

LA SCLÉROSE EN PLAQUES : TRAITEMENTS DE FOND, TRAITEMENTS SYMPTOMATIQUES ET RÔLE DU MÉDECIN GÉNÉRALISTE DANS LE SUIVI

V. van Pesch^{1,2}, S. El Sankari²

Multiple sclerosis: disease-modifying treatments, symptomatic treatments, and the general practitioner's role in patient follow-up

Multiple sclerosis (MS) is a chronic neurological disease affecting the young adult. For relapsing-remitting MS patients, an increasing number of disease-modifying treatments are currently available, each with its specific mode of action, side-effects, and follow-up modalities. Treatment algorithms are increasingly complex and require expertise. The disability resulting from MS symptoms profoundly affects the patients' quality of life. As a result, symptomatic treatment is an integral part in MS care, involving appropriate multidisciplinary management, while taking into account patients' expectations and autonomy.

KEY WORDS

Multiple sclerosis, disease-modifying treatment, symptomatic treatment, general practitioner, multidisciplinary care

La sclérose en plaques (SEP) est une maladie neurologique chronique affectant l'adulte jeune. De nombreux traitements de fond sont actuellement disponibles pour la SEP rémittente-récurrente, ayant chacun leurs mécanismes d'actions, leurs effets secondaires et nécessitant un suivi individualisé. Les algorithmes thérapeutiques sont de plus en plus complexes et requièrent une expertise. L'atteinte des fonctions neurologiques altère de manière significative la qualité de vie des patients. La prise en charge symptomatique constitue donc un autre aspect crucial de la prise en charge de la SEP, par une approche multidisciplinaire, tout en respectant l'attente du patient et sa volonté d'autonomie.

INTRODUCTION

La sclérose en plaques (SEP) est la maladie la plus fréquente touchant l'adulte jeune (12000 patients en Belgique). Elle se caractérise par une atteinte inflammatoire multifocale du système nerveux central, pouvant toucher l'ensemble des fonctions neurologiques de l'individu. De ce fait, elle peut altérer significativement la qualité de vie des patients atteints. De nombreux traitements agissant sur le système immunitaire sont actuellement disponibles pour les formes rémittente-récurrentes (RR) de la maladie. Ces traitements nécessitent un suivi neurologique et médical rigoureux. Par ailleurs, tant les formes à rechute que progressives de SEP peuvent bénéficier d'une prise en charge globale, visant l'amélioration symptomatique. Le médecin généraliste reste, en collaboration avec le neurologue, un pivot dans le suivi quotidien de la maladie. Cet article résume les grands principes de la prise en charge contemporaine d'un patient atteint de SEP.

BREF RAPPEL DE PHYSIOPATHOLOGIE

La SEP se définit comme une maladie inflammatoire du système nerveux central (cerveau et moelle épinière). Cette atteinte résulte d'une dérégulation du système immunitaire périphérique, entraînant un afflux de cellules pro-inflammatoires à travers la barrière hémato-encéphalique. L'inflammation locale induit des lésions de démyélinisation, responsables d'une altération de la conduction de l'influx nerveux. Elle se complique de dégénérescence axonale secondaire, se mesurant indirectement par l'atrophie des structures cortico-sous-corticales et de la moelle épinière. Cette composante neurodégénérative est responsable de l'accumulation du handicap neurologique. Pour plus de détails, un article de synthèse sur le sujet a été publié dans *Louvain Médical* en septembre 2014 (1).

CLASSIFICATION DES FORMES DE SEP

Quatre-vingt-cinq pourcent des formes de SEP se caractérisent par une évolution sous forme de poussées entrecoupées de périodes de rémission. Au bout

de 10 à 15 ans d'évolution, plus de 50% des formes « rémittentes-récurrentes » évoluent vers une forme dite « secondairement progressive ». Quinze pourcent des formes se caractérisent d'emblée par l'accumulation progressive et irréversible du handicap (formes « primaires progressives »), mesuré par l'échelle d'invalidité selon Kurtzke (2) (Tableau 1).

DIAGNOSTIC

Le diagnostic de SEP s'établit sur base des critères de McDonald (3). Pour les formes RR, il repose toujours sur la conjonction de l'histoire et de l'examen clinique du patient (déficit neurologique subaigu, pour lesquelles des causes vasculaire, infectieuse, tumorale, métabolique ou autres ont été exclues), corroboré par la documentation de lésions d'allure démyélinisantes à l'imagerie par résonance magnétique (IRM) cérébrale ou médullaire. Ces lésions ont des caractéristiques particulières (morphologie, taille, localisation) les différenciant d'autres atteintes, notamment microvasculaires. La ponction lombaire reste importante dans le cadre du diagnostic différentiel de l'affection. Pour l'établissement d'un diagnostic formel de SEP, après exclusion de diagnostics alternatifs, la dissémination de la maladie doit être démontrée dans l'espace (atteinte multifocale symptomatique et/ou radiologique) et dans le temps (deux épisodes cliniques ou un épisode clinique et présence d'au moins une lésion rehaussante après injection de gadolinium à l'IRM, témoignant d'une rupture de la barrière hémato-encéphalique). Les formes progressives de SEP se diagnostiquent sur base d'un déficit clinique neurologique évoluant depuis au moins un an, s'accompagnant d'une atteinte para-clinique remplissant les critères de McDonald.

QU'EST-CE QU'UNE POUSSEE DE SEP ?

Une poussée de SEP se définit par l'apparition subaigüe d'un nouveau déficit neurologique (et non s'un symptôme subjectif tel que des paresthésies) ou l'aggravation d'un déficit connu. La symptomatologie doit être permanente durant au minimum 24-48 heures, sans altération de l'état général associée (fièvre, fatigue intense, syndrome infectieux). Le diagnostic de poussée est plus difficile à poser chez des patients qui ont un déficit neurologique préexistant, d'où l'importance de connaître l'état de base du patient, afin de pouvoir objectiver une détérioration récente éventuelle. Une poussée est rarement une urgence neurologique qui justifie l'admission hospitalière immédiate. Aux cliniques universitaires Saint-Luc, nous recommandons aux patients de contacter l'infirmière spécialisée en SEP, afin qu'un rendez-vous semi-urgent soit organisé dans la semaine. La plupart des poussées sont traitées en ambulatoire, par perfusion de méthylprednisolone (1gr/jour en intra-veineux durant 3 à 5 jour) en hôpital de jour. Généralement, aucun relais per os n'est nécessaire. Seules des poussées invalidantes ou sévères (motrices ou ataxiantes) sont susceptibles d'être hospitalisées pour bénéficier éventuellement d'une mise au point par imagerie et d'une revalidation. La prise de méthylprednisolone per os n'a pas de place dans la prise en charge des poussées sauf dans de rares indications. Etant donné les effets secondaires de la corticothérapie, le traitement de poussées engendrant une gêne fonctionnelle sera privilégié. De légères poussées sensibles ne feront donc pas toujours l'objet d'une corticothérapie, étant donné qu'elles pourront récupérer spontanément de manière satisfaisante.

Tableau 1. Paliers significatifs d'invalidité selon l'échelle de Kurtzke (2)
Il s'agit d'une échelle ordinale allant de 0 à 10

Exemples de scores-clés	Définition
0	Examen neurologique normal
1	Présence de signes cliniques sans handicap fonctionnel
2 à 3.5	Signes cliniques avec handicap fonctionnel, mais le périmètre de marche est intact
4.0	Handicap fonctionnel et réduction du périmètre de marche à 500m sans soutien.
6.0	Périmètre de marche réduit à 100 m avec soutien unilatéral
6.5	Nécessité d'un soutien bilatéral pour parcourir 20m
7.0	Incapable de faire plus que quelques pas avec soutien bilatéral ; confiné au fauteuil roulant
10	Décès dû à la SEP

QUAND ET QUI TRAITER ?

Les traitements disponibles pour les formes RR de SEP ont pour objectif de limiter l'activité inflammatoire clinique (nombre et sévérité des poussées) et subclinique (nombre de nouvelles lésions à l'IRM) de la maladie. Ils ont pour but également de ralentir l'évolution du handicap, et de retarder ou éviter la transition vers une forme secondairement progressive de la maladie. Il faut cependant préciser que cet objectif n'est que très partiellement atteint pour la majeure partie de ces traitements et que pour les plus récents, on ne dispose pas de données suffisantes qui prouvent leur efficacité sur la progression du handicap à long terme. La décision d'instaurer un traitement de fond

dépend de nombreux facteurs, liés aux caractéristiques individuelles de la maladie et du patient, aux facteurs pronostiques, au profil d'effets secondaires des molécules proposées et enfin à l'adhésion attendue au traitement. Les traitements sont subdivisés en traitements dits de « première ligne » et de « deuxième ligne ». Ces derniers sont réservés à des maladies d'emblée agressives (≥ 2 poussées en un an, souvent avec activité inflammatoire de la maladie à l'IRM) ou à des patients en échec des traitements de première ligne (≥ 1 poussée sous traitement depuis 12 mois avec souvent des signes d'échappement radiologique). Les caractéristiques de ces traitements ont été résumées dans un article de synthèse publié dans *Louvain Médical* en septembre 2014 (4). Le tableau 2 en présente

Tableau 2. Traitements reconnus pour la SEP rémittente-récurrente

		Mode d'administration	Effets secondaires principaux/fréquents à surveiller
Traitements de première ligne	Interféron-bêta (Rebif®, Betaféron®, Avonex®, Extavia®) ^{1,2}	Injections SC (1 jour/2 ou 3x/sem) ou IM (1x/sem)	Effets pseudo-grippaux Cytolyse hépatique Leucopénie Réactions cutanées si injection SC
	Acétate de glatiramer (Copaxone®) ³	Injection SC 1x/jour	Réactions cutanées Rares réactions immédiates bénignes
	Térfilunomide (Aubagio®)	Oral 1 prise quotidienne	Cytotoxicité hépatique ⁴ Leuco- et thrombopénie Chute capillaire Hypertension artérielle Troubles digestifs initiaux
	Diméthylfumarate (Tecfidera®) ⁵	Oral 2 prises quotidiennes	Troubles digestifs Flushs faciaux Protéinurie
Traitements de deuxième ligne	Natalizumab (Tysabri®)	1 perfusion IV mensuelle	Réactions d'hypersensibilité Leucoencéphalopathie multifocale progressive à virus JC
	Fingolimod (Gilenya®)	Oral 1 prise quotidienne	Lymphopénie sévère Œdème maculaire Cytolyse et cholestase hépatique Hypertension
	Alemtuzumab (Lemtrada®)	5 jours consécutifs de perfusions IV la première année et 3 jours consécutifs de perfusion la deuxième année	Infections Réactions auto-immunes secondaires ⁶ (thyroïdiennes, hématologiques ou rénales) Réactions d'infusion

SC : sous-cutanée ; IM : intra-musculaire

¹ différentes préparations sont disponibles, différant par les modalités d'administration (sous-cutanées ou intra-musculaire), la dose et la fréquence des injections.

² prochainement une nouvelle formulation d'interféron-bêta sera disponible, le Plegridy® (injections sous-cutanées tous les 15 jours)

³ prochainement, une nouvelle formulation d'acétate de glatiramer sera commercialisée, avec des injections de 40mg 3x/semaine

⁴ une surveillance bimensuelle de la fonction hépatique est nécessaire durant les 6 premiers mois du traitement

⁵ ce traitement est reconnu en première ligne par l'agence européenne du médicament, mais, au moment de la rédaction de cet article les conditions de remboursement en Belgique ne sont pas encore connues.

⁶ le dépistage de ces effets secondaires nécessite un suivi biologique mensuel strict durant 4 ans après la dernière perfusion du produit.

À noter que les interférons-bêta Betaféron® et Rebif® sont également reconnus pour la SEP secondairement progressive avec poussées, pour autant que l'échelle d'invalidité selon Kurtzke ne dépasse pas 7 pendant plus de 6 mois.

les caractéristiques principales et les effets secondaires à surveiller. À noter que pour les traitements plus récents, aucune donnée à long terme n'est disponible. Parfois, le neurologue sera confronté également à des décisions difficiles d'arrêt de traitement (pour cause de désir de grossesse, d'effets secondaires ou enfin de progression trop importante du handicap).

SUIVI

Le suivi du patient consiste à surveiller l'efficacité du traitement instauré (clinique et radiologique) mais aussi la survenue d'effets secondaires. Certains d'entre eux peuvent être améliorés par des approches symptomatiques (par exemple : paracétamol et/ou anti-inflammatoires en cas d'effets pseudo-grippaux sous interféron). Un échec thérapeutique ne doit cependant pas être déclaré trop rapidement, étant donné que nombre des traitements prennent au moins 3 mois pour être pleinement efficace. Le neurologue suit actuellement des recommandations de suivi et de réévaluation annuelle de l'attitude thérapeutique (5), en tenant compte toutefois de la situation individuelle du patient (tolérance au traitement, effets secondaire, désir de grossesse, défaut d'adhérence, survenue de poussées et gravité de celles-ci...).

QUALITE DE VIE ET SEP

La SEP peut occasionner de nombreux symptômes neurologiques chroniques, responsable d'une altération de la qualité de vie au quotidien des patients. Il est donc important dans le cadre du suivi d'un patient atteint de SEP d'entendre ces différents symptômes, de départager leur origine neurologique ou non, et enfin d'essayer de les soulager. Pour cela différentes approches existent, médicamenteuses ou non (tableau 3). Elles font parfois appel à une prise en charge multidisciplinaire (neuro-ophtalmologie, urologie, médecine physique et kinésithérapie, logopédie, neuropsychologie, psychologie, psychiatrie, assistance sociale). Cette prise en charge globale doit être individualisée, respecter l'attente du patient, sa volonté d'autonomie et enfin favoriser le plus possible le maintien de son insertion socio-professionnelle. Elle est coordonnée par le neurologue secondé, dans plusieurs centres hospitaliers en Belgique, par des infirmières de référence, spécialisées dans la prise en charge de la SEP.

ROLE DU MEDECIN GENERALISTE

Le médecin traitant garde un rôle dans le suivi des patients de par sa proximité. Il peut participer au suivi de la maladie et au dépistage des effets secondaires de certains traitements (surveillance biologique requise avec certains traitements). Mais il ne faut pas oublier que tout symptôme rapporté n'est pas nécessairement dû à la SEP et le patient peut présenter d'autres affections sans rapport avec sa maladie, qui nécessiteront un avis et une prise en charge «

généraliste » (infections, dépistage, suivi et traitement des facteurs de risque cardio-vasculaires etc...). Le médecin traitant, de par sa connaissance du contexte social, familial et psychologique du patient, pourra ainsi orienter certaines prises de décision. En concert avec le neurologue, il est également impliqué dans les nombreuses démarches administratives que les patients sont amenés à effectuer à certains stades de la maladie (formulaires pour la direction générale des personnes handicapées, AWIPH ou PHAR, CARA, mutuelles, médecin du travail...).

CONCLUSION

La prise en charge d'une maladie neurologique chronique, d'évolution individuelle et imprévisible, telle que la SEP est un défi. Pour les patients avec une forme rémittente récurrente, le choix et le suivi des traitements à visée immunitaires sont de plus en plus complexes. Tous les patients SEP sont susceptibles de bénéficier d'une prise en charge individualisée de leurs symptômes. Le neurologue coordonne l'ensemble des propositions de soin. Le médecin traitant, de par sa proximité, reste un acteur essentiel dans cette prise en charge, dont l'objectif est d'induire une stabilisation de la maladie mais aussi d'améliorer la qualité de vie des patients atteints de SEP, à la fois physique et psycho-sociale.

RECOMMANDATIONS PRATIQUES

- ▶ Seul le traitement de poussées engendrant une gêne fonctionnelle sera envisagé, par bolus intraveineux de 1 gramme de méthylprednisolone pendant 3 à 5 jours.
- ▶ Les traitements de fond pour les formes rémittente-récurrentes de SEP nécessitent un suivi neurologique et médical régulier.
- ▶ Toutes les formes évolutives de SEP peuvent bénéficier d'une prise en charge globale, visant l'amélioration symptomatique.
- ▶ Le médecin généraliste reste, en collaboration avec le neurologue, un pivot dans le suivi quotidien et de proximité du patient atteint de SEP.

**Tableau 3. Symptômes liés à la sclérose en plaques (6,7).
Prévalence initiale (%) et durant le décours de la maladie (%). Possibilités de prise en charge.**

Système fonctionnel atteint	Symptôme	Présentation initiale (%)	Prévalence durant le décours de la maladie (%)	Traitement
Visuel	Baisse de l'acuité visuelle (séquelle de neuropathie optique)	14-31	100	
	Nystagmus			Gabapentine, Lioréal® 4-aminopyridine ?
	Diplopie	25		Prismes
Bulbaire	Dysarthrie et/ou troubles de la déglutition		25	Logopédie
Moteur	Faiblesse	20-66	88	Kinésithérapie
	Spasticité		90	Elimination des facteurs favorisants, Kinésithérapie Lioréal®, Sirdalud®, Gabapentine Si spasticité focale : injections de toxine botulinique Pompe à baclofène Dans le futur : Cannabinoïdes (Sativex®)
	Fatigue motrice, claudication médullaire			4-aminopyridine Fampyra®
Sensoriel	Hypoesthésie	13-61	87	
	Paresthésies, douleurs neuropathiques			Redomex®, Cymbalta®, Tégrétol®, Gabapentine, Lyrica®, Rivotril®, Morphiniques
Cérébelleux	Troubles de l'équilibre, ataxie	4-17	85	Kinésithérapie
	Tremblement		75	Bêta-bloquant, Mysoline®, Gabapentine
Vestibulaire	Vertiges	4	20	kinésithérapie
Général	fatigue		90	Exclure causes intercurrentes (hypothyroïdie...) « Exercise medecine », reconditionnement physique, 4-aminopyridine
Troubles sphinctériens	Urgences mictionnelles, incontinence d'urgence	10	75	Mesures hygiéno-diététiques, Kinésithérapie périnéale, anticholinergiques (Ditropan®, Detrusitol®...)
	Rétention urinaire			Sondage intermittent
	Urgences fécales		68	Kinésithérapie périnéale
	Constipation			Mesures hygiéno-diététiques, laxatifs
Dysfonction sexuelle	Perte de libido		80	
	Troubles érectiles		90	Inhibiteurs de la phosphodiesterase
	Anorgasmie		80	
Troubles cognitifs	Difficultés attentionnelles, mnésiques et exécutives		65	Revalidation dans le décours d'une poussée
Troubles de l'humeur	Anxiété		37-54	Anxiolytiques, antidépresseurs Guidance et soutien
	dépression		50	
Symptômes paroxystiques	Dystonie, hémispasme facial, signe de Lhermitte			Tégrétol®, Gabapentine
	épilepsie		5,4	Traitement antiépileptique
	Néuralgie du trijumeau			Traitement médicamenteux (cf. douleurs neuropathiques) Traitement chirurgical

RÉFÉRENCES

1. Muls N, El Sankari S, van Pesch V. Avancées récentes dans la compréhension de la physiopathologie de la sclérose en plaques. *Louvain Med* 2014; 133 (7) : 512-516.
2. Kurtzke JF. Rating neurological impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale. *Neurology* 1983; 33 (11): 1444-1452.
3. Polman CH, Reingold SC, Banwell B, Clanet M, Cohen JA, Filippi M, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis : 2010 revisions to the McDonald criteria. *Ann Neurol* 2011 ; 69 (2) : 292-302.
4. El Sankari S, van Pesch V. Les traitements de la sclérose en plaques : actualités et perspectives. *Louvain Med* 2014 ; 133 (7) : 517-521.
5. Sormani MP, De Stefano N. Defining and scoring response to IFN- β in multiple sclerosis. *Nat Rev Neurol* 2013 ; 9 (9): 504-12.
6. Compston A, McDonald I, Noseworthy J, Lassmann H, Miller D, Smith K, Wekerle H, Confavreux C. *McAlpine's Multiple sclerosis*, Elsevier, 2006, 4^e édition.
7. de Sa JC, Airas L, Bartholome E, Grigoriadis N, Mattle H, Oreja-Guevara C, et al. Symptomatic therapy in multiple sclerosis: a review for a multimodal approach in clinical practice. *Ther Adv Neurol Disord* 2011 ; 4(3): 139-68.

AFFILIATIONS

- ¹ Unité de Neurochimie, Institute of Neuroscience, Université catholique de Louvain
- ² Service de Neurologie, Cliniques universitaires Saint-Luc

Correspondance

Pr. VINCENT VAN PESCH

Cliniques Universitaires Saint-Luc
Service de Neurologie
Avenue Hippocrate 10
B-1200 Bruxelles - Belgium
Phone: 32 2 764 1082
Fax: 32 2 764 3679
Email: vincent.vanpesch@uclouvain.be