaître les signes avant-coureurs, souvent discrets, puis mettre en place des mesures d'éducation thérapeutique afin de gérer celle-ci au quotidien, comme organiser les temps d'activité et de repos sur la journée, voire sur la semaine. Le deuxième axe de la prise en charge de la fatigue est de favoriser précocement une activité physique régulière. Si celle-ci permet souvent un entretien, voire une amélioration des capacités fonctionnelles, les retombées positives sur la qualité de vie et sur la fatigue sont également vite présentes. Si l'on ne va pas demander à un patient qui n'a jamais fait de sport (et qui

n'aime pas ça !) d'avoir une activité physique régulière (un peu de marche, de vélo, de natation, etc.), la promotion de celle-ci, dès le début de la maladie, restera importante et ceci d'autant plus, qu'il existe souvent en arrière-plan l'idée reçue que l'exercice pourrait être péjoratif pour la maladie. Les programmes de rééducation seront ainsi adaptés aux différents profils des patients. En effet, une reprise trop rapide ou trop intense expose à une accentuation de la fatigabilité. La pratique d'une activité physique ou sportive en binôme avec un proche permet souvent de la réaliser plus régulièrement.

Sur le plan médicamenteux, l'un des premiers aspects à gérer est de limiter, quand cela est possible, les médicaments majorant la fatigue comme certains traitements antiépileptiques, les coanalgésiques, le cyclophosphamide et les interférons bêta (IFNβ).

La prise en charge médicamenteuse de la fatigue n'est pas toujours très concluante. L'amantadine apporte un bénéfice à court terme sur certains sous-scores des échelles de fatigue sans modifier franchement l'aspect global de celle-ci. Il existe néanmoins des patients répondeurs (entre un quart et un tiers) et les effets indésirables restent peu fréquents (œdèmes, hallucinations, insomnies), ce qui justifie que cette molécule soit souvent essayée. La L-carnitine a aussi été proposée. Son efficacité est inconstante, mais cet agent pourrait être bénéfique chez certains patients, notamment ceux sous cyclophosphamide ou sous IFNβ. Le modafinil, bien que n'ayant pas ou peu d'effet sur la fatigue, peut avoir un effet "éveillant" chez certains patients. Il n'y a pas d'autorisation de mise sur le marché (AMM) pour ces molécules. La fampridine à libération prolongée a obtenu son AMM dans les troubles de la marche. Parmi les effets observés chez les patients répondeurs, on peut noter une diminution de la fatigabilité.

À RETENIR – L'activité physique dans la gestion de la fatigue.

- Avoir une activité physique ou sportive régulière est un des axes les plus efficaces pour lutter contre la fatigue et la fatigabilité. De nombreuses idées reçues sur l'intensité qu'elle devrait avoir, sur son caractère nécessairement douloureux ou sur son caractère possiblement délétère viennent entraver sa pratique.
- Lutter contre la sédentarité et sa spirale négative sur la physiologie est bénéfique pour tous, que l'on soit patient ou non.
- La pratique d'une activité physique ou sportive doit être régulière dans la semaine, et sa mise en route, lente et progressive afin d'être adaptée à chacun. Un professeur d'activité physique adaptée peut, conjointement avec un kinésithérapeute par exemple, encadrer la mise en route de cette pratique.
- L'amélioration de l'endurance et le reconditionnement à l'effort vont permettre de lutter contre la fatigabilité, la fatigue ressentie et l'état général des patients, permettant ainsi de limiter l'intensité de leurs symptômes.

Douleur

Entre la moitié et les trois quarts des patients atteints de SEP vont présenter des signes douloureux. On distingue habituellement quatre catégories de douleurs :

- atteinte neuropathique continue (tétraparesthésies* distales douloureuses) ;
- atteinte neuropathique évoluant par accès (névralgie du trijumeau ou névralgie faciale, signe de Lhermitte) ;
- douleurs musculosquelettiques (lombalgies, spasmes musculaires) ;
- douleurs d'origine mixte neuropathiques et non neuropathiques (céphalées, par exemple).

La fréquence de survenue d'une symptomatologie douloureuse semble s'accentuer avec la durée de la maladie, l'âge des patients, la sévérité du handicap, la fatigue et la dépression. Ces douleurs vont limiter les activités de la vie quotidienne et retentir sur la qualité de vie des patients.

La prise en charge des douleurs neuropathiques chez les patients souffrant d'une SEP ne diffère pas de celle liée à d'autres pathologies du système nerveux. L'évaluation de l'intensité de la douleur se fait par une échelle visuelle analogique. Les thérapeutiques proposées sont donc celles validées pour d'autres types de pathologies neurologiques affectant le système nerveux central (accident vasculaire cérébral (AVC), traumatisme, par exemple). Cette prise en charge comporte essentiellement les coanalgésiques (antiépileptiques et antidépresseurs). Certains proposent, en cas d'échec (efficacité ou tolérance) d'un premier traitement, d'en changer pour un autre de la liste, ou de faire des associations à plus faibles doses des deux familles de coanalgésiques, voire une association avec des antalgiques de palier II ou III. On se méfiera des effets collatéraux (asthénie, somnolence, troubles cognitifs) liés à l'ensemble de ces prescriptions. Concernant les nouveaux traitements symptomatiques de la SEP, les dérivés du cannabis semblent pouvoir apporter un effet antalgique intéressant.

Cette prise en charge médicamenteuse, souvent insuffisamment efficace ou insuffisamment tolérée, pourra être associée ou suppléée par des prises en charge non médicamenteuses de la plainte algique (hypnose, sophrologie, kinésithérapie, neurostimulation électrique transcutanée (TENS), psychothérapie).

Troubles de la marche

Les troubles de la marche sont fréquents dans la SEP. Ces troubles relèvent de différentes pertes de fonctions neurologiques (motricité, spasticité, proprioception*, fonction cérébelleuse, vision). L'évaluation fonctionnelle de la déambulation pèse lourd dans la mesure du handicap lié à la SEP lorsque celui-ci est coté grâce à l'EDSS, notamment entre les scores 4 et 7.

La rééducation, analytique et globale, reste un des axes principaux de la prise en charge des troubles de la marche sur le long terme. Elle inclut le renforcement musculaire, le réentraînement à l'effort, la prise en charge de la spasticité. Sa mise en place doit être précoce, et si possible, réévaluée régulièrement par des médecins de MPR afin de l'adapter. Une prise en charge globale intensive en centre de rééducation permet d'optimiser les effets de la rééducation. Cette réévaluation régulière permet également de juger de l'opportunité d'aides techniques adaptées. Ces aides techniques sont nombreuses allant du simple releveur du pied et de la canne jusqu'aux exosquelettes. L'utilisation d'un fauteuil roulant permet de conserver une autonomie de déplacement sur les grandes distances sans limitation des performances de marche, en gérant au mieux la fatigabilité. Enfin, la correction des troubles visuels, si elle est possible, et l'aménagement de l'environnement permettent aussi de limiter le risque de chutes.

La fampridine à libération prolongée augmente la durée et l'amplitude des potentiels d'action, et permettrait une amélioration du passage de l'influx nerveux. Cette molécule peut être prescrite chez les patients présentant un trouble de la marche avec un EDSS compris entre 4 et 7 en l'absence de contre-indication (clairance de la créatinine (fonction rénale) inférieure à 80 mL/min, troubles du rythme cardiaque, de la conduction sino-auriculaire et/ou auriculo-ventriculaire, épilepsie). Les études initiales ont montré une amélioration de la vitesse de

LE SAVIEZ-VOUS ?

Les troubles de la marche sont liés à de nombreux facteurs : troubles de la coordination, faiblesse motrice, spasticité, troubles visuels, troubles sensitifs, etc. Les thérapeutiques sont proposées en fonction de l'analyse clinique et nécessitent une coordination des différentes options. Cette prise en charge globale est coordonnée dans l'idéal par un médecin de MPR.

marche chez la moitié des patients. Cette prescription nécessite une évaluation de la marche avant la mise en route du produit (1 gélule matin et soir à 12 heures d'intervalle) et 14 jours après (AMM) et sera poursuivie uniquement en cas d'amélioration.

Troubles de l'équilibre

Les troubles de l'équilibre bénéficient d'une prise en charge rééducative qui se fera en kinésithérapie et en activité sportive adaptée. L'objectif est de renforcer les muscles déficitaires impliqués dans l'adaptation posturale et de stimuler les différents systèmes impliqués sur le plan physiologique dans l'équilibre : cérébelleux, visuel, proprioceptif, vestibulaire. L'objectif est de stimuler les systèmes déficitaires et de développer des compensations. L'appareillage et les aides techniques (canne, déambulateur, releveur de pieds) pourront également apporter une amélioration. L'autorééducation a une place importante dans le cadre de la pratique d'une activité physique adaptée. Les jeux vidéo comme certaines consoles de jeux ou, de façon plus spécifique, des *serious games* sont des outils très intéressants dans ce contexte. Une rééducation intensive en centre peut être nécessaire avec de bons résultats à la clé.

Spasticité

La spasticité touche environ 90 % des patients au cours de la maladie. Elle est responsable de raideurs, de douleurs et de spasmes. Utile dans certaines situations "parétiques", elle est souvent gênante dans le quotidien du patient (douleurs, perturbations du schéma de marche ou de la préhension, perturbation du sommeil). Elle fluctue en fonction de l'effort, de la fatigue ou de la chaleur, par exemple. La recherche d'une épine irritative doit être systématique devant toute majoration de la spasticité : tout stimulus

nociceptif* peut majorer la spasticité, même sans douleur ressentie par le patient. Il faudra rechercher une infection (notamment urinaire), une lithiase urinaire (calculs rénaux), une constipation opiniâtre ou une lésion cutanée ou musculosquelettique.

La kinésithérapie reste la pierre angulaire de la prise en charge de la spasticité. Étirements passifs et postures (lors des séances et au domicile) sont préconisés pour éviter les rétractions ostéotendineuses et lutter contre la spasticité. Le renforcement musculaire (répétition de mouvements, tapis de marche) a longtemps été déconseillé, car il était considéré comme aggravant la spasticité. Il est désormais clairement établi qu'il n'aggrave pas la spasticité.

La cryothérapie et la stimulation électrique fonctionnelle peuvent être des traitements physiques d'appoint intéressants, notamment combinés avec la prise en charge rééducative.

La prise en charge médicamenteuse comporte plusieurs options, essentiellement orales.

Les traitements oraux antispastiques sont d'une efficacité modérée et leur utilisation reste limitée par leurs effets indésirables. Le Baclofène® est le traitement per os le mieux étudié, dont l'efficacité est la mieux établie. Sa posologie est adaptée au rapport bénéfices/effets indésirables constaté chez chaque patient. Le renouvellement de cette prescription doit être réévalué régulièrement. Le dantrolène peut parfois être utile, mais reste prescrit en deuxième intention. L'amélioration apportée par l'association avec des benzodiazépines, notamment le diazépam, se fait souvent au prix d'effets indésirables trop importants pour les utiliser plus largement. Les dérivés du cannabis semblent être une alternative intéressante, avec une action également sur la douleur, mais ils ne sont pas disponibles actuellement sur le marché. Une expérimentation thérapeutique va être débutée, courant 2020, en France. La toxine botulique est utilisée dans la spasticité focale en intramusculaire dans des muscles cibles choisis,

avec un relâchement du tonus musculaire pendant 3 à 6 mois. En cas de spasticité diffuse et sévère, tous les muscles spastiques ne peuvent être traités, et les muscles à injecter doivent être priorisés en fonction des objectifs. L'injection est le plus souvent réalisée sous repérage par électrostimulation ou échographie.

En cas de spasticité diffuse et sévère des membres inférieurs, un traitement par Baclofène® intrathécal peut être proposé. Cette voie d'administration permet de délivrer des doses élevées de Baclofène® sans être limité par les effets indésirables systémiques. La mise en place d'une pompe à Baclofène® se fait toujours après avoir réalisé des tests préalables lors d'une ponction lombaire pour évaluer les bénéfices thérapeutiques et l'intérêt de sa mise en place.

LE SAVIEZ-VOUS ?

La spasticité est un désordre moteur fréquent, perturbant le plus souvent le mouvement, mais pouvant aussi être utile. Le traitement nécessite une analyse précise de la situation. En premier lieu une épine irritative doit être recherchée : infection urinaire, plaie, douleur, etc. Le traitement sera fonction du caractère diffus ou localisé de la spasticité, avec en première ligne la kinésithérapie.

Troubles cognitifs

La moitié des patients souffrant d'une SEP présentent des troubles cognitifs. Ceux-ci peuvent survenir assez tôt dans l'évolution de la maladie. Leur retentissement est important dans la vie quotidienne, notamment professionnelle où ils vont être fréquemment liés à la perte de l'emploi. Les fonctions cognitives le plus fréquemment touchées sont la vitesse de traitement de l'information, les troubles attentionnels et exécutifs*, et les troubles mnésiques*. Ils sont fréquents même au stade précoce de la maladie et même en dehors d'un handicap physique majeur. Ces troubles peuvent être dépistés

en consultation à l'interrogatoire et grâce à quelques tests rapides (*computerised speed cognitive test* (CSCT), *single digit modality test* (SDMT), *brief international cognitive assessment for multiple sclerosis* (BICAMS), par exemple). Des batteries standardisées plus longues pour l'évaluation des fonctions cognitives adaptées aux patients, comme la BCCogSEP (batterie courte d'évaluation des fonctions cognitives destinées aux patients souffrant de SEP), permettent aux cliniciens (neurologues, médecins de MPR, neuropsychologues) de mieux analyser les troubles et ainsi de proposer une prise en charge adaptée avec la mise en place de stratégies de compensation et/ou d'une rééducation spécifique comme une remédiation cognitive individuelle ou en groupe. Des programmes de rééducation spécifiques informatisés ont également été développés. Leurs bénéfices semblent intéressants.

Il est important, par ailleurs, d'éliminer les facteurs iatrogènes parmi les molécules déjà prescrites pour d'autres symptômes qui vont potentiellement aggraver ou provoquer des troubles cognitifs (antiépileptiques, anticholinergiques urinaires, coanalgésiques, antalgiques de paliers II et III notamment).

Sur le plan médicamenteux, à ce jour, aucune molécule n'a fait la preuve de son efficacité dans la prise en charge des troubles cognitifs de la SEP.

Troubles vésicosphinctériens

Les troubles urinaires rapportés par les patients sont extrêmement variables : fuites urinaires, fréquence augmentée des mictions, difficultés pour vider sa vessie, rétention. Outre l'impact sur le quotidien et la qualité de vie, le risque néphrologique sur le long terme, bien que plus rare dans cette pathologie que chez les patients traumatisés médullaires, nécessite que ces symptômes soient régulièrement évalués. Le bilan initial comprend un calen-

drier mictionnel (horaires, symptômes, volume uriné, fuites, etc.), un examen de la fonction rénale, une échographie vésicorénale avec mesure du résidu postmictionnel qui ne doit pas dépasser 30 % du volume prémictionnel ni 200 mL.

Un bilan urodynamique est souvent nécessaire pour mieux analyser les dysfonctionnements vésicosphinctériens, déterminer les facteurs de risque sur les reins et aider pour les choix thérapeutiques. Il sera nécessaire en cas de dysurie*, ou si un résidu postmictionnel est constaté 1 mois après un traitement d'épreuve aux anticholinergiques, en cas d'urgences mictionnelles et de pollakiurie*.

Les objectifs principaux sont d'améliorer la qualité de vie et de limiter les complications : infections, atteintes rénales. Les traitements proposés permettent de diminuer les fuites, de limiter la fréquence des mictions, et d'assurer la vidange de la vessie. La rééducation périnéale peut être indiquée en cas d'incontinence à l'effort, ainsi que la neuromodulation externe du nerf tibial interne en cas de vessie hyperactive. Les traitements anticholinergiques et les alphabloquants sont également souvent proposés.

L'apprentissage des sondages urinaires peut être nécessaire si la vessie ne se vide pas bien. La toxine botulique intradétrusorienne permet de stabiliser la vessie, d'éviter les fuites entre les sondages et de limiter la pression dans la vessie.

Le recours chirurgical (neuromodulation sacrée, dérivation urinaire de type Bricker) est discuté en cas d'échec des traitements précédents. L'organisation et la coordination de ce type de prise en charge sont généralement assurées par des équipes spécialisées en neuro-urologie (médecins de MPR et urologues).

Troubles sexuels

Les troubles sexuels sont fréquents, touchant entre la moitié et les trois quarts des patients, aussi bien hommes que femmes.

Ces troubles peuvent être la conséquence de lésions touchant les centres nerveux spécifiques impliqués dans la sexualité, mais également le fait des autres symptômes : fatigue, douleur, troubles urinaires, désordres moteurs. Le retentissement de la maladie, accompagné d'un syndrome dépressif, d'une baisse de la libido ou d'une perte de confiance en soi, joue également un rôle important avec un risque d'atteinte psychogène* qui vient majorer les troubles. La première mesure à prendre est d'instaurer un dialogue dans le couple pour éviter les malentendus liés aux comportements d'évitement : de peur d'être confrontée à un échec, la personne préférera éviter toute relation sexuelle et le conjoint se sentira ainsi rejeté. Une explication concernant la nature de ces troubles et une prise en charge psychologique concomitante sont indispensables.

La prise en charge des troubles de l'érection n'est pas spécifique. On peut proposer les inhibiteurs des phosphodiestérases oraux, les injections intracaverneuses de prostaglandines, les méthodes mécaniques (pompe, prothèses), sans oublier de prendre en charge d'autres facteurs aggravants comme les troubles psychologiques ou de la libido associés. Si pour les patientes, les troubles de la sensibilité périnéale ne peuvent être compensés aisément, ceux de la lubrification peuvent être suppléés par des gels appropriés. La rééducation périnéale peut également apporter un bénéfice.

Troubles du transit

Probablement sous-diagnostiqués lors des consultations neurologiques, ces troubles touchent environ 70 % des patients. Le tableau le plus fréquent est celui de la constipation, mais il peut s'agir d'urgences fécales, voire d'incontinence fécale. Ces deux dernières ont un retentissement social majeur.

Leur présence relève de différents éléments : ralentissement du transit, perte de la sensibilité périnéale, troubles de l'exonéra-

tion rectale, ou hyperactivité intestinale. Le manque de mobilité contribue également à la constipation. Les facteurs iatrogènes (déclenchés par un traitement) doivent également être pris en compte. Les fuites de selles sont souvent la conséquence d'une constipation importante, plus rarement d'une hyperactivité intestinale. Les traitements visent à améliorer le transit, d'une part, par un régime alimentaire adapté (hydratation, fibres), mais également par l'usage de laxatifs comme les laxatifs osmotiques, attirant l'eau vers la lumière du tube digestif, les laxatifs de lest (non absorbés, non digérés, gonflant avec l'eau dans la lumière digestive), les laxatifs lubrifiants, comme la paraffine, et, d'autre part, par l'utilisation de suppositoires, de lavements, ou de dispositifs d'irrigation transanale en cas d'échec des techniques précédentes et qui vont permettre de faciliter l'expulsion des selles. L'objectif est de réguler le transit, avec un déclenchement des selles à heure fixe pour éviter les fuites.

La neuromodulation (tibiale postérieure externe ou sacrée interne) permet également parfois d'améliorer certains troubles de l'exonération rectale, et la fréquence de fuites de selles liées à l'hyperactivité.

Troubles de l'humeur

La prévalence de la dépression est plus importante que dans d'autres maladies chroniques. Le diagnostic peut être difficile du fait de la présence de la fatigue et de troubles de la cognition sociale associés (la cognition sociale est la faculté cognitive qui nous permet d'identifier les pensées, les émotions et les intentions des autres ; elle nous permet de nous mettre à la place de l'autre et d'ajuster notre comportement social au sien). Le contexte est souvent difficile : crainte de voir survenir une nouvelle poussée, aggravation d'un handicap, difficultés dans le milieu professionnel, etc. Cela favorise la survenue de syndromes dépressifs réactionnels ou contribue à décompenser un terrain thymiquement fragile. Il faut donc être extrêmement attentif aux moindres signes évocateurs.

Les prises en charge psychothérapeutiques sont ici d'une grande aide et peuvent éviter la mise en place d'un traitement médicamenteux. Les antidépresseurs, le plus souvent des inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine, sont utilisés de manière non spécifique dans cette situation. Un avis spécialisé auprès d'un psychiatre peut être nécessaire.

Troubles du sommeil

Les troubles du sommeil sont fréquents, environ 40 % des patients rapportent une plainte concernant leur sommeil. Il s'agit d'un des facteurs influençant le plus la qualité de vie. Ces troubles ne sont pas directement un symptôme de la SEP, mais plutôt une conséquence des autres symptômes : difficultés d'endormissement du fait d'un syndrome anxiodépressif, perturbation du sommeil du fait de la spasticité, de la douleur, des troubles urinaires, présence d'un syndrome d'apnée du sommeil. Il faut donc analyser les éléments pouvant interférer avec une bonne nuit : syndrome des jambes sans repos, spasticité, nycturie (uriner souvent dans la nuit et de façon anormale), syndrome d'apnée du sommeil, syndrome dépressif, et mettre en place un traitement adapté. L'utilisation de certaines molécules peut aussi être responsable des troubles du sommeil (fampridine, parfois, ou corticoïde lors d'une poussée), de même l'utilisation non raisonnée d'hypnotiques risque d'aggraver la fatigue et la cognition.

LE SAVIEZ-VOUS ?

Les troubles du sommeil imposent de dépister et de prendre en charge systématiquement un syndrome anxiodépressif et/ou la présence de symptômes venant le perturber (nycturie, spasticité, douleurs, syndrome des jambes sans repos).

Le dépistage d'un syndrome d'apnée du sommeil chez un patient fatigué ou considérant son sommeil comme non réparateur devrait être plus systématique.

La prise en charge des troubles du sommeil repose donc sur l'analyse la plus exhaustive possible des facteurs perturbateurs avec un traitement spécifique de ceux-ci. Les thérapies complémentaires, comme l'autohypnose, peuvent être très intéressantes.

CONCLUSION

Les symptômes sont multiples dans la SEP avec un retentissement majeur sur la qualité de vie. À la phase initiale, un ou deux symptômes vont prédominer avec une prise en charge qui sera centrée sur ces symptômes en parallèle du traitement de fond. En fonction de l'évolution de la maladie, les symptômes vont augmenter en nombre et parfois en intensité, avec souvent, un handicap moteur qui va aussi se majorer. Une vision globale est alors nécessaire pour une prise en charge globale adaptée et coordonnée qui fera intervenir de nombreux acteurs. Le neurologue et le médecin de MPR vont être les chefs d'orchestre de cette prise en charge, avec la possibilité de séjours dans des centres spécialisés de rééducation neurologique, ils pourront intervenir également au domicile ou sur le lieu professionnel. Pour être optimale, cette prise en soins nécessite une prise en charge précoce du handicap, invisible au départ, avec des actions d'éducation et de prévention à la phase initiale. Ce premier contact avec le monde de la rééducation facilitera ensuite l'accès aux soins précoces. L'objectif final reste de maintenir une qualité de vie la meilleure possible, en gardant une vie sociale et professionnelle dans de bonnes conditions.

Pour en savoir plus

Après l'annonce du diagnostic ou au cours de l'évolution de la maladie, de nombreuses questions surgissent, généralement en dehors des consultations avec le neurologue. L'envie de savoir, l'appréhension de l'avenir, l'angoisse face à un signe clinique, conduisent souvent les personnes à se précipiter sur Internet. Mais toutes les informations ne sont pas fiables sur les nombreux sites, blogs, forums en lien avec la SEP.

Il existe pourtant des structures et des organisations qui donnent des informations de qualité, majoritairement communiquées par des professionnels de la pathologie. Dans les pages qui suivent, vous trouverez des renseignements utiles pour approfondir vos connaissances, poser vos questions, échanger avec des professionnels ou des personnes dans la même situation.

Il ne faut pas hésiter à questionner et surtout ne pas rester seul face à ses angoisses et à ses interrogations.

Des professionnels au cœur de votre parcours de soins

Des structures regroupant des professionnels de la santé existent pour améliorer la prise en charge de la maladie, mais également pour vous apporter des informations de grande qualité.

Les centres de ressources et de compétences sclérose en plaques (CRC-SEP)

Les CRC-SEP constituent un recours régional. Implantés au sein d'un CHU, ils offrent une prise en charge pluriprofessionnelle associant neurologues experts et professionnels paramédicaux formés à la prise en charge de la SEP. Ils proposent un appui à l'élaboration des plans personnalisés de santé des personnes atteintes de SEP en coopération avec l'offre de soins libérale et hospitalière de proximité. Ils interviennent en complémentarité avec les réseaux territoriaux existants. Ils contribuent à améliorer la diffusion des connaissances auprès des professionnels et des malades, à améliorer la lisibilité de l'offre de soins et à harmoniser les pratiques à l'échelon de la région.

Ces centres prennent en charge les personnes atteintes de SEP ou d'une autre affection inflammatoire démyélinisante du système nerveux central (encéphalomyélite aiguë disséminée, neuromyélite de Devic, etc.), pour lesquelles la complexité de diagnostic et/ou de prise en charge nécessite une intervention pluriprofessionnelle et une concertation pluridisciplinaire. Dans ces cas, ils proposent des modalités de prise en charge mobilisant l'ensemble de l'offre existante, c'est-à-dire, l'hospitalisation de jour, l'hospitalisation à temps plein, les consultations externes, d'annonce ou de confirmation de diagnostic ou de suivi avec prise en charge pluridisciplinaire.

Ces centres ont également la capacité de mettre en place l'ensemble des thérapies complexes et/ou à risque thérapeutique élevé (biothérapies et chimiothérapies immunosuppressives). Ils élaborent également des programmes d'éducation thérapeutique.

Ainsi, les CRC-SEP ont pour mission de favoriser l'harmonisation des pratiques, la formation des personnels médicaux et paramédicaux, la production d'outils de formation, de programmes d'éducation thérapeutique et de coordination des acteurs.

Toutefois, le recours au CRC-SEP est prioritairement destiné aux patients adressés par un praticien de la région (neurologue, médecin traitant, autre spécialiste) ou par le réseau territorial existant.

La prise en charge par un CRC-SEP se fait toujours en concertation avec le médecin généraliste, le neurologue traitant et les professionnels de santé de proximité qui sont informés et impliqués dans la stratégie proposée par le centre de référence.

Pour trouver la liste des CRC-SEP : www.arsep.org – rubriques "Au quotidien", "Pour vous aider".

Les réseaux de santé

Dans plusieurs régions de France, les professionnels de santé impliqués dans la prise en charge des personnes atteintes de SEP ont mis en place des réseaux de santé dédiés à cette pathologie. L'objectif de ces réseaux est de favoriser une prise en charge de qualité, avec équité, au plus proche du domicile de la personne souffrant de SEP.

Ainsi, les réseaux organisent et facilitent la complémentarité et la coordination de tous les acteurs de la prise en charge des malades.

Les réseaux de santé sont aussi le carrefour de l'information et de la communication sur la SEP en interne et en externe, notamment

en participant à l'élaboration d'outils de formation, de soins et de recherche.

Pour trouver la liste des réseaux de santé :
www.sfsep.org/les-reseaux-sep/

Une large documentation accessible

Une information médicale et scientifique actualisée est largement disponible, soit auprès des neurologues, des infirmières dédiées, et des réseaux, via des brochures, des livrets, ou autres, soit sur les sites Internet dédiés ou des applications spécialisées.

Les brochures et livrets

Ils peuvent être édités par des associations de patients, des fondations, des fédérations, ou par les laboratoires pharmaceutiques ayant des traitements commercialisés pour la prise en charge de la SEP.

Ces brochures ou livrets sont disponibles au format papier ou téléchargeables directement sur les sites Internet des structures.

- **Site des structures associatives en français**
  - *Fondation ARSEP.* Chaque année, la Fondation édite des brochures et des articles rédigés par les professionnels de santé sous la coordination d'un membre du comité médical et scientifique. Généralistes ou thématiques, ces documents sont régulièrement actualisés et apportent une information complète et précise : www.arsep.org – rubriques "Au quotidien", "Publications" ou sur simple appel à la Fondation.
  - *Société canadienne de la SP.* Cette société canadienne publie régulièrement des informations sur la maladie. Bien qu'ayant des approches diagnostiques et thérapeutiques spécifiques à la prise en charge au Canada, de nombreuses informations

sont pertinentes pour les personnes concernées par la SEP en France : www.scleroseenplaques.ca – rubriques “Informations sur la SEP”, “Ressources”, “Bibliothèque”.

- **Structure associative en langue anglaise**
  - *Fédération internationale de la sclérose en plaques (MSIF).*
    www.msif.org

- **Site des laboratoires**
  - *Biogen.* Sur ce site, plusieurs brochures sont téléchargeables, notamment des brochures pour expliquer la maladie à des enfants :
    www.biogen-france.fr
  - *Roche.* Le site de ce laboratoire ne propose pas de brochures, mais de nombreuses vidéos pour mieux appréhender la maladie :
    www.roche.fr
  - *Sanofi-Genzyme.* Vous trouverez sur ce site des vidéos pour mieux comprendre la maladie :
    www.sanofi.fr
  - *Teva.* Il s’agit d’un site explicatif et de vidéos :
    www.teva-sante.fr
  - *MedDay.* C’est un site en anglais dédié à la SEP progressive :
    www.medday-pharma.com
  - *Novartis.* Le site du laboratoire ne propose pas de supports d’information dédiés à la SEP, mais des informations sur leurs médicaments :
    www.novartis.fr

Les sites et applications dédiés à la SEP

Les sites et applications dédiés à la SEP sont réalisés par les laboratoires pharmaceutiques impliqués dans la recherche sur cette maladie. Ils ont été réalisés pour apporter des informations pratiques, des astuces, etc., et pour améliorer le quotidien des personnes touchées par la SEP.

Quelques exemples :

- **Sites dédiés**
  - La maison de la SEP : www.lamaisondelasep.fr
  - SEP & Vous : www.sep-et-vous.fr
  - Lumière sur la SEP : www.lumieresurlasep.fr
  - SeP ensemble : www.sep-ensemble.fr
  - Mieux vivre avec la SEP : www.mieux-vivre-avec-la-sep.com
- **Applications spécifiques**
  - Cleo : www.cleo-app.fr
  - MSCopilot : www.mscopilot.com
  - Les aventures du professeur Fizzgobble ou la SEP expliquée aux enfants sous forme de jeu : www.fizzgobble.inconito.fr

Les permanences téléphoniques

Les médecins de la Fondation ARSEP sont à votre écoute les lundis, mardis et mercredis après-midi. Médecins et touchés par la maladie, Pascal Douek et Yann Le Coz répondent à vos questions au sujet de vos préoccupations quotidiennes. Le mardi, vos questions médicales et scientifiques trouveront des réponses auprès

des neurologues des CRC-SEP de toute la France qui sont à votre disposition pour vous apporter les informations les plus précises. Pour les contacter, appelez le 01 43 90 39 39.

Les journées d'information

Chaque année, la Fondation organise des moments de rencontres entre professionnels de santé, chercheurs et personnes concernées par la maladie. Que ce soit lors des congrès ou des journées portes ouvertes des laboratoires publics de recherche, les échanges sont toujours fructueux et informatifs. Pour tout renseignement, contacter la Fondation ARSEP.

Participer à un programme d'éducation thérapeutique du patient

Comment vivre au mieux avec la maladie ? C'est l'enjeu principal de l'éducation thérapeutique du patient (ETP) – reconnue par l'Organisation mondiale de la santé (OMS) et soutenue par le ministère de la Santé en France – considérée comme un temps essentiel de l'accompagnement des personnes malades chroniques vers plus d'autonomie.

L'ETP recouvre des activités qui visent à aider les personnes concernées par une ou des maladie(s) chronique(s) à acquérir ou maintenir les compétences dont elles ont besoin pour gérer au mieux leur vie avec une maladie chronique. Elle a pour objectif d'apprendre comment agir pour se soigner, partager les décisions et gagner en compétences et en autonomie, faciliter les échanges et les coopérations entre personnes concernées par la maladie et les professionnels de santé.

Il existe en France des pôles de ressources en ETP. En appui au développement des pratiques d'ETP, ils accompagnent les professionnels de santé et les patients pour créer les conditions permettant aux usagers (patients/associations de patients, professionnels, institutions) de coopérer entre eux et d'assurer leurs propres transformations de pratiques. Ces pôles de ressources ont un rôle d'expert, d'incubateur et de médiateur. Ils peuvent proposer des formations pour les usagers.

Pour en savoir plus :
Sur les sites des ARS : www.ars.sante.fr
Ou sur les sites dédiés :
En Île-de-France : www.poletp.fr
En Bretagne : www.poleetpbretagne.fr

Les brochures de la Fondation ARSEP
Médecines alternatives et complémentaires
Alimentation et SEP
Troubles invisibles et sclérose en plaques
CONGRÈS 2019 - Les essais thérapeutiques
CONGRÈS 2019 - NeuroMyélite Optique NMO
CONGRÈS 2019 - Stimulation intellectuelle et physique
CONGRÈS 2019 - Les traitements d'aujourd'hui
La NMO ou maladie de Devic
Atelier Congrès SEP 2018 - Facteurs génétiques et environnementaux
Atelier congrès SEP 2018 - Troubles vésicaux sphinctériens
Atelier congrès SEP 2018 - Estime de soi et dépression
Atelier congrès SEP 2018 - La SEP progressive
Atelier congrès SEP 2018 - LA SEP rémittente
Atelier congrès SEP - Accompagnement du patient et de son entourage
Facteurs de risques de la SEP
Brochure - Vacances et SEP
Traitements symptomatiques et SEP
Brochure - Fatigue et SEP

Troubles cognitifs par 3 spécialistes
Brochure - Vivre avec la SEP
Congrès des patients 2016 - Compte rendu
Formes bénignes de SEP
Brochure - La rééducation et la SEP
Brochure - Les aidants et la SEP
La poussée : l'identifier, la gérer
Prise en charge psychologique
Vaccinations et sclérose en plaques
Brochure - Activité physique et SEP
Douleurs et SEP
NeuroMyélite optique et SEP : 2 maladies différentes
Devenir parents quand on a la SEP
Troubles oculaires dans la SEP
Échelles d'évaluation dans la SEP
La chaleur dans la SEP
Remédiation cognitive et SEP
Vitamine D et SEP
L'histoire de la SEP
SEP primaire progressive
Sexualité et SEP
Brochure - SEP et Travail
SEP de l'enfant et de l'adolescent
Stress et SEP
Bien-être et SEP
Les essais thérapeutiques - Revue 2019
Les traitements de fond dans la SEP
Participer à un essai clinique
Éducation thérapeutique du patient
Séquences thérapeutiques dans la SEP
Observance dans la SEP
Ectrims 2019 - Résumé du congrès européen sur la recherche et les traitements de la SEP
Les grandes étapes du progrès thérapeutique dans la SEP
Intérêts des neurofilaments dans la SEP
Démyélinisation remyélinisation dans la SEP
Dossier complet Lettre 96 - Immunité et SEP

L'Association pour la Recherche sur la Sclérose en Plaques (ARSEP) a été créée en 1969 et reconnue d'utilité publique en 1978. En 2010, elle se transforme en fondation reconnue d'utilité publique à but non lucratif pour renforcer son action.

Sa mission est de contribuer à la prévention et au traitement de la sclérose en plaques, par le financement de la recherche, d'informer les personnes affectées par la maladie sur les avancées médicales et scientifiques, et de sensibiliser le grand public sur la gravité de cette pathologie.

Sa gouvernance est principalement assurée par un conseil d'administration où siègent des personnes touchées par la maladie, des proches de malades, et un comité médico-scientifique composé des meilleurs experts de la SEP, cliniciens et fondamentalistes.

La Fondation ARSEP agit uniquement grâce à la générosité du public. Elle ne reçoit aucune subvention publique. Les dons proviennent essentiellement d'opérations du trimestriel de la Fondation ARSEP, *La Lettre*, des legs en exemption des droits de succession, des actions de bénévolat et du mécénat d'entreprise. La Fondation ARSEP est agréée par le comité de la charte du don en confiance, garantie du sérieux et de la rigueur de sa gestion, ainsi que de la transparence dans l'utilisation des fonds.

Sa stratégie scientifique est ciblée sur le soutien annuel à des projets orientés sur la compréhension de la maladie et sur le développement de nouvelles voies thérapeutiques ainsi que sur l'amélioration de la qualité de vie. Ces projets sont conduits par des chercheurs travaillant au sein des instituts publics de recherche.

Ses actions d'information correspondent à l'organisation de journées d'information soit lors du congrès annuel, soit de la journée portes ouvertes dans les laboratoires, à la diffusion de nombreuses brochures, aux permanences téléphoniques ou encore à sa veille scientifique et médicale sur les réseaux sociaux.

Elle est membre de l'Union pour la lutte contre la SEP (UNISEP), de la Fédération pour la recherche sur le cerveau (FRC) et de la Fédération internationale de SEP (MSIF).

Lexique

A

Anticorps monoclonaux

Les anticorps monoclonaux sont des anticorps synthétisés naturellement par un groupe de lymphocytes B identiques et activés reconnaissant la même séquence d'un antigène. Afin de pouvoir être utilisés comme thérapie, ces anticorps monoclonaux sont produits par biotechnologie grâce à une cellule issue de la fusion entre un lymphocyte B et une cellule cancéreuse. Ils sont le plus souvent humanisés : la partie reconnaissant l'antigène ciblé est insérée dans une immunoglobuline humaine.

Ataxie

Défaut de coordination des mouvements volontaires au niveau des membres entraînant des sensations d'instabilité, d'ébriété, de maladresse ou des chutes.

Atteinte psychogène

Symptômes causés par des facteurs psychologiques, émotionnels et comportementaux sans atteinte somatique.

Adénosine triphosphate (ATP)

Ce nucléotide fournit l'énergie nécessaire aux réactions chimiques du métabolisme, à la locomotion, à la division cellulaire, ou encore au transport actif de molécules à travers les membranes biologiques.

B

Bilan neuropsychologique

Effectué par un neuropsychologue, il permet d'évaluer les troubles cognitifs comme la concentration, la mémoire, les fonctions exécutives ou la vitesse de traitement de l'information. Ce bilan prendra en compte les caractéristiques du patient, le contexte et certains facteurs de confusion comme l'anxiété, la dépression et la fatigue qui sont fréquents dans la SEP. Ce bilan, réalisé à l'aide de tests scientifiquement validés, prend du temps et pourra être mené en plusieurs séances si nécessaire.

C

Causes iatrogènes

Causes provoquées par un médicament ou un acte médical.

Cellules microgliales

Ce sont les cellules immunitaires du système nerveux central. Elles sont

spécialisées dans l'ingurgitation des déchets, leur destruction et leur élimination. Elles correspondent aux macrophages.

Clonus rotulien

Il correspond à une succession de mouvements de la rotule après que l'examinateur l'a mobilisée.

D

Démyélinisation

La démyélinisation correspond à la destruction de la gaine de myéline entourant le prolongement des neurones (axones) par des constituants du système immunitaire. Cette destruction a pour conséquence un défaut dans la transmission de l'influx nerveux et une fragilisation de l'axone entraînant des symptômes neurologiques.

Douleurs dysesthésiques

Douleurs d'expressions diverses dues à un trouble de la sensibilité.

Douleurs musculosquelettiques

Elles correspondent à des douleurs musculaires et articulaires secondaires au syndrome pyramidal. Ainsi, elles accompagnent les contractions musculaires involontaires (spasmes), la spasticité (raideur) des membres et du rachis, habituelles lors d'atteinte pyramidale.

Douleurs secondaires

Elles sont une conséquence indirecte de la maladie. Elles ne sont pas liées à une atteinte du système nerveux central. Elles peuvent se traduire par des crampes ou des contractures, en particulier la nuit.

Douleurs de type neurogène

Elles sont liées à l'atteinte du système nerveux et sont donc une conséquence directe de la maladie. Elles se traduisent par des fourmillements, des brûlures ou des décharges électriques pendant les poussées.

Dysurie

La dysurie correspond à une difficulté à démarrer la miction ou à une difficulté à uriner occasionnant un jet faible et/ou par intermittence.

E

Électroconvulsivothérapie

L'électroconvulsivothérapie (ECT) est réalisée sous anesthésie générale et permet l'amélioration rapide de l'état de santé de certains patients en provoquant artificiellement une crise convulsive induite par un courant faible et très bref appliqué à la surface du crâne. Son indication est très

restreinte. L'ECT est réalisée en milieu spécialisé.

Évaluation écologique

L'évaluation écologique consiste à réaliser une évaluation des troubles cognitifs lors de la réalisation effective des activités de la vie quotidienne afin de détecter des troubles fins ayant pourtant des répercussions importantes dans les activités sociales, familiales et professionnelles.

F

Faisceau spinothalamocortical

Voie nerveuse véhiculant la sensibilité du chaud-froid et de la douleur dans la moelle épinière puis dans l'encéphale.

Fréquence

La fréquence d'un événement est son nombre d'occurrences. Une maladie peut ainsi être qualifiée par des adjectifs subjectifs comme fréquent, habituel, rare, occasionnel, exceptionnel, etc., mais sans valeur statistique.

G

Glie

Tissu de soutien du système nerveux central, constitué de cellules, dites cellules gliales, qui assurent l'isolement du tissu nerveux, les fonctions métaboliques, le soutien et la protection vis-à-vis des corps étrangers en cas de lésions. Dans le système nerveux central, les cellules gliales comprennent les oligodendrocytes, les astrocytes et la microglie.

Granulomatose multisystémique

Maladies inflammatoires pouvant toucher plusieurs organes du corps s'exprimant par des granulomes formés aux dépens du tissu conjonctif riche en vaisseaux et infiltré de différents types de cellules. La sarcoïdose constitue la granulomatose la plus fréquente.

H

Hyposignal

En IRM, on parle d'hyposignal lorsque le signal renvoyé par les protons a une faible intensité, ce qui se traduit par une image foncée à noire sur le cliché.

I

Immunoglobulines

Les immunoglobulines (Ig) sont des protéines qui jouent un rôle important dans la lutte contre les maladies infectieuses. Elles correspondent aux anticorps. Il y a 3 types d'Ig :

- les immunoglobulines G (IgG) sont les plus abondantes et sont fabriquées lors d'un contact avec un antigène. Elles protègent l'organisme contre les bactéries, les virus et les toxines qui circulent dans le sang. Elles participent à la réponse mémoire ;
- les immunoglobulines A (IgA) se trouvent essentiellement dans les sécrétions comme la salive, le suc intestinal, la sueur et le lait maternel. Leur rôle essentiel est d'empêcher les agents pathogènes de se lier aux cellules des muqueuses et de l'épiderme ;
- les immunoglobulines M (IgM) sont sécrétées lors du premier contact de l'organisme avec un antigène. Leur présence dans le sang indique une infection en cours.

Incidence

Il s'agit du nombre de nouveaux cas (malades) par an pour 100 000 habitants.

Isosignal

L'IRM est fondée sur l'application d'une combinaison d'ondes électromagnétiques à haute fréquence sur une partie du corps, et sur la récupération et la mesure du signal renvoyé par certains atomes et en particulier l'hydrogène (proton). Il s'agit en fait d'un aimant qui permet d'obtenir une image. On parle d'isosignal lorsque le signal renvoyé est intermédiaire (ni blanc [hypersignal], ni noir [hyposignal]).

L

Leucoencéphalopathie multifocale progressive

La leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP) est due à un virus présent dans l'organisme, le virus JC, et réactivé du fait de l'immunosuppression. Ce virus va provoquer des lésions de démyélinisation importantes dans le système nerveux central, entraînant une atteinte sévère et destructrice de la substance blanche encéphalique.

Leucopénie

La leucopénie est une diminution pathologique du nombre de globules blancs, également appelés leucocytes, dans le sang. Les différents types de leucocytes sont les lymphocytes, les monocytes, les neutrophiles, les basophiles et les éosinophiles. Ils interviennent tous dans la défense de l'organisme à des niveaux différents.

Liquide céphalorachidien

Le liquide céphalorachidien (LCR) est le liquide entourant le système nerveux central, c'est-à-dire le cerveau et la moelle épinière. Il leur sert de protection contre les agressions extérieures. Chez les personnes atteintes de SEP, le LCR est modifié et comporte plus de protéines et de cellules que la normale et surtout avec des anticorps fabriqués directement dans le système

nerveux central. Pour prélever du LCR, on pratique une ponction lombaire.

Lymphopénie

La lymphopénie est une diminution du nombre total de lymphocytes. Ces derniers produisent des anticorps et induisent la réponse immunitaire, ils détruisent les cellules anormales cancéreuses.

M

Maladies de système

Les maladies de système sont des maladies inflammatoires affectant essentiellement le tissu conjonctif et le système immunitaire. Elles touchent donc plusieurs organes. Les plus connues sont le lupus érythémateux disséminé, la sclérodermie, la polyarthrite rhumatoïde, la sarcoïdose, la périartérite noueuse et le syndrome de Gougerot-Sjögren.

Manifestations paroxystiques

Symptômes survenant en éclair, le plus souvent en salves.

Médecin de MPR

Médecin de médecine physique et de réadaptation (anciennement médecin rééducateur).

Mitochondrie

La mitochondrie est une structure spécialisée contenue dans les cellules vivantes. Elle possède son propre ADN. Elle contribue à l'essentiel de la production d'ATP, molécule énergétique ubiquitaire utilisée dans un très grand nombre de réactions chimiques du métabolisme.

Myelin basic protein **(MBP)**

Cette protéine est l'un des composants protéiques les plus abondants de la myéline dans le système nerveux central. Elle a un rôle dans sa formation, sa stabilisation et dans la remyélinisation des axones dénudés.

N

Neurodégénérescence

La neurodégénérescence est un processus pathologique progressif conduisant à la mort des cellules nerveuses.

Neurofilaments

Les neurofilaments sont des protéines du cytosquelette des neurones et des axones. Présents dans le liquide céphalorachidien, ils illustrent l'activité inflammatoire et l'intensité de la neurodégénérescence. Ces biomarqueurs témoignent ainsi de l'atteinte neuro-axonale associée au handicap neurologique de la SEP.

Neutropénie

La neutropénie est une diminution du nombre de neutrophiles contenus dans le sang. Les neutrophiles sont les plus

représentés. Leur fonction est d'éliminer des micro-organismes, en particuler les bactéries.

Névralgie du trijumeau

Le nerf trijumeau est le nerf assurant la sensibilité de la face. L'atteinte de ce nerf entraîne des décharges électriques intenses qui se manifestent par des salves brèves, le plus souvent à la joue. Leur déclenchement est favorisé par la parole, la déglutition ou même l'ouverture de la bouche.

O

Œdème maculaire

L'œdème maculaire est une inflammation ou un épaississement de la macula de l'œil. La macula est la partie de la rétine responsable de la vision centrale et qui nous permet de saisir les détails. Cette zone de la rétine est essentielle pour obtenir une bonne qualité visuelle. Les symptômes observés en cas d'œdème maculaire sont une perte de la vision centrale, une vision trouble ou une distorsion des lignes droites.

P

Phénomène d'Uhthoff

Réapparition ou exacerbation transitoire de troubles neurologiques préexistants, dues à une augmentation de la température du corps (effort physique, chaleur, fièvre) ; phénomène le plus souvent rencontré au niveau visuel avec une baisse transitoire de l'acuité visuelle.

Phénotype

Le phénotype correspond au caractère visible d'une personne ou d'une cellule.
Il est l'expression extérieure des gènes et des facteurs qui interviennent dans leur expression.

Plasticité cérébrale

Elle fait référence à la capacité du système nerveux à changer sa structure et son fonctionnement afin de permettre au cerveau de récupérer après des lésions et ainsi de réduire le handicap qui pourrait en résulter.

Pollakiurie

La pollakiurie est définie par l'augmentation du nombre de mictions par 24 heures.

Prévalence

Il s'agit du nombre de personnes atteintes d'une maladie à un moment donné dans une population donnée (terme d'épidémiologie).

Proprioception

La proprioception désigne la perception, consciente ou non, de la position des différentes parties du corps.

R

Réhabilitation cognitive ou remédiation cognitive

Il s'agit de séances de rééducation visant à améliorer le fonctionnement cognitif d'une personne qui présenterait, par exemple, des troubles de la mémoire, des difficultés attentionnelles, etc.

Remyélinisation

La remyélinisation correspond à l'ensemble des processus au cours desquels des cellules présentes dans le cerveau (oligodendrocytes) synthétisent une nouvelle gaine de myéline autour des axones.

S

Spasticité

Elle correspond à une raideur des membres. C'est un symptôme fréquent de la SEP puisque présente chez 85 % des patients. Elle est parfois invalidante et douloureuse, limitant la capacité de déplacement ou d'utilisation des bras, mais aussi dans les activités de la vie quotidienne. Dans de rares situations, elle peut aider la personne à prendre appui sur les membres inférieurs et ainsi faciliter la marche. Elle peut aussi s'exprimer par des spasmes successifs aux membres.

Stimulus nociceptif

Stimulus douloureux qui conduit l'organisme à mettre en place des processus de défense.

Symptômes cliniques et signes cliniques

Un symptôme est un trouble ou une gêne déclaré par la personne.
Un signe clinique désigne la ou les manifestation(s) visible(s) ou objective(s) qu'un professionnel de santé décèle lors de l'examen d'un patient.

Syndrome pseudogrippal

Le syndrome pseudogrippal fait partie des effets indésirables des interférons. Il survient généralement 3 à 6 heures après l'injection.
Il s'agit de l'apparition de symptômes rappelant la grippe à savoir : fièvre, frissons, douleurs musculaires et maux de tête.

Syndrome pyramidal

Le syndrome pyramidal désigne l'ensemble des troubles touchant le faisceau pyramidal véhiculant la motricité volontaire.
Il s'exprime par une baisse de la force allant de la difficulté à courir, à la boiterie jusqu'à la paralysie. Il s'accompagne d'une hypertonie (raideur).

Syndrome spastique

Le syndrome spastique désigne une exagération des réflexes et une hypertonie musculaire ou "raideur".

Système nerveux central
Le système nerveux central est la structure formée par le cerveau, le tronc cérébral et la moelle épinière.

T

Tétraparesthésie
Troubles sensitifs à type de fourmillements des 4 membres.

Thrombopénie
La thrombopénie correspond à une baisse du nombre de plaquettes sanguines.

Transmission mendélienne
Transmission d'un caractère ou d'une maladie n'impliquant qu'un seul gène, mais deux allèles (l'un venant du père, l'autre de la mère) selon les règles de l'hérédité établies par Gregor Mendel.

Trépidation
Tremblement involontaire pouvant survenir au repos ou lors de l'exécution de mouvements ou après stimulation correspondant à des mouvements successifs souvent inépuisables. La trépidation épileptoïde des pieds est fréquente dans la SEP.

Troubles attentionnels et exécutifs
Troubles de l'attention et des fonctions exécutives qui sont nécessaires pour effectuer des activités telles que la planification, l'organisation, l'élaboration des stratégies et pour gérer le temps et l'espace.

Troubles mnésiques
Ces troubles peuvent porter sur la mémoire de travail et/ou la mémoire à court terme et/ou la mémoire immédiate et/ou sur la mémoire à long terme.

V

Virus d'Epstein-Barr
Le virus d'Epstein-Barr (EBV) fait partie de la famille des virus de l'herpès. Il est présent chez 80 à 90 % des personnes, principalement sous forme silencieuse. Il est fréquemment acquis lors de l'adolescence ou chez l'adulte. Il est entre autres responsable de la mononucléose infectieuse. Lorsque cette maladie se développe au cours de l'adolescence, le risque de développer une SEP est augmenté.

Vitesse de traitement de l'information
C'est la vitesse avec laquelle une personne comprend et réagit face à l'information qu'elle reçoit, qu'elle soit cognitive, visuelle, auditive ou par le mouvement. Elle est altérée fréquemment dans la SEP et elle constitue la principale gêne cognitive avec un retentissement socioprofessionnel sévère.

Équipe éditoriale

Relecture et harmonisation des textes : Laurence Ménardais, Isabelle Mora, Béatrice Pelletier
Création de la couverture et de la maquette : Romain Meynier
Mise en page : Stéphanie Dairain
Sous la direction de : Laurence Ménardais

Remerciements

au Dr Emmanuelle Plassart-Schiess (directeur scientifique à la Fondation ARSEP)
aux laboratoires Biogen, MedDay, Novartis, Roche, Sanofi et Teva pour leur soutien.

Crédits photographiques

Gaël Kazaz
Fondation ARSEP

Déclaration des liens d'intérêts

Le Dr Xavier Ayrignac déclare avoir des liens d'intérêts avec Biogen, MedDay, Merck, Novartis, Roche et Sanofi-Genzyme.

Le Dr Olivier Casez déclare avoir des liens d'intérêts avec Biogen.

Le Pr Pierre Clavelou déclare avoir des liens d'intérêts avec Almirall, Biogen, MedDay, Merck, Novartis, Roche, Sanofi et Teva.

Le Dr Nicolas Collongues déclare n'avoir aucun lien d'intérêt en relation avec le travail présenté.

Le Dr Françoise Durand-Dubief déclare avoir des liens d'intérêts avec Biogen, Merck, Novartis, Roche, Sanofi et Teva.

Le Pr Gilles Edan déclare avoir des liens d'intérêts avec Bayer, Biogenidec, Merck, Teva, Roche, Sanofi et Novartis.

Le Dr Philippe Gallien déclare avoir des liens d'intérêts avec les laboratoires Allergan, Merz, Ipsen et Biogen.

Le Dr Anne Kerbrat déclare n'avoir aucun lien d'intérêt en relation avec le travail présenté.

Le Pr David-Axel Laplaud déclare n'avoir aucun lien d'intérêt en relation avec le travail présenté.

Le Dr Emmanuelle Leray déclare avoir des liens d'intérêts avec Biogen, Genzyme, MedDay, Merck Serono, Novartis et Roche.

Le Dr Romain Marignier déclare n'avoir aucun lien d'intérêt en relation avec le travail présenté.

Le Pr Thibault Moreau déclare avoir des liens d'intérêts avec Biogen, MedDay, Merck, Novartis, Roche et Sanofi-Genzyme.

Le Pr Jean Pelletier déclare avoir des liens d'intérêts avec Biogen, Genzyme, Novartis, Merck Serono, Roche, Sanofi et Teva.

Le Dr Aurélie Ruet déclare n'avoir aucun lien d'intérêt en relation avec le travail présenté.

Le Pr Bruno Stankoff n'a pas précisé ses éventuels liens d'intérêts en relation avec le travail présenté.

Le Pr Éric Thouvenot n'a pas précisé ses éventuels liens d'intérêts en relation avec le travail présenté.

Le Pr Hélène Zéphir déclare avoir des liens d'intérêts avec Biogen Idec, Merck, Novartis, Sanofi, Roche et Teva.

Le point sur

la sclérose — en plaques

Ils ont tous accepté, et avec enthousiasme ! Tous les spécialistes français de la sclérose en plaques ont tenu à participer à cet ouvrage. Mais sous certaines conditions : ce livre doit être un ouvrage de référence pour les personnes atteintes de la maladie et pour leur entourage, mais aussi un document de base pour les étudiants, les personnels soignants, les décideurs administratifs et même les chercheurs en quête d'informations médicales sur la sclérose en plaques.

Ce concept est original et innovant ; la ligne éditoriale l'est tout autant, avec un texte, certes abordable par tous, mais d'un niveau scientifique déjà relevé.

Cette démarche me paraît très symbolique de notre époque et du chemin parcouru dans le domaine de la sclérose en plaques depuis notre dernier livre destiné aux patients (2008) et édité par la Fondation ARSEP ! En effet, l'information sur la maladie est aujourd'hui bien partagée entre les neurologues et les malades, elle est juste et actualisée, et le besoin de transmettre de plus en plus nos connaissances à des publics très divers exprime la reconnaissance de la sclérose en plaques comme un enjeu important de société.

Bonne lecture à tous ! Et, si parfois le texte vous paraît un peu déroutant, votre neurologue et la Fondation ARSEP seront là pour répondre à votre questionnement.

Pr Thibault Moreau

EDIMARK

ISBN : 978-2-915968-58-3

Fondation pour l'Aide à la Recherche sur la Sclérose En Plaques
14, rue Jules Vanzuppe
94200 Ivry-sur-Seine
www.arsep.org