

SCLÉROSE EN PLAQUES (SEP) MULTIPLE SCLEROSIS (MS)

M.C. CHEKKOUR

10 Juin 2020

OBJECTIFS

- Diagnostiquer une SEP
- Reconnaître:
 - La poussée et savoir la traiter
 - Principes de la PEC au long court (et planifier le suivi)

INTRODUCTION
DÉFINITION

- Diagnostiquée pour la première fois en 1868
- 1^{ère} cause de handicap non traumatique jeune
- Causes inconnues, mais de plus en plus traitable

Définition

- Maladie Chronique & Auto-immune du SNC
- Caractère physiopathologique: Inflammation & Neurodégénérescence
- Due à:
 - **Démyélinisation** induite par l'Inflammation
 - **Perte Axonale:**
 - Inflammation (Action directe)
 - Démyélinisation (Dégénérescence Wallerienne)
 - Autres lésions neuronales

ANATOMOPATHOLOGIE

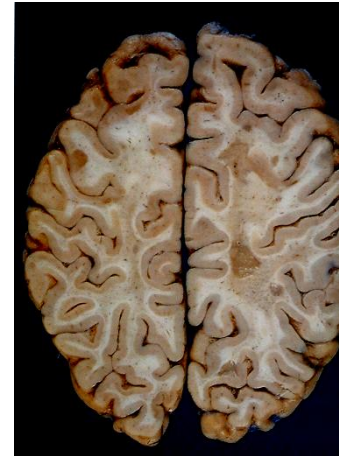
Plaques de démyélinisation de la SB SNC

Moelle: Cordons A-L et Post

Encéphale: PériV, CC, S/C, Centre ovale, Calotte
TC, Hémisphère cérébelleux, II

Nerfs périphériques: Indemnes

Toutes les plaques ne s'expriment pas



Plaques → Dissociation myéline-axonale

(Destruction Myéline, Axones respectés ou peu altérés)

- Poussées : Myéline Aspect boursoufflé. Prolifération Lym & Macroφ → Fragmentation
- 2^{ème} temps: Remyélinisation
- Vieillissement de la plaque: Gliose Astrocytaire

ÉTIOPATHOGÉNIE

- Processus Inflammatoire chr du SNC à médiation Immunologique
- Contre le couple oligodendrocyte-myéline via un clone lymphocytaire autoréactif (maladie AI à médiation cell^{re}). ∃ aussi Att. Axonale (Ive & Ire)
- Rupture BHE à la phase Â
- Déséquilibre:
 - LymTh1 ET Lymphokines Pro-Inflammatoires (If γ , TNF α) Et
 - LymTh2 ET Lymphokines Anti-Inflammatoires (If β , IL10)
- ∃ facteur (Génétique + Environnement)

ÉPIDÉMIOLOGIE

- > 2.5 millions de personnes dans le monde
($\approx 2\times$ plus ♀)
- Prévalence: 20 à 180/10⁵h
- Un gradient Nord-Sud dans l'hémisphère nord
- Corrélation Prévalence-Latitude:
Facteurs environnementaux (climat, virus)?

- La SEP n'est pas dans certains groupes ethniques (Inuits, Amérindiens, Maoris, océaniens)
- Incidence : 1 à 3 pour 10⁵h
- Sex-ratio: 1,7 F/1 H
- Âge de début
 - Jeune: classiquement 20-40y (60-70%)
 - Max: 3^{ème} - 4^{ème} décennie

Études de migrations

Migrants zones forte prévalence → faible prévalence

Risque pays d'origine, si migrent > 15yâ

Risque \approx du pays d'accueil, si migrent < 15yâ

Épidémies

Des épidémies de SEP en Islande et les Iles Feroë
entre 1940- 1945

→ Agent infectieux à partir des troupes alliées.

Cas familiaux et études de jumeaux

- Risque de SEP \times 20-50, si parent du 1^{er} MS
- 10% formes familiales (France)
- Le taux de concordance chez les jumeaux homozygotes est de 26 %

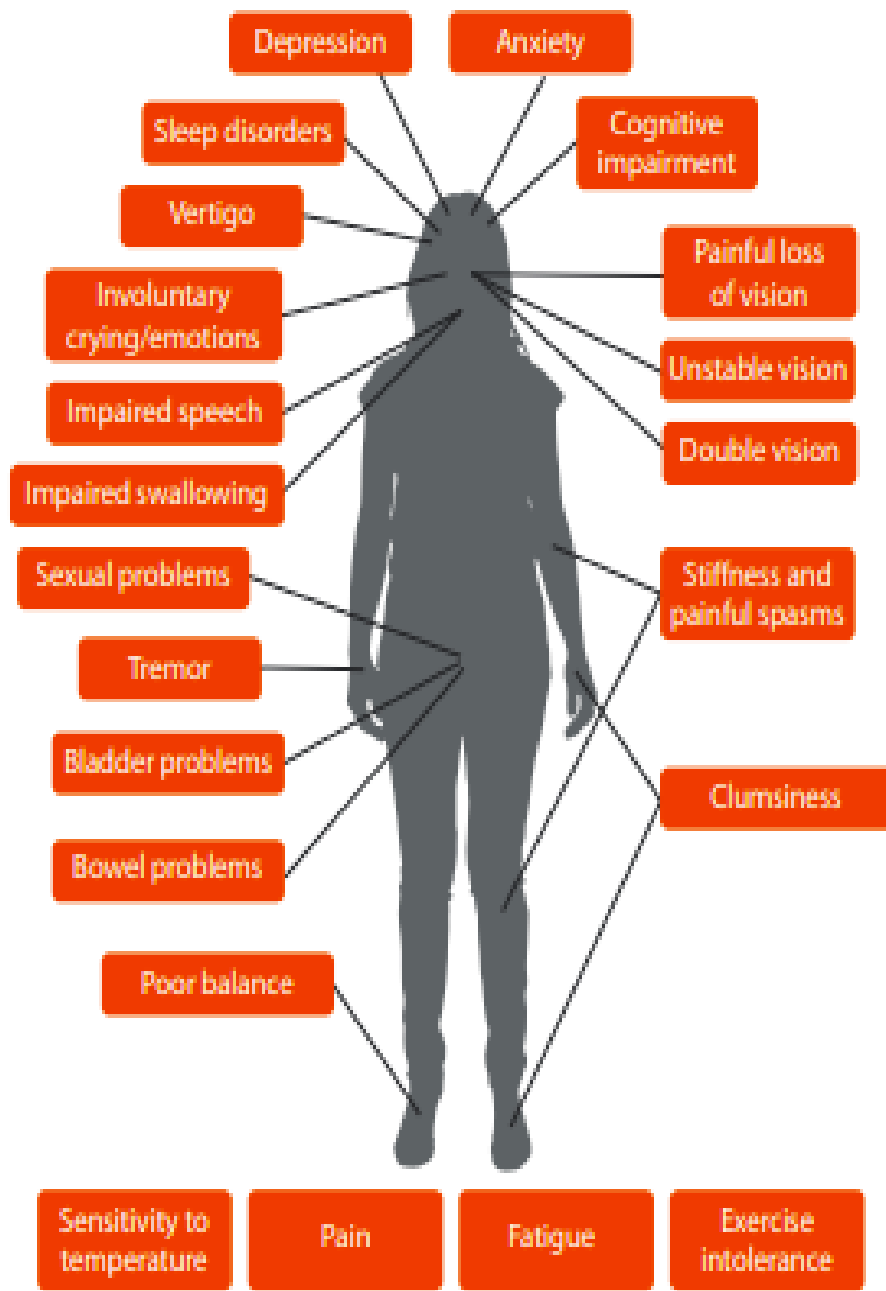
SEP et groupages HLA association HLA

- A3 et B7: + Fr
- DR1 et DR2: Blancs
- DR4: Sardaigne
- DR6: Japon, Mexique

Facteurs infectieux

- **Ac anti-viraux** (Rougeole) + élevés (Sg, LCS) MS
- Liaison virus EBNA et HLA DR1
- Rôle d'un rétrovirus ?

CLINIQUE



Clinique:

- Très Δ ble
- Peut correspondre à toute la Neurologie

Début:

- Névrite optique: 20%
 - Troubles moteurs: 30%
 - Troubles sensitifs: 30%
 - Troubles de l'équilibre: 10%
 - Diplopie: 5-10%
 - Troubles sphinctériens: 5%
- Début Polysymptomatique: 55%

Manifestations Cliniques

+ Fr

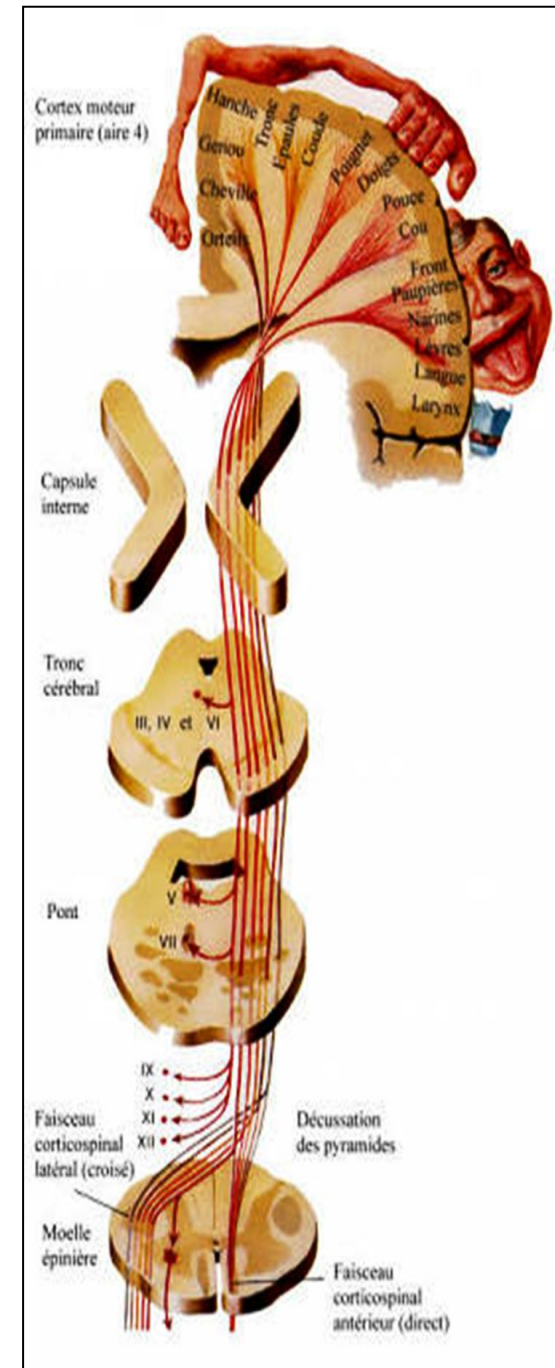
- NORB +++
- Σ Cérébelleux
- Σ Pyramidal (Bil)
 - Σ Cérébello-spasmodique +++
- Σ Sensitifs +++
- Σ Vestibulaire (nystagmus+++)
- Diplopie, Ophtalmoplégie internucléaire +++
- Troubles sphinctériens

Trouble de la station Debout & Marche (Atteinte Δ , cérébelleuse, cordonale post)

Au début, contraste entre richesse des signes subjectifs et pauvreté des signes objectifs

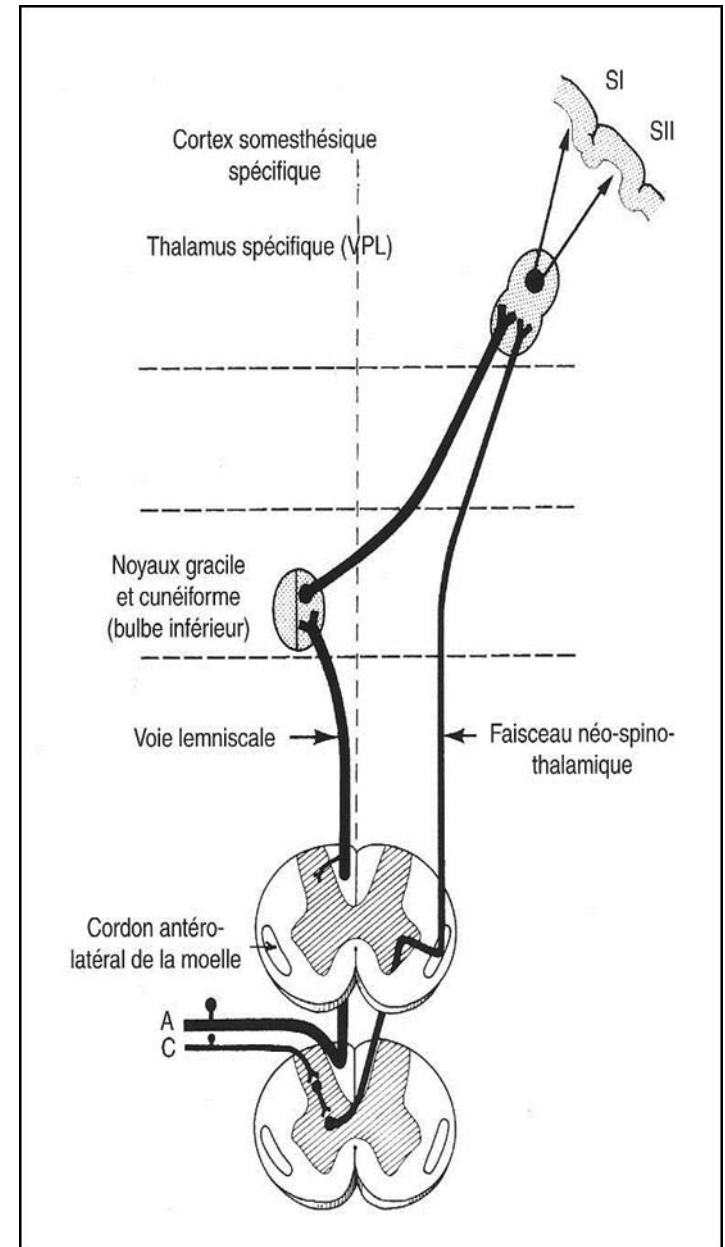
Atteinte Pyramidale

- Quasi-systématique au cours de l'évolution
- Déficit moteur, hypertonie spastique, ROT vifs, BBS
- Régressive en fin de poussée, Persistance svt des petits signes Δ
- $\Sigma\Delta$: mineur au début, s'aggrave au fur et à mesure des poussées



Atteinte sensitive

Désorganisation du système Lemniscal



Subjective (Examen N) +++

- Paresthésies, Dysesthésies
Fourmillements, engourdissement, sensation de striction, de cuirasse, de peau cartonnée, chaud, froid, ruissellement, **signe Lhermitte** (sensation décharge e⁻ parcourant le rachis et les membres, provoquée/Fl. Cou)
- Douleurs fulgurantes rares
- Névralgie V

Objective

- Atteinte des différentes sensibilités (Diapason +++)
- Main ataxique +
- Ataxie mixte cérébello-sensitive
- Hypoesthésie thermoalgique
- Σ de Brown-Sequard +++

Atteinte cérébelleuse

Tableau Â, sub-Â

- **Statique**

Démarche ébrieuse, élargissement du polygone de sustentation, danse des tendons

- **Cinétique**

Dysmétrie (Hypermétrie), Asynergie, Adiadococinésie, Hypotonie, Dysarthrie

- **Tremblement intentionnel**

- **Mixte**

Cérébello-spasmodique

Ataxie cérébello-vestibulaire

Cérébello-sensitive

NORB

- Plaque Inflammation fibres maculaires II
- Révélatrice 20-50%.
Quasi-constante au cours de l'évolution 90%
- SEP: 1^{ère} cause de NORB unil de l'adulte jeune

- **↓ AV Dlrse:**
 - AV: ↓rapide (qq h-qq j), intensité Δ , précédée et/ou accompagnée de
 - Douleurs (rétro et)orbitaires
↑/Mobilisation du GO
- Dyschromatopsie d'axe rouge-vert
- Pas de Diplopie
- **FO: N** en φ Å. Paleur papillaire tardive (>2sem), secteur temporal +++, témoin AO séquellaire
- CV: **Scotome** (central, le + svt)
- Peut être cliniquement Silencieuse, infraclq (PEV)

Atteinte Vestibulaire

- **Nystagmus Multiple** ++, \updownarrow , \leftrightarrow , $\leftrightarrow-\circ$
- **Instabilité** +++ : Manœuvre du funambule
- Σ Vestibulaire central dysharmonieux

Atteinte du tronc cérébral

- Troubles vestibulaires centraux
- Atteinte des voies longues, nerfs crâniens (Névralgie V rare 1%, mais □, PFP)
- Troubles de la phonation et de la déglutition
- Atteinte oculaire
- Atteinte de la SR: Troubles de la vigilance souvent rapidement régressifs, Σ pseudo-bulbaires, troubles de la vigilance, respiratoires, circulatoires

Atteinte oculomotrice

Diplopie +++: VI ++, III

Paralysies internucléaires: OIA / att BLP:

- Paralysie/résie de l'add du regard latéral
- Nystagmus à l'abduction CL à la lésion
- Conservation de la convergence

Troubles psychiques

- Tendance euphorique paradoxale (Moria)
- Dépression +++ (surtout au début)
- Parfois note hystérique

Troubles sphinctériens & génitaux

- Souvent précoces et méconnus
- Incontinence urinaire, mictions impérieuses
- Constipation, incontinence fécale rare

Manifestations paroxystiques

- Durée qq sec ou qq mn, répètent +rs fois/j
- Épilepsie (5%, plaques juxta-corticales)
- Phénomènes paroxystiques brefs:
 - Contracture tonique
 - Dysarthrie paroxystique
 - Phénomènes paroxystiques déficitaires:
 - Amblyopie
 - Narcolepsie

Les 02 évènements de base

- La poussée
- La progression

Définition Poussée

- (Réa)Apparition ou aggravation
- **En abs: HyperT°, Infection**
- 1 ou +rs Σ ptômes neurologiques (pas Fatigue seule)
- Installation subaiguë qq (h- j)
- **Durée $\geq 24h$** avec régression totale ou partielle
- 2 Poussées séparées > 30 jours
- Pas une Poussée: φ^{nes} Paroxystiques

Définition Progression

- Aggravation continue de signes neurologiques
- **Durée \geq 06m** (\geq 1y MS PP. Critères McDonald 2017)
- Une fois commencée, ne s'interrompt plus → Cause majeure de Handicap

Formes évolutives

- MS Rémittente-Récurrente (MS RR)

Composée exclusivement de poussées avec ou sans séquelles

Si séquelles: stables entre 2 épisodes

Débute vers 30y \bar{m}

85 % des formes de début

■ MS Progressive (MS P):

• MS II^{ement} Progressive

Évolution naturelle tardive MS RR

Φ^{se} de progression succédant à la phase rémittente après une période ± longue (15-20y \overline{m})

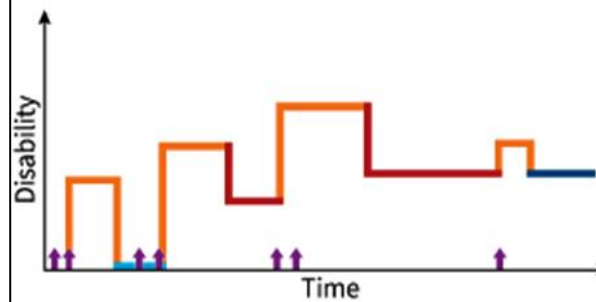
• MS I^{res} Progressive

Progression dès le début. Pas de poussée

15 % des patients. Débute un peu plus tardivement (40y \overline{m})

Svt, se □: Att. médullaire (limitation progressive du périmètre de marche avec P.Spastique)

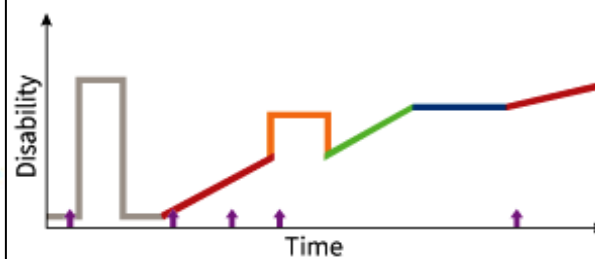
RRMS



- Relapse
- Active without worsening
- Worsening (incomplete recovery from relapse)
- Stable without activity
- ↑ New MRI activity

Source: Lublin et al., 2014.

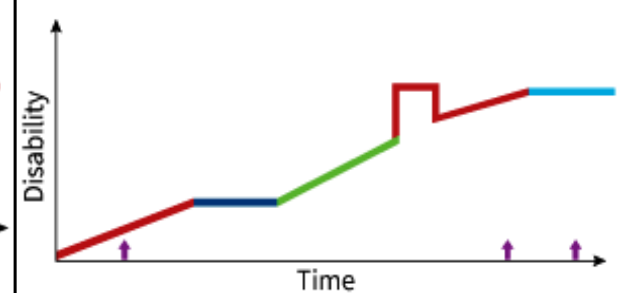
SPMS



- RRMS
- Active (relapse or new MRI activity) with progression
- Active (relapse or MRI activity) without progression
- Not active with progression
- Not active without progression (stable)
- ↑ New MRI activity

Source: Lublin et al., 2014.

PPMS

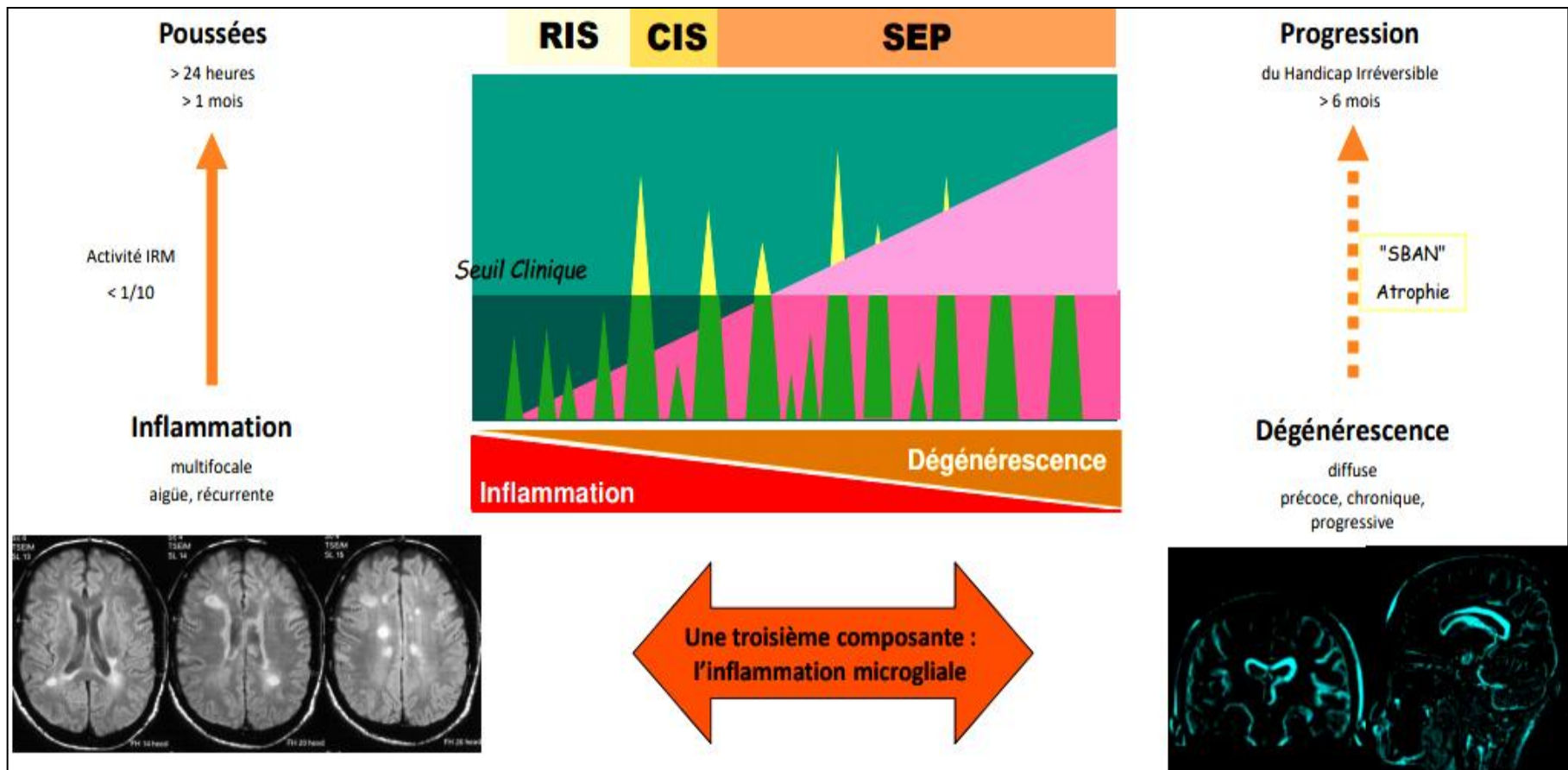


- Active (relapse or new MRI activity) with progression
- Not active without progression (stable)
- Not active with progression
- Active without progression
- ↑ New MRI activity

Source: Lublin et al., 2014.

Évolution

Évolution générale de la SEP



Formes particulières de MS

- Forme de l'enfant < 16y (♀75%)
- À révélation tardive > 60y. Très rares
- Pseudo-tumorale
- Variant Marbourg
- Sclérose concentrique de Balò

SUIVI

Évaluation de l'évolution

- Outils d'évaluation clinique
 - Somatique EDSS: handicap moteur
 - Cognitives et ψ chique
 - QOL
- Évaluation IRM
- Biologique fonction du Trt

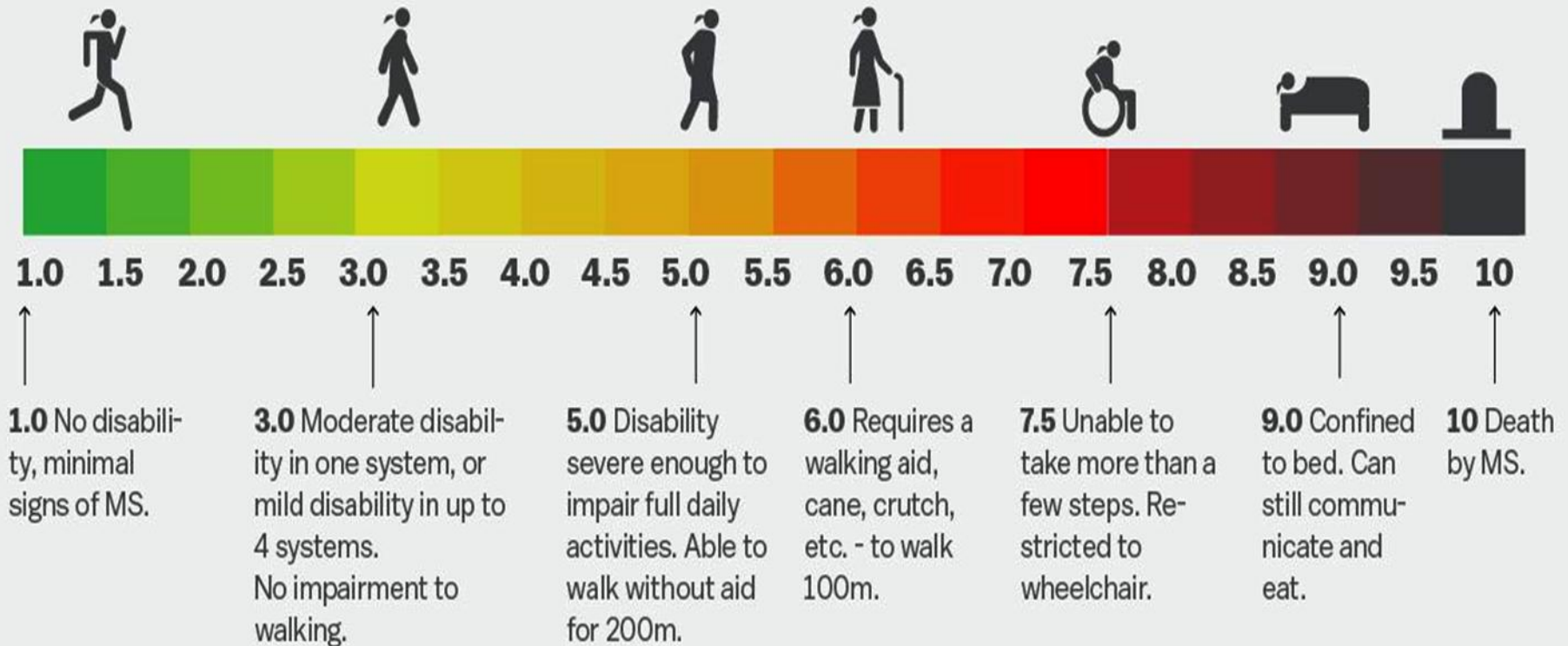
Échelle de Handicap : EDSS

Expanded Disability Status Scale

- Atteinte
 - Pyramidale, Sensitive
 - Cérébelleuse
 - Tronc cérébral, Oculaire
 - Génito-sphinctérienne
- 0-10 (N-Décès)
- Handicap:
 - Modéré $\leq 5,5$
 - Important 6-6,5
 - Sévère ≥ 7

How multiple sclerosis progresses

The Expanded Disability Status Scale (EDSS) is a method of quantifying disability in multiple sclerosis and monitoring changes over time. It is widely used in clinical trials and in the assessment of people with MS.



SOURCE: mstrust.org.uk

Vox

EXAMENS COMPLÉMENTAIRES

IRM Cérébrale & Médullaire

Hypersignaux T2 et FLAIR

Ovoïdes, >3mm habituellement, Punctiformes, linéaires, rarement pseudo-tumoraux

Localisation préférentielle SB péri-ventriculaire, grand axe perpendiculaire/axe des Ventricules, juxta-corticales, sous-tentorielle ou médullaire

Hyposignaux T1

En période d'activité s'injectent au Gado "Trous noirs"

Certaines plaques sont symptomatiques
(surtout Moelle et Tronc cérébral)

Ponction lombaire

- Hypercytose > 4 élt_s mononuclés (Lym, Plasmocytes)/mm³, souvent < 50 élt_s/mm³ (1/3 cas)
- HyperProtéinorachie, $< 1\text{g/l}$ (25% cas)
- LCS Inflammatoire: *Synthèse intrathécale d'Ig*
 - BOC/Isoe-focalisation: $> 90\%$. Bandes surnuméraires dans LCS (Comparé au sang) Et/Ou
 - Index IgG $> 0,7$
- LCS peut être normal
- Examen du LCS: non systématique si les critères dgs sont déjà remplis, mais il aide aussi à éliminer des dgcs différentiels

$$\frac{\text{CSF IgG/Serum IgG}}{\text{CSF serum Albumin index}}$$

PE

- De - en - pratiqués
- Ne sont réalisés que dans:
 - Cas clinique compatible avec Dgc de SEP
 - IRM + LCS : non concluants
 - Doute sur l'organicité des troubles
 - PEV restent les plus utilisés compte tenu de la fréquence Neuropathie optique

Éliminer les autres causes

- Bilans des diagnostics différentiels

DIAGNOSTIC POSITIF & CRITÈRES DIAGNOSTIQUES

- 2 caractères fondamentaux
 1. Atteinte Multifocal (D. spatiale)
 2. Évolution par poussées (D. Temporel)
- Pas de test permettant de faire le dgc
- Il reste cependant basé sur un faisceau d'arguments :
 1. Dissémination des symptômes et/ou des lésions
Temps & Espace
 2. Inflammation du LCS
 3. Absence d'atteinte générale
 4. Absence de meilleure explication
- La démarche dgc implique l'élimination des dgcs différentiels

Les Critères Diagnostiques

- McDonald (International) Criteria 2017

DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL

SEP = Diagnostic d'élimination

- Devant une forme Spinale pure (Myélites)
 - Compression médullaire
 - Myélopathie cervicarthrosique
 - SCM carence VitB12
 - Angiome médullaire, fistule durale (épisodes récidivants spontanément régressifs)
- Devant une forme à sémio médullaire + Cérébelleuse ± Vestibulaire
 - Tumeur FCP
 - Rhombencéphalite (virales...)
 - MCOV (Arnold Chiari)

- Devant des hypersignaux à l'IRM
- Maladies Inflammatoires:
 - BBS, LED, SAPL, SGJ, *Behçet*, Arérites cérébrales: Lésions Vx multiples, répétées, Signe systémiques permettent généralement le Dgc
 - Épisodes inflammatoires du SNC isolés: Pas DIT, Pas DIS/Névrite optique AI idiopathique
- Infections à tropisme neurologiques:
 - Lyme, HTLV, HIV, Brucellose, TBC
- CADASIL, Migraine, AVC à attaques successives
- Adrénoleucodystrophie (ALD): Jeune garçon
- Formes particulières de maladies démyélinisantes (NMOSD AutoAc sp, ADEM):

Formes particulières de maladies Démýélinisantes

1. EMAD (ADEM):

- Démýélinisation périVx. Enfant, Adulte
- Évolution monophasique
- Coma & Épi: non rares)
- Prtc: très Δble, meilleur chez l'enfant
- Adulte: 35% ADEM → MS cliniquement définie (Suivi de 38 mois)

2. NMOSD \neq SEP

Névrite optique Uni/Bil + Myélite transverse,
survenue synchrone ou Retardée:

1. Atteinte médullaire IRM $>$ 3 Sgts Vertébraux
2. Ac anti-NMO (Aquaporine4) ou Anti-MOG
3. Pas de critères de Mc Donald

Évolution par poussées
Pléiocytose/LCS



TRAITEMENT

1. Poussée
2. Fond
3. Symptomatique

PEC multidisciplinaire et en réseau

POUSSÉE

- Objectif
 - Raccourcir durée (Récupération + rapide) et Atténuer sévérité (I Intensité) Poussée (P)
 - Ne prévient pas les Poussées ultérieures
 - N'influence pas le Pronostic ou l'évolution à moyen et long terme
 - Efficacité rapide mais temporaire
 - Indiqué: P sévères invalidantes (déficitaires)
 - Abstention thérapeutique, si pas de gêne fctlle
 - Ce n'est pas une urgence thérapeutique

- Hospitalisation si P sévère
- Repos au lit, alitement pendant la perfusion
- Bilan systématique avant: Iono_{sg}, NFS, ECBU, ECG
- CTC:
 - Méthylprednisolone (**Solumédrol®**) IV **Bolus**
500 mg-1g/j en perf IV sur **3h**, le matin, pendant **3-5j**
 - Possibilité de réaliser le flash de CTC à domicile
 - Si 1er flash réalisé en milieu hospitalier (ANTCD cardiaque, Diabète...)
 - En l'absence de CI
 - Ne pas arrêtez traitements (fond, symptomatiques)

- Échanges plasmatiques: P sévère, pas réponse Bolus CTC
- Prévention © décubitus si maintien au lit prolongé, nursing
- Kinésithérapie douce, respect Dhrs & Fatigue, Bains froids (Éviter les chauds: augmenteraient Démyélinisation)

FOND

- Objectif:
 - Réduction: Fr et Intensité des poussées
 - Prévenir la progression du handicap et l'arrêter ou la freiner quand elle est enclenchée
 - Améliore la qualité de vie (QOL)
- Pas véritablement curatif et/ou étiologique
- Traitement précoce
- Contraintes et Effets II

Classification

A. De 1^{ère} ligne:

a. Indication

1. Patients naïfs de tout traitement Ou Sans critères de sévérité particuliers
2. Formes actives de la maladie: survenue d'1 poussée et/ou nouvelles lésions à l'IRM

b. Effet:

1. Réduisent Fr P de 30-50%/placebo
2. Effet sur l'accumulation du handicap (pour certains)

Coût 700-800€/m (+rs milliers/Ocrelizumab)

B. De 2^{ème} ligne:

a. Indication

1. Mdie très active: ≥ 2 P sévères au cours de la dernière année chez un patient sans traitement de fond
2. Échec d'un autre traitement bien conduit: Persistance d'une activié clq et/ou Rx

b. Effet

1. Réduisent Fr P 50-70%/placebo ou trt 1^{ère} ligne
2. Effet sur l'accumulation du handicap
3. Pas comparaison de leur efficacité respective
4. Classification 2^{ème} ligne: Risques/Suspicion de risques potentiels importants insuffisamment connus au moment de leur commercialisation

Coût 1 800€/m (2×/1^{ère} Ligne)

Ligne	Marque	Voie	Fr	Approuvé	Action//E.II ^{res}
1^{ère} Ligne					
Immunomodulateurs					
IFβ		Inj			
1a	Avonex	IM	1/s	RR	Bonne tolérance Σ pseudo-grippal Effet II cutanés
	Rebif	s/c	3/s		
1a PegIF	Plegridy	s/c	1/2s		
1b	Betaseron	s/c	3/s		
	Extavia	s/c	1/2j		
AG	Copaxone	s/c	1/j	RR	Effet II cutanés
DMF	Tecfidera	Orale	2/j	RR	Bouffées Vxmotrices Trbles Dig Lymphopénies prolongées (Infections, LEMP)
Laquinimode	Nerventra	Orale	1/j	RR	Céphalées, Dlr dorsales ↑ Transam
Immunosuppresseurs					
Teriflunomide	Aubagio	Orale	1/j	RR	Inhibe Lymph activées Trbles Dig Aminciss ^{ment} cheveux ↑ Transam rare
Ocrelizumab	Ocrevus	Perf	1/6m	PPMS ou γMS	Ac monoclonal antiCD20 (Déplétion LymphB) Infections (Bronchopulm)
1 ^{ère} ligne: Hors AMM : Azathioprine (Imurel), Mycophénolate mofétil (Cellcept), Methotrexate					

Ligne	Marque	Voie	Fr	Approuvé	Tolérance/E.II ^{res}
1 ou 2^{ème} Ligne					
Ocrelizumab	Ocrevus			RR	
2^{ème} Ligne					
Fingolimod	Gilenya (FTY720)	Orale (1 ^r)	1/j	RR Adult and Pediatric	Bloque Lymp dans gg lymp trbles conduction card, oedème maculaire, infect ^{ions}
Natalizumab	Tysabri	Perf	1/m	RR	Ac monoclonal humanisé anti-Intégrine LEMP
Siponimod	Mayzent	Orale	1/j	RR SPMS	Modulateur S ₁ PR Zona, Épi, BAV lymphocytopenie Infections fongiq
Rituximab	Mabthera	Perf		PPMS Hors AMM	Ac monoclonal antiCD20 (Déplétion LympB) Infections (Bronchopulm)
Daclizumab	Zinbryta	Retrait 2018. Biogen			

Ligne	Marque	Fr	Approuvé	Tolérance/E.II ^{res}
2^{ème} ou 3^{ème} Ligne				
Cladribine	Mavenclad	3,5 mg/kg/2y	RR SPMS	Immunosupp ^{seur} sélectif. Réduit temporair ^{ment} Lymph T nocifs et B _{autoR*fs} (pas suppression continue)
Cyclophosphamide	Endoxan		Hors AMM	
Alemtuzimab	Lemtrada	Safety review procedure initiated by EMA.		
3^{ème} Ligne				
Mitoxantrone	Eelsep Novantrone	1/m	γRR ou PMS	Effet Cardiaque et Hématologique: Neutro/Thrombopénie LMC
ASCT Autologous Stem Cell Transplantation				

Thérapie cellulaire

Autogreffe de moelle osseuse

- Depuis 1995
- 300 cas
- Formes très sévères
- Parfois résultats spectaculaires

SYMPTOMATIQUE & Hygiène de vie

Ne doivent pas être sous-estimés

Fampyridine (Fampyra®)

Améliorer la capacité de marche des patients adultes
SEP présentant un handicap à la marche

Traitement d'appoint VIT D

- Déficit très fréquent
- Comme dans toute maladie auto-immune
- Rôle de la vit D les processus auto-immuns de la SEP
- Intérêt d'une supplémentation

Spasticité :

- Antispastiques (Baclofène, Dantrolène)
- Toxine Botulique et pompe intrarachidienne de Baclofène: Formes sévères
- Type de rééducation, bains froids, lutter contre les épines

Douleurs

Ostéo-articulaires: Rééducation

Fulgurantes, phénomènes paroxystiques
(Névralgie V, Lhermitte): CBZ, OxCBZ,
Gabapentine Prégabaline, VPA, Clonazépam,
Amitriptyline

Asthénie

Antiasthéniques peu efficaces (Amantadine,
Modafinil)

Activité physique est recommandée

Troubles ψiques Antidépresseurs, Anxiolytiques, Ψo-
thérapie

Tremblement

- βbloquant
- Barbiturique
- Alprozolam (Xanax)
- Thalamotomie, Stimulation NVL Thalamus

Troubles sphinctériens mictionnels

→ *Bilan urodynamique BUD: Systématique*

Impériosité mictionnelle , incontinence Ur.

HyperR*Detrusor: Anticholinergiques

TB¹

HyperR*+ Résidu : Idem + Auto-sondage

Rééducation périnéale

Rétention vésicale, Dysurie

- α 1-bloquants
- TB²
- Auto-sondages pluriquotidiens (si résidu, HypoAD)
- Chirurgie (Plastie vésicale)

Sonde à demeure voire Cystocath: formes évoluées

Troubles évacuation rectale & constipation: Régime,
Laxatifs, Lavement + RHD

Troubles érectiles: Sildénafil (Viagra), PGL E1 intra-
caverneux Alprostadil

Prévention © décubitus

Aménagement du temps de travail

Prise en charge psychologique +++

PEC ×disciplinaire: kinésithérapie, Rééducation fonctionnelle, Soutien psychologique, Ergothérapie, Orthophonie, soins infirmiers, aide sociale...

Résumé MS

Maladie Chronique AI, Démyélinisante & Axonale, Inflammatoire et Dégénérative du SNC, :

- Inflammation focale → Plaques → Poussées
- Dégénérescence diffuse → Atrophie → Progression

Dgc: d'élimination, de probabilité, sur un Fx d'arguments qui repose sur 4 éléments fondamentaux :

1. DIT
2. DIS
3. Inflammation localisée au SNC
4. Absence d'autre explication

Moyens dgcs : Clinique, IRM, Analyse du LCS

CONCLUSION

La SEP est une maladie chronique grave d'évolution imprévisible.

Un diagnostic rapide est nécessaire afin d'entamer un traitement de fond, dans les meilleurs délais.