



Conférence de consensus

La sclérose en plaques

Jeudi 7 et vendredi 8 juin 2001

Amphithéâtre Charcot – Hôpital de la Pitié-Salpêtrière - Paris

PARTENAIRES

Association des Neurologues Libéraux de Langue Française
Association Française pour la Recherche et l'Évaluation en Kinésithérapie
Association Pédagogique Nationale d'Enseignement en Thérapeutique
Collège des Enseignants de Neurologie
Collège National des Neurologues des Hôpitaux Généraux
Fédération Française de Psychiatrie
Groupe de Réflexion sur les Évaluations Cognitives
Société Française de la Douleur
Société Française de Neuroradiologie
Société Française d'Urologie
Société Française de Médecine Générale
Société Française d'Ophtalmologie
Société Française de Pharmacologie Clinique
Société Française de Rééducation, de Réadaptation et de Médecine Physique
Société Nationale Française de Médecine Interne
Société de Neurophysiologie Clinique de Langue Française
Société de Neuropsychologie de Langue Française
Société Française de Neurochirurgie

Avec la collaboration de :

Société Française de Neurologie
Journées de Neurologie de Langue Française

AVANT-PROPOS

Cette conférence a été organisée et s'est déroulée conformément aux règles méthodologiques préconisées par l'Agence Nationale d'Accréditation et d'Évaluation en Santé (ANAES).

Les conclusions et recommandations présentées dans ce document ont été rédigées par le jury de la conférence, en toute indépendance. Leur teneur n'engage en aucune manière la responsabilité de l'ANAES.

COMITÉ D'ORGANISATION

J. PERRET, président : neurologue, GRENOBLE
E. BALDAUF : neurologue, COLMAR
F. CARPENTIER : méthodologiste ANAES, PARIS
JY. DELATTRE, neurologue, PARIS
M. GROSS : neurologue, HAGUENAU
O. JOYEUX : neurologue, VALENCE
JM. MUSSINI : neurologue, NANTES

JURY

JY. DELATTRE, président : neurologue, PARIS
A. AMERI : neurologue, MEAUX
P. BERTRAND : neurologue, SAINT-MALO
N. BRION : pneumologue, LE CHESNAY
P. CLERVOY : psychiatre, PARIS
C. COGNARD : neuroradiologue, TOULOUSE
N. DALUZZEAU : neurologue, LISIEUX
B. DELISSE : neurologue, LENS
F. DUBAS : neurologue, ANGERS
JM. GUÉRIT : neurologue, BRUXELLES
F. LAURENT : kinésithérapeute, BORDEAUX
JM. LÉGER : neurologue, PARIS
JJ. LEMAIRE : neurochirurgien, CLERMONT-FERRAND
A. ROPERT : neurologue, PARIS
C. SÉRIÈS : médecine interne, BORDEAUX
P. THOUMIE : médecine physique et réadaptation, PARIS
J. TOUCHON : neurologue, MONTPELLIER
JL. TRITSCHLER : neurologue, STRASBOURG
M. ZUBER : neurologue, PARIS

EXPERTS

- I. BERRY : radiologue, TOULOUSE
F. BORGEL : neurologue, médecine physique et réadaptation, GRENOBLE
B. BROCHET : neurologue, BORDEAUX
B. BUSSEL : neurologue, médecine physique et réadaptation, GARCHES
M. CHATEL : neurologue, NICE
M. CLANET : neurologue, TOULOUSE
P. CLAVELOU : neurologue, CLERMONT-FERRAND
C. CONFAVREUX : neurologue, LYON
G. DEFER : neurologue, CAEN
G. EDAN : neurologue, RENNES
C. FISCHER : neurologue, LYON
B. FONTAINE : neurologue, PARIS
PA. JOSEPH : neurologue, médecine physique et réadaptation, BORDEAUX
R. LIBLAU : neurologue, PARIS
C. LUBETZKI : neurologue, PARIS
O. LYON-CAEN : neurologue, PARIS
T. MOREAU : neurologue, DIJON
J. PÉLISSIER : médecine physique et réadaptation, NÎMES
E. ROULLET : neurologue, PARIS
L. RUMBACH : neurologue, BESANÇON
A. TOURBAH : neurologue, PARIS
P. VERMERSCH : neurologue, LILLE
F. VIALLET : neurologue, AIX-EN-PROVENCE
E. WAUBANT : neurologue, PARIS
MC. WORONOFF-LEMSI : pharmacien, BESANÇON

GROUPE BIBLIOGRAPHIQUE

- B. BARROSO : neurologue, BORDEAUX
D. BRASSAT : neurologue, TOULOUSE
G. COUVREUR : neurologue, DIJON
D. DIMITRI : neurologue, PARIS
C. DUPEL-POTTIER : neurologue, AIX-EN-PROVENCE
C. LEBRUN-FRENAY : neurologue, NICE
JA. LOTTERIE : neurologue, TOULOUSE

L'organisation de cette conférence de consensus a été rendue possible grâce à l'aide apportée par :
BIOGEN, SERONO, SCHERING, TEVA, LILLY, LAFON, L.F.B.

LES QUESTIONS POSÉES

QUESTION 1

CRITERES DIAGNOSTIQUES DE LA SCLEROSE EN PLAQUES

QUESTION 2

INDICATIONS THERAPEUTIQUES A VISEE ETIOLOGIQUE

QUESTION 3

INDICATIONS THERAPEUTIQUES A VISEE SYMPTOMATIQUE

QUESTION 4

SUIVI DE LA SCLEROSE EN PLAQUE, EVALUATION DE L'EVOLUTION

QUESTION 5

MODALITES DE LA PRISE EN CHARGE

I. INTRODUCTION

La sclérose en plaques (SEP) affecte plus de 50 000 patients en France avec une incidence d'environ 2 000 nouveaux cas par an. C'est la première cause non traumatique de handicap sévère acquis du sujet jeune. Au cours de la dernière décennie, d'importants progrès dans le domaine du diagnostic, des traitements à visée étiologique et symptomatique, et de l'évaluation de la maladie ont été réalisés. Ils justifiaient l'organisation d'une conférence de consensus.

II. QUESTION 1 : CRITERES DIAGNOSTIQUES DE LA SCLEROSE EN PLAQUES

La SEP est caractérisée par des lésions inflammatoires de la substance blanche (SB) du système nerveux central (SNC), disséminées dans le temps et l'espace. Il n'y a pas de marqueur diagnostique spécifique. Le diagnostic repose sur un faisceau d'arguments cliniques, paracliniques et évolutifs. Il suppose l'absence d'une autre affection susceptible d'expliquer les signes observés. La difficulté du diagnostic varie selon les 3 formes de la maladie : récurrente/rémittente (SEP-R), secondairement progressive (SEP-SP) et progressive primitive (SEP-PP).

II.1. Arguments cliniques

Age de début (20 à 40 ans, moyenne 30 ans) et prépondérance féminine (*sex-ratio* 1,7/1).

II.1.1. Formes avec poussées

Les plus fréquentes.

La poussée est définie par l'apparition, la réapparition, ou l'aggravation, en l'absence d'hyperthermie, de symptômes et de signes neurologiques, durant au moins 24 heures, avec régression totale ou partielle.

Pour être distinctes, deux poussées doivent débiter à plus de 30 jours d'intervalle.

30 à 55 % sont d'emblée multifocales (diffusion spatiale).

En cas de début monofocal, les arguments diagnostiques sont :

- antécédents régressifs (diffusion temporelle) ;
- signes cliniques en faveur de lésions multiples (diffusion spatiale) ;
- neuropathie optique rétrobulbaire unilatérale et atteinte médullaire, particulièrement évocatrices.

II.1.2. Formes progressives

La progression est définie par une aggravation continue sur 6 voire 12 mois.

La SEP-PP, de diagnostic difficile, représente 10 à 15 % des cas (tableau le plus fréquent : myélopathie progressive).

II.2. Arguments paracliniques

II.2.1. IRM

L'IRM est recommandée.

C'est l'examen le plus sensible (> 90 % pour l'IRM cérébrale, toutes formes de SEP confondues), mais il est non spécifique. Il doit être réalisé sur une machine d'au moins 1 Tesla et comporter au minimum les séquences suivantes : T1, FLAIR, T2 double écho, T1 réalisée 5 minutes après injection d'une simple dose de gadolinium. L'IRM médullaire est indiquée en cas de myélopathie. Elle peut également être proposée en l'absence de lésion à l'IRM cérébrale et lorsque les anomalies de la SB peuvent être imputées à l'âge.

Les critères de Barkhof et al. (1997) constituent le meilleur compromis sensibilité-spécificité pour le diagnostic de dissémination spatiale. Au moins 3 des 4 critères sont requis pour retenir le diagnostic de SEP :

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

Les nouvelles techniques d'IRM (spectroscopie, transfert de magnétisation, imagerie fonctionnelle ou de diffusion) ne participent pas à la définition des critères diagnostiques actuels.

II.2.2. L'étude du liquide céphalo-rachidien (LCR)

Elle n'est plus obligatoire lorsque la dissémination temporelle et spatiale est démontrée.

Elle permet la recherche de trois paramètres :

- bandes oligoclonales d'IgG (le plus important mais aspécifique) ;
- augmentation de l'index d'IgG (rapport des quotients IgG LCR/sérum sur albumine LCR/sérum > 0,7) qui témoigne de la synthèse intrathécale d'IgG ;
- réaction lymphocytaire (comprise entre 5 et 50/mm³).

L'isoélectrofocalisation est recommandée. L'immunofixation est moins sensible.

II.2.3. L'étude des potentiels évoqués (visuels [PEV], auditifs, somesthésiques, moteurs)

Elle a perdu de son importance depuis les progrès de l'IRM. Elle peut révéler des lésions infracliniques (diffusion spatiale). Elle peut être utile pour affirmer l'origine lésionnelle d'un symptôme ou d'un signe clinique douteux. Les PEV, bien qu'aspécifiques, sont particulièrement utiles en cas de SEP-PP (dissémination spatiale).

II.2.4. Autres examens paracliniques

Recherche d'un syndrome inflammatoire (NFS, VS, CRP). Pas d'autres examens biologiques requis.

II.3. Les formes frontières

La sclérose concentrique de Balö et la neuromyéélite optique de Devic seraient des formes cliniques rares.

L'encéphalomyélite aiguë disséminée, post-vaccinale ou post-infectieuse, semble une affection autonome.

II.4. Problèmes diagnostiques

Doute diagnostique si : âge < 15 ans ou > 60 ans, signes généraux ou inflammatoires, atteinte d'un autre organe, hypercellularité du LCR > 50/mm³.

II.5. Actualisation des critères diagnostiques

Depuis 1983, un large consensus s'est développé autour des critères de Poser, qui distinguaient 4 formes de SEP définies ou probables (*tableau 1*).

Les progrès de l'IRM ont permis leur révision par McDonald et al. (2001) (*tableau 2*) :

- 2 catégories diagnostiques : SEP et SEP possible (en cas de diagnostic évoqué cliniquement et lorsque le bilan paraclinique est en attente ou non concluant) ;
- critères de Barkhof et al. (1997) (cf. supra) requis pour que l'IRM soit considérée comme suggestive ;
- injection de gadolinium utile pour montrer la dissémination temporelle (*tableau 3*) ;
- PEV parfois utiles pour montrer la dissémination spatiale ;
- inflammation du LCR : critère secondaire, à l'appui du critère spatial.

Les critères de McDonald et al. (2001) ont été conçus pour la pratique et la recherche thérapeutique, mais restent à valider. Ils permettraient de distinguer différentes présentations cliniques et de mieux individualiser la SEP-PP. Ils devraient faciliter un diagnostic plus précoce et autoriser un traitement à ce stade si son utilité est démontrée .

Tableau 1. Critères de Poser et al. (1983).

Catégorie	Nombre de poussées	Nombre de lésions		Bandes oligoclonales, Index IgG
		Clinique	Paraclinique	
Cliniquement définie	2	2		
	2	1 et	1	
Biologiquement définie	2	1 ou	1	+
	1	2		+
	1	1 ou	1	+
Cliniquement probable	2	1		
	1	2		
	1	1 et	1	
Biologiquement probable	2	-	-	+

Tableau 2. Critères de McDonald et al. (2001).

Présentation clinique	Examens complémentaires ou profil évolutif requis pour le diagnostic de SEP
<p>≥ 2 poussées ≥ 2 lésions</p>	Aucun ^a
<p>≥ 2 poussées 1 lésion</p>	<p>Dissémination spatiale démontrée par :</p> <ul style="list-style-type: none"> - IRM ^b <p>ou</p> <ul style="list-style-type: none"> - ≥ 2 lésions IRM évocatrices et LCR + ^c <p>ou</p> <ul style="list-style-type: none"> - poussée suivante dans un site différent
<p>1 poussée ≥ 2 lésions</p>	<p>Dissémination temporelle démontrée par :</p> <ul style="list-style-type: none"> - IRM ^d <p>ou</p> <ul style="list-style-type: none"> - deuxième poussée
<p>1 poussée 1 lésion (présentation monosymptomatique, syndrome clinique isolé)</p>	<p>Dissémination spatiale démontrée par :</p> <ul style="list-style-type: none"> - IRM ^b <p>ou</p> <ul style="list-style-type: none"> - ≥ 2 lésions IRM évocatrices et LCR + ^c <p style="text-align: center;">et</p> <p>Dissémination temporelle démontrée par :</p> <ul style="list-style-type: none"> - IRM ^d <p>ou</p> <ul style="list-style-type: none"> - deuxième poussée
<p>Progression insidieuse évocatrice de SEP</p>	<p>LCR + ^c</p> <p style="text-align: center;">et</p> <p>Dissémination spatiale démontrée par :</p> <ul style="list-style-type: none"> - ≥ 9 lésions T2 à l'IRM cérébrale ou ≥ 2 lésions à l'IRM médullaire ou 4 à 8 lésions cérébrales et 1 médullaire <p>ou</p> <ul style="list-style-type: none"> - PEV anormaux associés à 4 à 8 lésions cérébrales à l'IRM ou < 4 lésions cérébrales et 1 médullaire <p style="text-align: center;">et</p> <p>Dissémination temporelle démontrée par :</p> <ul style="list-style-type: none"> - IRM ^d <p>ou</p> <ul style="list-style-type: none"> - progression continue pendant 1 an

a : Pas d'examen exigé, mais si l'IRM et le LCR sont normaux, le diagnostic doit être posé avec précaution.

b : critères IRM : ceux de Barkhof et al. (1997), avec une lésion médullaire pouvant remplacer une lésion encéphalique.

c : LCR + : soit présence de bandes oligoclonales d'IgG, soit élévation de l'index d'IgG.

d : Critères IRM de dissémination temporelle (*tableau 3*).

Tableau 3. Critères IRM de dissémination temporelle (Mc Donald et al., 2001).

- Si l'IRM initiale est réalisée plus de 3 mois après la poussée inaugurale :
- prise de contraste d'une lésion sans concordance topographique avec la poussée ;
 - à défaut, nouvelle lésion (en T2 ou prise de contraste) sur une 2^e IRM > 3 mois.
- Si l'IRM initiale est réalisée moins de 3 mois après la poussée inaugurale :
- prise de contraste nouvelle sur une 2^e IRM > 3 mois de la poussée ;
 - si pas de prise de contraste, une 3^e IRM > 3 mois devra montrer une nouvelle lésion en T2 ou une prise de contraste.

III. QUESTION 2 : INDICATIONS THERAPEUTIQUES A VISEE ETIOLOGIQUE

III.1. Lors des poussées

- ◆ La **méthylprednisolone** par voie intraveineuse (MP – IV), 1g/j en 3 heures, pendant 3 jours, est bien tolérée et réduit la durée des poussées (3 études de niveau de preuve intermédiaire¹). Aucune étude ne valide le recours à un relais *per os*.
- ◆ Les poussées paucisymptomatiques ou très rapidement régressives peuvent ne pas être traitées.
- ◆ La corticothérapie *per os* n'est pas recommandée.
- ◆ Les échanges plasmatiques peuvent être un recours lors des rares poussées sévères ne répondant pas aux fortes doses de MP – IV (niveau de preuve intermédiaire).

III.2. Lors de formes rémittentes

III.2.1. Les interférons β (IF β)

- ◆ Trois molécules sont disponibles, par ordre alphabétique :

- l'AVONEX[®] (IF β 1a), 30 μ g IM 1 fois/semaine ;
- le BETAFERON[®] (IF β 1b), 8 MUI sc. 1 j/2 ;
- le REBIF[®] (IF β 1a) 22 ou 44 μ g sc. 3 fois/semaine.

Plusieurs études multicentriques de niveau de preuve fort ont démontré une efficacité sur :

- la fréquence des poussées (diminution d'environ 30 %) ;
- la progression des lésions IRM (volume lésionnel, nouvelles lésions) ;

¹ • Un niveau de preuve fort correspond à une étude dont :

- le protocole est adapté pour répondre au mieux à la question posée ;
- la réalisation est effectuée sans biais majeur ;
- l'analyse statistique est adaptée aux objectifs ;
- la puissance est suffisante.

• Un niveau de preuve intermédiaire est donné à une étude de protocole similaire, mais présentant une puissance nettement insuffisante (effectif insuffisant ou puissance *a posteriori* insuffisante) et/ou des anomalies mineures.

• Un niveau de preuve faible peut être attribué aux autres types d'études.

- la progression du handicap lié aux poussées, retardée de quelques mois.

◆ Le traitement par IFβ en pratique

Qui traiter ?

- * Les patients ambulatoires, ayant fait au moins 2 poussées au cours des 2 années (BETAFFERON[®] et REBIF[®]) ou des 3 années (AVONEX[®]) précédant le début du traitement (selon l'AMM).
- * Dans les formes peu sévères (poussées rares, symptomatologie sensitive pure, etc.), une abstention thérapeutique est parfaitement envisageable, même si les critères de l'AMM sont réunis. Un dialogue de confiance et une surveillance clinique annuelle sont alors de mise.

Qui traiter éventuellement dès la première poussée ?

Deux études de niveau de preuve fort ont démontré qu'un traitement dès la première poussée peut retarder la survenue de la deuxième poussée. Toutefois, il n'y a pas à ce jour assez d'arguments pour recommander une telle procédure chez tous les patients. L'identification de patients à haut risque mérite d'être prise en considération, mais reste à valider. Différents critères de gravité initiale pourraient intervenir : poussée sévère (multifocale, avec séquelles), signes d'activité IRM (prise de gadolinium). Cette attitude nécessiterait la démonstration d'une dissémination temporelle sur une deuxième IRM à 3 mois (cf. critères diagnostiques de Mc Donald et al., 2001).

Comment traiter ?

- * Il n'y a pas d'argument, à ce jour, pour privilégier un IFβ par rapport aux autres.
- * La question d'un effet-dose reste ouverte, à partir de 2 études de niveau de preuve fort :
 - le REBIF[®] 44 μg est plus actif que le 22μg ;
 - l'AVONEX[®] 60 μg n'est pas plus efficace que le 30 μg ;
 - toutefois, les différences de voie d'administration, de fréquence d'injection et des critères principaux d'évaluation rendent peu comparables ces 2 études.

Combien de temps traiter ?

- * Une franche diminution de la fréquence des poussées incite à poursuivre le traitement, sans limite de temps. Si le patient le souhaite, il est possible d'arrêter le traitement. Celui-ci doit être interrompu en cas de projet de grossesse.
- * En cas de non-diminution ou d'augmentation de la fréquence des poussées et si la forme reste rémittente, on peut augmenter la posologie ou changer d'IFβ, mais ces attitudes ne sont pas validées.
- * En cas d'évolution vers une forme agressive, le recours à la mitoxantrone est à envisager (cf. infra).

En conclusion, pourquoi traiter ?

- * Pour diminuer la fréquence des poussées.
- * **A ce jour, aucune étude n'a montré qu'un traitement par IFβ modifie le délai d'apparition de la phase secondairement progressive.**

III.2.2. Les thérapeutiques autres que l'IFβ

• Le **copolymère**, 20 mg/j par voie sous-cutanée, diminue d'environ 30 % la fréquence des poussées (2 études de niveau de preuve fort). Utilisable dans le cadre d'une ATU (autorisation temporaire d'utilisation), ce produit est réservé aux patients présentant une intolérance majeure à l'IFβ ou présentant des contre-indications à ce produit (état dépressif sévère, épilepsie mal contrôlée, hypersensibilité aux IFβ).

• Les études concernant l'**azathioprine** sont trop anciennes pour répondre au niveau de preuve exigible actuellement. Cependant, elles suggèrent une efficacité sur le nombre de poussées, sans effet sur l'évolution du handicap. Il est recommandé de ne pas interrompre ce traitement chez des patients traités depuis plusieurs années et dont la maladie est quiescente. Le risque d'hémopathie est relativement faible par rapport aux autres immunosuppresseurs mais impose une surveillance hématologique régulière.

♦ Les **immunoglobulines intraveineuses** (IgIV) diminuent la fréquence des poussées, mais le niveau de preuve des études ne permet pas de recommander ce traitement en première intention. Ces produits n'ont pas d'AMM dans cette indication.

III.3. Lors des formes agressives

Ce sont des formes rares, très actives, avec poussées très fréquentes en quelques mois, laissant des séquelles générant une augmentation d'au moins 2 points EDSS en 1 an, avec des signes d'activité à l'IRM (lésions fixant le gadolinium).

♦ La **mitoxantrone** a montré une efficacité dans ces formes agressives dans 1 étude randomisée avec un niveau de preuve intermédiaire (faibles effectifs). Cet immunosuppresseur, prescrit à la dose de 20 mg IV (+1 g de MP) par mois pendant 6 mois, réduit le nombre de poussées, le niveau de handicap résiduel et le nombre des lésions IRM. L'efficacité à moyen et long terme est inconnue. Ce produit a une toxicité hématologique et cardiaque nécessitant une surveillance hebdomadaire de l'hémogramme ainsi qu'une échographie cardiaque avant le traitement, qui devra être répétée avant chaque injection à partir d'une dose cumulée de 100 mg/m² ; en outre, l'échographie cardiaque devra être systématiquement refaite à la fin du traitement, puis 2 ans et 5 ans plus tard. La toxicité à long terme n'est pas encore connue. Pour l'instant, la dose cumulative maximale de 140 mg/m² doit être respectée. Il n'y a pas d'étude définissant un éventuel relais thérapeutique. Ce produit n'a pas encore d'AMM dans cette indication.

♦ D'autres immunosuppresseurs associés ou non à un traitement immunomodulateur ont probablement leur place, mais il n'y a pas d'étude concernant ces schémas thérapeutiques.

III.4. Lors des formes progressives

Les essais thérapeutiques sont hétérogènes, incluant le plus souvent à la fois les SEP-SP et les SEP-PP. En outre, au sein des SEP-SP, celles encore actives et celles qui ne le sont plus ne sont généralement pas clairement individualisées. Cette distinction est pourtant essentielle pour le traitement.

III.4.1. Formes secondairement progressives encore actives

L'existence de poussées et/ou d'une activité IRM témoigne de la persistance du processus inflammatoire.

◆ Une étude de niveau de preuve fort, incluant les patients sur des critères cliniques, a démontré l'efficacité du BETAFERON[®], qui ralentit la progression et réduit le nombre des poussées. L'AMM a été obtenue, pour ce traitement, dans les SEP- SP. Toutefois, dans 3 autres études avec chaque type d'IF β , s'il existe une diminution de la fréquence des poussées et du nombre de nouvelles lésions IRM, la progression du handicap n'a pas été ralentie.

◆ Une étude de niveau de preuve intermédiaire a montré que la mitoxantrone, administrée en cures trimestrielles de 12 mg/m² pendant 2 ans (cf. supra pour les précautions d'emploi), ralentit la progression du handicap et diminue la fréquence des poussées. Ce produit n'a pas d'AMM dans cette indication.

◆ La MP-IV (500 mg/j pendant 3 jours) tous les 2 mois pendant 2 ans peut retarder l'aggravation (niveau de preuve intermédiaire). Deux essais de niveau de preuve intermédiaire ont donné des résultats modestes avec le cyclophosphamide (750 mg/m² IV tous les 2 mois) et le méthotrexate (7,5 mg *per os*/semaine). Ces 2 produits n'ont pas d'AMM dans cette indication.

III.4.2. Formes secondairement progressives non actives et formes progressives primaires

◆ Aucun traitement n'a fait la preuve d'une efficacité dans ces formes, dont la physiopathologie est probablement différente des autres formes.

◆ Le méthotrexate peut être proposé, car sa tolérance est bonne, mais il n'a pas été démontré de bénéfice clinique.

◆ L'azathioprine, la cladribine, la cyclosporine, les IgIV, l'IF β et la mitoxantrone ne sont pas indiqués. Un essai avec la sulfasalazine a montré une certaine efficacité clinique (niveau de preuve intermédiaire), mais pas au-delà de la 3^e année. Ce produit n'a pas d'AMM dans cette indication.

◆ Les résultats d'une vaste étude multicentrique avec le copolymère dans les formes progressives primitives sont en attente.

IV. QUESTION 3 : INDICATIONS THERAPEUTIQUES A VISEE SYMPTOMATIQUE

IV.1. La fatigue

◆ Il s'agit d'un symptôme fréquent :

- très différent de la fatigue ressentie avant la maladie ;
- indépendant de la forme clinique ;
- différent de la fatigue liée à la dépression ou à la prise de médicaments sédatifs.

Son mécanisme physiopathologique est mal connu. La fatigue contemporaine du début d'un traitement par IF β est transitoire.

◆ Devant une fatigue aiguë concomitante d'une poussée : le traitement se résume à celui de la poussée.

◆ Devant une fatigue chronique

Le médicament de première intention est **l'amantadine** à la dose de 200 mg /j (niveau de preuve intermédiaire). Ce produit n'a pas l'AMM dans cette indication.

La 3,4-diaminopyridine (disponible uniquement en pharmacie centrale des hôpitaux) est à prescrire en deuxième intention (preuve de niveau intermédiaire). La dose maximale est de 100 mg/j en raison des effets secondaires.

L'efficacité éventuelle du modafinil est en cours d'évaluation.

Les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine n'ont leur place que dans le traitement d'un trouble dépressif associé.

◆ La fatigue ne contre-indique ni la prise en charge kinésithérapique, ni l'effort physique, mais peut être améliorée par le fractionnement des efforts.

IV.2. La douleur

◆ La douleur, symptôme fréquent, est à évaluer chez chaque patient.

◆ Névralgie du trijumeau: carbamazépine en première intention ; adjonction du gabapentin ou de la lamotrigine (hors AMM) en cas d'efficacité insuffisante (niveau de preuve faible).

◆ Douleurs de type cordonal postérieur ou spino-thalamique : tricycliques et antiépileptiques (niveau de preuve faible).

◆ Spasmes toniques douloureux : carbamazépine, gabapentin, lamotrigine, clonazépan (niveau de preuve faible et utilisation hors AMM).

◆ Douleurs de la neuropathie optique : méthylprednisolone (niveau de preuve faible).

◆ Douleurs liées à la spasticité : traitements antispastiques (cf. infra).

◆ Douleurs rachidiennes : traitements symptomatiques éventuels des troubles posturaux et des tassements ostéoporotiques liés à l'immobilisation et au traitement corticoïde.

◆ La douleur pouvant être en partie ou en totalité liée à un trouble anxieux ou dépressif, sa prise en charge fait alors appel aux psychotropes et aux traitements non médicamenteux (relaxation, psychothérapie, etc.).

IV.3. Les tremblements et les mouvements anormaux

◆ Les tremblements sont les mouvements anormaux les plus fréquents.

◆ De nombreux traitements médicamenteux sont proposés (niveau de preuve faible) : clonazépam (hors AMM), primidone (hors AMM), isoniazide (hors AMM), propranolol, etc.

◆ Les techniques neurochirurgicales (thalamotomie et stimulation cérébrale profonde du thalamus) doivent être évaluées.

IV.4. La spasticité

Discrète, elle peut compenser en partie la gêne fonctionnelle liée au déficit moteur et doit être respectée. Plus importante, elle peut majorer une incapacité motrice et être responsable de douleurs, de perte d'autonomie et de difficultés de prise en charge (en particulier chez les patients alités). Elle peut être aggravée par des infections urinaires, fécalomes, escarres, douleurs, etc. qu'il conviendra de traiter.

◆ Prise en charge kinésithérapique :

- indispensable en dehors des poussées ;
- pour prévenir rétractions musculaires, limitations articulaires et attitudes vicieuses ;
- par mobilisation passive des membres, associée à des séances d'étirement musculaire prolongé et à des postures d'inhibition de la spasticité ;
- proscrire les exercices contre résistance des muscles spastiques.

◆ Traitements médicamenteux par voie orale dans la spasticité diffuse :

- baclofène, dantrolène, benzodiazépines, tizanidine (ATU) et gabapentin (hors AMM) (niveau de preuve intermédiaire) ;
- pas d'argument démontrant la supériorité d'un de ces médicaments ;
- une posologie trop forte peut rendre le déficit moteur plus handicapant.

◆ Traitement par baclofène intrathécal :

- efficacité démontrée (niveau de preuve intermédiaire) ;
- pompe sous-cutanée indiquée en cas de spasticité permanente et rebelle rendant difficile la rééducation et le nursing ; coût élevé d'acquisition et de fonctionnement à prendre en considération.

◆ Injection intramusculaire de toxine botulique :

- efficacité démontrée (niveau de preuve intermédiaire) ;
- en cas de **spasticité focale** avec retentissement fonctionnel ;
- AMM dans l'hémispasme facial.
-

◆ Interventions chirurgicales fonctionnelles :

- neurotomies et radicotomies ;
- plus rarement pratiquées depuis l'utilisation du baclofène intrathécal.

IV.5. Les troubles génito-sphinctériens

Leur prise en charge est nécessaire à une bonne qualité de vie. Ils doivent être recherchés systématiquement par l'interrogatoire.

◆ Troubles vésico-sphinctériens

La conduite à tenir est conditionnée par l'existence ou l'absence d'un **résidu post-mictionnel** (supérieur à 100 ml) objectivé de préférence par échographie plutôt que par sondage :

- une évacuation vésicale satisfaisante est nécessaire pour diminuer le risque infectieux et protéger le haut appareil urinaire ;
- **en l'absence de résidu post-mictionnel** : l'hyperactivité vésicale est à traiter en première intention par anticholinergiques oraux (oxybutynine surtout et éventuellement imipraminiques) (niveau de preuve intermédiaire) ;
- **en présence d'un résidu post-mictionnel** : l'examen uro-dynamique permet de faire la part entre deux situations :
 - en cas de dyssynergie vésico-sphinctérienne : efficacité des alpha-bloqueurs (preuve de niveau intermédiaire) ; recours à l'auto-sondage intermittent parfois nécessaire,
 - en cas d'hypoactivité vésicale avec dysurie : l'auto-sondage est la solution à privilégier ;
- **dans les formes évoluées** : mise en place d'une sonde à demeure ou réalisation d'une cystostomie parfois nécessaire.

◆ Troubles ano-rectaux (constipation, incontinence). Ils font encore peu l'objet d'approches thérapeutiques spécifiques.

◆ Troubles sexuels. Ils bénéficient d'avancées en cours d'évaluation :

- chez l'homme : sildenafil et prostaglandines E1 ;
- chez la femme : prise en compte des facteurs mécaniques et des altérations sensitives dans les dyspareunies.

IV.6. La place de la rééducation

◆ En cas de poussées sévères, intérêt de la rééducation pour éviter les complications liées à l'immobilité.

◆ Amélioration des incapacités (preuves de niveau intermédiaire) par des programmes de rééducation locomotrice de 1 à 3 mois (séances quotidiennes ou tri-hebdomadaires) impliquant **kinésithérapeutes** et **ergothérapeutes**.

◆ Dans les formes évoluées : effet positif mais passager de ces programmes sur l'autonomie et la qualité de vie (programmes à renouveler).

◆ Effet favorable de techniques spécifiques : cryothérapie pour inhiber la spasticité, travail d'endurance en aérobie dans les formes peu sévères pour réduire la désadaptation à l'effort, rééducation respiratoire avec travail contre résistance expiratoire.

◆ La prescription de la rééducation pourrait être hiérarchisée de la façon suivante :

- **phase de marche autonome** : séances de kinésithérapie débouchant sur une autorééducation avec assouplissements, travail de l'équilibre et des séquences de

- marche, entretien musculaire, réentraînement à l'effort, prescription d'une orthèse des releveurs en cas de pied tombant ou de varus équin spastique ;
- **phase de perte d'autonomie** : aider le patient à accepter le fauteuil roulant, favorisant son autonomie et sa sécurité, lutter contre la spasticité et maintenir les amplitudes articulaires ainsi que la force musculaire. A ce stade, l'ergothérapie prend une place importante avec des objectifs finalisés visant à maintenir les activités de la vie quotidienne ;
 - **phase de dépendance** : prévention des attitudes vicieuses et maintien de la fonction respiratoire, associés à des stratégies de réadaptation (adaptation de l'habitat, aides techniques).

V. QUESTION 4 : SUIVI DE LA SEP, EVALUATION DE L'EVOLUTION

L'évolution de la SEP se fait sur plusieurs décennies selon des modalités très variables. La perte de la marche survient en moyenne 20 ans après le début de la maladie. Le suivi médical permet de surveiller l'évolution et d'adapter les thérapeutiques.

L'évaluation du suivi et de l'évolution repose sur les données cliniques et, dans une moindre mesure, paracliniques.

V.1. Outils d'évaluation

V.1.1. Cliniques

Plusieurs échelles ont été proposées pour évaluer les déficiences, incapacités et handicap². Seules les échelles utiles pour le praticien sont considérées (*tableau 4*).

² Selon la classification de l'OMS, on définit :

- la déficience : toute perte de substance ou altération d'une structure ou fonction psychologique, physiologique ou anatomique. La déficience correspond à l'aspect lésionnel ;
- l'incapacité : toute réduction (résultant d'une déficience), partielle ou totale, de la capacité d'accomplir une activité dans les limites considérées comme normales pour un être humain. L'incapacité correspond à l'aspect fonctionnel ;
- le désavantage (appelé handicap dans ce texte) : il résulte pour un individu donné d'une déficience ou d'une incapacité qui limite ou interdit l'accomplissement d'un rôle normal (en rapport avec l'âge, le sexe, les facteurs sociaux et culturels).

Tableau 4. Echelles d'évaluation somatique et de la qualité de vie au cours de la SEP.

Echelle	Temps de passation	Modalité évaluée (déficiences, incapacités, handicap)	Validation	Sensibilité au changement de l'état clinique (faible, moyenne, forte)	Reproductibilité (faible, moyenne, forte)
Evaluation somatique					
EDSS	10 – 15 min	Déficiences (incapacités : ±)	Oui	Faible, variable selon les niveaux	Moyenne, meilleure aux niveaux > 5,5
MSFC	30 min	Déficiences (incapacités : ±)	En cours	Forte	Moyenne
MIF	15 min	Incapacités	Oui	Moyenne	Moyenne
AI	< 5 min	Incapacités	Oui	Faible	Forte
Evaluation de la qualité de vie					
SF36	10 – 15 min	Handicap	Oui	A évaluer	Forte
SEP59	20 min	Handicap	Oui	A évaluer	Forte

— *Evaluation somatique*

- L'*Expanded Disability Status Scale* (EDSS), d'utilisation facile, est une échelle familière aux neurologues. Elle a l'avantage d'avoir été utilisée dans les essais thérapeutiques. L'EDSS est coté de 0 (normal) à 10 (décès). De 0 à 3,5 la déambulation est normale ; à partir de 4, le score se base sur la fonction ambulatoire altérée ; à partir de 7, le patient est confiné au fauteuil. Ses inconvénients sont une faible sensibilité aux changements cliniques, une reproductibilité moyenne et l'absence d'évaluation des membres supérieurs pour des scores inférieurs à 6.
- Le *Multiple Sclerosis Functional Composite* (MSFC), test complémentaire de l'EDSS en cours de validation, semble prometteur. Par rapport à l'EDSS, il offre une vue multidimensionnelle de la maladie, incluant la dimension cognitive.
- La mesure de l'indépendance fonctionnelle (MIF) est surtout utile dans une perspective de rééducation.
- L'*Ambulation Index* (AI) n'est intéressant qu'en présence d'un EDSS > 5,5.

— *Évaluation des fonctions cognitives et psychiatriques.*

Les troubles cognitifs (40 à 65 % des cas) concernent principalement l'attention, les fonctions exécutives et la mémoire.

Il n'existe pas de tests validés dans le suivi neuropsychologique de la SEP. Seuls les tests neuropsychologiques classiques sont disponibles. Il est recommandé d'utiliser une batterie réduite qui minimise les interférences avec les déficits sensori-moteurs. Une telle batterie, spécifique de la SEP, est en cours d'évaluation.

Les échelles classiques de dépression et d'anxiété peuvent être utilisées. L'évaluation de la fatigue est intégrée aux échelles de qualité de vie. Des échelles spécifiques de la fatigue sont en cours d'évaluation.

— *Évaluation de la qualité de vie*

L'évaluation de la qualité de vie devient importante. Deux échelles, qui ne sont pas de pratique courante, sont disponibles :

- le SF36 (échelle générique) permet, dans une perspective de santé publique, la comparaison avec d'autres pathologies invalidantes ;
- le SEP59 (échelle spécifique), est très sensible, d'où son intérêt dans les essais thérapeutiques.

V.1.2. IRM

Les paramètres suivants peuvent être étudiés : charge lésionnelle (nombre de lésions), activité lésionnelle (prise de contraste en T1, reflet de l'activité inflammatoire), trous noirs (hyposignal T1), degré d'atrophie, ces deux derniers corrélés à la perte axonale.

L'évolution de ces paramètres n'est pas corrélée aux échelles cliniques. L'activité lésionnelle n'est pas prédictive du handicap clinique, mais pourrait l'être de la survenue de poussées.

V.2. Quand et comment utiliser ces outils ?

Les échelles cliniques ne sont pas indispensables au diagnostic et au suivi.

- L'EDSS est l'outil global le plus utilisé en pratique dans le suivi longitudinal. Dans les essais thérapeutiques, il est concurrencé par le score composite (MSFC). Les échelles de qualité de vie deviendront essentielles dans les essais cliniques.
- Les tests neuropsychologiques seront réalisés en dehors des poussées et en évitant si possible l'interférence avec les traitements. Leur indication est claire en cas de plaintes cognitives spontanées retentissant sur les activités quotidiennes. En l'absence de ces plaintes, le recours à ces tests doit être discuté en fonction de l'intérêt du patient.
- Les troubles anxio-dépressifs doivent être dépistés, analysés et traités le plus tôt possible.
- Il n'y a pas lieu de répéter l'IRM dans la surveillance en dehors des objectifs suivants :
 - confirmer le diagnostic selon les critères de McDonald et al. (2001) ou le remettre en cause en cas d'images initiales atypiques ;

- éliminer une affection associée en cas de symptôme très inhabituel ;
- rechercher des lésions actives avant un traitement immunosuppresseur (pour la mitoxantrone actuellement) ;
- planifier les protocoles thérapeutiques.

VI. QUESTION 5 : MODALITES DE LA PRISE EN CHARGE

L'annonce du diagnostic est une étape essentielle qui conditionne la qualité de la prise en charge. L'objectif est de permettre au patient de vivre aussi normalement que possible en évitant l'isolement social.

VI.1. Annonce du diagnostic

Les recommandations portent sur trois points :

Qui ?

L'annonce doit être faite par le neurologue traitant.

Quand ?

Le plus précocement possible.

Dès que les éléments du diagnostic sont réunis.

A un moment qui est à l'appréciation du neurologue en fonction de la situation médicale, de la personnalité du patient et de son contexte socio-familial.

Comment ?

L'entretien doit être programmé dans un lieu approprié.

Il faut y consacrer un temps suffisant, être à l'écoute du patient et essayer de comprendre la représentation qu'il se fait de sa maladie.

L'annonce peut se faire au patient seul ou accompagné d'un proche s'il le souhaite.

Le diagnostic doit être annoncé de manière claire.

L'information sur la maladie, assortie d'un projet de surveillance et de soins, doit être formulée dans un langage adapté.

Il faut laisser le temps au patient de réagir et lui permettre d'exprimer ses inquiétudes à l'occasion d'un deuxième rendez-vous.

Un accompagnement par différents acteurs (infirmière, psychologue) peut être proposé. L'existence d'associations de patients peut être signalée. Le soutien familial reste essentiel.

VI.2. Modalité du suivi médical et vie quotidienne

Le suivi est essentiellement clinique, assuré par le médecin généraliste, et par le neurologue lors d'une consultation spécialisée annuelle ou plus rapprochée lorsque l'état clinique ou la surveillance du traitement le nécessite.

Le suivi permet de juger de l'évolution des symptômes connus et leur retentissement fonctionnel, psychologique et social. De nouveaux troubles sont également recherchés. Le suivi permet aussi de répondre aux questions les plus fréquemment posées qui portent sur :

1) la grossesse

- pas de modification du risque obstétrical et néonatal,
- pas d'influence de l'anesthésie péridurale ou de l'allaitement sur le cours de la maladie,
- diminution des poussées pendant le troisième trimestre de la grossesse, augmentation du risque de poussée dans les 3 mois suivant la grossesse (donc pas d'augmentation du risque global pendant l'année intéressée). Pas d'aggravation du handicap en raison de la grossesse ;

2) les œstroprogestatifs

- pas d'influence de la contraception sur la maladie,
- l'influence de l'hormonothérapie substitutive de la ménopause n'a pas été étudiée ;

3) traumatismes corporels (y compris chirurgicaux) et stress

- aucune relation avec l'apparition des poussées,
- de manière générale le patient ne doit pas être surprotégé ;

4) vaccinations chez un patient porteur d'une SEP

Quatre études récentes n'ont pas montré de lien entre une vaccination, en particulier contre l'hépatite B, et le déclenchement ou l'aggravation de la maladie. Les vaccinations peuvent donc être proposées dans les mêmes indications (professions exposées, voyages, etc.) et avec les mêmes risques que dans la population générale ;

5) augmentation du risque de poussée au décours d'une infection virale commune intercurrente (à distinguer des pseudo-poussées des états fébriles).

VI.3. Prise en charge rééducative

Les objectifs de la rééducation doivent être déterminés en fonction de l'évaluation des incapacités (limitations fonctionnelles du patient à la marche, utilisation des membres supérieurs et réalisation des actes courants de la vie quotidienne). Le score EDSS est mal adapté aux objectifs de rééducation et peut avantageusement être remplacé par la MIF (cf. question 4).

VI.4. Prise en charge médico-sociale

Lorsque le diagnostic de SEP invalidante est posé ou lorsqu'un traitement coûteux est envisagé, le patient doit bénéficier d'une prise en charge à 100 %.

Il convient de maintenir le plus longtemps possible le patient dans son activité professionnelle en ayant recours si besoin à une adaptation du poste de travail. La collaboration du médecin du travail, sous couvert du secret médical et avec l'accord du patient, doit être suscitée.

La COTOREP permet la reconnaissance du statut de travailleur handicapé, la formation et le reclassement professionnels, l'orientation et l'admission en établissement spécialisé, l'appréciation du taux d'incapacité, l'attribution de diverses allocations et de la carte d'invalidité.

La nécessité d'une approche multidisciplinaire de la maladie conduit à la prise en charge des patients en réseau ou dans des structures spécialisées.

VI.5. Evaluation socio-économique de la SEP

La SEP génère des dépenses réparties en coûts directs, indirects et intangibles. Ils sont proportionnels à la sévérité de l'atteinte mesurée par le score EDSS. Même les médicaments aussi coûteux que l'IF β ne représentent qu'une partie des coûts globaux.

Il est recommandé d'inclure l'évaluation de ces coûts dans les études cliniques à venir et de prendre en compte cette dimension socio-économique dans les choix stratégiques de santé publique.

Le texte intégral est disponible sur demande écrite auprès de :
Agence Nationale d'Accréditation et d'Évaluation en Santé
Service Communication et Diffusion
159, rue Nationale – 75640 PARIS cedex 13