

SCLEROSE EN PLAQUES

Sclérose en plaques : qu'est-ce que ça ?

- Maladie inflammatoire chronique démyélinisante du SNC
- Myéline formée par les oligodendrocytes, interrompue de façon régulière par les nœuds de Ranvier
- SEP commence par une inflammation, ce qui active le SI, qui attaque la gaine de myéline, et les lésions = plaques, ralentissement influx nerveux > symptômes
- Facteurs génétiques (proportionnelle à la charge génétique), zone géographique, virus EBV, tabac, carence vitD, obésité infantile...

Evolution

- **Poussées** : phase inflammatoire et démyélinisante
Apparition ou aggravation des symptômes, >24h, fièvre et fatigue, avec des intervalles >1 mois entre chaque
- Suivi phase de rémission +/- complète de quelques mois à quelques années
- **Progression du handicap** : dégénérescence neuronale, continue de symptômes > 6 mois

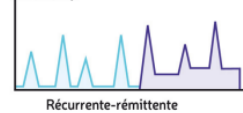
Quelle prise en charge ?

- **4 Objectifs** : fréquence, intensité et durée des poussées, progression de la maladie, traitement des symptômes, prévention des complications liées au handicap, soutien, accompagnement social et psychologique
- **Stratégie** : traitement des poussées, de fond et symptomatiques + rééducation
- **Diagnostic** : interrogatoire minutieux + examen clinique + examen IRM si suspicion SEP « Disséminée lésions dans le temps et l'espace », si doute PL possible

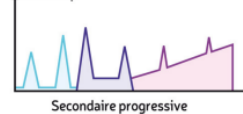
Pronostic

- Evolution / expression de la SEP variables
- Formes bénignes (20-40%) > pas de handicap dans la vie quotidienne au bout de 15-20 ans
- **Facteurs prédictifs** : âge précoce, femme, NORB en 1^{er} signe, >2 ans entre les 2 1^{ères} poussées, pas de handicap au bout de 5 ans
- **Facteurs prédictifs** – âge de début >40 ans, SEP-PP, atteinte motrice initiale

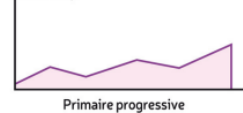
Handicap



Handicap



Handicap



- La + fréquente (85% des cas)
- Âge : 20-30 ans : 2-3 ♀ / 1 ♂
- **Alternance poussées / rémissions**
- Poussées spontanées ou déclenchées (infections)
- Rémission totale ou partielle → 0 ou séquelles

- Au bout de 15 ans → 50% des patients
- Au bout de 25 ans → 90% des patients
- Avec ou sans poussées
- Accumulation des symptômes

- 15% des cas
- Âge : 40-50 ans : ♀ = ♂
- **Dégradation progressive dès le début**
- Sans poussées distinctes, ni rémissions
- Très invalidante (2 x SEP-RR)

13

Les symptômes

Troubles sensitifs

- Révélateurs de la SEP (45% des cas)
- Throat, abdomen, bras jambe, visage
- Insensibilité, engourdissements, fourmillements, picotements, douleurs, brûlure, paralysie faciale
- Signe de Lhermitte : sensation de décharge électrique (colonne vertébrale et membres) qd flexion de la tête

Troubles moteurs

- Révélateurs de la SEP (30% des cas)
- Lourdeur, faiblesse musculaire des membres (inférieurs ++) > difficulté pour marcher
- Spasticité (= raideur) membres inférieurs ++ (90% des patients)

Fatigue : extrême et inhabituelle, 1^{er} symptôme chez 75-95% des patients

Troubles visuels

- 75% des patients
- Névrite Optique RétroBulbaire (1^{ère} poussée ; 25-30% des cas) → acuité visuelle unilatérale, vision couleurs et contrastes ± douleurs périorbitaires

Troubles vésico-sphinctériens et sexuels :

- Troubles urinaires : miction impérieuse, incontinence, dysurie, rétention urinaire
- Troubles digestifs : constipation, incontinence anale
- Troubles sexuels : impuissance, ↓ libido, ↓ sensibilité, douleur

Ataxie

- Perturbation de l'équilibre et de la coordination motrice
- Instabilité, tremblements, vertiges, maladresse, nystagmus, troubles du langage et de la déglutition

I- Traitement des poussées : corticothérapie à forte dose

Mécanisme d'action du méthyprednisolone

- Corticoïde de synthèse
- Puissant anti-inflammatoire qui ↓ durée et intensité des poussées
- 1^{er} effet 8-10j pr récupération complète en quelques semaines

Indications

- Poussées fortes
- Pas pour la prévention des poussées
- Pas pour les poussées avec peu de symptômes > pas de traitement pr ça

Contre Indications

- Tout état infectieux

Peu d'effets indésirables

- Insomnie, rétention sodée, hypoK, risque d'infection (recherche foyer infectieux avant traitement)

Interactions médicamenteuses

CI : état infectieux à cause de l'effet immunosuppresseur, état psychotique non contrôlé/ effet excitant, virus en évolution (herpès)

Attention : risque de tachycardie : ECG avant traitement

II- Les traitements de fond : général

Mécanisme d'action

- Réponse immunitaire ↓ fréquence poussées/progression handicap

Indications

- Médicaments développés dans SEP-RR puis évalués dans SP et PP
- Pas de traitement de fond si poussée peu fréquentes/symptomatiques
- Recommandé si R ++ de dvp une SEP après 1 événement démyélinisant
- Objectif : précoce pour ↓ lésions irréversibles

Contre-Indications

- Insuffisance Hépatique

Effets indésirables

- **Effets neuropsychiques** : insomnie, agitation, anxiété, irritabilité, céphalées, vertiges
- **Réactions cutanées** (mocllobémide) : rash, prurit, urticaires
- **TGI** : constipation, nausées
- **Effets cv** (iproniazide) : hypotension
- **Syndrome 5-HT** (rare)
- **Crise hypertensive** (iproniazide ++)

Interactions médicamenteuses

CI : Bupropion (sevrage tabac, inhibe NET et DAT, crise hypertensive)
Dextrométhorphan, Tramadol, (syndrome 5HT)
ATC, IRS, IRSNA (syndrome HT) avec iproniazide
Aliments riches en tyramine avec iproniazide
Triptans métabolisés par MAO
Déconseillé : triptans non métabolisés par MAO (HTA)
ATC IRS IRSNA avec mocllobémide

Crise HyperT wtf ?

- Cesse tyramine/effet fromage
- Tyramine = inverseur des NET donc ↑ Noradrénaline
- Symptômes : céphalée, raideur nuque, photophobie, mydriase, sueurs, palpitations >>> arrêt du traitement

Quel traitement ?

- Immunomodulateurs
- Immunosuppresseurs : + efficace mais + toxiques

A) Immunomodulateurs	
1) IFNβ-1a IFN-1b et pegIFNβ-1a 11111 : Mécanisme d'action cytokine anti-inf Intérêt ➤ 30% fréquence des poussées/Episodes dépressifs caractérisés ➤ 50-70% nb de lésions (visible à l'IRM) ➤ quelques mois progression handicap moteurs ds SEP-RR ➤ En 1^{ère} intent° SEP-RR ; SEP-SP avec persistance poussées (IFN bêta-1b) Contre-indications ➤ Dépression sévère avec idées suicidaires Effets indésirables ➤ Syndrome pseudo-grippal ➤ Réaction au point d'injection (rougeur, ecchymose) Attention à surveiller ➤ NFS (angioopathie thrombotiques) ➤ Fonction rénale (synd néphrotiques) ➤ Fonction hépatiques (transaminases)	
2) Acétate de glatiramère 11111 : Mécanisme d'action mélange de peptides synthétiques composés d'AA ressemblant à la MBP Permet de dévier l'attaque AI de la myéline Par la prod de cytokines anti-inf Intérêt ➤ efficacité = celle de l'IFN ➤ 30% fréquence des poussées/Episodes dépressifs caractérisés ➤ En 1^{ère} intent° SEP-RR si intolérance ou CI aux IFN Effets indésirables ➤ Réaction au point d'injection (rougeur, ecchymose) Attention à surveiller ➤ Fonction hépatique (transaminases)	
3) Diméthyle fumarate et Diroximal fumarate 11111 : Mécanisme d'action activation de la voie transcriptionnelle du facteur nucléaire NRF2 Sécrétion de molécules antiinf + ↑ expression gènes antioxydants Indications : ➤ 50% fréquence des poussées ➤ SEP-RR (alternative aux autres ttt de fond) Contre-indications : ➤ LeucoEncéphalopathie Multilocale Progressive (LEMP) ➤ Infection démyélinisante du SNC du à un virus ➤ IRM avant ttt Effets indésirables ➤ Bouffées de chaleur ➤ TGI : diarrhée, nausées, douleurs abdo ➤ Lymphopénie → Risque LEMP Attention à surveiller ➤ NFS (lymphopénie) ➤ Fonction rénale ➤ Fonction hépatiques (transaminases, bili totale)	
B) Immunosuppresseurs	
1) Tériflunomide 11111 Mécanisme d'action inhibition réversible de la DHO-DHf → synthèse pyrimidine → prolif des c ayant besoin de pyrimidine pour se multiplier → nb de lymphocytes activés Intérêt ➤ 30% progression du handicap ➤ SEP-RR (alternative à IFN et acétate de glatiramère) Contre-indications ➤ Insuffisance hépatique sévère, grossesse Effets indésirables ➤ Céphalées ➤ TGI : diarrhée, nausées, douleurs abdo ➤ Alopecie ➤ ↑ ALAT Attention à surveiller ➤ NFS ➤ Fonction hépatique ➤ PA (risque HTA°)	
2) Ponésimod 11111 Mécanisme d'action modulateur rc de la sphingosine 1-phosphate S1P des lymphocytes Liaison au rc S1p des lympho ce qui les séquestre dans ganglions lympho → infiltration lympho dans les tissus y compris SNC Intérêt ➤ 1^{ère} administrat° en milieu hospit car risque bradycardie, BAV (ECG, mesure HTA) ➤ En 1^{ère} intent° SEP-RR Contre indication : ➤ IH modérée ou sévère ➤ Tbles cardiaques sévères (BAV 2° et 3° degré) ➤ Immunodéficience ➤ Infections sévères actives, cancer, grossesse Effets indésirables ➤ Rhinopharyngite ➤ Infection des voies sup ➤ ↑ ALAT Attention à surveiller ➤ NFS ➤ Fonction hépatique (transaminases) ➤ PA	
3) Fingolimod 22222 : Mécanisme d'action analogue structura de la sphingosine Métabolisé en phosphate de fingolimod Modulateurs des rc de la S1P (après même action que ponésimod) Intérêt ➤ 1^{ère} administrat° en milieu hospit car risque bradycardie, BAV (ECG, mesure HTA) ➤ 50% fréquence des poussées ➤ En 1^{ère} ou 2^e intent° formes très actives de SEP-RR Contre-indications : ➤ IH modérée ou sévère ➤ Tbles cardiaques sévères (BAV 2° et 3° degré) ➤ Immunodéficience ➤ Infections sévères actives, cancer, grossesse Effets indésirables ➤ Céphalées ➤ ↑ transaminases ➤ Diarrhées ➤ Toux, grippe, sinusite ➤ Mal de dos Attention à surveiller ➤ NFS (lymphopénie) ➤ Fonction hépatique	
4) Natalizumab 222222 : Mécanisme d'action ac monoclonal humanisé anti-intégrine α4β1 des LT Bloque l'interaction α4β1/ VCAM-1 (c endoth) → infiltration LT et inflammation Intérêt ➤ 1^{ère} administrat° en milieu hospit car risque allergie ➤ 70% fréquence des poussées et 40% progression handicap ➤ Formes très actives de SEP-RR (ttt de ref) Effets indésirables ➤ Céphalées, vertige fatigue ➤ Rhinopharyngite ➤ Infection voies urinaires ➤ Nausées ➤ Douleurs articulaires	

Contre-indications :

- LEMP (IRM avant ttt)
- Immunodéficience
- Infections sévères actives, cancer, grossesse
- Autres ttt de fond

Attention à surveiller

- Fonction hépatique

5) Ocrelizumab et ofatumumab 222222 :

Mécanisme d'action ac monoclonaux anti CD20 humanisé
Fixation sur ag CD20 des LB
Déplétion LB (lyse cL et cytotox)

Intérêt

- 1^{ère} administrat° en milieu hospit car risque allergie
- Ocrelizumab : ↘ 50% fréquence des poussées et 40% progression handicap
- Les 2 en 1^{ère} ou 2^e intention formes actives (SEP-RR et SP)
- Ocrelizumab : en 1^{ère} intention SEP-PP (stade précoce)

Effets indésirables

- Infections

Contre-indications :

- Immunodéficience
- Infections sévères actives, cancer

6) Cladribine 33333 :

Mécanisme d'action analogue nucléosidique de la désoxyadénosine = prodrogue
Transformée dans les LB et LT en forme active cytotoxique
Donc mort par apoptose

Intérêt

- Formes très actives de SEP-RR (option thérapeutique)

Effets indésirables

- Lymphopénie
- Zona
- Eruption cutanée
- Alopécie

Contre-indications :

- Infection par VIH ou chronique active (tuberculose ou hépatique)
- Immunodéficience
- IRM ou IRS
- cancer, grossesse et allaitement

Attention à surveiller

- NFS (lymphopénie)
- Fonction hépatique

7) Mitoxantrone 3333 :

Mécanisme d'action antinéoplasique cytostatique : chimiothérapie immunosup
S'intercale dans l'ADN des c prolifératives > mort cL
↘prolifération macrophage, LB et LT
↘sécrétion cytokines pro-inf

Intérêt

- ↘70% fréquence des poussées
- Dernier recours très actives de SEP-RR

Effets indésirables

- Nausées et vomis
- Alopécie
- Tox hémato > LMA
- Tox cardiaque > IC

Contre-indications :

- Grossesse et allaitement

Attention à surveiller

- NFS (lymphopénie)
- Fonction cardiaque

Traitements symptomatiques et rééducation**Fatigue**

- Rechercher et traiter les facteurs > fatigue secondaire
- changer de ttt de fond s'il induit une fatigue
- ttt non médicamenteux activitéphys, psy
- ttt médic (amantadine)

Tbles de la marche

- **Rééducation** : Dr de médecine Physique et de Réadapt (MPR), kiné, ergoth, psy
- **Ttt médi** : fampirine
- **Douleur** : antalgiques
- **Spasticité** : antispastique : baclofène, dantrolène, toxine botulique

Troubles de l'humeur :

- Dépression, troubles anxieux, tbles bipolaires
- Ttt médicamenteux + psychothérapie

Tbles de coordination

- Tbles coordina°v : rééduc kiné ergoth
- ↘ force muscu : rééduc, renforcement muscu : kiné

Tbles de la vue

- Ttt médicamenteux
- Orthoptiste, ergoth

Tbles sphincters intestinaux

- **Constipat°** : règles HD, laxatifs, lavements, rééduc périnéale
- **Incontinence anale** : rééduc périnéale, neuromodulateur nerf tibial

Troubles sexuels:

- Ttt médicamenteux
- Neurosexologue

Douleur

- Antalgiques : paracétamol, AINS, AIS, codéine, morphine...
- Douleurs neuropath : certains antide et antiépileptique
- Neurostimulation électrique transcut, sophrologie

Troubles sphincters urinaires :

- Ttt médicamenteux : α1 bloquant (dysurie), anticholin/tox botu (hyperA vésicale)
- Sonde urinaire, rééduc périnéale, neuromodulateur du nerf tibial

Le mot de la fin : une prise en charge multidisciplinaire

Médecin : neurologue, neuro-radiologue, méd gé, méd MRP, psy, urologue, gastro-entérologue

Social : méd du travail, assistante sociale

Paramédical : infirmière, kiné, ergoth, psy, orthophoniste, orthoptiste, diététicien...