

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
République Algérienne Démocratique et Populaire
وزارة التعليم العالي و البحث العلمي
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

UNIVERSITE
ABOU BEKR BELKAÏD
FACULTE DE MEDECINE
DR. B. BENZERDJEB



جامعة أبو بكر بلقايد
كلية الطب
د. ب. بن زرجب

MEMOIRE

Pour l'obtention du diplôme
De Docteur en Pharmacie

Présenté par :

KERNAF CHAHRAZED
TALEB BENDIAB AHMED AMINE

Intitulé :

***L'INTERFERON BETA 1-a DANS LE TRAITEMENT DE LA FORME
REMITTENTE DE LA SCLEROSE EN PLAQUES***

Soutenu le 26 juin 2012, devant le jury composé de :

Président:

Dr. D. BOUCHENAK KHELLADI

Chef de service de neurologie

Membres:

Dr. M.BENSNANE

Maitre assistante en anesthésie- réanimation

Dr. B. BENABADJI

Chef de service de microbiologie

Dr. H.BENAMARA

Maitre de conférences en pharmacie galénique

Encadreur:

Dr. Z.BARKA

Maitre assistante en neurologie

A notre Président de thèse,

Monsieur D. BOUCHENAK KHELLADI

Maitre assistant en neurologie

Chef service de neurologie

*Nous vous remercions de nous faire l'honneur de présider le jury de cette thèse,
Soyez assuré de notre profonde reconnaissance*

A notre directeur de thèse,

Madame Z. BARKA

Maitre assistante en neurologie

Nous vous remercions d'avoir été à l'initiative de ce travail.

*Vous nous avez guidés dans l'élaboration de cette thèse par votre grande
disponibilité, vos conseils et votre précieuse aide.*

*Merci de nous avoir fait partager vos connaissances, nous avons été heureux
de travailler avec vous et nous tenons à vous en remercier sincèrement.*

Monsieur D. BOUCHNAK KHELLADI

Chef de service de neurologie

*Nous sommes reconnaissants de nous avoir accueillis au sein de votre service tout
en nous laissant une grande liberté de manœuvre quant au déroulement et à
l'organisation de notre propre démarche scientifique.*

A nos membres de jury,

Madame M. BENSANE

Maitre assistante en anesthésie- réanimation

*Nous vous remercions de votre profonde gentillesse et de nous avoir fait
l'honneur d'accepter d'être membre de notre jury de thèse*

Monsieur H. BENAMARA

Maitre de conférences en pharmacie galénique

*Que vous trouviez ici l'expression de nos sincères remerciements pour votre
participation à notre jury de thèse.*

Monsieur B. BENABADJI

Chef de service de microbiologie

Qui nous a fait l'honneur de siéger parmi les membres de notre jury.

A toutes les personnes qui ont collaboré à l'élaboration de ce travail,

Le département de la pharmacie

Un grand merci particulièrement au Professeur ABIAYAD, pour l'aide qu'il nous a rapporté. Merci pour votre aide et votre bonne humeur.

L'ensemble du personnel de service de neurologie

L'équipe du service d'épidémiologie

Nous tenons à remercier le Docteur CHABNI pour son aide.

DEDICACE :

A ma famille,

A mes parents,

Pour m'avoir donné les moyens de réussir.

Vous m'avez apporté votre confiance depuis toutes ces années, et je tiens à vous exprimer ma profonde reconnaissance.

A mes frères et sœurs,

Pour tous les moments de bonheur que nous partageons ensemble.

A mon binôme,

J'étais heureux de travailler avec toi pour l'élaboration de cette thèse.

A mes amis et mes collègues,

Merci pour les moments qu'on a passé ensemble.

Encore merci.....

TABLE DES MATIERES

| | |
|--|-----------|
| LISTE DES ABREVIATIONS | 4 |
| LISTE DES ILLUSTRATIONS | 6 |
| INTRODUCTION | 8 |
| CHAPITRE 1 : GENERALITES SUR LA SCLEROSE EN PLAQUES | 10 |
| I. APERCU HISTORIQUE SUR LA SCLEROSE EN PLAQUES | 11 |
| II. DEFINITION | 13 |
| III. EPIDEMIOLOGIE | 13 |
| IV. ETIOLOGIE DE LA SEP | 14 |
| A. Susceptibilité génétique : | 14 |
| 1) Régions HLA | 15 |
| 2) Régions non HLA | 15 |
| B. Facteurs environnementaux | 16 |
| 1) Origine infectieuse | 16 |
| 2) Vitamine D | 16 |
| 3) Tabac | 17 |
| 4) Vaccination | 17 |
| V. PHYSIOPATOLOGIE | 18 |
| A. Une attaque immunitaire..... | 18 |
| B. Mécanisme physiopathologique de la SEP | 19 |
| VI .CLINIQUE | 21 |
| A. Syndrome pyramidal | 21 |
| B. Syndrome cérébelleux | 22 |
| C. Troubles visuels | 22 |
| D. Atteinte du tronc cérébral..... | 22 |
| E. La fatigue | 24 |
| F. Effet de la température | 24 |
| VII .EXAMEN COMPLEMENTAIRES | 24 |
| A. IRM encéphalique et médullaire | 25 |
| B. Analyse biologique du liquide céphalo-rachidien (LCR) | 26 |
| C. Etudes des potentiels évoqués (PE) | 27 |

| | |
|---|-----------|
| VIII. DIAGNOSTIC: critères diagnostic | 27 |
| IX. EVOLUTION | 28 |
| X. DIAGNOSTIQUE DIFFERENTIEL | 32 |
| XI. TRAITEMENT | 33 |
| A. Traitement de poussées | 33 |
| 1. Les corticoïdes | 33 |
| 2. La plasmaphérèse | 34 |
| B. Traitement de fond | 34 |
| 1. Les immunomodulateurs | 35 |
| A. Les interférons | 35 |
| 1) Structure | 36 |
| a. <i>IFNβ1a</i> | 36 |
| b. <i>IFN β1b</i> | 37 |
| 2) Mécanisme d'action..... | 38 |
| 3) Posologie et préparation galénique | 40 |
| a. <i>IFNβ1a</i> | 40 |
| b. <i>IFN β1b</i> | 41 |
| 4) Indications, contre-indications et effets indésirables | 42 |
| a. Indications | 42 |
| b. Contre indications | 42 |
| c. Effets indésirables | 42 |
| B. Acétate de glatiramère : Copaxone® | 45 |
| 2. Les immunosuppresseurs | 45 |
| a. Natalizumab | 45 |
| b. Azathioprine | 46 |
| c. Cyclophosphamide | 47 |
| d. Mitoxantrone | 47 |
| 3. Les traitements en développement | 48 |
| C. Traitement symptomatique | 49 |
| 1. Traitement des douleurs | 49 |
| 2. Traitement de la spasticité | 49 |
| 3. Traitement de la fatigue | 50 |
| 4. Traitement des troubles vésicaux-sphinctériens | 50 |

| | |
|--|-----------|
| 5. Traitement des tremblements | 51 |
| 6. Traitement des troubles psychiques | 51 |
| 7. La rééducation fonctionnelle | 51 |
| CHAPITRE 2 : BILAN DES ETUDES | 52 |
| I. INTRODUCTION | 53 |
| II. PATIENTS ET METHODES | 55 |
| III. RESULTATS | 56 |
| 1. Nombre de patients sous interféron bêta 1-a..... | 56 |
| 2. Répartition en fonction du sexe des patients sous interféron bêta 1a..... | 56 |
| 3. Répartition en fonction de l'âge..... | 56 |
| 3.1. Répartition en fonction d'âge d'apparition de la maladie..... | 56 |
| 3.2. Répartition en fonction de l'âge en Novembre 2012 | 57 |
| 4. Répartition en fonction d'interféron bêta 1-a administré | 57 |
| 5. Evaluation du traitement par L'interféron bêta 1-a | 58 |
| 5.1. Evaluation du nombre de poussées : après 2ans et 4 ans..... | 58 |
| 5.2. Evaluation du handicap : après 2 ans et 4 ans | 60 |
| 5.3. Evaluation des effets secondaires | 63 |
| IV. DISSCUTION | 64 |
| V. CONCLUSION | 69 |
| RESUME | 70 |
| BIBLIOGRAPHIE | 73 |
| ANNEXES | 79 |

ABBREVIATIONS

ACTH: Adrenocorticotrophic Hormone
BHE : Barrière Hémato-Encéphalique
CMH : Complexe Majeur d'Histocompatibilité
EAE : Encéphalomyélite Autoimmune Expérimentale
EDSS : Expanded Disability Status Scale
FLAIR: Fluid Attenuated Inversion Recovery
HHV6 : Virus Herpétique Humain 6
HLA : Human Leucocyte Antigen
iFN : Interféron
IgG : Immunoglobuline d'isotype G
IL : Interleukine
IM : Intramusculaire
IRM : Imagerie par Résonance Magnétique
IV : Intraveineuse
Jak : Janus Kinase
LCR : Liquide Céphalo-Rachidien
LEMP : Leucoencéphalopathie Multifocale Progressive
MMP : Métalloprotéases Matricielles
PE : Potentiel Evoqué
PF : Paramètre Fonctionnel
SC: Sous- Cutané
SEP : Sclérose En Plaques
SEP-RR : Sclérose En Plaques Récurrente-Rémittente
SEP-SP : Sclérose En Plaques Secondairement Progressive
SEP-PP : Sclérose En Plaques Progressive Primaire
SNC : Système Nerveux Central
STAT : Signal Transducers and Activators of Transcription
TNF : Tumor Necrosis Factor
Tyk : Tyrosine Kinase
VHB : Virus de l'Hépatite B
VLA : Very Late Antigen

LISTE DES ILLUSTRATIONS

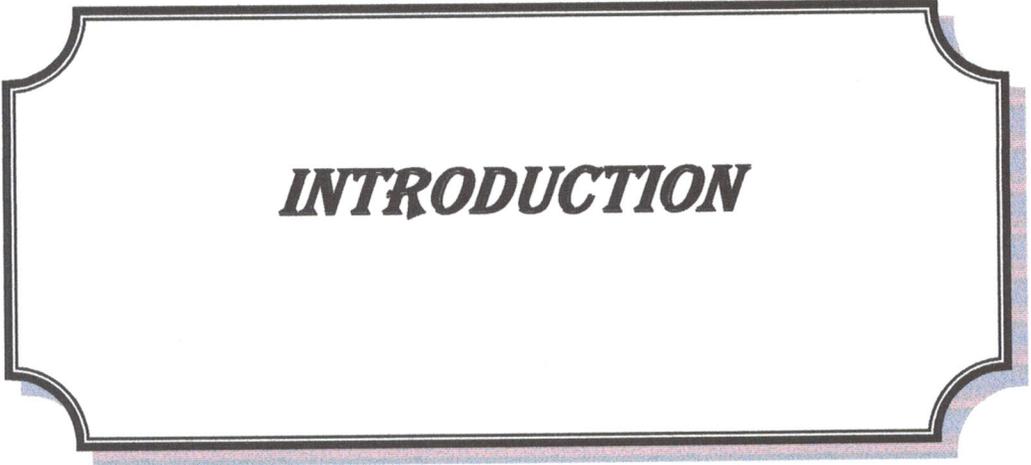
Chapitre 1 : Généralités sur la sclérose en plaques.

| | |
|--|----|
| <u>Figure 1</u> : Répartition nord sud de la SEP..... | 4 |
| <u>Figure 2</u> : une attaque immunitaire de la myéline..... | 7 |
| <u>Figure 3</u> : Physiopathologie de la SEP..... | 10 |
| <u>Figure 4</u> : Lésion de sclérose en plaques : IRM cérébrale en séquence T1 avant à gauche et après injection de gadolinium (à droite), coupe axiale..... | 25 |
| <u>Figure 5</u> : Lésion de sclérose en plaques : IRM cérébrale en séquence T2 à gauche et en séquence T2 FLAIR (à droite) chez le même patient, coupe axiale..... | 25 |
| <u>Figure 6</u> : Bandes oligoclonales dans le LCR et dans le plasma chez un patient sain et chez un patient atteint de sclérose en plaques..... | 26 |
| <u>Figure 7</u> : Forme récurrente rémittente de la SEP..... | 28 |
| <u>Figure 8</u> : Forme secondairement progressive de la SEP..... | 29 |
| <u>Figure 9</u> : Forme primaire progressive..... | 29 |
| <u>Figure 10</u> : Forme progressive avec poussées..... | 29 |
| <u>Figure 11</u> : Echelle d'évaluation du handicap (EDSS)..... | 31 |
| <u>Figure 12</u> : Action des immunomodulateurs dans la SEP..... | 35 |
| <u>Figure 13</u> : Structure de l'IFN β 1a..... | 36 |
| <u>Figure 14</u> : Structure de l'IFN β 1b..... | 37 |
| <u>Figure 15</u> : Mécanisme d'action de l'IFN..... | 38 |
| <u>Tableau I</u> : Prévalence de la maladie en fonction du lien avec un parent atteint de SEP..... | 5 |
| <u>Tableau II</u> : Les signes cliniques de la sclérose en plaques..... | 11 |
| <u>Tableau III</u> : les différents interférons..... | 37 |
| <u>Tableau IV</u> : Posologie progressive du Betaferon®..... | 41 |
| <u>Tableau V</u> : Posologies et voies d'administration des interférons..... | 41 |

Chapitre 2 : Bilan des études.

| | |
|--|----|
| <u>Figure 16</u> : Répartition des patients traités par interféron bêta 1-a en fonction du sexe..... | 56 |
| <u>Figure 17</u> : Répartition des patients en fonction d'âge d'apparition de la maladie..... | 56 |
| <u>Figure 18</u> : Répartition des patients en fonction d'âge en Novembre 2012..... | 57 |

| | |
|---|-----------|
| <u>Figure 19</u> : Répartition des patients en fonction de la nature d'interféron bêta 1 a utilisé..... | 57 |
| <u>Figure 20</u> : L'évolution du nombre de poussées après 2 ans, et après 4 ans..... | 59 |
| <u>Figure 21</u> : L'évolution du handicap après 2 ans puis après 4 ans du traitement.. | 62 |
| <u>Figure 22</u> : L'évaluation des effets secondaires de l'interféron bêta 1 a..... | 63 |
| <u>Tableau VI</u> : L'évolution du nombre de poussées après 2 ans, et après 4 ans..... | 58 |
| <u>Tableau VII</u> : Evaluation du handicap après 2 ans et 4 ans de l'instauration du traitement par l'interféron bêta 1-a..... | 60 |
| <u>Tableau VIII</u> : Evaluation des effets secondaires du traitement..... | 63 |



INTRODUCTION

Maladie démyélinisante inflammatoire du système nerveux central, la Sclérose En Plaques (SEP) est la maladie la plus répandue chez les jeunes adultes. Elle se définit par une caractéristique anatomopathologique disséminée dans le temps et dans l'espace. La destruction des gaines de myéline associée à un syndrome inflammatoire engendre des troubles de la conduction de l'influx nerveux. La cause de cette maladie reste encore inconnue. Inégalement répartie dans le monde, elle représente la première cause de handicap moteur acquis chez l'adulte jeune. C'est une maladie chronique qui évolue le plus souvent par poussées plus ou moins agressives séparées par des phases de rémissions aboutissant à un déclin physique.

Longtemps considéré comme une maladie incurable, des avancées importantes dans le diagnostic et le traitement sont désormais réalisées. Aucun traitement n'est certes véritablement curatif mais un traitement de fond permet de diminuer la fréquence des poussées, voire de retarder la progression du handicap.

Parmi les approches thérapeutiques de la Sclérose En Plaques, certaines visent à lutter contre la réaction auto-immune ou les phénomènes inflammatoires, d'autres à promouvoir la remyélinisation et la réparation des lésions. Le traitement de fond est essentiellement constitué par les immunomodulateurs et les immunosuppresseurs. Le traitement de fond ne peut être considéré comme la seule thérapeutique. Il doit être associé au traitement des poussées (principales caractéristiques de la Sclérose En Plaques). Le traitement symptomatique joue un rôle important dans la maladie et dans l'amélioration de la qualité de vie du patient et ne doit en aucun cas être négligé. [1]

La première partie de notre travail traitera de la physiopathologie de la maladie puis de la thérapeutique médicamenteuse.

L'interféron bêta 1-a, un traitement immunomodulateurs, ne guérira pas la SEP, mais il diminuera le nombre et la gravité des poussées caractéristiques de l'affection et l'importance des lésions cérébrales actives. Il freine de plus l'évolution de la déficience, sera étudié plus en détails. L'efficacité thérapeutique se juge sur la fréquence des poussées et sur l'évolution du handicap neurologique, évalué sur le plan clinique par l'échelle d'handicap EDSS (Expanded Disability Status Scale). Et la tolérance par la survenue des effets indésirables.

L'objectif de notre étude consiste à évaluer l'efficacité de l'interféron bêta 1-a et sa tolérance dans le traitement de la forme rémittente de la SEP chez 50 patients atteints de cette forme consultant au service de neurologie du CHU de Tlemcen.

PREMIER CHAPITRE
GÉNÉRALITÉS SUR LA SCLÉROSE
EN PLAQUES

I. Aperçu historique sur la sclérose en plaques :

Dans des textes remontant à la fin du XIV^{ème} siècle, certains auteurs identifient les premières descriptions de personnes possiblement atteintes de sclérose en plaques (SEP). Ce n'est qu'à partir du XIX^{ème} siècle que les progrès de la médecine permettront progressivement de distinguer les caractéristiques de cette maladie des autres affections du système nerveux. Il convient à ce titre de signaler les contributions de Charles Prosper Ollivier d'Angers, qui a rapporté en 1824 le premier cas de SEP de la littérature médicale dans son traité consacré aux Maladies de la moelle épinière, de Robert Carswell et de Jean Cruveilhier, à qui l'on doit les premières observations anatomopathologiques en 1838 et 1841 respectivement, là encore essentiellement au niveau de la moelle épinière et du tronc cérébral.

Ce n'est qu'en 1849 qu'un médecin allemand, Friedrich Théodore Von Frerichs, établira le diagnostic de SEP (Hirnsklerose) du vivant d'un patient avec confirmation anatomopathologique post-mortem, ouvrant l'ère des études de corrélations anatomocliniques.

Se succéderont dans les années 1860 plusieurs observations additionnelles venues pour la plupart d'Allemagne (Leyden, Von Zenker, Frommann), de France (Vulpian, qui fut le premier à employer le terme de sclérose en plaques disséminée en 1866) ou encore des Etats-Unis (Morris, Weir Mitchell) avant que Jean Martin Charcot ne propose en 1868 une première synthèse des connaissances accumulées au cours des précédentes décennies. Les travaux de Charcot et de Vulpian visaient initialement à distinguer une forme particulière de tremblement intentionnel de celui lié à la paralysie agitante (shaking palsy) décrite par James Parkinson en 1817, et qui s'intégrera bientôt dans la triade de Charcot avec le nystagmus et la dysarthrie, l'association de ces trois signes étant hautement évocatrice du diagnostic de SEP d'après les auteurs.

De nombreuses descriptions cliniques et anatomopathologiques supplémentaires seront publiées à partir de la fin du XIX^{ème} siècle, Eduard Rindfleisch nota en 1863 la présence d'infiltrats inflammatoires péri vasculaires au sein des plaques de sclérose, l'amenant à postuler que la maladie était de nature inflammatoire et vraisemblablement favorisée par une anomalie sous-jacente de la vascularisation cérébrale ; Charcot remarqua, outre l'altération caractéristique des gaines de myéline, que la persistance d'un certain nombre de cylindres axiles.

CHAPITRE1 : Généralités sur la sclérose en plaques

Van Bogart en 1932, puis surtout Ferraro en 1944 commencèrent à envisager la possibilité d'une réaction allergique au sein du système nerveux central comme étant à l'origine de la maladie.

L'importance du concept d'auto-immunité en tant que mécanisme physiopathologique, tant dans la SEP que dans le restant de la pathologie humaine, ne commença vraiment à être reconnue qu'au tournant des années 1960. La découverte par Kabat en 1942 d'une augmentation du taux des γ -globulines dans le liquide céphalo-rachidien (LCR) de patients atteints de SEP par synthèse intrathécale d'anticorps puis de bandes oligoclonales par Laterre en 1964, ainsi que la mise en évidence du rôle du système HLA dans la susceptibilité génétique à la maladie au milieu des années 1970 seront autant d'arguments à l'appui d'une cause immunologique, primitive ou secondaire à un facteur environnemental.

La difficulté à évaluer l'efficacité d'un traitement dans la sclérose en plaques est inhérente à l'histoire naturelle de la maladie, comme le remarquèrent dès le XIX^{ème} siècle Von Frerichs, Türck, Charcot et Vulpian qui estimèrent les rémissions spontanées très communes. Les traitements proposés relevaient à la fois de considérations théoriques sur les causes présumées de la maladie.

Kendall et Hench de la Mayo Clinic étaient parvenus à isoler la cortisone à partir d'extraits surrénaliens, et ils l'administrèrent pour la première fois en 1949. Les essais thérapeutiques sur l'ACTH et la cortisone se multiplièrent dans les années 1950-60, en particulier dans le cadre des poussées de la maladie, mais avec des résultats initialement décevants compte tenu entre autres des faibles doses utilisées à l'époque.

C'est Byron Waksman qui suggéra en 1978 d'étudier l'effet des interférons dans la SEP, sur la base théorique de leurs propriétés antivirales. Les trois principaux types d'interférons (α , β et γ) furent donc testés à partir du début des années 1980 certains initialement par voie intrathécale avec une efficacité variable : il apparut au fil des études que l'interféron α était inefficace, que l'interféron γ aggravait la maladie mais que l'interféron β réduisait la fréquence des poussées, ce que confirma une première étude pivot publiée en 1993 et qui conduisit à une procédure accélérée de mise sur le marché aux Etats-Unis. Depuis lors, plusieurs autres médicaments comme l'acétate de glatiramère, la mitoxantrone ou plus récemment le natalizumab ont prouvé leur efficacité dans le traitement de fond de la SEP. Certaines formes de la maladie n'en demeurent pas moins jusqu'à nos jours particulièrement réfractaires à l'ensemble des traitements existants. [1]

II. Définition :

La SEP est une maladie neurologique auto-immune chronique multifactorielle [2]. C'est la plus fréquente des affections démyelinisantes inflammatoires, dégénérative et atteignant la substance blanche du système nerveux central (SNC) qui est composé par le cerveau, les nerfs optiques et la moelle épinière, [3]. On retrouve aussi une atteinte de la substance grise.

III. Epidémiologie :

➤ **Sexe :**

La SEP est plus fréquente chez les femmes que chez les hommes. [4] (sexe ratio 2/1 voir 3/1).

➤ **Age :**

Elle débute chez l'adulte jeune, les premiers symptômes apparaissent entre 20 et 40 ans. Avec des extrêmes allant de 15 à 50 ans [5]

➤ **Distribution géographique :**

La répartition géographique de la SEP n'est pas la même partout dans le monde (figure 1). Elle est plus fréquente en Europe et en Amérique du nord.

En France, elle touche environ 50000 patients.

La prévalence de la SEP croit lorsqu'on s'éloigne de l'équateur. Ainsi ont été définies :

- **Une zone de forte prévalence** (>30/100000) située au dessus de 40° de latitude nord et de 30° de latitude sud.
- **Des zones de moyenne prévalence** (comprise entre 5 et 30/100000) correspondant au sud de l'Europe, au bassin méditerranéen, au sud des Etats-Unis, l'Australie.
- **Une zone de faible prévalence** (<5/100000) intertropicale.

Toutefois, d'authentiques foyers de SEP (Ecorce, Sicile, Sardaigne) existent au sein de zones de moyenne prévalence. [3]

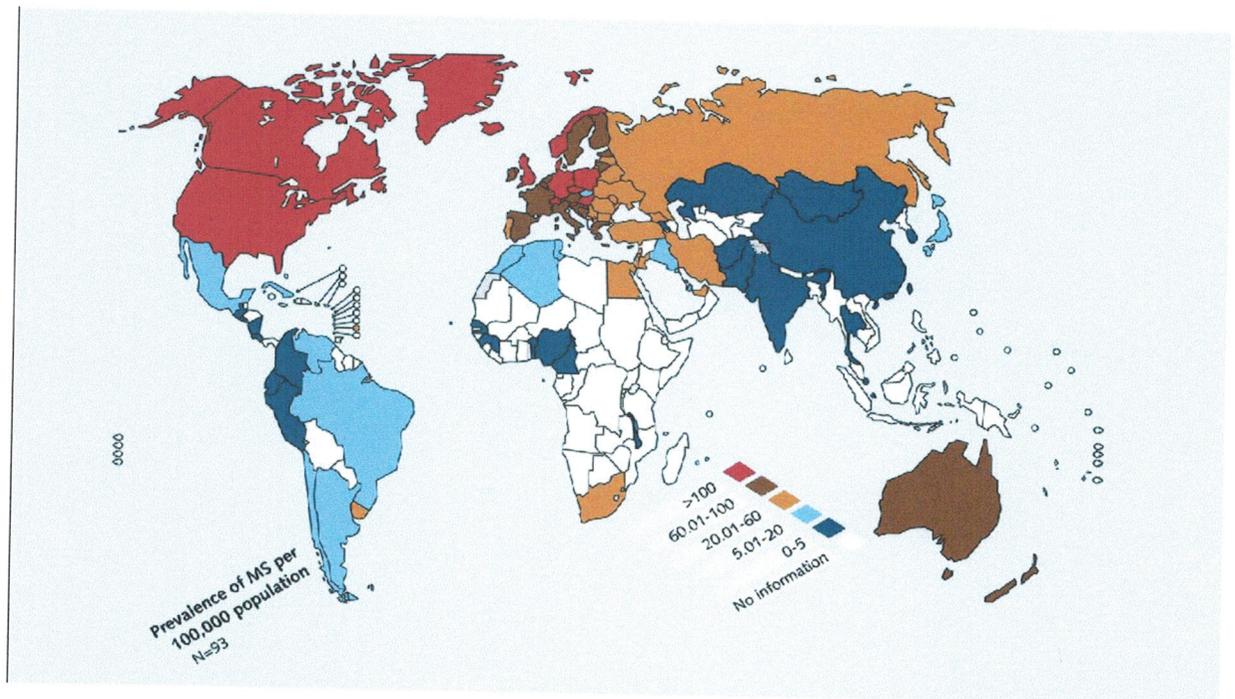


Figure 1 : Répartition mondiale de la SEP (2008). [3]

IV. Etiologie de la SEP :

La cause de la SEP reste inconnue. [6]

La SEP est probablement une maladie ou s'associent des facteurs environnementaux et des facteurs propres à l'individu. [7]

A. Susceptibilité génétique :

La SEP n'est pas une maladie héréditaire mais des facteurs de susceptibilité génétique, propres à certains individus et qui favoriseraient sa survenue, ont été suspectés.

D'après les études, plus le partage de matériel génétique est important avec le membre de la famille atteint, plus le risque de développer la maladie n'augmente.

CHAPITRE1 : Généralités sur la sclérose en plaques

Tableau I : Prévalence de la maladie en fonction du lien avec un parent atteint de SEP. [8]

| <i>LIEN DE PARENTE AVEC LE SUJET ATTE</i> | <i>PREVALENCE</i> |
|---|-------------------|
| Pas de lien : population générale | 1 /1000 |
| Fratrie en cas d'adoption | 1/1000 |
| Epouse ou époux | 1/1000 |
| Fratrie en cas de famille recomposée | 1/1000 |
| Cousin germain | 7/1000 |
| Demi-frère ou demi-sœur | 18/1000 |
| Fratrie | 35/1000 |
| Jumeaux hétérozygotes | 65/1000 |
| Jumeaux monozygotes | 270/1000 |

Les gènes incriminés peuvent être localisés soit dans une région génétique HLA (Human Leucocyte Antigen) ou dans une région non HLA. [8]

1) Régions HLA :

Dans les années 1970, des recherches ont montré que l'haplotype HLA-DR2, une région chromosomique située sur le bras court du chromosome 6 (région 6p21), est associé à la SEP. L'association allélique HLA-DRB1*15 : 01 – DQB*06 : 02 explique 25 à 35% de l'effet génétique. Mais ces allèles ne sont pas seuls responsables de l'influence génétique, et les études ont été poursuivies. [9]

2) Régions non HLA :

Depuis 2007, d'autres gènes sont connus : les gènes codant pour la chaîne α du récepteur à l'interleukine 2 (IL-2RA), la chaîne α du récepteur à l'interleukine 7 (IL-7RA), une tyrosine kinase (Tyk2), un récepteur du TNF (« Tumor Necrosis Factor »), le CD58. [9]

Le récepteur à l'IL-2 est situé à la surface des cellules T activées et des cellules T régulatrices. L'IL-2 joue un rôle important dans la prolifération des cellules T.

Le récepteur à l'IL-7 est localisé sur les lymphocytes durant leur développement et leur maturation. L'IL-7 est un facteur essentiel dans la prolifération et la maturation des lymphocytes B et T.

CHAPITRE1 : Généralités sur la sclérose en plaques

Tyk2 est une protéine, à activité tyrosine kinase, qui interagit avec le domaine intracellulaire de plusieurs récepteurs aux cytokines. Elle permet la transmission du signal à la suite de l'interaction d'une cytokine avec son récepteur.

Suite à sa liaison avec le CD2, CD58 participe à l'activation des lymphocytes T. [10]

Des études sont actuellement réalisées afin d'identifier l'ensemble des gènes responsables de la prédisposition à la SEP.

Il existe donc un effet génétique fort (HLA) et une multitude de gènes (IL-2RA, IL-7RA...) qui ont chacun un faible rôle dans la susceptibilité de la sclérose en plaques. [11]

B. Facteurs environnementaux :

1) Origine infectieuse :

Les infections virales ou bactériennes sont parfois incriminées, notamment en raison de la présence dans le LCR de patients atteints de SEP, d'anticorps dirigés contre un nombre limité d'antigènes. Le virus *Epstein Barr (EBV)*, l'herpès virus humain (*HHV6*) et la bactérie *Chlamydia pneumoniae* ont notamment été suspectés. [12]

2) Vitamine D :

Les études épidémiologiques indiquent que la prévalence de la SEP augmente lorsque l'on s'éloigne de l'équateur vers les pôles, ce qui correspond à une diminution des heures d'ensoleillement. Le soleil permettant la production de vitamine D, il y aurait donc une influence de la vitamine D sur l'apparition de la SEP.

La vitamine D joue un rôle immunomodulateur. La forme active de la vitamine D (1,25(OH) 2D3) agit à travers le récepteur à la vitamine D (VDR) qui est présent sur de nombreuses cellules du système immunitaire, sur les neurones et sur les cellules gliales. L'activation du VDR par la vitamine D stimule un passage d'une réponse Th1 pro inflammatoire vers une réponse Th2 anti inflammatoire [13]. Dans les études animales, la vitamine D a été efficace dans la prévention de l'EAE. La question est de savoir à quel moment pourrait agir la vitamine D : dans l'enfance, durant les poussées. [11]

3) Tabac :

Les données sur le tabac sont à confirmer mais il a été montré que les fumeurs ont plus de risques que les non-fumeurs de développer une SEP, ainsi que les gros fumeurs par rapport aux fumeurs classiques. Une méta analyse des six études les plus représentatives conclut à un risque de développer une SEP, de 21 à 51% plus élevé chez les fumeurs par rapport aux non fumeurs.

Par ailleurs, il semble que les patients fumeurs développent une maladie plus sévère que les non fumeurs. La nicotine pourrait augmenter la perméabilité de la BHE et ainsi permettre l'influx de lymphocytes auto réactifs dans le SNC. La fumée du tabac pourrait avoir un effet toxique direct sur la gaine de myéline dû au cyanide et au thiocyanate présents dans le sang des fumeurs. Ces produits sont myélinotoxiques sur des cultures de tissu contenant de la myéline. Ces hypothèses restent à prouver. [14]

4) Vaccination contre l'hépatite B :

En 1997, une polémique concernant l'innocuité de ce vaccin a débuté suite à la publication d'une thèse impliquant des relations de cause à effet entre le vaccin et des affections démyelinisantes du SNC. En 2002, puis en 2004, le comité consultatif mondial sur la sécurité des vaccins de l'OMS a conclu que les doutes concernant l'innocuité du vaccin anti VHB étaient insuffisants pour l'arrêt des campagnes de vaccination. En 2004, l'AFFSSAPS a réuni une commission qui a estimé que la vaccination devait être maintenue, en particulier chez les nourrissons, sauf en cas d'antécédents familiaux de SEP. [15]

V. Physiopathologie

Dans cette pathologie, la gaine de myéline est atteinte à différents endroits. Des lésions se forment, ce qu'on appelle des plaques de démyélinisation disséminées dans le système nerveux central. Le ralentissement de l'influx nerveux dû à ces lésions est alors responsable des symptômes de la maladie. [3]

A. Une attaque immunitaire :

Le système immunitaire joue un rôle certain dans la sclérose en plaque. En effet, l'origine auto-immune de la SEP met en jeu les lymphocytes T ciblant des antigènes de la myéline.

Les lymphocytes actifs traversent la barrière hémato encéphalique, ce qui est anormale, et induisent une réponse immune au niveau du système nerveux central (1 de la figure 2). Ce qui signifie que le système immunitaire de l'organisme attaquerait la myéline comme si celle-ci était un corps étranger. L'agression inflammatoire de la myéline est complétée par la mobilisation d'immunoglobulines et de différents médiateurs comme des cytokines (interféron gamma et Tumor Necrosis Factor : TNF). Ce phénomène inflammatoire conjugué à une augmentation de la perméabilité de la barrière hémato-encéphalique est observé aux stades précoces de la démyélinisation chez les patients porteurs des formes Récurrentes- Rémittentes et secondairement progressives. Il existe alors une expression excessive de certains antigènes du soi impliqués dans l'activation des lymphocytes T, ainsi qu'un déséquilibre fonctionnel entre les différentes catégories de lymphocytes T au profit des lymphocytes T Helper 1 (TH1), sécrétant des cytokines pro inflammatoires, et aux dépens des lymphocytes T Helper 2 (TH2), sécrétant des cytokines anti-inflammatoires (2 et 3 de la figure 2). L'activation immunitaire via le T1 Helper, objectivée par l'expression de l'interleukine 2 entre autre est une des caractéristiques des lésions de SEP. Les lymphocytes CD8+ exercent des effets neurotoxiques sur les axones. Des foyers inflammatoires sont mis en évidence dans le SNC des patients atteints. On y retrouve donc des lymphocytes T produisant des cytokines aussi bien des pro que des anti-inflammatoires, et qui vont activer les macrophages (4 de la figure 2). Ces derniers vont ainsi attaquer la myéline ce qui va entraîner une démyélinisation au niveau du neurone (5 de la figure 4). Parallèlement à cette phase, les lymphocytes B actifs deviennent des plasmocytes qui sécrètent des anticorps spécifiques (Ig) attaquant la myéline (6 de la figure

CHAPITRE1 : Généralités sur la sclérose en plaques

2). On met ainsi en évidence la production locale de ces anticorps dans le liquide céphalorachidien des patients atteints. La destruction myélinique entraîne une altération voire un arrêt à terme de la conduction de l'influx nerveux, d'où l'apparition de symptômes variables en fonction de la zone lésée. Le processus inflammatoire est suivi d'une remyélinisation physiologique plus ou moins complète, expliquant l'apparition de séquelles. [16]

L'évolution se fait soit par poussées séparées de remissions de durée très variable, soit par aggravation plus ou moins continue du handicap.

Les symptômes varient donc en fonction de la localisation des lésions. L'évolution de la maladie est variable mais reste le plus souvent imprévisible. [17]

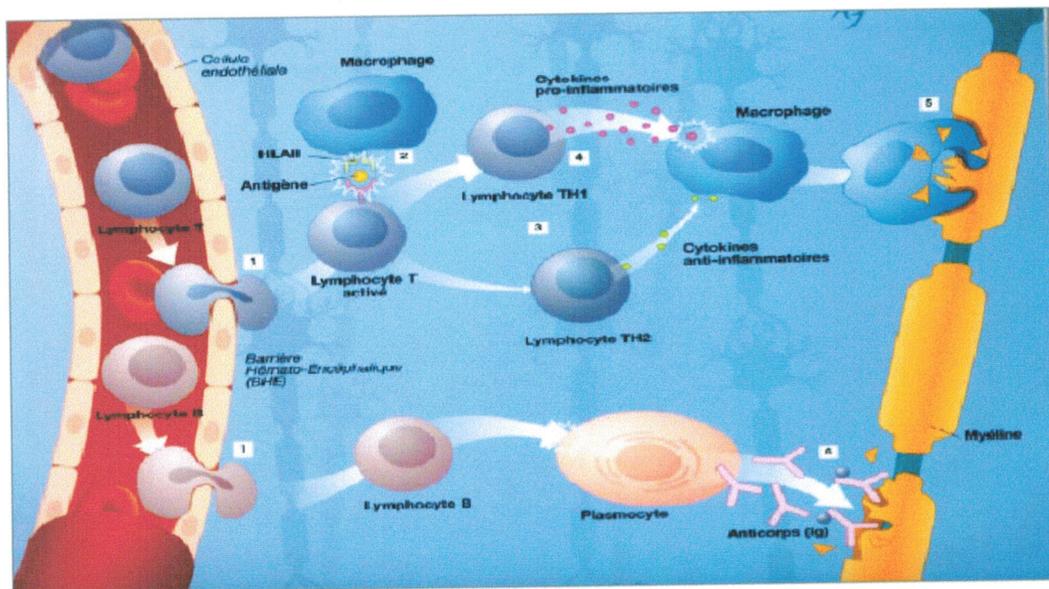


Figure 2 : une attaque immunitaire de la myéline [17]

B. Mécanisme physiopathologique de la SEP :

La physiopathologie de la maladie se déroule en quatre grandes étapes qui sont détaillées ci dessous : (figure 3)

- Dans un premier temps, l'atteinte de la gaine de myéline est généralement légère (sans atteinte initiale des axones). La conduction de l'influx nerveux est ralentie et perturbée.

CHAPITRE1 : Généralités sur la sclérose en plaques

- Une remyélinisation, c'est-à-dire une perte des oligodendrocytes, plus ou moins complète est possible, s'accompagnant d'une cicatrisation. Elle explique donc la récupération clinique après une poussée (handicap réversible).

- La démyélinisation peut en revanche s'aggraver. La conduction de l'influx nerveux est très ralentie et perturbée.

- Au fil du temps, une atteinte et une destruction de l'axone lui-même peut se produire, expliquant les séquelles après les poussées (handicap irréversible).

Ces différents éléments seront modulés selon l'âge et le type de lésion. On oppose ainsi classiquement : [18]

- les plaques récentes ou la démyélinisation est en cours (plaques actives). Il existe dans ces plaques des infiltrats de cellules mononuclées, des macrophages contenant de nombreux produits du catabolisme myélinique et une gliose encore peu abondante.

- Les plaques anciennes inactives ou cicatricielles, dépourvues de macrophages ainsi que de cellules lymphoïdes et qui sont le siège d'une gliose fibrillaire intense.

La coexistence chez le même malade et au sein de la même plaque des deux types de lésions est habituelle. Elle témoigne de leur développement étage dans le temps. [19]

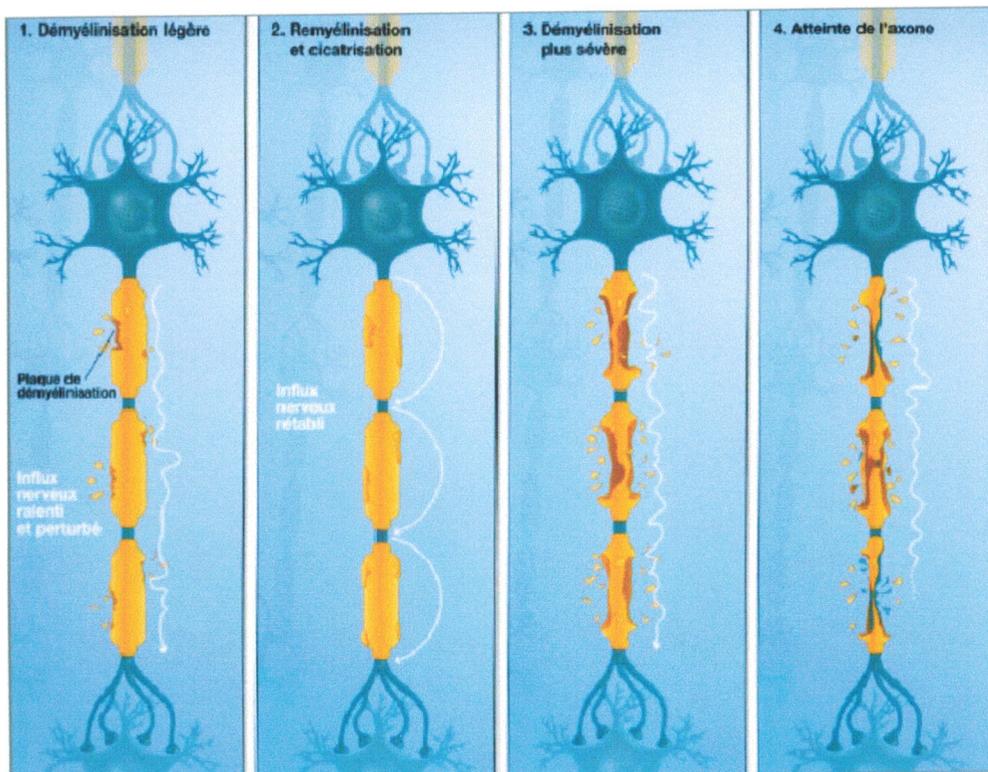


Figure 3 : Physiopathologie de la SEP [19]

VI. Clinique :

Les symptômes varient d'une personne à l'autre et d'un moment à l'autre de la maladie chez une même personne. Ils dépendent des régions du SNC touchées par la démyélinisation et peuvent être isolés ou associés entre eux.

Tableau II : Les signes cliniques de la sclérose en plaques [20]

| <i>Symptômes</i> | <i>Prévalence</i> |
|---|-------------------|
| Fatigue, faiblesse | 80-90% |
| Problèmes sexuels | 50-75% |
| Etat dépressif | 25-54% |
| Spasticité | 90% |
| Troubles de la mémoire | 70% |
| Engourdissements | 90% |
| Douleurs musculaires | 50% |
| Troubles vésicaux et intestinaux | 80% |
| Troubles oculaires (perte de vision, nystagmus, névrite optique) | 65-85% |
| Troubles de l'équilibre, étourdissements | 5-50% |

A. **Syndrome pyramidal** :

Les manifestations motrices, en rapport avec l'atteinte du faisceau pyramidal, représentant la moitié environ des signes cliniques de début de la SEP. Elles intéressent le plus souvent les deux membres inférieurs ; elles peuvent être insidieuses ou se manifester par claudication intermittente médullaire (c'est un déficit moteur non douloureux des membres inférieurs qui n'apparaît qu'après un certain temps de marche) [21], Elles peuvent aussi se manifester par une paraparésie spasmodique (diminution de la force musculaire des deux membres inférieurs). Elles sont parfois aiguës, réalisant une paraplégie massive, parfois même transitoirement flasque. L'atteinte des membres supérieurs est possible mais peu se résumer en une vivacité des réflexes ostéotendineux avec signe d'Hoffmann (flexion brève du pouce et des doigts par flexion brève et soudaine de la dernière phalange de l'index) [22]. La présence d'une hémiplégiq est exceptionnelle. [2]

B. Syndrome cérébelleux :

Il s'agit le plus souvent des troubles de la marche et de l'équilibre une ataxie cérébelleuse avec élargissement du polygone de sustentation et démarche ébrieuse. Plus tardivement, le tableau cérébelleux peut se compléter d'une composante cinétique uni et bilatérale avec hypotonie, dysmétrie (trouble de l'amplitude des mouvements visible surtout lors des actes commandés exécutés rapidement), adiadococinésie (impossibilité d'exécuter rapidement des mouvements alternatifs) [22], une dysarthrie. C'est dans les atteintes cérébelleuses sévères qui peut apparaître le tremblement intentionnel parfois de grande amplitude, très invalidant, siégeant au niveau de la tête et du tronc. [23]

C. Troubles visuels :

Il s'agit d'une névrite optique rétro bulbaire qui se manifeste par une baisse de l'acuité visuelle précédée de douleurs lors des mouvements oculaires pouvant aller jusqu'à la cécité. L'examen du champ visuel met en évidence des scotomes (lacunes dans le champ visuel plus ou moins étendue, due à l'existence de points insensibles sur la rétine) arciformes. Le fond d'œil montre une pâleur papillaire temporale. [2]

D. Atteinte du tronc cérébral :

- Atteinte oculomotrice :

Les paralysies oculomotrices se manifestent par une diplopie (perception visuelle double d'un objet unique), suite à l'atteinte de la VI^e paire (le nerf oculomoteur externe). On peut observer aussi des paralysies de fonction dont la plus fréquente au cours de la SEP est l'ophtalmoplégie inter nucléaire antérieure (lésion de la bandelette longitudinale postérieure qui permet de synchroniser les deux yeux lorsqu'on regarde à gauche ou à droite). [2]

- Paralysie de la latéralité :

Paralysie des mouvements latéraux conjugués des yeux [22].

- **Nystagmus** : c'est des mouvements oculaires involontaires plus ou moins rythmés, fait de secousses de directions opposées [22]. Le nystagmus multidirectionnel est caractéristique de la SEP. Il peut être pendulaire, horizontal, vertical, uni ou bilatéral. [24]

CHAPITRE1 : Généralités sur la sclérose en plaques

- Atteinte vestibulaire :

Se manifeste de façon aiguë par un vertige rotatoire déclenché ou aggravé par les changements de position et généralement accompagné de vomissements. L'association à ce vertige de phénomènes auditifs est exceptionnelle. Assez souvent le syndrome vestibulaire s'installe de façon moins aiguë, manifesté seulement par le déséquilibre et la déviation de la marche. [5]

- Atteinte des autres paires crâniennes :

S'observent très rarement comme mode de début. Il peut s'agir d'une :

- Névralgie faciale par atteinte du nerf trijumeau (V) Elle est rare mais son apparition chez un sujet jeune doit faire évoquer le diagnostic ;

- Paralysie faciale de type périphérique, également rare à la période de début. Atteinte auditive, plus fréquente qu'on le pensait généralement ; mais il est rare qu'elle constitue un motif de consultation et elle est découverte lors des explorations systématiques ; [23]

- Troubles sensitifs :

Ils peuvent intéresser un ou plusieurs membres, le tronc, de façon uni ou bilatéral. L'atteinte de la voie lemniscale (responsable de la sensibilité profonde) se traduit par une sensation d'engourdissement, de paresthésies à type de picotement, de fourmillement, de striction, de peau cartonnée. [5]

Le premier signe est généralement une diminution de la sensibilité vibratoire (examinée à l'aide du diapason) aux membres inférieurs. Le patient peut se plaindre d'une sensation de décharges électriques aux quatre membres après flexion de la tête. C'est le signe Lhermitte [23]

- Les troubles sphinctériens et génitaux :

Les troubles urinaires, à type de mictions fréquentes et impérieuses ou retard à la miction, peuvent être une manifestation précoce de la SEP. Initialement régressifs, peuvent récidiver lors des poussées et tendent à devenir permanents. Dès ce stade l'impuissance est habituelle chez l'homme. L'incontinence urinaire est généralement une manifestation plus tardive. Par ailleurs, la constipation est très fréquente au cours de la SEP ; l'incontinence fécale est rare. [5]

CHAPITRE1 : Généralités sur la sclérose en plaques

- Les troubles neuropsychologiques :

Ils sont à type de troubles de la mémoire, de dépression. [7] d'euphorie qui est une sensation permanente d'optimisme, de satisfaction malgré un état d'invalidité dont le patient est conscient. [23]

E. La fatigue :

Elle toucherait près de 75 à 95 % des patients à un moment ou un autre de l'évolution de la maladie. Elle a été définie par un panel d'experts nord-américains comme « une perte subjective d'énergie physique et/ou mentale qui est perçue par l'individu ou les personnes la prenant en charge comme interférant avec ses activités habituelles et souhaitées ». Des troubles de la conduction des fibres nerveuses myélinisées, une diminution du métabolisme oxydatif musculaire, des facteurs psychiques, un déconditionnement à l'effort, l'influence des troubles du sommeil et une libération de cytokines pro inflammatoires a été évoquée. [25]

F. Effet de la température :

En 1890, Uhthoff a étudié des patients atteints de SEP présentant une amblyopie (baisse de l'acuité visuelle sans lésion organique de l'œil) à l'effort. Ce phénomène a été attribué par la suite à une élévation de la température corporelle. D'autres rapportent une accentuation de la fatigue. Le mécanisme supposé est celui d'un bloc de conduction favorisé par la chaleur. Les effets de la chaleur peuvent être dramatiques. Des décès ont été rapportés à une exposition au soleil dans la SEP. L'exposition au froid peut améliorer certains patients, mais d'autres voient leur état s'aggraver par le froid. [25]

VII. Examens complémentaires :

A. IRM encéphalique et médullaire :

L'IRM (imagerie par résonance magnétique) encéphalique est l'examen complémentaire de choix pour visualiser les lésions, [26]. Elle permet de mettre en évidence les zones démyélinisées du SNC de façon très précoce.

Il existe plusieurs types d'images :

-séquences pondérées en T1 :

Toutes les lésions ne sont pas visibles en séquence T1. Sur les images, les zones de forte démyélinisation et de perte axonale sont visibles.

Elles apparaissent sous forme de « trous noirs », c'est-à-dire de lésions hypo intenses.

CHAPITRE1 : Généralités sur la sclérose en plaques

La visualisation des lésions peut être renforcée par une injection de gadolinium. Le gadolinium est un produit de contraste qui peut traverser la BHE ayant perdu son intégralité suite à l'inflammation. On observe alors une coloration blanche et très intense de la lésion. Une augmentation de contraste indique une rupture de la barrière et donc une activité inflammatoire récente ou « plaque active ».

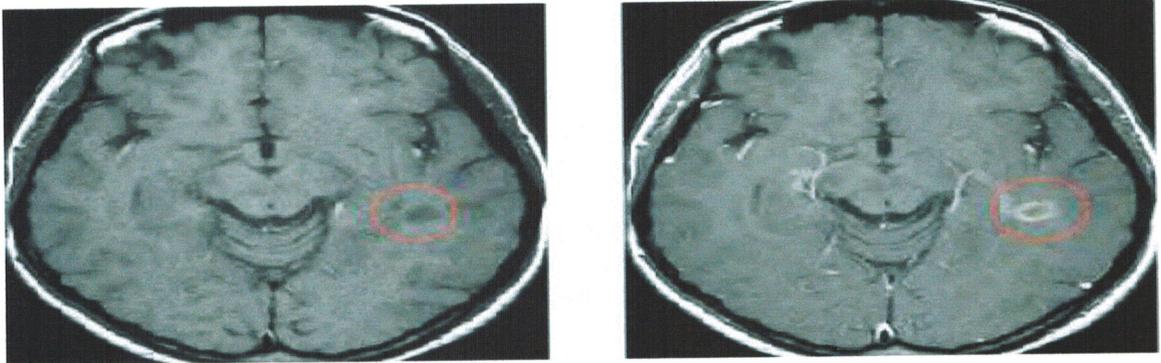


Figure 4 : Lésion de sclérose en plaques : IRM cérébrale en séquence T1 avant (à gauche) et après injection de gadolinium (à droite), coupe axiale

[25]

-séquences pondérées en T2 :

Les lésions apparaissent sous forme de tâches hyper intenses (blanches). La séquence T2 FLAIR « Fluid Attenuated Inversion Recovery », qui permet de supprimer le signal provenant du LCR, est la méthode la plus sensible pour la détection de l'ensemble des lésions de SEP.

Ces images permettent de poser le diagnostic de la maladie mais aussi de suivre son évolution (apparition de nouvelles lésions, extension des anciennes lésions...)

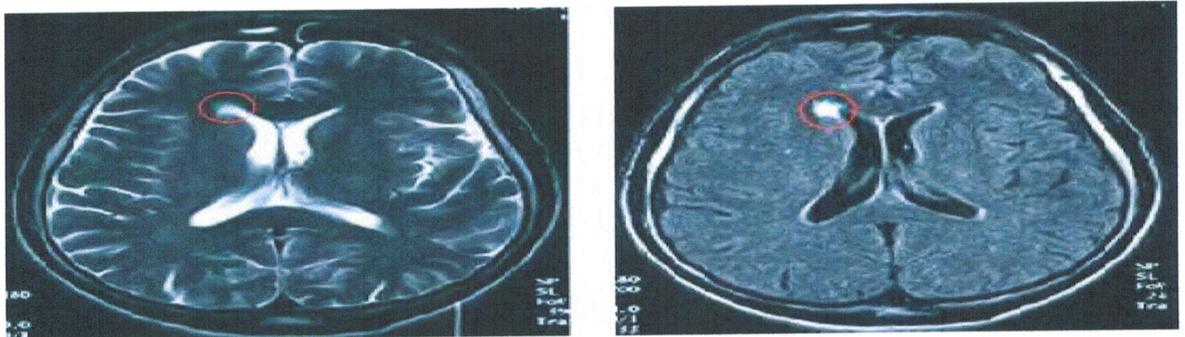


Figure 5: Lésion de sclérose en plaques : IRM cérébrale en séquence T2 (à gauche) et en séquence T2 FLAIR (à droite) chez le même patient, coupe

axiale [25]

CHAPITRE1 : Généralités sur la sclérose en plaques

Plusieurs méthodes sont actuellement disponibles pour mesurer le volume cérébral à partir d'images IRM. Ceci a permis de montrer que l'atrophie cérébrale était un mécanisme mis en jeu très tôt dans la sclérose en plaques. [27]

Bien qu'étant moins développée, l'IRM médullaire a connu d'importants progrès ces dix dernières années. Le renouvellement des IRM à 3 mois d'intervalle peut permettre la visualisation de nouveaux hyper signaux et mettre en évidence la dissémination spatiale.

B. Analyse biologique du liquide céphalo-rachidien (LCR) :

Le LCR, prélevé par ponction lombaire, montre le plus souvent un syndrome inflammatoire avec une hyperprotéinorachie, dans 50% des cas, qui reste modérée ($< 1\text{g/L}$) et une pléiocytose (40 % des cas) à prédominance lymphocytaire. [16]

La présence de bandes oligoclonales d'immunoglobulines G (IgG), après une isoélectrolocalisation des protéines du LCR, est mise en évidence chez 90% des patients atteints de SEP. Une anomalie du LCR se traduit par la présence de ces bandes oligoclonales qui ne sont pas présentes dans le sérum du même patient.

Leur présence indique une production intrathécale d'IgG ce qui suppose la présence de lésions immunes et inflammatoires dans le SNC. [26]

BANDES OLIGOCLONALES DANS LE LCR

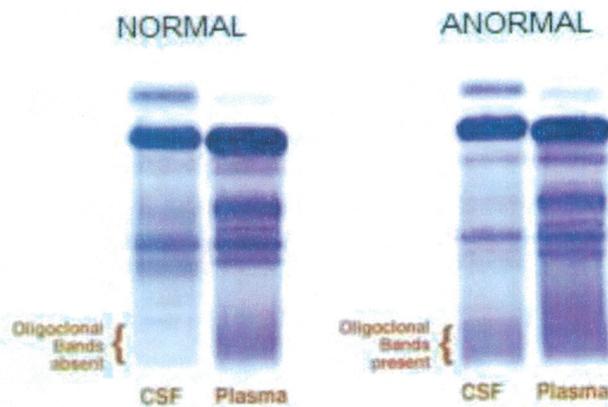


Figure 6 : Bandes oligoclonales dans le LCR et dans le plasma chez un patient sain et chez un patient atteint de sclérose en plaques [27]

Cependant le LCR peut être normal dans 10% des cas.

C. Etudes des potentiels évoqués (PE) :

Ce test permet de stimuler les voies nerveuses, à l'aide d'électrodes placées au niveau du crâne, du cou et des membres du patient. Il permet d'évaluer la vitesse d'acheminement des signaux nerveux au cerveau en réponse à un stimulus. On observe un ralentissement de la vitesse de transmission ainsi qu'une diminution de l'intensité des signaux nerveux dans la SEP.

Les potentiels évoqués permettent de détecter une atteinte infra clinique non signalée par les patients en objectivant la dissémination spatiale des lésions. [28]

Les **potentiels évoqués visuels** (PEV) mesurent la vitesse de conduction dans les fibres qui unissent rétine et lobe occipital du cerveau (zone de la vision): ce test peut révéler des plaques insoupçonnées sur les nerfs optiques. Les PEV sont anormaux dans 80% des cas de SEP

Les **potentiels évoqués auditifs** (PEA) permettent de révéler des lésions du tronc cérébral qui peuvent échapper à l'IRM. Les PEA sont anormaux dans 60% des cas de SEP.

Les **potentiels évoqués sensitifs** (PES) mesurent la vitesse de l'influx nerveux dans les voies nerveuses sensitives, qui transmettent les sensations tactiles au cerveau en passant dans la moelle et le tronc cérébral (toucher et douleur). Les PES sont anormaux dans 75% des cas de SEP. [3]

Aujourd'hui les PEC sont moins utilisés au profit de l'IRM.

VIII. Diagnostic : critères diagnostic :

Mc Donald avait proposé en 2001, puis actualisé en 2005 par Polman puis actualisés en 2010 [29], des critères de dissémination spatiale et temporelle des lésions nécessaires au diagnostic de la SEP.

Ces critères comprennent le nombre de poussées et les résultats des trois tests cités précédemment. Ils facilitent le diagnostic et permettent de démarrer le traitement le plus tôt possible.

En pratique le diagnostic de SEP peut être posé dans les trois cas de figure suivants :

- Si le patient a 2 poussées séparées d'au moins un mois dans des territoires cliniques distincts
- Si les 2 poussées sont dans le même territoire mais que l'IRM démontre une dissémination spatiale ou qu'un LCR anormal est associé à 2 lésions ou plus en IRM

- Si le patient n'a eu qu'un seul épisode et que la notion de dissémination spatiale est démontrée par la clinique (2 signes neurologiques orientant vers des lésions distinctes) ou par un LCR anormal et 2 lésions ou plus à l'IRM et que la notion de dissémination temporelle est démontrée par l'IRM réalisée au moins 3 mois après la poussée initiale. [30]

En 2006, de nouveaux critères [31] ont été proposés par Swanton. Ils permettraient de pallier le délai relativement long entre le premier événement démyélinisant et la démonstration de la dissémination, donc de faire un diagnostic plus précoce. Ces critères sont en cours de validation. Les nouveaux critères de Mc Donald 2010 publiés en ce début d'année 2011 (Polman et coll.) simplifient les critères de 2005.

IX. Evolution

Il existe 4 formes évolutives de la SEP.

La poussée : c'est le terme qui est certainement le plus connu pour décrire la première manifestation clinique de la maladie démyélinisante. Ces manifestations peuvent être subjectives (paresthésies, par exemple) ou objectives (anomalie ophtalmologique, par exemple). Il faut que ces signes cliniques durent au moins 24 heures afin d'écarter les pseudo-poussées. Les poussées correspondent à des manifestations inflammatoires avec démyélinisation au sein du SNC. Elles peuvent être plus ou moins intenses, durer plus ou moins longtemps et laisser plus ou moins des séquelles. [24]

La forme Récurrente Rémittente (R-R) est la plus fréquente (Figure 7). Caractérisée par l'apparition de poussées suivies d'une phase de rétablissement. Cette forme touche à 90 % des patients au début de la maladie. Il n'y a pas de progression de la maladie pendant la période incluse entre deux rechutes. Cette forme peut toujours évoluer vers une forme secondairement progressive.



Figure 7 : Forme récurrente rémittente de la SEP. [11]

CHAPITRE1 : Généralités sur la sclérose en plaques

La **forme secondairement progressive** (Figure 8) succède à la forme Récurren-
tente à plus ou moins long terme. Dans ce dernier mode, au bout de 10 ans, les
troubles neurologiques s'installent.

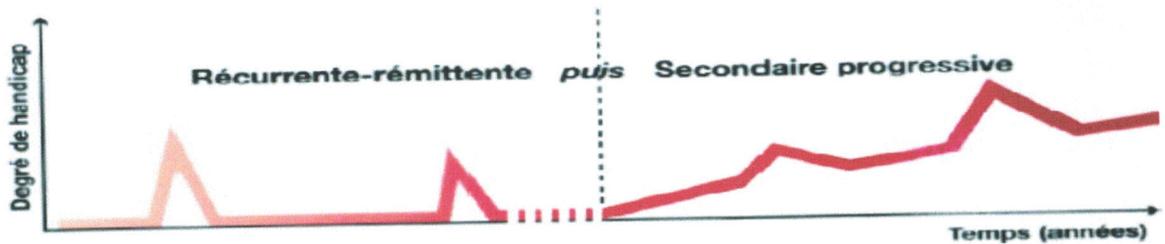


Figure 8 : Forme secondairement progressive de la SEP. [1]

La **forme primaire progressive** (Figure 9) atteint 10 à 15 % des patients. C'est une
forme est d'emblée progressive. Cette progression se fera de manière continue dès son
début avec, de temps en temps, des périodes de stabilité. Dans ce cas, le handicap
neurologique apparaît d'emblée en quelques mois, sans épisodes de poussées. La
localisation est alors le plus souvent médullaire se manifeste cliniquement par une
paraplégie ou paraparésie.

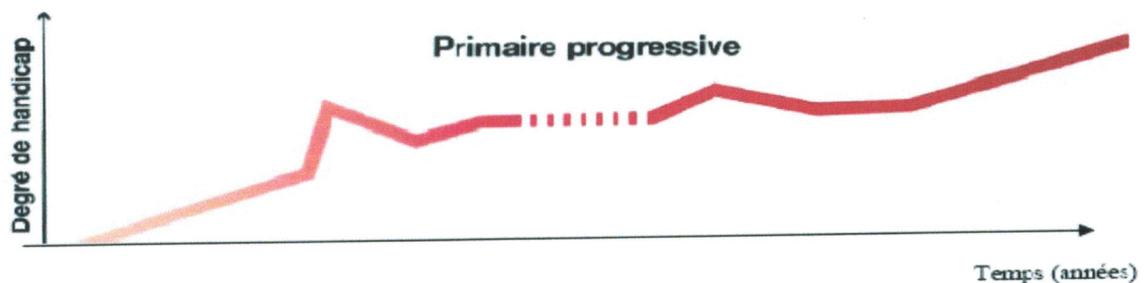


Figure 9 : Forme primaire progressif. [1]

Une dernière forme peut exister. Il s'agit de la **forme progressive avec poussées**
(Figure 10), qui se manifeste pour sa part par une progression de la maladie depuis son
début avec des poussées aiguës clairement identifiées, avec ou sans récupération. [1]



Figure 10 : Forme progressive avec poussées. [1]

La progression du handicap:

La progression du handicap est le plus souvent évalué par une échelle EDSS (Expanded Disability Status Scale). En sachant qu'il existe de très grandes variations d'un patient à un autre. [24]

L'échelle EDSS (Figure 11), bien que critiquée, reste toujours le principal outil de cotation clinique commun à tous les neurologues pour juger l'évolution des patients. L'examen neurologique est divisé en huit systèmes ou paramètres fonctionnels ; quatre majeurs : fonction pyramidale, fonction cérébelleuse, fonction sensitive et fonction du tronc cérébral ; quatre mineurs : sphincters, vision, mental et autres. Un score chiffré de sévérités croissantes (0 à 6 ou 7) est donné à chaque paramètre fonctionnel (PF).

Le score global de l'échelle se mesure sur une échelle de 20 niveaux (0 à 10 par demi-points). Jusqu'au niveau 3,5, le score obtenu dans chaque PF (Paramètre fonctionnel) et le nombre de PF atteints déterminent automatiquement le score EDSS. De 4 à 7, la définition de chaque niveau est aussi donnée par l'incapacité de marche (capacité de marche sans arrêt, nécessité d'une aide).

Le temps médian entre le début de la maladie et un score EDSS de 6 est de 27,9 ans, l'âge médian entre la naissance et le même score EDSS est de 59 ans. [32]

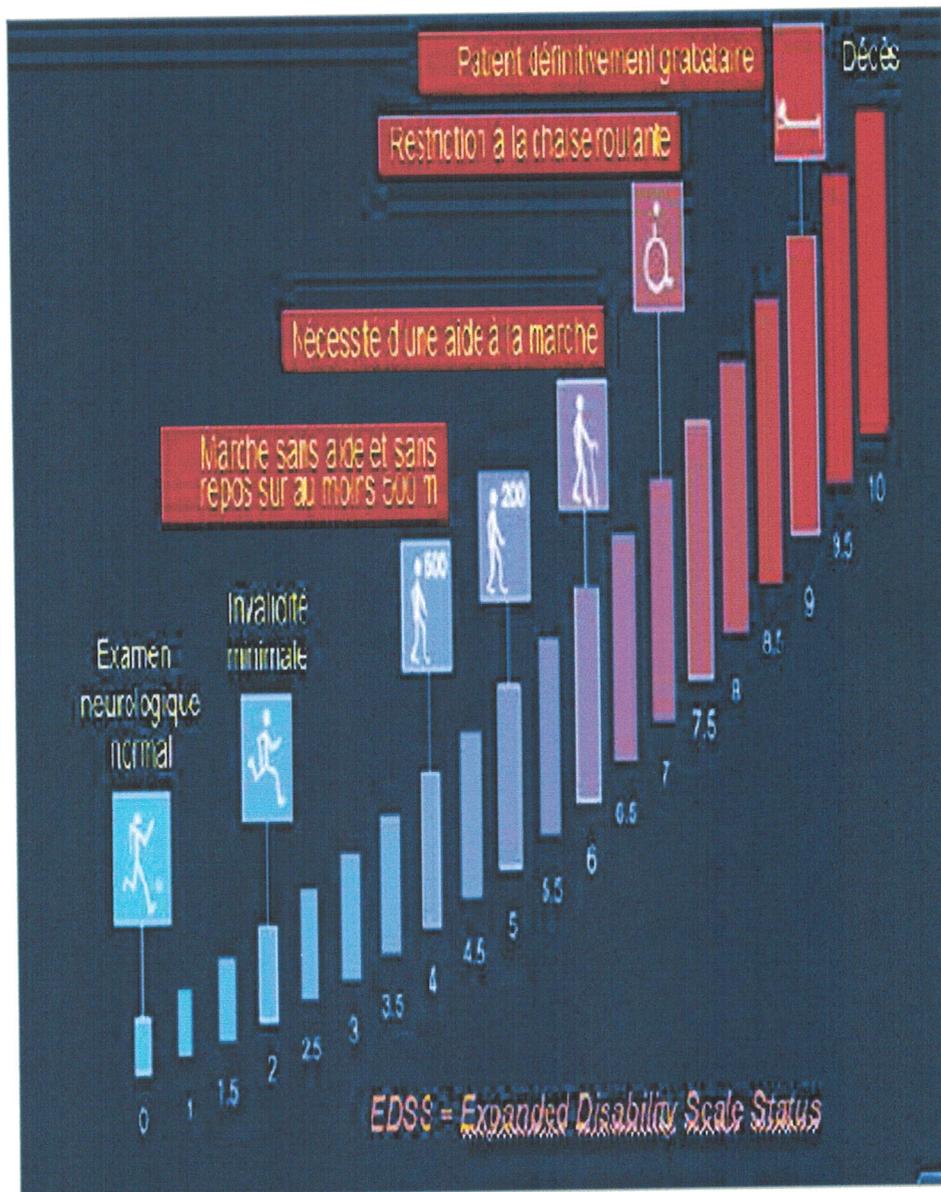


Figure 11 : Echelle d'évaluation du handicap (EDSS) [32]

X. Diagnostic différentiel :

A. Une névrite optique rétro bulbaire (NORB) doit faire éliminer :

- Les affections responsables de baisse de l'acuité visuelle et qui ne sont pas des NORB : compression du nerf optique, tumeur ;
- Les autres causes de NORB : intoxication alcoolotabagique, diabète.

B. Devant une para parésie spasmodique ou un syndrome de compression médullaire :

- Tumeur médullaire (évolution en général progressive, d'un seul tenant).
- Malformation de la charnière cervico-occipitale, myélopathie cervicarthrosique, sclérose combinée de la moelle par avitaminose B12, malformation vasculaire médullaire.

C. Une symptomatologie du tronc cérébral ou cérébelleuse.

Elle devra faire éliminer, une tumeur du tronc cérébral ou de l'angle pontocérébelleux.

D. Les formes cérébelleuses pures :

- Elles doivent faire éliminer :
 - o Une tumeur de la fosse postérieure,
 - o Un accident vasculaire du tronc cérébral ischémique ou hémorragique,
 - o Certaines ataxies aiguës d'origine infectieuse.
- Les affections dégénératives sont en règle beaucoup plus lentes, progressives et d'évolution chronique.

E. Les autres atteintes multifocales du SNC :

- certaines maladies auto immunes : Le lupus érythémateux disséminé LED, La maladie de Bechet,
- Certaines hémopathies. [33]

XI. Traitement :

On ne connaît pas de traitement curatif ni de traitement capable de modifier l'évolution à long de terme de la SEP, l'existence d'anomalies immunologiques dans cette affection pousse à l'utilisation d'immunomodulateurs. Les plus efficaces dans le traitement des poussées restent les corticoïdes. De nombreux espoirs sont fondés aujourd'hui sur l'utilisation de l'interféron bêta. A coté des traitements des poussées, un certain nombre de symptômes peuvent être pris en charge. [7]

A. Traitement des poussés:

1. Les corticoïdes :

Les poussées correspondent à des périodes d'inflammation aiguë. Bien que la quasi-totalité des poussées se résolvent spontanément, un traitement est mis en place si elles ont des répercussions fonctionnelles importantes. Le traitement repose sur des médicaments anti-inflammatoires, et plus particulièrement les corticoïdes. Grâce à leurs effets anti-inflammatoires et immunomodulateurs, ils rétablissent l'intégralité de la BHE, réduisent l'oedème et faciliteraient la remyélinisation.

L'hormone adrénocorticotrope ACTH fut la première molécule à avoir prouvé une efficacité dans le traitement des poussées. La méthylprednisolone a supplanté l'ACTH en raison de sa fiabilité, sa commodité, son meilleur profil d'innocuité et peut être son mode d'action plus constant et plus rapide. Des doses de méthylprednisolone de 500 à 1000 mg par jour sont administrées par voie intraveineuse pendant 3 à 5 jours. [34]

Les corticoïdes diminuent la durée des rechutes et la sévérité des symptômes.

Les premiers effets du traitement sont ressentis au bout de 8 à 10 jours, cependant le rétablissement peut prendre plusieurs semaines.

Ils n'ont pas montré d'effets à long terme sur l'évolution de la maladie, ni de caractère préventif dans la réapparition des poussées.

Des études ont été réalisées afin de comparer la voie intraveineuse et la voie orale, et de montrer l'éventuelle nécessité d'enchaîner un traitement oral dégressif après l'administration d'un traitement IV de courte durée. Les résultats ne permettent pas de mettre en évidence un schéma d'administration optimal. Même si certaines données ont démontré l'efficacité de la corticothérapie orale, elle ne constitue pas le traitement de choix des poussées car trop peu d'études ont été effectuées. [35]

CHAPITRE1 : Généralités sur la sclérose en plaques

Le traitement est généralement bien toléré, des effets indésirables peuvent apparaître (bouffées de chaleur, insomnie, asthénie, ulcères gastroduodénaux, rétention hydro sodée...). Des complications infectieuses (septicémie) peuvent survenir si le patient souffre d'une infection non traitée.

Un bilan ionique, un électrocardiogramme (ECG) et une numération de la formule sanguine (NFS) doivent être réalisés avant l'administration du traitement. La recherche et le traitement d'un foyer infectieux, susceptible de s'aggraver avec la corticothérapie sont systématiques. Le patient doit suivre un régime pauvre en sucre et en sel avec une surveillance de la tension artérielle, de la kaliémie et de la glycémie.

Pendant les poussées, le repos est essentiel au rétablissement. [36]

2. La plasmaphérèse :

La plasmaphérèse ou échange plasmatique consiste à filtrer le sang du patient pour en séparer les cellules du plasma. Ce dernier (ainsi que de nombreux lymphocytes) est alors éliminé et remplacé par du plasma humain normal ou par une solution d'albumine humaine pour éviter une déperdition de protéines et de liquides. Le sang ainsi reconstitué est alors réintroduit dans la circulation du patient.

La plasmaphérèse permettrait d'éliminer de la circulation sanguine les substances responsables de la destruction de la myéline ou de la perturbation de la conduction nerveuse. L'échange plasmatique est réservé aux poussées aiguës graves ne répondant au traitement par corticoïdes. [34]

B. Traitement de fond :

Les stratégies thérapeutiques consistent d'une part à induire une déplétion des cellules porteuses des antigènes CD20, CD52 ou CD4, d'autre part à inhiber des cytokines telles que l'interleukine 2 (IL2), TCR (T cell receptor), et enfin à diminuer l'extravasation au niveau de la barrière BHE, ou à régénérer la myéline. [37]

Le traitement de fond, contrairement au traitement des poussées, est prescrit de façon continue, et cherche ainsi à freiner l'évolution de la maladie en diminuant la fréquence et l'intensité des poussées. On utilise dans ce cas soit des immunomodulateurs soit des immunosuppresseurs. [5]

La plupart de ces médicaments ont une efficacité modeste à pondérer par l'existence de patients répondeurs ou non. Les critères d'efficacité des traitements sont variables.

L'efficacité va donc être définie comme étant le pourcentage de patients sans poussée sur une période donnée. [38]

1. les immunomodulateurs :

Les immunomodulateurs sont les traitements de fond apparus en premier sur le marché. Ils cherchent à agir de façon sélective sur certaines phases de la réponse immunitaire. Tout patient chez lequel le diagnostic de SEP, dans sa forme Récurrente Rémittente, est posé peut bénéficier de l'un de ces traitements.

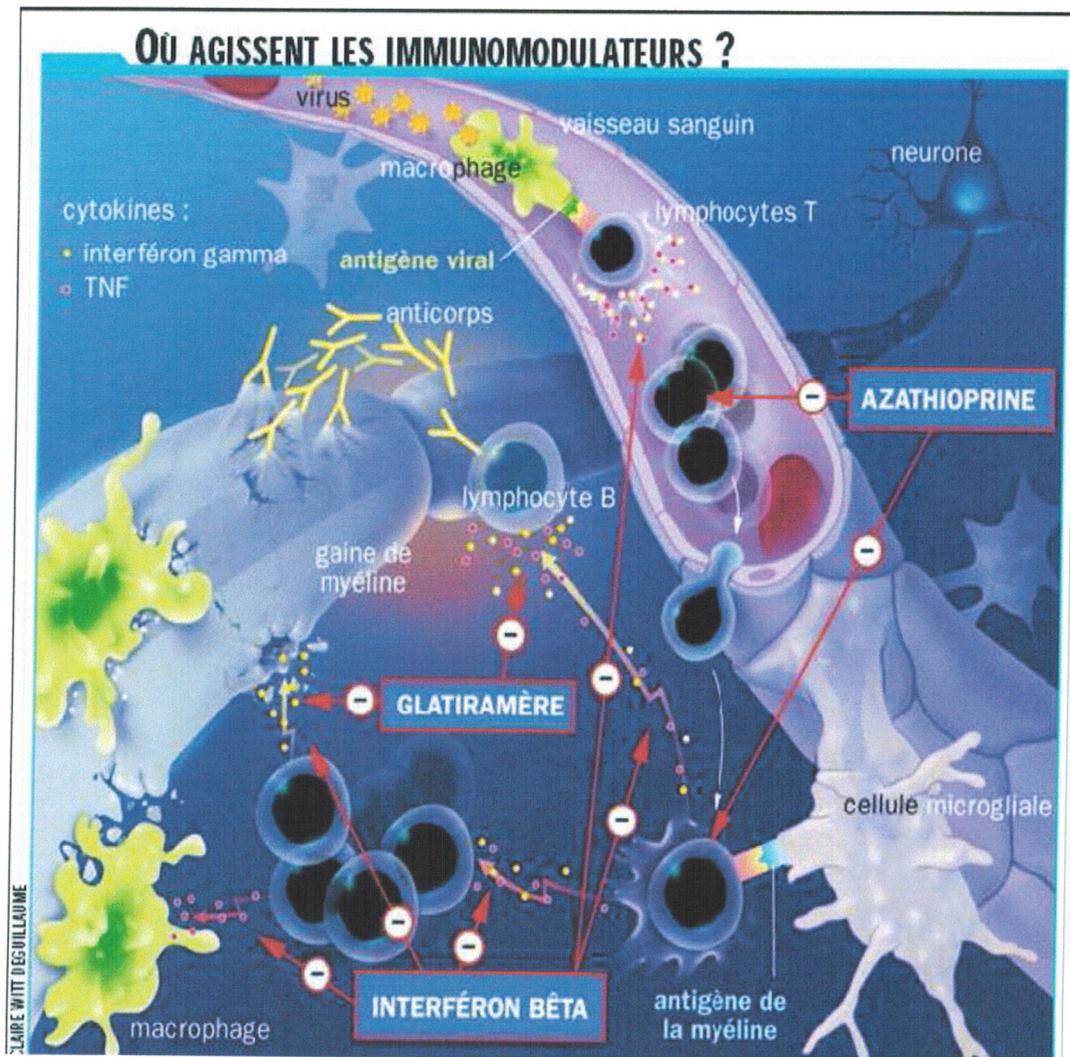


Figure 12 : Action des immunomodulateurs dans la SEP [23]

CHAPITRE1 : Généralités sur la sclérose en plaques

A. Les interférons :

Les interférons sont des glycoprotéines humaines, de la famille des cytokines. Ce sont des substances naturellement présentes dans l'organisme humain qui, outre leur activité antivirale, interviennent dans la régulation des fonctions du système immunitaire. Il existe différentes catégories d'interférons : les interférons de type I (IFN α et IFN β) et les interférons de type II (IFN γ) qui se distinguent par leurs origines cellulaires, leurs propriétés structurales et antigéniques.

1) Structure :

Dans la SEP, l'IFN β est utilisé sous forme d'IFN β 1a et d'IFN β 1b.

a. IFN β 1a :

L'IFN β 1a est produit, par génie génétique, sur culture de cellules ovariennes de hamsters chinois

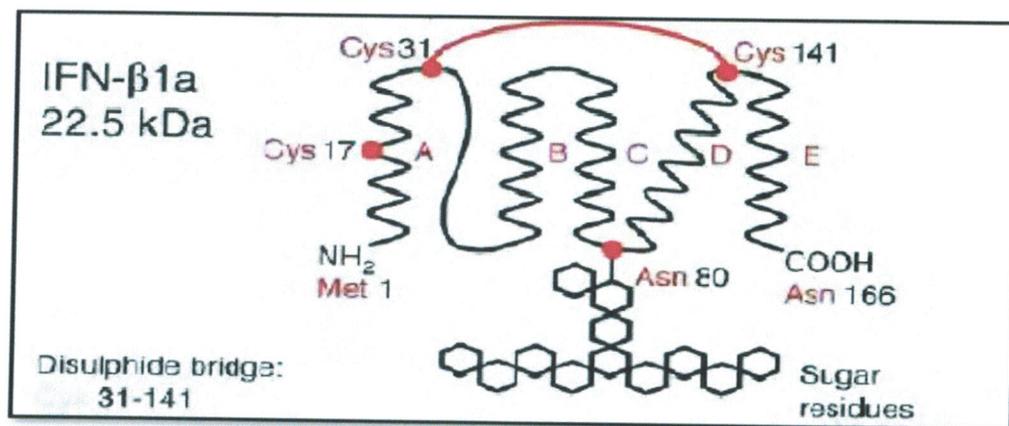


Figure 13 : Structure de l'IFN β 1a [39]

L'interféron (IFN) bêta-1a est une glycoprotéine très purifiée qui comprend 166 acides aminés et dont le poids moléculaire approximatif est de 22 500 daltons. Il compte un fragment de glucide à liaison-N fixé à l'Asn-80, semblable à l'interféron bêta humain naturel.

CHAPITRE1 : Généralités sur la sclérose en plaques

b. IFNβ1b

L'IFNβ1b est produit par génie génétique à partir d'une souche d'*Escherichia Coli* et présente quelques différences comparées à la forme humaine. Il n'est pas glycosylé, la méthionine en position 1 est manquante et la cystéine 17 est remplacée par une sérine.

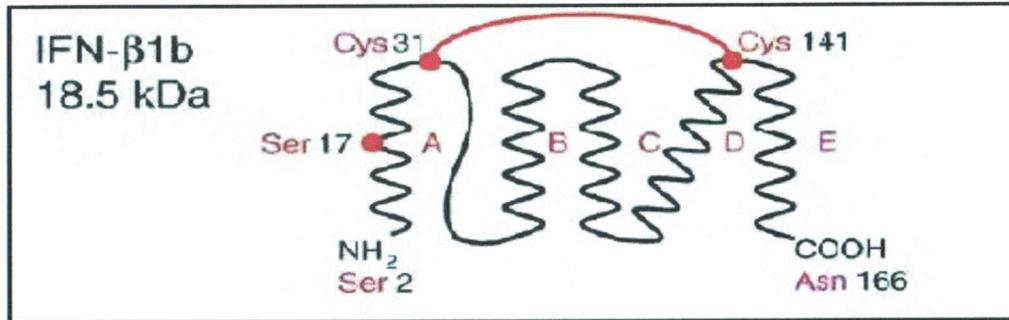


Figure 14 : Structure de l'IFNβ1b [39]

Le tableau ci-dessous permet de comparer les différents interférons.

Tableau III : Les différents interférons [40]

| | IFN alpha | IFN beta endogène | IFN bêta 1a | IFN bêta 1b |
|-------------------------------------|--------------------------|--|--|---|
| Mode de production | | | Recombinant CHO | Recombinant <i>E. Coli</i> |
| Structure primaire | 165-166 AA 4 cystéine | 166 AA Cystéine en 17 Méthionine N terminale | 166 AA Cystéine en 17 Méthionine N terminale | 165 AA Sérine en 17 Pas de méthionine N terminale |
| Mr | | 22 à 24 000 | 22 à 24 000 | 18 500 |
| Glycosylation | | Oui | Ou | Non |
| Nombre de gènes de structure codant | 14 | 1 | | |
| Localisation chromosomique | 9p21 pter | 9p21 pter le gène est distal par rapport à alpha | | |

CHO : cellule d'ovaire de hamster chancas ; Mr : masse relative ; AA : acide-aminé.

2) Mécanisme d'action :

Les IFNs exercent leurs actions à partir d'un récepteur transmembranaire.

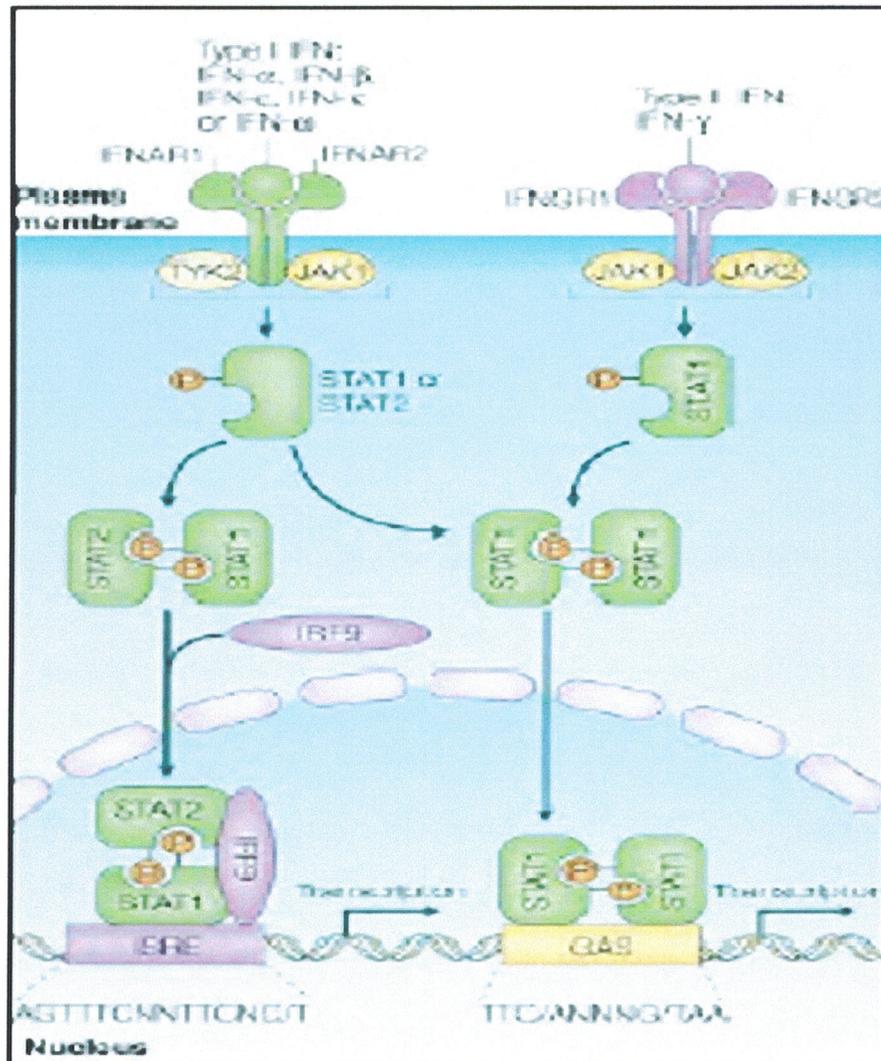


Figure 15 : Mécanisme d'action de l'IFN [41]

L'IFN β partage son récepteur avec l'IFN α . Le récepteur est constitué de deux chaînes, IFN α -R1 et IFN α -R2. La liaison de l'IFN β au domaine extracellulaire du récepteur induit l'association des deux chaînes et l'activation de tyrosine kinase (Tyk 2) et janus kinase (Jak 1) par transphosphorylation.

Leurs substrats sont des facteurs de transcription STAT 1 et 2 (Signal Transducers and activators of Transcription) présents dans le cytoplasme sous une forme inactive. Suite à leur phosphorylation, les deux STAT forment un hétérodimère STAT1/STAT2 qui va se lier au facteur IRF9 pour former un complexe, migrer dans le noyau et activer la transcription de gènes cibles.

CHAPITRE1 : Généralités sur la sclérose en plaques

L'expression de protéines comme la $\beta 2$ microglobuline, le CMH de classe I et II, qui jouent un rôle dans la régulation de la réponse immune, est augmentée. Ils activent également la transcription de gènes qui inhibent la réplication virale.

La transmission du signal, suite à la liaison de l'IFN γ sur son récepteur, nécessite l'activation des tyrosines kinases Jak 1 et Jak 2, associées respectivement aux chaînes IFNGR1 et IFNGR2 du récepteur. Deux molécules STAT 1 sont alors phosphorylés et forment un homo dimère. Ce dernier va migrer dans le noyau et se lier à la séquence GAS pour activer la transcription de gènes cibles, impliqués dans la régulation des réponses immunitaires. [40]

A la fin des années 1970, les chercheurs pensaient que la SEP était dû à une infection virale persistante et l'IFN β a été testé dans le traitement de la SEP pour ses propriétés antivirales. Cependant, il a été établi que l'interféron était efficace grâce à ses effets immunomodulateurs et anti-inflammatoires. [42]

Les mécanismes d'action de l'IFN dans la SEP ne sont pas entièrement élucidés. L'IFN β diminue la sécrétion des métallo protéinases (MMP-9) et l'expression des molécules d'adhésion, notamment VLA-4, qui permettent la migration des lymphocytes à travers la BHE. Il supprime la prolifération des cellules T et diminue l'expression du CMH de classe II. L'IFN β augmente la production d'IL- 10 qui favorise une réponse Th2 anti-inflammatoire au profit d'une réponse Th1. Il inhibe la synthèse d'IFN γ , et donc diminue l'activation des macrophages et la sécrétion de TNF α [44]. L'IFN β inhiberait également la différenciation des cellules Th17 et provoquerait leur apoptose.

Plusieurs études ont montré que les IFNs β permettent une diminution de la fréquence des poussées d'environ 30% au cours des deux premières années, une diminution de la sévérité des poussées, une réduction de 60 à 70% de nouvelles lésions visibles à l'IRM et retardent de quelques mois la progression du handicap moteur lié aux poussées.

CHAPITRE1 : Généralités sur la sclérose en plaques

3) Posologie et préparation galénique :

Les IFNs sont des médicaments d'exception. La prescription initiale et le renouvellement sont réservés aux spécialistes en neurologie.

a. L'IFN β 1a :

L'IFN β 1a a été commercialisé sous le nom d'Avonex® en 1997 et de Rebif® en 1998.

-Avonex®

La posologie recommandée est de 30 μ g (6 MUI) une fois par semaine, administrée par voie intramusculaire. Le traitement pourra être initié avec une posologie diminuée de moitié durant la première semaine.

Avonex® est commercialisé en seringue pré remplie dosée à 30 μ g/seringue.

Avoject® IM est un dispositif qui permet de faciliter l'injection d'Avonex®. Il est particulièrement destiné aux patients qui appréhendent le geste de l'injection intramusculaire.

-Rebif®

La posologie recommandée est de 22 et 44 μ g selon la tolérance. L'administration se fait par voie sous cutanée trois fois par semaine.

Les doses doivent être augmentées progressivement afin d'éviter les effets indésirables.

La posologie initiale est de 8,8 μ g (2,4 MUI) trois fois par semaine pendant deux semaines puis 22 μ g (6 MUI) trois fois par semaine, les deux semaines suivantes. La posologie usuelle est de 44 μ g (12 MUI) trois fois par semaine.

Le dosage à 22 μ g est recommandé pour les patients ne supportant pas un dosage supérieur ou pour les adolescents de 12 à 16 ans. Le médicament est contre-indiqué chez l'enfant de moins de 12 ans.

Rebif® est disponible sous forme de cartouches pré remplies et de seringues pré remplies dosées à 22 μ g/0,5ml et 44 μ g/0,5ml. Un coffret d'initiation est également commercialisé contenant 6 doses de Rebif® 8,8 μ g en seringues pré remplies et 6 doses de Rebif® 22 μ g. La solution en cartouche est destinée à un usage multi dose et doit être utilisée avec le dispositif d'auto-injection électronique Rebismart après formation du patient.

Les seringues pré remplies peuvent être administrées avec l'injecteur manuel Rebiject®.

CHAPITRE1 : Généralités sur la sclérose en plaques

b. L'IFN β 1b :

L'IFN β 1b a été commercialisé sous le nom de Betaferon® en 1995 et d'Extavia® en 2009.

La dose initiale est de 62,5 μ g tous les 2 jours, augmentée progressivement pendant deux semaines et demi jusque la dose usuelle de 250 μ g (8 MUI) tous les deux jours. Le médicament s'administre par voie sous-cutanée. [43]

Tableau IV: Posologie progressive du Betaferon® [43]

| Jour de traitement | Dose | Volume |
|----------------------------------|---------------|---------|
| 1, 3, 5 | 62,5 μ g | 0,25 ml |
| 7, 9, 11 | 125 μ g | 0,50 ml |
| 13, 15, 17 | 187,5 μ g | 0,75 ml |
| 19, 21, 23 et les jours suivants | 250 μ g | 1ml |

Le Betaferon® et l'Extavia® se présentent sous forme d'une poudre et d'un solvant à reconstituer. Un flacon contient 300 μ g d'IFN β (flacon de 1, 2mL dosé à 250 μ g/mL).

Le patient peut réaliser l'injection lui-même après avoir été formé.

Tableau V : Posologies et voies d'administration des interférons [44]

| | Avonex® | Rebif® | Bétaféron® |
|----------------------------|-------------------------------|--------------------------------|--|
| Structure de l'IFN β | IFN β naturel glycosylé | IFN β naturel glycosylé | IFN β substitué (sérine par cystéine) mais non glycosylé |
| Posologie | 30 μ g (6 MUI) | 22 et 44 μ g (6 et 12 MUI) | 250 μ g (8 MUI) |
| Administration | Intramusculaire | Sous-cutanée | Sous-cutanée |
| Fréquence | 1 fois/semaine | 3 fois/semaine | Tous les 2 jours |

CHAPITRE1 : Généralités sur la sclérose en plaques

4) Indications, contre-indications et effets indésirables :

a. Indications :

- Prescription dans les formes rémittentes

Le Betaferon®, l'Extavia® et le Rebif® sont indiqués chez les patients atteints de SEP rémittente récurrente ayant présenté au moins deux poussées au cours des deux dernières années.

L'Avonex® peut être prescrit chez les patients ayant présenté au moins deux poussées dans les trois dernières années.

Tous les interférons, sont indiqués chez les patients ayant présenté un premier événement démyélinisant traité par corticoïdes par voie intraveineuse et à haut risque de développer une SEP.

- Prescription dans les formes progressives

Les IFNs Betaferon® et Extavia® peuvent être utilisés dans les formes progressives secondaires, lorsque des poussées se surajoutent à l'évolution progressive.

Dans la forme progressive primaire, aucun traitement, à ce jour, n'a montré de réelle efficacité sur l'évolution du handicap. [36]

b. Contre- indications :

Les contres- indications sont :

- Hypersensibilité à l'interféron β ou à l'un des excipients.

- Grossesse.

- Troubles dépressifs sévères et/ou pensées suicidaires.

- Décompensation d'une insuffisance hépatique (Betaferon® et Extavia®).

- Allaitement. [36]

c. Effets indésirables :

L'IFN β est généralement bien toléré. Les effets indésirables dépendent de la voie d'administration et des doses utilisées.

L'effet indésirable le plus important est le syndrome pseudo grippal (fièvre, frissons, courbatures...) qui survient dans les 24 à 48 heures suivant l'injection et qui diminue avec le temps. Son intensité diminue le plus souvent avec la poursuite du traitement pour devenir plus rare après trois mois, mais chez certains patients il persiste à long terme. Ce

CHAPITRE1 : Généralités sur la sclérose en plaques

syndrome est généralement résolutif sous paracétamol. Si ce n'est pas le cas, l'ibuprofène constitue une alternative intéressante car l'utilisation du paracétamol n'est pas toujours conseillée en raison de l'hépatotoxicité de l'IFN β 1a.

Les réactions au site d'injection sont fréquentes, en particulier chez les patients traités par voie sous-cutanée (rougeurs, indurations, ecchymoses, nécrose...). Il est donc important de varier les sites d'injection.

La survenue de céphalées représente une autre conséquence classique des traitements par interférons.

L'événement biologique indésirable le plus fréquent est la cytolyse hépatique et une augmentation des ALAT et ASAT est observée chez plus d'un tiers des patients.

Les autres effets indésirables sont hématologiques (leucopénie, anémie, thrombopénie, neutropénie)

Les symptômes psychiatriques à type de dépression, d'anxiété, de dépersonnalisation, de tentatives de suicide et de confusion ont été relevés au cours des études cliniques. Les troubles psychiques sont fréquents même chez les patients atteints de SEP et non traités, mais une grande prudence s'impose chez les sujets présentant un de ces symptômes. Il en est de même pour ceux ayant une prédisposition aux convulsions. [36]

Il existe des effets indésirables plus ou moins rares comme l'atteinte musculaire squelettique et l'atteinte gastro intestinale.

Surveillance pendant le traitement :

Il faut une surveillance mensuelle de l'hémogramme et des transaminases pendant les six premiers mois de traitement puis tous les six mois ultérieurement. La fonction thyroïdienne doit également être surveillée.

Chez les patients atteints d'une insuffisance médullaire, et particulièrement chez les patients neutropéniques, une surveillance particulière est à apporter.

En l'absence de données chez les patients atteints d'insuffisance rénale, la fonction rénale doit faire l'objet d'une surveillance attentive au cours du traitement.

Les malades présentant des troubles cardiaques, tels angor, insuffisance cardiaque congestive ou arythmie, nécessiteront un suivi rigoureux de leur état clinique. Un ECG est réalisé systématiquement lors de la mise sous traitement.

CHAPITRE1 : Généralités sur la sclérose en plaques

Anticorps neutralisants :

Au cours du traitement, les patients peuvent développer des anticorps contre l'interféron β . On distingue deux types d'anticorps, les anticorps liants, fréquents et sans conséquence et les anticorps neutralisants plus rares. Ces derniers peuvent bloquer l'effet biologique de l'interféron, et diminuer ainsi l'efficacité du traitement.

La probabilité est supérieure sous Betaferon® et Rebif® que sous Avonex®. 5 à 8% des patients traités par Avonex développent des anticorps neutralisants. Les patients qui ne développent pas d'anticorps neutralisants au bout de 24 mois de traitement ont peu de risque d'en développer plus tard. [34]

Données de sécurité préclinique :

Carcinogénèse : Aucune donnée de carcinogénicité concernant l'interféron bêta-1a n'est disponible chez l'animal ou chez l'homme.

Toxicité chronique : aucun signe de toxicité chronique n'a été observé.

Potentiel mutagène : Des tests limités mais pertinents ont été réalisés. Les résultats ont été négatifs.

Atteinte de la fertilité : Des études de fertilité et de développement ont été conduites chez le singe rhésus avec une forme apparentée d'interféron bêta-1a.

A très haute dose, des effets anovulatoires et abortifs ont été observés chez les animaux traités. Des effets dose-dépendants similaires sur la reproduction ont été observés avec d'autres formes d'interférons alpha et bêta.

Aucun effet tératogène ou sur le développement fœtal n'a été observé mais les données relatives à l'interféron bêta-1a sur les périodes péri- et post-natales sont limitées. Aucune information n'est disponible sur les effets de l'interféron bêta-1a sur la fertilité masculine. [45]

B. Acétate de glatiramère : Copaxone® :

L'acétate de glatiramère (Copaxone) est un polypeptide composé de quatre acides aminés, proche de la protéine de la myéline.

Il agit sur la différenciation des lymphocytes T. Il favorise notamment la prolifération de certains lymphocytes T qui migrent dans le SNC et influencent positivement l'état inflammatoire des lésions. Il va modifier les mécanismes pro inflammatoires induits par les lymphocytes T. Il est ainsi indiqué pour réduire la fréquence des poussées chez les patients ambulatoires ayant présenté au moins deux poussées successives, avec atteinte neurologique au cours des deux années précédentes, suivies de remissions totales ou partielles. Il peut aussi être utilisé en cas d'inefficacité du traitement par interférons. Il n'est cependant pas indiqué dans les formes progressives d'emblée ou secondairement progressives de la Sclérose En Plaques. [41]

Il s'administre à raison de 20 mg une fois par jour, sous cutanée.

Les effets indésirables sont à type de réactions aux sites d'injection, de vasodilatation (bouffée vasomotrice), d'une oppression thoracique, de dyspnée, des palpitations, de tachycardie. Ces signes disparaissent spontanément. Des anticorps neutralisants ont également été mis en évidence sans que leur signification clinique soit aujourd'hui connue. C'est un médicament d'exception dont la prescription initiale et les renouvellements sont réservés aux neurologues. Une surveillance stricte est de plus obligatoire. [37]

2. les immunosuppresseurs :

Ce sont des traitements plus agressifs qui sont réservés aux formes les plus graves de la SEP.

a .Natalizumab :

Le Tysabri® est un anticorps monoclonal et un inhibiteur sélectif des molécules d'adhésion (ISMA). Il est le seul agent immunosuppresseur sélectif indiqué dans la Sclérose En Plaques.

Il diminue le nombre de lymphocytes T CD4+ et CD8+ et le nombre de cellules B présents dans le LCR de patients atteints de SEP par rapport à des patients non traités.

Le natalizumab diminue le nombre de lésions visibles à l'IRM et le taux de poussées, mais aussi l'évolution du handicap à court terme. [46]

L'efficacité démontrée est supérieure à celle observée avec les immunomodulateurs tant sur le taux annualisé de poussée que sur la progression du handicap. La survenue de deux

CHAPITRE1 : Généralités sur la sclérose en plaques

cas de leucoencéphalite multifocale progressive (LEMP) chez des patients qui recevaient l'association natalizumab-interféron (après 28 et 37 perfusions) et d'un cas de LEMP chez un patient traité par le natalizumab pour une maladie de Crohn (après huit perfusions et plusieurs traitements antérieurs par azathioprine, infliximab) a conduit à l'arrêt temporaire de la commercialisation du natalizumab, puis à sa réintroduction dans des indications précises. Le natalizumab est indiqué en monothérapie au cours des formes rémittentes très actives(ou il y a plus de 2 poussées par an) malgré un traitement par INF. [47]

Les effets indésirables :

- Leuco- encéphalite multifocale progressive avec risque de handicap majeur.
- Réaction allergique post perfusion, urticaire, choc anaphylactique.
- Céphalées, vertiges, nausées, vomissements, arthralgies, fatigue, fièvre, infections diverses.
- Troubles hépatiques pouvant conduire l'arrêt. [35]

b . Azathioprine :

L'azathioprine (Imurel[®]) est un immunosuppresseur cytotoxique agissant principalement sur les lymphocytes T et sur les cellules hématopoïétiques. En effet, il va stopper la multiplication cellulaire et cela d'autant plus efficacement que la population visée se renouvelle rapidement.

Son utilisation hors AMM dans les formes Récurrentes Rémittentes montre une efficacité sur le nombre de poussées, sans effet sur l'évolution du handicap. Il est recommandé de ne pas l'interrompre chez les patients traités depuis plusieurs années.

La dose utilisée est de 2.5 mg/kg/j per os. Les comprimés se prennent généralement au cours des repas afin d'augmenter l'acceptabilité digestive.

A cette dose la tolérance est relativement bonne mais une surveillance régulière de l'hémogramme est nécessaire. [48]

CHAPITRE1 : Généralités sur la sclérose en plaques

c . Cyclophosphamide :

Le cyclophosphamide (Endoxan[®]) est un agent alkylant et cytostatique. En l'état actuel des connaissances, il pourrait être indiqué en traitement d'attaque dans des formes rebelles et menaçantes, rapidement évolutives, chez les sujets jeunes (avant 28 ans).

L'utilisation du cyclophosphamide dans la SEP repose sur sa capacité à diminuer la réponse de type Th1 pro inflammatoire au profit d'une réponse Th2/Th3. En 1975, dans une étude non contrôlée en ouvert, 68 % des 86 patients traités porteurs d'une SEP progressive ont été stabilisés après une courte cure de cyclophosphamide pendant un à cinq ans [17] actuellement le cyclophosphamide est indiqué dans les formes progressives secondaires de SEP.

d . Mitoxantrone :

La mitoxantrone (Elsep[®]) est apparentée aux anthracyclines.

Son mode d'action semble être son activité intercalante, agissant essentiellement au niveau de l'ADN. Il sera réservé aux formes agressives de sclérose en plaque de type R-R ou secondairement progressive. (Traitement de deuxième intention).

La posologie de ce médicament sera donc de 12 mg/m² Intra Veineuse une fois par mois pendant 6 mois (soit six perfusions au total), avec une dose maximale à ne pas dépasser pour chaque injection qui est de 20 mg.

En raison de sa toxicité cardiaque, la dose totale cumulée est limitée à 72 mg/m² ou 120 mg. Une échographie cardiaque et une surveillance hématologique sont réalisées régulièrement pendant les 5 ans suivant le traitement. [48]

Il existe un risque hématologique à court terme, les neutropénies, et à long terme, les leucémies. Cela nécessite la réalisation d'un hémogramme avant la mise sous traitement, avant chaque perfusion et au 10^{ème} jour suivant l'administration, 1 mois après la dernière perfusion, puis tous les 3 mois pendant au moins 5 mois après la dernière perfusion, avec surveillance clinique au delà de cette période.

Les autres effets indésirables recensés sont: des nausées, des vomissements, une alopécie, une asthénie, aménorrhée. Une coloration verte des urines est aussi possible. Du fait de l'effet mutagène du mitoxantrone, les femmes enceintes et allaitant est une contre indication. Ainsi une contraception efficace est obligatoire (à instaurer 1 mois avant le début du traitement et à maintenir jusqu'à 3 mois après la fin de celui-ci) chez les

CHAPITRE1 : Généralités sur la sclérose en plaques

femmes en âge de procréer. Elles devront aussi effectuer un test de grossesse mensuellement pendant le traitement puis 3 mois après l'arrêt du traitement.

La mitoxantrone est réservée à l'usage hospitalier. C'est un médicament à prescription restreinte réservé aux neurologues, que ce soit pour la prescription initiale ou pour un renouvellement. [35]

3. les traitements en développement :

Les traitements en cours d'évaluation dans la SEP sont très nombreux, ils visent surtout à agir sur la composante inflammatoire. Les molécules les plus avancées dans leur développement sont en cours de phase III. Il s'agit de molécules per os (fingolimod, tériflunomide, laquinimod, diméthylfumarate) ou d'anticorps monoclonaux (alemtuzumab, daclizumab, rituximab). Les molécules en cours de phase I/II agissant sur la composante inflammatoire de la maladie sont également très nombreuses : la vaccination par les cellules lymphocytes T auto réactifs, la vaccination par des protéines de la myéline, les vaccins ADN, les agonistes du VLA-4 par voie orale ou sous-cutanée. D'autres molécules pouvant agir sur la remyélinisation ou le processus dégénératif sont dans des phases exploratoires (anticorps monoclonaux dirigés contre les molécules inhibitrices de la repousse axonale [Nogo] ou contre les molécules inhibant la différenciation des précurseurs oligodendrocytaires [LINGO-1], molécules agissant sur les canaux sodiques, transplantation de cellules souches. La progression du handicap ; leur tolérance à long terme est excellente. La MITO est un IS puissant dont l'indication est restreinte aux formes agressives de SEP. Le natalizumab, premier anticorps monoclonal indiqué dans les SEP résistantes au traitement immunomodulateur et de première intention dans les SEP agressives est plus efficace que les immunomodulateurs mais le risque de LEMP limite ses indications.

À côté de ces six molécules, d'autres IS sont parfois utilisés, il s'agit de l'azathioprine, du cyclophosphamide ou encore du mycophénolate mofétil, mais en l'absence d'étude de phase III, le niveau de preuve de leur efficacité dans la SEP est faible. Dans un avenir proche, d'autres molécules, par voie orale, seront disponibles. Ces progrès thérapeutiques ont ciblé la phase rémittente de la maladie, les essais sur les SEP primaires progressives ou secondairement progressives ont été malheureusement des échecs. Les nombreuses molécules en développement conduisent à penser que dans les années à venir nous aurons également des molécules actives sur les formes progressives. [47]

C .Traitement symptomatique :

Le traitement de la SEP nécessite une prise en charge multidisciplinaire. Ainsi la dysarthrie, les troubles cognitifs, la dépression, les troubles respiratoires, les troubles visuels, le déficit moteur nécessitent une collaboration étroite entre neurologues, rééducateurs, urodynamiciens, ophtalmologistes, psychiatres, neuropsychologues, orthophonistes, ergothérapeutes, kinésithérapeutes, psychologues, assistants sociaux. Le traitement spécifique de certains symptômes permet d'améliorer la vie quotidienne des patients. [3]

1. Traitement des douleurs :

Les douleurs paroxystiques sont le plus souvent soulagées par les antiépileptiques (carbamazépine, gabapentine, clonazépan [Rivotril®]). Les paresthésies douloureuses peuvent aussi être améliorées par les antidépresseurs tricycliques ou le clonazépan. Les douleurs articulaires secondaires au déficit moteur répondent le plus souvent aux antalgiques classiques. Ainsi la dysarthrie, les troubles cognitifs, la dépression, les troubles respiratoires, les troubles visuels, le déficit moteur nécessitent une collaboration étroite entre neurologues, rééducateurs, urodynamiciens, ophtalmologistes, psychiatres, neuropsychologues, orthophonistes, ergothérapeutes, kinésithérapeutes, psychologues, assistants sociaux. [49]

2. Traitement de la spasticité :

Les médicaments utilisés pour le traitement de la spasticité sont le baclofène (lioresal), dantrolène (Dantrium®) et les benzodiazépines. Les anti-épileptiques en agissant sur la composante douloureuse de la spasticité peuvent être utiles. À ces traitements généraux, il peut être associé des traitements locaux par injection de toxine botulique. L'administration de baclofène par voie intrathécale au moyen d'une pompe ou des solutions chirurgicales plus radicales (neurotomie, radicotomie. . .) peuvent être aussi proposées à des stades évolués de la maladie.

La cryothérapie peut aussi soulager les douleurs et les contractures. [26]

3. Traitement de la fatigue :

Le traitement de ce symptôme repose sur la prise en charge de toutes ses dimensions (physiques, cognitives, psychosociale). La fatigue liée aux poussées est le plus souvent efficacement traitée par la méthylprednisolone intraveineuse. La fatigue chronique est en revanche plus difficile à traiter. Les médicaments utilisés sont l'amantadine (Mantadix[®]) (200 mg/j) qui améliorerait la fatigue dans 30 % des cas, la 3-4 diaminopyridine (100 mg/j) actuellement en cours d'évaluation. Le modafinil (Modiodal[®]) est utilisé hors AMM. [26]

4. Traitement des troubles vésico-sphinctériens :

Le traitement des troubles urinaires a pour objectif d'assurer la continence et de maintenir une vidange vésicale complète. Un bon contrôle de la fonction vésicale améliore le confort, prévient les infections urinaires à répétition et préserve la fonction vésico-rénale.

Les troubles de la continence, en rapport avec une hyperactivité du détrusor et responsable de mictions impérieuses, de fuites urinaires ou de pollakiurie sont efficacement améliorés par les traitements anti-cholinergiques (oxybutynine, trospium [Ceris[®]]). En cas d'inefficacité de ces traitements oraux des injections de toxine botulique dans le détrusor peuvent être proposées.

Les troubles de la vidange vésicale, en rapport avec une hypertonie du sphincter lisse de l'urètre et responsable d'une dysurie ou d'une rétention urinaire sont améliorés par les alphas bloquants (alfuzosine, tamsulosine).

Les troubles de la continence et de la vidange vésicale peuvent coexister chez un même individu justifiant dans ce cas l'association de différentes classes thérapeutiques. Pour adapter au mieux la thérapeutique, l'évaluation urodynamique est recommandée avant l'instauration des traitements et doit être renouvelée régulièrement au cours du suivi. Le traitement de la constipation repose sur des mesures diététiques et les laxatifs. En cas de dyskésie anale, des suppositoires à dégagement gazeux de type Eductyl[®] (potassium tartrate acide + bicarbonate de sodium) peuvent être utiles. Les troubles génitaux sont fréquents au cours de cette affection.

Chez la femme le traitement vise à améliorer les douleurs, les troubles de la sensibilité et la lubrification vaginale. Chez l'homme les troubles de l'érection peuvent être traités par voie orale par le sidéfanyl (Viagra[®]), tadalafil (Cialis[®]) ou par injection intra caverneuse de papavérine ou des dispositifs locaux plus spécifiques. [26]

5. Traitement des tremblements :

Le tremblement peut être amélioré par le propranolol (avlocardyl[®]). [7]

6. Traitement des troubles psychiques :

En cas de dépression associée à la fatigue, on peut utiliser des antidépresseurs inhibiteurs de la récapture de la sérotonine. [7]

7. La rééducation fonctionnelle :

Le premier principe de la rééducation des patients atteints de SEP de ne pas l'utiliser lors des poussées est actuellement remis en cause. Cependant la rééducation ne doit pas fatiguer le patient et s'adapter à son état. La rééducation doit être pluridisciplinaire et centrée sur la qualité de vie des patients. Des programmes récurrents de rééducation en centre spécialisé durant 1 à 3 mois peuvent être bénéfiques.

On peut ainsi définir trois buts principaux à cette rééducation :

- préserver l'indépendance de la marche, la verticalisation et les activités quotidiennes le plus longtemps possible, par la rééducation motrice ; le travail de l'équilibre et des séquences de marche;
- prévenir et traiter certaines complications, au premier rang desquelles la spasticité et les troubles vésico-sphinctériens et, chez les patients plus handicapés, les escarres ;
- adapter le patient à son environnement, à l'habitat, par l'ergothérapie et une aide psychosociale. Les associations d'aide aux patients jouent là un rôle essentiel. La rééducation motrice musculaire sera active mais modérée. Elle peut être pratiquée selon des méthodes analytiques ou globales. Le travail contre résistance devra être évité pour ne pas renforcer la spasticité mais des exercices de renforcement musculaire en iso cinétisme ont été proposés et le réentraînement à l'effort peut être utile pour lutter contre la fatigue. Des exercices de lutte contre la spasticité est souvent utile en début de séance eau glacée, « *cold packs* », mouvements passifs inhibiteurs de type Bobath, étirements et positionnements).

En période de chaleur, une douche ou un bain froid, par leur effet favorable sur la conduction, peuvent faciliter le déroulement de la séance.

L'effet positif de la rééducation a été établi dans diverses études contrôlées. [49]

DEUXIÈME CHAPITRE

BILAN DES ÉTUDES

I. Introduction :

La sclérose en plaques, maladie inflammatoire et démyélinisante du système nerveux central, c'est l'affection neurologique chronique la plus fréquente chez l'adulte jeune. Elle touche 2000000 de personnes dans le monde dont 80 000 en France. [50] En Afrique du Nord, la prévalence dans les pays qui bordent la Méditerranée (Tunisie, Maroc, Algérie, Egypte) est d'environ 20 /100 000 habitants. [1]

Elle est caractérisée, dans sa forme la plus fréquente, par une première période (phase rémittente) L'accumulation du handicap est secondaire aux poussées (environ 40% des poussées laissent un handicap résiduel).

Les médicaments disponibles actuellement ont pour but de prévenir les poussées et l'aggravation progressive du handicap. Depuis la commercialisation d'un premier immunomodulateurs (interféron bêta 1-b) en 1995, trois nouveaux immunomodulateurs ont été commercialisés en 2009 dont deux autres interférons (interféron bêta 1-a par voie intramusculaire et interféron bêta 1-a par voie sous cutanée) [47] mais ces derniers n'ont pas été disponible au niveau du service de Neurologie CHU Tlemcen qu'en 2004. Depuis janvier 2010, l'interféron bêta 1-a en sous cutané nouvelle formule est disponible au CHU de Tlemcen, tous les patients ont bénéficié du rebiject, associée à leur éducation sur le mode d'emploi et les lieux d'injection, ce qui a facilité leur autonomie.

On note aussi que des sacs isothermes sont délivrés par les deux laboratoires pharmaceutiques, permettant ainsi de conserver la chaîne de froid lors du transport du médicament.

Les immunomodulateurs restent au premier plan le traitement des SEP de forme rémittente ; les études de phase III, randomisées, en double insu contre placebo, ont montré pour chacune de ces molécules une efficacité sur la fréquence des poussées et sur les lésions observées en IRM. [47]

Le choix de ce sujet n'est pas le fruit du hasard, La SEP est une affection neurologique assez fréquente dans la région de Tlemcen ou sa prévalence est estimée à environ 22/100 000. Vu la disponibilité des interférons au service de neurologie CHU de Tlemcen, une étude s'est avérée nécessaire.

CHAPITRE 2 : Bilan des études

Objectifs :

L'objectif principal de notre étude consiste à évaluer l'efficacité et la tolérance de l'interféron bêta 1-a utilisé dans le traitement de fond de la forme rémittente de la sclérose en plaques au niveau du service de Neurologie CHU Tlemcen.

L'objectif secondaire consiste en la vérification des données épidémiologiques (sexe ; âge d'apparition de la maladie).

II. Patients et méthodes :

C'est une étude descriptive transversale étendue sur une période de six mois : du 30 Novembre jusqu'au 31 Mai. Elle consiste en la consultation des dossiers médicaux de 50 patients atteints de la forme rémittente de la SEP consultant au service de neurologie CHU Tlemcen; tous ces patients ont été mis sous traitement par interféron bêta 1-a. Au service de neurologie CHU Tlemcen L'interféron bêta 1-a est indiqué dans la forme rémittente récurrente de la SEP, chez les patients présentant un EDSS inférieur ou égal à 4.

La mise en route du traitement à base d'interférons, dépend de la disponibilité du produit, de l'activité professionnelle du patient et du choix de ce dernier.

Nous avons inclus dans notre étude les patients atteints de la forme rémittente de la SEP qui sont mis sous traitement par interféron bêta 1-a et qui ont eu au moins une consultation au service de neurologie au cours de notre stage et nous avons exclu les patients atteints d'autres formes de SEP ;

La collecte des données à partir des dossiers comprenait les données :

- Démographiques : âge, sexe.
- Cliniques : début de la maladie.
- Le nombre de poussées après 2 ans et après 4 ans de l'instauration de traitement ;
- Le score EDSS au début de la maladie puis 2 ans et 4 ans après traitement.
- Les effets indésirables objectifs et subjectifs liés au traitement qui nous ont permis d'évaluer la tolérance.

La nature d'interféron bêta 1-a administré qui est notre facteur étudié se présente sous deux spécialités :

- Rebif® 22 µg ou 44 µg solution injectable en seringue pré remplie par **voie sous cutanée**.
- Avonex® 30 µg/0,5 ml Solution injectable Boîte de 4 Seringues pré remplies de 0,5 ml par **voie intra musculaire**.

L'évaluation d'efficacité de l'**interféron bêta 1-a** dans cette étude est basée sur deux critères de jugement :

La progression de l'handicap définie par augmentation d'un point sur l'échelle EDSS (Expanded Disability Status Scale) et la survenue d'une nouvelle poussée, définie comme l'apparition de nouveaux symptômes neurologiques ou l'aggravation de symptômes existants ; après 2 ans puis après 4 ans de traitement sous interféron bêta 1-a.

III. Résultats :

1. Nombre de patients sous interféron bêta 1-a :

50 patients.

2. Répartition en fonction du sexe des patients sous interféron bêta 1-a :

On note une nette prédominance féminine (74%) le sexe ratio : rapport femme/homme est de 2,84

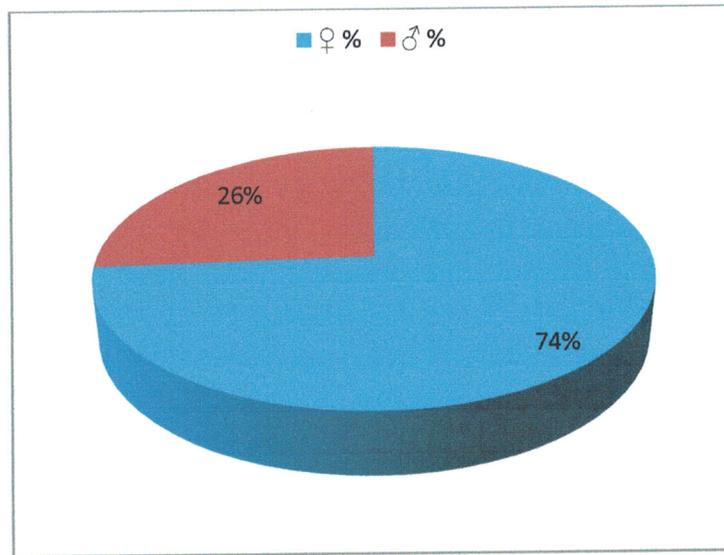


Figure16: Répartition des patients traités par interféron bêta 1-a en fonction du sexe

3. Répartition en fonction de l'âge:

3.1. Répartition en fonction d'âge d'apparition de la maladie :

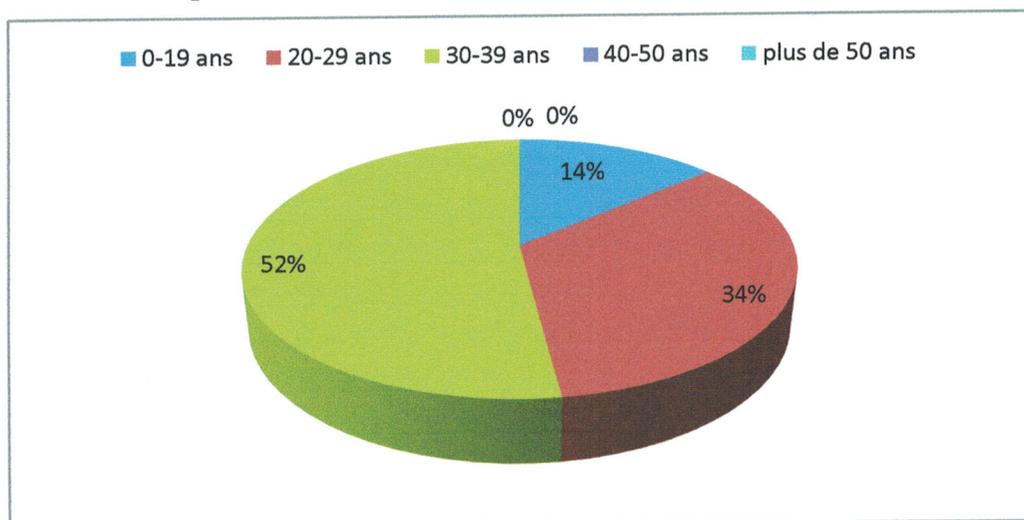


Figure17 : Répartition des patients en fonction d'âge d'apparition de la maladie.

Age moyen = $\sum (xi \times ni)/n = 27,6$ ans, 100% des patients ont moins de 39 ans.

3. 2. Répartition en fonction de l'âge en Novembre 2011 :

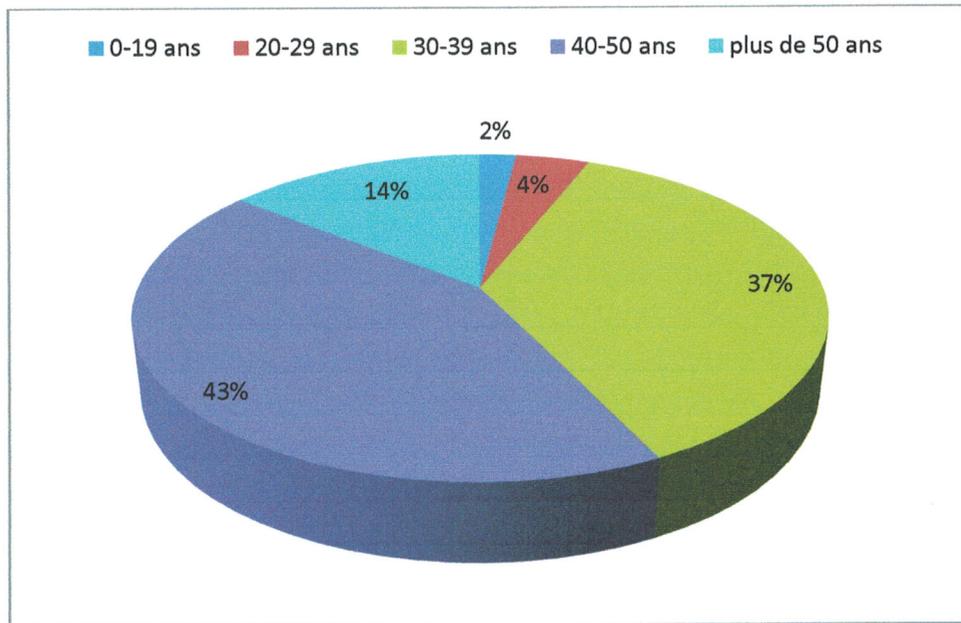


Figure18: répartition des patients en fonction d'âge en Novembre 2011.

55% de nos patients ont moins de 39 ans.

4. Répartition en fonction d'interféron bêta 1-a administré :

Un plus grand nombre de patients est mis par voie sous cutanée vu que c'est le premier interféron disponible dans le service, sa disponibilité, la préférence des malades estimant que la répétition des injections au cours de la semaine augmente le taux d'efficacité.

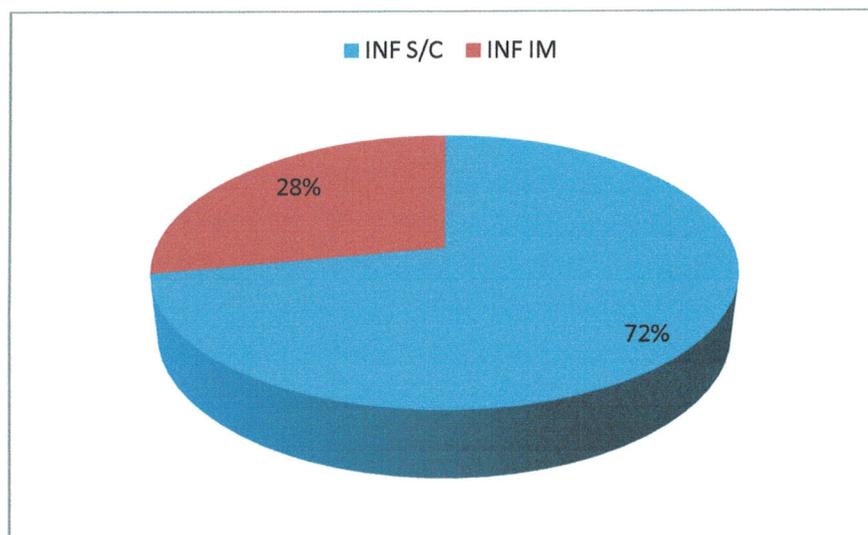


Figure19 : répartition des patients en fonction de la nature d'interféron bêta 1-a administré.

CHAPITRE 2 : Bilan des études

5. Evaluation du traitement par L'interféron bêta 1-a :

5.1. Evaluation du nombre de poussées : après 2ans et 4 ans :

Tableau VI: L'évolution du nombre de poussées après 2 ans, et après 4 ans.

| <i>Patients</i> | <i>Nombre de poussées</i> | | <i>Patients</i> | <i>Nombre de poussées</i> | |
|-----------------|---------------------------|--------------------|-----------------|---------------------------|--------------------|
| | <i>Après 2 ans</i> | <i>Après 4 ans</i> | | <i>Après 2 ans</i> | <i>Après 4 ans</i> |
| <i>1</i> | 1 | 2 | <i>26</i> | 0 | 2 |
| <i>2</i> | 2 | 4 | <i>27</i> | 1 | 3 |
| <i>3</i> | 0 | 1 | <i>28</i> | 0 | 2 |
| <i>4</i> | 1 | 1 | <i>29</i> | 2 | 5 |
| <i>5</i> | 1 | 1 | <i>30</i> | 1 | 3 |
| <i>6</i> | 0 | 2 | <i>31</i> | 2 | 4 |
| <i>7</i> | 1 | 3 | <i>32</i> | 0 | 1 |
| <i>8</i> | 0 | 6 | <i>33</i> | 2 | 3 |
| <i>9</i> | 1 | 2 | <i>34</i> | 1 | 1 |
| <i>10</i> | 1 | 2 | <i>35</i> | 0 | 1 |
| <i>11</i> | 0 | 1 | <i>36</i> | 1 | 1 |
| <i>12</i> | 1 | 3 | <i>37</i> | 0 | 2 |
| <i>13</i> | 2 | 4 | <i>38</i> | 0 | 2 |
| <i>14</i> | 2 | 3 | <i>39</i> | 0 | 0 |
| <i>15</i> | 2 | 4 | <i>40</i> | 2 | 5 |
| <i>16</i> | 1 | 3 | <i>41</i> | 1 | 1 |
| <i>17</i> | 1 | 1 | <i>42</i> | 1 | 4 |
| <i>18</i> | 0 | 2 | <i>43</i> | 0 | 2 |
| <i>19</i> | 1 | 2 | <i>44</i> | 1 | 1 |
| <i>20</i> | 0 | 1 | <i>45</i> | 1 | 1 |
| <i>21</i> | 2 | 5 | <i>46</i> | 1 | 3 |
| <i>22</i> | 0 | 1 | <i>47</i> | 2 | 4 |

CHAPITRE 2 : Bilan des études

| | | | | | |
|----|---|---|-----------|---|---|
| 23 | 2 | 4 | 48 | 1 | 3 |
| 24 | 1 | 4 | 49 | 1 | 3 |
| 25 | 1 | 4 | 50 | 2 | 4 |

Après 2 ans de traitement le nombre de poussées est avoisine une poussée (0,94), alors que dans certains cas aucune poussée n'est observée. Après 4 ans de traitement le nombre moyen de poussées est de 2,54.

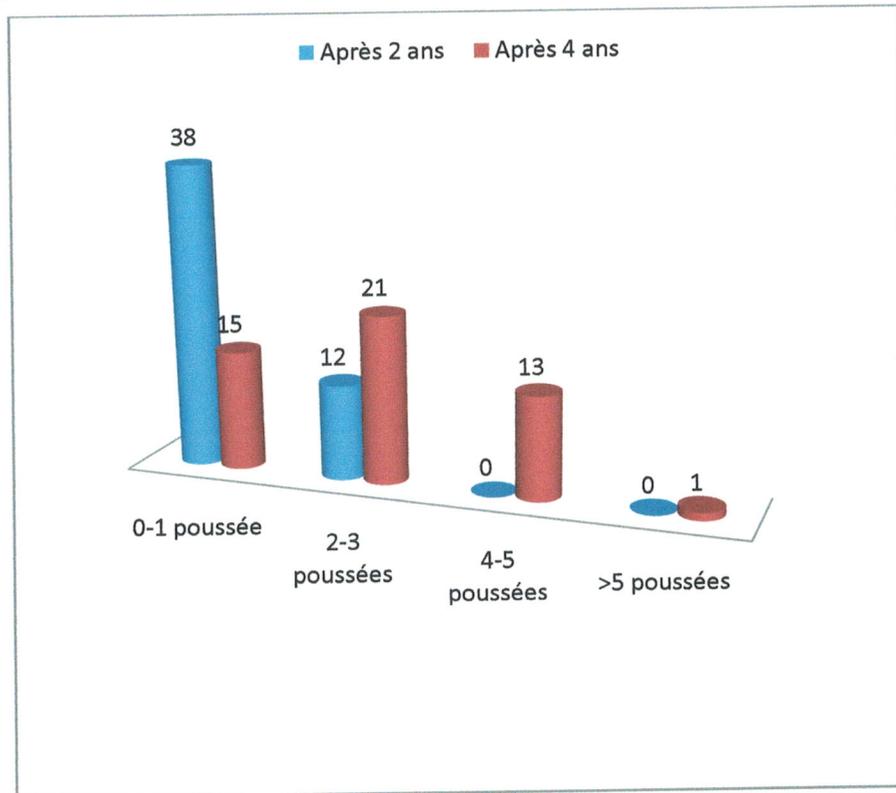


Figure 20 : L'évolution du nombre de poussées après 2 ans, et après 4 ans.

CHAPITRE 2 : Bilan des études

5.2. Evaluation du handicap : après 2 ans et 4 ans

Tableau VII : Evaluation du handicap après 2 ans et 4 ans de l'instauration du traitement par l'interféron bêta 1-a.

| <i>patients</i> | <i>Score EDSS</i> | | | <i>Evolution du score EDSS</i> | |
|-----------------|-------------------|--------------------|--------------------|--------------------------------|--------------------|
| | <i>Au début</i> | <i>Après 2 ans</i> | <i>Après 4 ans</i> | <i>Après 2 ans</i> | <i>Après 4 ans</i> |
| 1 | 2,5 | 2,5 | 3,5 | 0 | +1 |
| 2 | 4 | 4,5 | 5 | +0,5 | +0,5 |
| 3 | 3,5 | 3,5 | 4 | 0 | +0,5 |
| 4 | 3 | 3,5 | 4 | +0,5 | +0,5 |
| 5 | 2,5 | 3,5 | 3,5 | +1 | 0 |
| 6 | 3,5 | 3,5 | 4 | 0 | +0,5 |
| 7 | 4 | 5 | 7 | +1 | +2 |
| 8 | 3,5 | 4 | 5,5 | +0,5 | +1,5 |
| 9 | 3,5 | 3,5 | 3,5 | 0 | 0 |
| 10 | 4 | 4,5 | 4,5 | +0,5 | 0 |
| 11 | 2 | 2 | 2 | 0 | 0 |
| 12 | 3 | 3 | 4 | 0 | +1 |
| 13 | 4 | 4,5 | 6 | +0,5 | +1,5 |
| 14 | 3,5 | 4 | 4,5 | +0,5 | +0,5 |
| 15 | 3,5 | 4 | 5,5 | +0,5 | +1,5 |
| 16 | 3 | 3,5 | 4,5 | +0,5 | +1 |
| 17 | 2,5 | 3,5 | 3,5 | +1 | 0 |
| 18 | 4 | 4,5 | 4,5 | +0,5 | 0 |
| 19 | 3 | 3,5 | 4 | +0,5 | +0,5 |
| 20 | 4 | 4 | 4 | 0 | 0 |
| 21 | 4 | 4,5 | 7 | +0,5 | +2,5 |
| 22 | 3 | 3 | 3 | 0 | 0 |
| 23 | 3,5 | 4 | 4 | +0,5 | 0 |
| 24 | 3 | 4,5 | 4,5 | +0,5 | 0 |

CHAPITRE 2 : Bilan des études

| | | | | | |
|----|-----|-----|-----|------|------|
| 25 | 3,5 | 3,5 | 4 | 0 | +0,5 |
| 26 | 4 | 4,5 | 5 | +0,5 | +0,5 |
| 27 | 4 | 4,5 | 4,5 | +0,5 | 0 |
| 28 | 3 | 3 | 3,5 | 0 | +0,5 |
| 29 | 2,5 | 3,5 | 6 | +1 | +2,5 |
| 30 | 2 | 2 | 2 | 0 | 0 |
| 31 | 4 | 4,5 | 4,5 | +0,5 | 0 |
| 32 | 2 | 2 | 1,5 | 0 | -0,5 |
| 33 | 3 | 4 | 6 | +1 | +2 |
| 34 | 3,5 | 4 | 4,5 | +0,5 | +0,5 |
| 35 | 3,5 | 2 | 2 | -0,5 | 0 |
| 36 | 4 | 4 | 4 | 0 | 0 |
| 37 | 2,5 | 3,5 | 3,5 | +1 | 0 |
| 38 | 2,5 | 2,5 | 2,5 | 0 | 0 |
| 39 | 3,5 | 2 | 1 | -1,5 | -1 |
| 40 | 3,5 | 3,5 | 7 | 0 | +2,5 |
| 41 | 4 | 4,5 | 4,5 | +0,5 | 0 |
| 42 | 2 | 3,5 | 4 | +1,5 | +0,5 |
| 43 | 3 | 4 | 4,5 | +1 | +0,5 |
| 44 | 3,5 | 2 | 2 | -1,5 | 0 |
| 45 | 3,5 | 2 | 3,5 | -1,5 | +1,5 |
| 46 | 3,5 | 4 | 4 | +0,5 | 0 |
| 47 | 3 | 4,5 | 4,5 | +1,5 | 0 |
| 48 | 4 | 4,5 | 4,5 | +0,5 | 0 |
| 49 | 3,5 | 4,5 | 4,5 | +1 | 0 |
| 50 | 3,5 | 4,5 | 6 | +1 | +1,5 |

CHAPITRE 2 : Bilan des études

Après 2 ans de traitement : 15 patients ont eu une stabilisation de leur handicap, 1 patient a eu une diminution d'un demi-point et 3 patients pour une diminution de 1,5 point.

20 patients ont eu une augmentation d'un demi-point, 9 patients ont eu une augmentation d'un point et 1 patient pour une augmentation de 1,5 point.

Après 4ans de traitement : 23 patients ont eu une stabilisation de leur handicap, 1 patient a eu une diminution d'un demi-point, 1 patient pour une diminution d'un point ;

12 patients ont eu une augmentation d'un demi-point, 3 patients ont eu une augmentation d'un point ; 5 patients pour une augmentation de 1,5 point et 5 patients pour une augmentation de + 2 points.

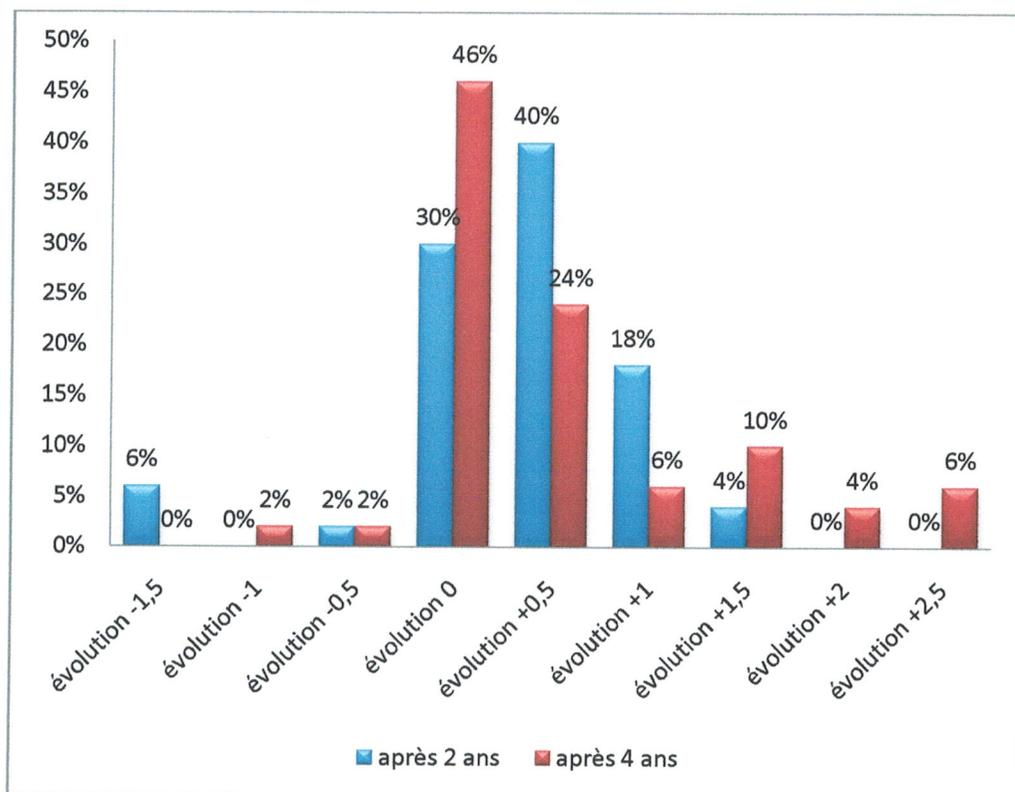


Figure 21 : L'évolution du handicap après 2 ans puis après 4 ans du traitement.

CHAPITRE 2 : Bilan des études

5.3. Evaluation des effets secondaires :

Tableau VIII : Evaluation des effets secondaires

| <i>Les effets secondaires</i> | <i>Nombre de patients</i> |
|---|---------------------------|
| Syndrome pseudo grippal | 50 |
| Céphalées | 32 |
| Atteinte neurologique | 12 |
| Atteinte hématologique | 4 |
| Réactions aux points d'injection | 3 |
| Atteinte hépatique | 2 |
| Atteinte gastro intestinale | 2 |
| Atteinte psychiatrique | 0 |
| Nécrose cutanée | 0 |

Le syndrome pseudo grippal est remarqué chez la totalité de notre échantillon.

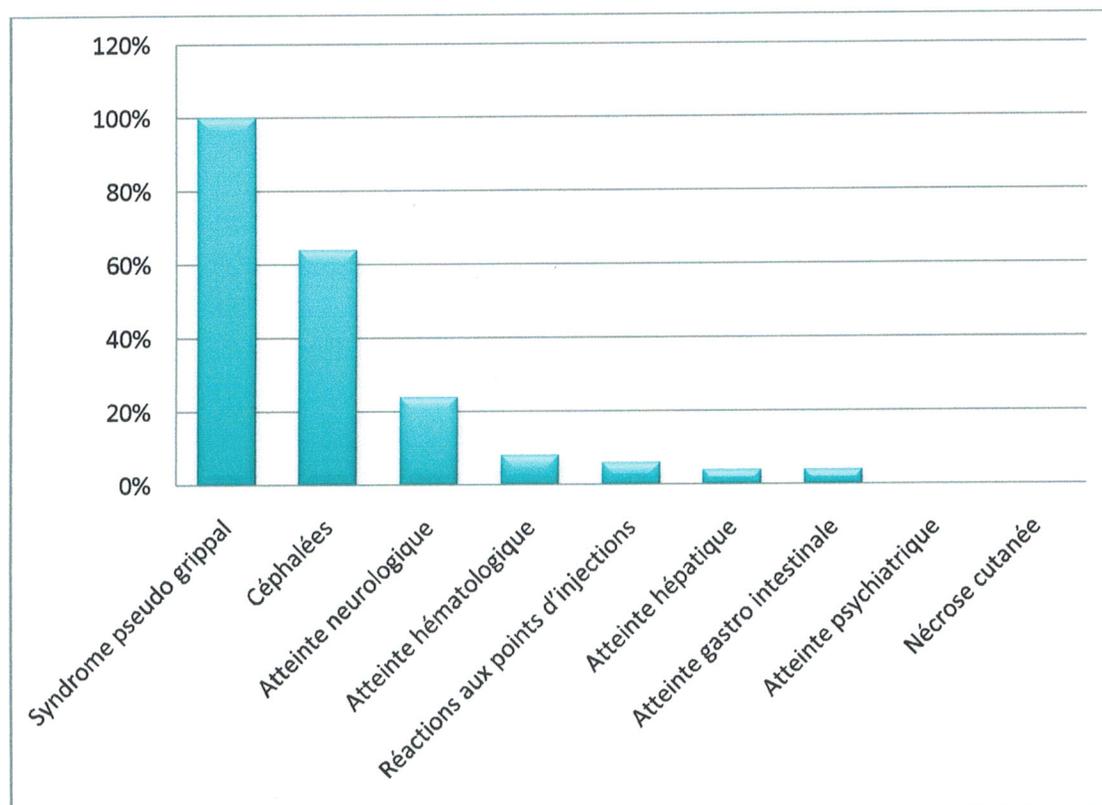


Figure 22 : L'évaluation des effets secondaires de l'interféron bêta 1-a

IV. Discussion :

Sur notre échantillon de 50 patients traités par interféron bêta 1-a, 74% sont des femmes. Actuellement, il est prouvé universellement que la SEP est une affection plus fréquente chez la femme que chez l'homme comme toutes les maladies auto immunes. [51] La SEP est une maladie chronique et invalidante touchant l'adulte entre l'âge de 20-40 ans à une période importante de la vie d'un sujet jeune [52]

La majorité des patients ont débuté leur maladie après 20 ans (86%). Tous les patients (100%) ont débuté leur maladie avant 40 ans. Cependant, 14% des patients ont débuté leur maladie avant 20 ans.

L'âge moyen d'apparition des premiers symptômes calculé est de 27.60 ans (de 15 à 42 ans).

La majorité des patients 72% ont reçu l'interféron bêta 1a par voie sous cutanée ce qui est en relation avec la disponibilité du produit, le choix des patients et leur activité. Généralement les médecins au niveau du service de neurologie CHU Tlemcen prescrivent l'interféron bêta 1a par voie intramusculaire aux patients actifs (étudiants)

L'efficacité thérapeutique se juge sur la fréquence des poussées et sur l'évolution du handicap neurologique, évalué sur le plan clinique par l'échelle d'handicap EDSS (Expanded Disability Status Scale).

Le plus souvent, au début de la maladie, il est impossible de prédire, pour un patient donné, quels seront la fréquence et le degré de récupération des poussées, ni son état neurologique au bout de 2, 4, 10 ou 20 années. Chaque patient est un cas individuel. L'évolution dans le temps et l'expression de la maladie sont très variables d'un patient à l'autre, et également chez un même patient.

- l'évaluation du nombre de poussées **après 2 ans** de traitement a objectivé que 38 patients ce qui correspond à la majorité de notre échantillon (76%) ont eu une réduction du nombre de poussées ;

12 patients ont eu 2 poussés, et aucun des patients n'a eu plus que trois poussées.

Donc **70%** des patients ont présentés au moins une poussés, Selon l'étude de suivi post-AMM des patients traités par immunomodulateurs en France **63%** des patients suivis ont au moins une poussée après traitement de 2 ans avec Rebif et **66 %** pour Avonex. [53]

l'évaluation du nombre de poussées **après 4 ans** de traitement : 15 patients ont eu une réduction du nombre de poussées ; 21 patients ont eu 2 à 3 poussées, et 14 patients ont eu plus que trois poussées.

CHAPITRE 2 : Bilan des études

Donc **96 %** des patients ont présentés au moins une poussés, Selon l'étude de suivi post-AMM des patients traités par immunomodulateurs en France **71%** des patients suivis ont au moins une poussée après traitement avec Rebif. [53]

L'étude EVIDENCE comparant le rebif et l'Avonex sur une durée de 24 et 48 semaines a objectivé une réduction du nombre de poussée de **75 %** pour les patients traités par rebif contre une réduction de **63%** pour ceux traités par Avonex sur une durée de 24 semaines .par contre sur une durée de 48 semaines ,les patients traités par rebif ont eu une diminution du taux de poussées de **60%** contre ceux traités par Avonex ou le taux de poussées était de **43%**. La différence entre les deux groupes observée à 24 semaines, selon les modalités d'administration de l'AMM, en faveur de Rebif, est confirmée à 48 semaines et est restée stable entre 24 et 48 semaines. Les données issues de cette étude comparant Rebif et Avonex sont en faveur d'un effet dose et/ou d'un effet-fréquence d'administration mais ne permettent pas d'assurer la supériorité d'un interféron sur l'autre. [54]

L'évaluation du handicap : après 2 ans et 4 ans

Comme décrit auparavant, le score EDSS est un score permettant de définir le degré de handicap d'un patient. La réévaluation de ce score se fait de manière semestrielle. Une évolution positive signifie une dégradation du handicap, alors qu'une évolution négative correspond à une amélioration de celui-ci.

- **Après 2 ans** de traitement par l'interféron bêta 1-a, 19 sur 50 soit **38%** patients ont connu une amélioration ou une stabilisation de son score EDSS.

La meilleure amélioration est un score de «-1,5», score présent chez 3 patients (**6%**).

40 % (20 sur 50) des patients ont eu une aggravation d'un demi-point.

22% (11 sur 50) des patients ont eu une aggravation d'au moins un point (**4%** avec une évolution de « +1,5 »points et **18%** avec une évolution de « +1 » point).

Selon l'étude de suivi post-AMM des patients traités par immunomodulateurs en France une augmentation d'au moins 1 point a été observé chez 325 patients (543 scores EDSS renseignés) ce qui correspond **59,85 %** à 2 ans de traitement par Rebif ; et chez 100 patients (489 scores EDSS renseignés) ce qui correspond à **20,44%** à 2 ans de traitement par Avonex. [53]

- **Après 4 ans** de traitement par l'interféron bêta 1-a la moitié des patients soit **50%** patients a connu une amélioration ou une stabilisation de son score EDSS.

La meilleure amélioration est un score de «-1», score présent chez 1 patient (**2%**).

CHAPITRE 2 : Bilan des études

Dans une étude cohorte italienne prospective, après 3 ans de traitement le pourcentage des patients sans progression du handicap été de **58%**. [53]

Une aggravation confirmée à 6 mois d'au moins un point EDSS, en dehors d'une poussée, définit une évolution secondairement progressive.

24 % (12 sur 50) des patients ont eu une aggravation d'un demi-point.

22% (11 sur 50) des patients ont eu une aggravation d'au moins un point (**6%** avec une évolution de « +2,5 » points, **4%** avec une évolution de « +2 » point, **10%** avec une évolution de « +1,5 » point et **6%** avec une évolution de « +1 » point).

Huit d'entre eux ont passés à la forme secondairement progressive. Pour les autres, malgré une dégradation de leur handicap (c'est-à-dire du score EDSS), ils sont toujours en rémission.

L'étude cohorte espagnole mono centrique prospective de Rio a permis de suivre les patients SEP-RR traités par interféron bêta ; à 4 ans les pourcentages de ces patients ayant une augmentation d'au moins 1 point à l'EDSS ont été de **23,4%** (Avonex), et **34,8%** (Rebif).

Selon l'étude de suivi post-AMM des patients traités par immunomodulateurs en France une augmentation d'au moins 1 point a été observé chez 45 patients (106 scores EDSS renseignés) ce qui correspond **42,45 %** à 4 ans de traitement par Rebif [53]

L'étude PRISMS 506 patients ont été évalués 9,10 à 4 ans : sous traitement à base de rebif 44ug a conclut que Les pourcentages de patients restés sans progression de la maladie ont été de **56%** (44 µg) Les pourcentages de patients sans poussée à 4 ans ont été de **19,0%** (44 µg) .Parmi les 802 patients ayant une SEP-RR inclus dans l'étude de dose évaluant **Avonex 30 µg** 27 patients avaient une SEP progressive. A 48 mois, **30%** des patients ont atteint un score EDSS ≥ 4 et **22%** un score EDSS ≥ 6 . [55]

Le passage à la forme secondairement progressive est interprété comme un échec thérapeutique pour ces 16% des patients. Les données de suivi à long terme (SLT) jusqu'à huit ans pour l'étude PRISMS ont été recueillies dans l'étude rétrospective 22930, **19,7 %** des patients ont progressé à la seconde SEP progressive. [55]

L'évaluation des effets secondaires : Comme pour l'essentiel des molécules commercialisées, des effets indésirables peuvent survenir, variables d'un individu à un autre.

Avec l'interféron bêta 1-a, les effets indésirables sont le plus souvent mineurs.

Ces effets indésirables ont été recensés en nature et en fréquence dans la première partie au

CHAPITRE 2 : Bilan des études

Chapitre 1. Les effets indésirables qui se sont manifestés sur notre échantillon sont détaillés ci-après.

- L'effet indésirable le plus important est le syndrome pseudo grippal ressenti chez la totalité des patients,

- Les céphalées ressentit chez 32 patients (64%) ; Selon l'étude de suivi post-AMM des patients traités par immunomodulateurs en France elles sont présentes chez 57% de patients traités par Rebif et chez 62% de patients traités par Avonex. [53]

- L'atteinte neurologique chez 12 patients.

- Les réactions au site d'injection qui sont normalement fréquentes, en particulier chez les patients traités par voie sous-cutanée ne sont pas si intéressantes dans notre échantillon avec 3 patients seulement. Et aucun patient n'a eu une nécrose

Ces réactions sont apparues pour la plupart dans l'heure qui a suivi l'injection.

Selon le résumé des caractéristiques du produit (RCP), les effets indésirables cités ci-dessus sont classés comme étant fréquents.

Ces effets indésirables n'ont cependant pas nécessité un arrêt de traitement. Selon l'étude GF6789 (PRISMS) Les manifestations indésirables éprouvées durant les deux premières années de l'étude PRISMS la plus courante des réactions au point d'injection prenait la forme d'une inflammation au point d'injection. La majorité des autres réactions au point d'injection étaient également peu graves dans les deux groupes recevant REBIF ; Les cas de nécrose sont rares et n'ont pas été une raison d'abandon du traitement. [56]

- L'atteinte hématologique n'été présente que chez 4 patients ce qui correspond à 8%. Selon l'étude GF6954 (SPECTRIMS) le système hématopoïétique a aussi été affecté avec une augmentation des rapports de leuco cytopénie, de granulocytopenie et de lymphocytopenie associée avec le traitement actif et surtout avec la dose élevée de médicament. Les anomalies hématopoïétiques sont des effets secondaires habituels du traitement par interféron. Des cas plus nombreux d'anémie et de thrombocytopenie ont été rapportés avec le traitement, mais ces manifestations ne sont survenues que chez moins de 10 % des patients. [57]

- Dans notre étude les atteintes hépatiques et gastro intestinales sont rares : 4% chacune. Les cas d'atteinte hépatique grave associés au traitement à l'interféron bêta qui ont été recensés depuis sa commercialisation sont rares (taux entre 1 pour 1 000 et 1 pour 10000 années-patients d'exposition). En plus des cas, recensés par les programmes de pharmacovigilance, des cas d'hépatotoxicité grave ont été décrits dans la littérature [58]

CHAPITRE 2 : Bilan des études

pour tout l'interféron bêta, y compris un cas canadien d'insuffisance hépatique nécessitant une greffe de foie. À l'échelle mondiale, on a signalé au total 3 cas d'insuffisance hépatique associée à l'interféron bêta nécessitant une greffe de foie. L'expérience post-commercialisation de la classe de l'interféron bêta a montré que les atteintes hépatiques graves surviennent principalement durant les 6 premiers mois du traitement [59]. Cependant, dans certains cas, les patients suivaient le traitement à l'interféron bêta depuis plus d'un an. Il est donc recommandé de procéder à une évaluation de la fonction hépatique tous les mois durant les 6 premiers mois du traitement et tous les 6 mois par la suite en l'absence de symptômes [60]. On conseille également aux médecins d'éduquer leurs patients au sujet des signes et des symptômes des atteintes hépatiques (p. ex. ictère, démangeaisons diffuses, nausées, vomissements et ecchymoses apparaissant facilement) avant d'amorcer le traitement à l'interféron bêta. Il faut aviser les patients de communiquer avec leur médecin si ces signes et symptômes apparaissent. La réduction de la posologie ou l'abandon du traitement devrait aussi être considéré si les taux d'ALT sont 5 fois plus élevés que la normale. Dans Notre étude ces atteintes hépatiques ont conduit à l'arrêt du traitement de deux patients.

- Les atteintes psychiatriques sont absentes. Selon l'étude de suivi post-AMM des patients traités par immunomodulateurs en France 10% de patients ont présentés un syndrome dépressif. [53]

Au total dans notre étude, les effets indésirables ressentis fréquemment par les patients ne sont pas graves (syndrome pseudo grippal, céphalées) et ceux qui peuvent entraîner un arrêt du traitement ou un danger pour la santé ne sont pas fréquents et ceci est en corrélation avec les données de la littérature.

Les arrêts de traitements sont assez rares dans notre échantillon ce qui est un point très encourageant. En effet, seulement 30% patients ont arrêté le traitement.

Dans huit cas, l'interruption est due à la perte d'efficacité (passage à la forme progressive secondaire).

Deux cas d'arrêt volontaire de traitement de cause inconnue ;

Donc, seul 10% des patients n'a pas toléré le traitement (trois arrêt par atteinte hématologique et deux par atteinte hépatique). Selon l'étude REGARD le pourcentage de patients qui arrêtent le traitement en raison de la survenue d'effets indésirables est faible autour de 7%. [61]

V. Conclusion :

La SEP, est une affection neurologique chronique constituant un véritable problème de santé publique puisque c'est la première cause de handicap moteur acquis chez l'adulte jeune. Il n'existe pas de traitement curatif de la SEP [1], la prise en charge des patients est multidisciplinaire [3]. Au cours des dix dernières années, les progrès thérapeutiques concernant la SEP ont été considérables [8].

Depuis des décennies, le traitement de la SEP reposait essentiellement sur les corticoïdes associé au traitement symptomatique depuis la disponibilité des immunomodulateurs dans notre pays, bien que ce soient des médicaments assez chers, le cours évolutif de la maladie chez nos patients s'est nettement amélioré. Ils représentent le traitement de première intention de la sclérose en plaques rémittente récurrente depuis 1994. S'ils n'ont aucune indication dans le traitement des formes primaires progressives, certaines formes secondairement Progressives sont accessibles à ce type de traitement (particulièrement les formes avec poussées témoignant d'un certain degré d'inflammation aigue focale résiduelle). Les trois interférons β ont aussi plus récemment investi le traitement des événements cliniques isolés évocateurs de sclérose en plaques (ou syndrome cliniquement isolé), rendant la conversion a la forme cliniquement définie selon Poser plus tardive.

Dans l'ensemble ces traitements ont montre leur efficacité clinique à court terme sur la fréquence des poussées et l'évolution du handicap définie par la progression d'au moins un point EDSS a long terme, l'évaluation est moins évidente, reposant sur le suivi en ouvert des essais cliniques randomises initiaux, avec les biais méthodologiques connus, et la conduction d'études observationnelles dont la qualité est très hétérogène. Cette évaluation se fait dans l'ensemble sur la progression du handicap et surtout le risque d'atteindre les stades clés de celui-ci (EDSS 4, 6, phase secondairement progressive). Cette progression semble diminuée par ces traitements, même si cet effet peut être considéré comme modeste.

Notre travail confirme ces données cliniques d'évolution après traitement. Le maximum d'effet des immunomodulateurs est dans l'augmentation du délai de conversion à la forme progressive de la maladie plus que sur l'évolution du handicap en elle-même.

BIBLIOGRAPHIE

1. **Richard Gonsette.** La sclérose en plaques : maladies, espoirs et réalités. *Fondation CHARCOT éditeur* ; pp.9-14,129.
2. **R. Gil.** Neurologie pour le praticien, *Paris 1998* ; pp.199-201.
3. **Dr Ayman Tourbah.** La sclérose en plaques, Aujourd'hui et demain. *Édition Jhon Libbey Eurotext, 2003*; pp.6-7,12-13,16.
4. **G. David Perkin.** Neurologie Manuel et Atlas. *Édition De Boeck 2002* ; pp180-181.
5. **Anne Bertrand., Stephane Epelbaum.** Neurologie. *Édition Masson, 2006* ; pp.93-98,101
6. **J. Cambier., M. Masson., H. Dehen.** ABREGES Neurologie. *11^e édition Masson Paris, 2004* ; pp.310-316
7. **Olivier Lyon-Caen.** Neurologie. *Flammarion 1999, Paris* ; pp.141-143,145.
8. **Ebers G.** Environmental factors and multiple sclerosis. *Lancet neurology.* 2008, Vol. 7, pp. 268-277.
9. **Fugger L., Friese M., Bell J.** From genes to function: the next challenge to understanding multiple sclerosis. *Nature reviews immunology.* 2009, Vol. 9, pp. 408-417.
10. **Bahreinia S., Jabalamelia M., Saadatniab M., Zahednasab H.** The role of non-HLA single nucleotide polymorphisms in multiple sclerosis susceptibility. *Journal of neuroimmunology.* 2010, Vol. 229, pp. 5-15.
11. **Brassat D.** Physiopathologie de la sclérose en plaques. *La presse médicale.* 2010, Vol. 39, 3, pp. 341-348.
12. **Milo R., Kahana E.** Multiple sclerosis: geoeidemiology, genetics and the environment. *Autoimmunity reviews.* 2010, Vol. 9, pp. A387-A394.
13. **Kampman M., Steffensen L.** The role of vitamin D in multiple sclerosis. *Journal of photochemistry and photobiology.* 2010, Vol. 101, pp. 137-141.
14. **Sindic C.** Tabagisme et sclérose en plaques. *Bulletin de la fondation Charcot.* 2009, 26.

-
15. **Pol S.** Vaccin contre le virus de l'hépatite B et neuropathie démyélinisante: polémique et des informations. *La presse médicale*. 2009, Vol. 38, pp. 519-523.
 16. **Perennes M., Ollivier C., Lorillon P.** La sclérose en plaques, première cause non traumatique de handicap sévère acquis. *Actualités pharmaceutiques hospitalières*. 2008, 13, pp.14-16.
 17. **Couvreur G., Moreau T.** La Sclérose En Plaques : Déficiences motrices et situations de handicaps. *Ed. APF*, pp.178-185.
 18. **Seilhean .D., Hauw JJ.** Neuropathologie de la Sclérose En Plaques, Affections démyélinisantes : neuroimmunologie et clinique. *Ed Doin*. 1999, pp.123-124.
 19. Atlas de la Sclérose En Plaques pour les patients Par le laboratoire Biogenidec.
 20. **Bouna Aly Z., St Pierre S.** La sclérose en plaques. *Med actu dpc l'actualité médicale*. 2009, Vol. 9, 21.
 21. **A. Bekin et al.** Neurologie, connaissances et pratique. *Éditions Masson, Paris 2005* ; pp. 14,41.
 22. **Dictionnaire Médicale.**
 23. **P. Loiseau.** Neurologie, *Ellipses 1986*; pp.131, 133.
 24. **Dr Jean Jaques HOFFMANN.** Sclérose en plaques évoluée : prise en charge et soins. *Éditions J.Lyon , Paris 2010* ; pp30-31,42-45,59-63.
 25. **G.Kuchcinski.** ECN+ Neurologie. *Édition Vernazobres Grego, Paris 2010* ; pp. 57-63.
 26. **Ouallet J-C., Brochet B.** Aspects cliniques, physiopathologiques, et thérapeutiques de la sclérose en plaques. *EMC-neurologie*. 2004, Vol. 1, pp. 415-457.
 27. **Freeman L., Louapre C., Galanaud D., Stankoff B.** Imagerie du système nerveux central dans la sclérose en plaques. *La presse médicale*. 2010, Vol. 39, 3, pp. 349-358.
 28. **Berger T et al.** Antimyelin antibodies as predictor of clinically definite multiple sclerosis after a first demyelinating event. *The new england journal of medicine*. 2003, Vol. 349, pp. 139-145.

-
29. **Polman et al.** Diagnostic criteria for multiple sclerosis : 2005 revision to the "Mc Donald criteria". *Annals of neurology*. 2005, Vol. 58, pp. 840-846.
30. **De Seze J.** Le diagnostic de la sclérose en plaques est-il possible lors de la première poussée? *La presse médicale*. 2004, Vol. 33, 3, pp. 174-179.
31. **Swanton et al.** MRI criteria for multiple sclerosis in patients presenting with clinically isolated syndromes: a multicentre retrospective study. *The lancet*. 2007, pp. 677-686.
32. **Heinzlief O.,** Chef du service de neurologie Hôpital de Poissy-Saint-Germain, **Deymie C :** Cadre de sante infirmier Service de neurologie Hôpital Purpan Toulouse Rôle spécifique de l'IDE dans la prise en **charge** des patients atteints de SEP.
33. **Pierre Koskas.** Le concours Médical Internat, Neurologie conférence d'Hippocrate Tome 2. *Édition Servier, 1994 ; pp.185-186.*
34. **Magy L.** Traitements actuels de la SEP. *Actualités pharmaceutiques hospitalières*. 2009, 19, pp. 20-25.
35. **Barnes D., Hughes R. et al.** Randomised trial of oral and intravenous methylprednisolone in acute relapses of multiple sclerosis. *The lancet*. 1997, Vol. 349, pp. 902-906.
36. **D.Vital Durand., C. Le Jeune.** Guide pratique des médicaments. 30^e *Édition Maloine 2011 ; pp.1210-1215.*
37. **Ratsimbazafy V.** Les traitements de la Sclérose En Plaques en 2009. *Actualités pharmaceutiques hospitalières*. 2009, pp. 13-25.
38. **Vermersch P.** Approche pragmatique des traitements de fond dans la sclérose en plaques. *Revue neurologique*. 2009, pp. F125-F131.
39. **Neuhaus O., Kieseier B., Hartung H.** Pharmacokinetics and pharmacodynamics of the interferon-betas, glatiramer acetate and mitoxantrone in multiple sclerosis. *Journal of neurological sciences*. 2007, Vol. 259, pp. 27-37.
40. **Arnaud P.** Les différents interférons: pharmacologie, mécanismes d'action, tolérance et effets secondaires. *Revue de medecine interne*. 2002, Vol. 23, pp. 229-458.
41. **Platanias L.** Mechanisms of type-I and type-II interferon mediated signalling.
-

Nature reviews immunology. 2005, Vol. 5, pp. 375-386.

42. Revel M. Interferon beta in the treatment of relapsing remitting multiple sclerosis. *Pharmacology and therapeutics*. 2003, Vol. 100, pp. 49-62.

43. Bermel R., Rudick R. Interferon-beta treatment for multiple sclerosis.

Neurotherapeutics: The journal of the American society for experimental neurotherapeutics. 2007, Vol. 4, pp. 633-646.

44. Perennes M., Ollivier C., Lorillon P. Place d'un nouvel anticorps monoclonal (natalizumab) dans la stratégie thérapeutique actuelle de la sclérose en plaque. *Actualités pharmaceutiques hospitalières*. 2008, 13, pp. 17-22.

45. EMA. Monographie d'avonex. 2010.

46. Tourbah A. Utilisation du natalizumab dans la sclérose en plaques: la deuxième révolution thérapeutique. *La presse médicale*. 2008, Vol. 37, 1, pp. 81.

47. O.Gout., C.Bensa., R.Assouad. Actualités thérapeutiques de la SEP. *Revue de médecine interne*. 2010, Vol. 31, pp. 575-580.

48. O William Pryse Phillips. Newer long-term treatment for multiple sclerosis. *Clinical neurology and neurosurgery*. 2002, Vol 104, pp. 265-272.

49. Caroline Papeix., Catherine Lubetzki., Olivier Lyon-Caen. Traitements actuels de la sclérose en plaques. *Press Med*. 2010, Vol. 39, 3, pp. 381-383.

50. Fusi C., Bontemps F. et al. La sclérose en plaques. *Le moniteur des pharmacies, cahier formation*. 2010, 96.

51. Hammond SR., McLeod JG., Millingen KS., et al. The epidemiology of multiple sclerosis in three Australian cities: Perth, Newcastle and Hobart. *Brain*. 1988, Vol. 111, pp.1-25

52. Confavreux C, Aimard G, Devic M. Course and prognosis of multiple sclerosis assessed by the computerized data processing of 349 patients. *Brain*. 1980, Vol. 103 (2), pp. 281 -300.

53. Haute autorité de santé. Commission de la transparence. Interférons β et acétate de glatiramère, Réévaluation. ANNEXE ; JUILLET 2010.

54. Ouallet J-C. Traitement de fond de la sclérose en plaques: enseignements des études randomisées comparatives directes. *Revue neurologique*. 2010, Vol. 166, pp. 21-31.

-
55. **The PRISMS study group.** PRISMS-4: Long-term efficacy of interferon beta-1a in relapsing multiple sclerosis. *Neurology* .2001. Vol.56, pp.1628-36.
56. **The Prevention of Relapses and Disability by Interferon-b-1a Subcutaneously** in Multiple Sclerosis (PRISMS) Study Group and the University of British Columbia MS/MRI Analysis Group. PRISMS-4: long-term efficacy of interferon beta-1a in relapsing MS. *Neurology*. 2001; Vol. 56:1628-36.
57. Secondary Progressive Efficacy **Clinical Trial of Recombinant Interferon-Beta-1a in MS (SPECTRIMS) Study Group.***Neurology*. 2001 Jun 12. Vol. 56(11), pp.1496-504.
58. **Yochida EM et al.** Fulminant hepatic failure during interferon beta treatment for multiple sclerosis. *Neurology*. 2001. 56(10): 1416. 4.
59. **Durelli L.** Interferon treatment for multiple sclerosis: autoimmune complications can be lethal. *Neurology*. 1998,50: 570-571.
60. **Francis GS et al.** Hepatic reactions during treatment of multiple sclerosis with interferon-b-1a, incidence and clinical significance. *Drug Safety*.2003, Vol. 26(11), pp. 815-817.
61. **Mikol DD, Barkhof F, Chang P, Coyle PK, Jeffery DR, Schwid SR, et al.** Comparison of subcutaneous interferon beta-1a with glatiramer acetate in patients with relapsing multiple sclerosis (the REbif vs., Glatiramer Acetate in Relapsing MS Disease [REGARD] study): a multicentre, randomised, parallel, open-label trial. *Lancet Neurol*. 2008; Vol.7, pp.903–14.
62. **Polman.C., Reingold.SC., Brenda Banwell., Clanet.M., Cohen.JA, Filippi., Fujihara.K., Havrdova.E,Hutchinson.M., Kappos.L., Lublin.FD., Montalban.X., O'Connor.P., Sandberg-Wollheim.MD., Thompson.AJ., Waubant.E., Weinshenker.B., Wolinsky.JS.,** Diagnostic Criteria for Multiple Sclerosis:2010 Revisions to the McDonald Criteria. *ANN NEUROL*. 2011; Vol.69, pp. 292–302.

ANNEXE

Critères diagnostique de la sclérose en plaques [31]

| | McDonald et al. 2001 | McDonald 2005 | Swanton |
|--------------------------|---|---|--|
| Dissemination spatiale | <p>Au moins 3 critères parmi les suivants</p> <ul style="list-style-type: none"> • 9 lésions HST2 ou une lésion prenant le contraste • ≥ 3 lésions périventriculaires • ≥ 1 lésion juxtacorticale • ≥ 1 lésion sous-tentorielle <p>1 lésion médullaire peut remplacer une lésion encéphalique</p> | <p>Au moins 3 critères parmi les suivants</p> <ul style="list-style-type: none"> • 9 lésions HST2 ou une lésion prenant le contraste • ≥ 3 lésions périventriculaires • ≥ 1 lésion juxtacorticale • ≥ 1 lésion sous-tentorielle <p>1 lésion médullaire peut remplacer une lésion sous tentorielle</p> <p>Une prise de contraste médullaire équivaut à une prise de contraste encéphalique</p> <p>Toutes les lésions médullaires peuvent être incluses dans le nombre total de lésions</p> | <p>Au moins une lésion dans au moins deux des régions caractéristiques suivantes</p> <ul style="list-style-type: none"> • Périventriculaire • Juxtacorticale • Sous-tentorielle • Médullaire |
| Dissemination temporelle | <p>Présence d'une lésion prenant le contraste au moins 3 mois après le début du CIS</p> <p>Présence d'une nouvelle lésion T2 (par rapport à une précédente IRM) au moins 3 mois après le début du CIS</p> | <p>Présence d'une lésion prenant le contraste au moins 3 mois après le début du CIS</p> <p>Présence d'une nouvelle lésion T2 (par rapport à une précédente IRM) au moins 30 jours après le début du CIS</p> | <p>Présence d'une nouvelle lésion T2 sur une IRM de suivi quel que soit le délai entre la première imagerie et l'événement clinique</p> |

CIS : syndrome clinique isolé ; HST2 : hyperintense en T2

Critères diagnostique de la sclérose en plaques 2010 [60]

| Presentation clinique | données supplémentaires requise pour le dg de SEP |
|--|---|
| <p>Sup ou= 2 poussées objectif des éléments de preuve clinique</p> <p>aucun</p> <p>de 2 lésions ou de l'objectif des signes cliniques d'une lésion avec des preuves historiques raisonnable d'une attaque avant</p> | <p>aucun</p> |
| <p>Sup ou = 2 poussées cliniques SEP clinique d'une lésion</p> | <p>Dissémination dans l'espace, se manifeste par:</p> <p>1 lésion T2 au moins dans 2 des 4 régions typiques atteintes au cours de la SEP du SNC</p> <p>(péri ventriculaire, juxta cortical, sous-tentorielles, ou médullaire) ou attendre une autre poussées clinique impliquant un site différent du SNC</p> |

| | |
|--|---|
| <p>1 poussée clinique objective preuve de 2 lésions</p> | <p>Dissémination dans temps, se manifeste par: la présence simultanée de lésions asymptomatiques rehaussées par le gadolinium ou Une nouvelle lésion T2 et / ou rehaussées par le gadolinium (s) sur le suivi IRM, quelle que soit sa date en référence à une analyse de base; ou attendre une deuxième poussée clinique</p> |
| <p>1 poussée clinique associée à une lésion clinique (syndrome cliniquement isolé)</p> | <p>Dissémination dans l'espace et dans le temps se manifeste par : Pour la D Spatiale : 1 lésion T2 au moins dans 2 des 4 régions typiques atteintes au cours de la SEP du SNC (péri ventriculaire, juxta cortical, sous tentorielle, ou médullaire) ou Attendre un deuxième étude clinique impliquant une poussée a un site différent du SNC, et Pour D Temporelle: Présence simultanée de lésions asymptomatiques non rehaussées par gadolinium, ou Une nouvelle lésion T2 et / ou rehaussée par le gadolinium lésion (s) sur le suivi IRM, indépendamment de sa synchronisation en se référant à une image de départ; ou Attendre une deuxième poussée clinique</p> |
| <p>Progression de signes neurologiques de façon insidieuse évoquant une SEP :PPsep</p> | <p>1 an de progression de la maladie (rétrospective ou prospective déterminée) ainsi que 2 de 3 de la critères d suivants: 1. Preuve de DS dans le cerveau basé sur 1 lésions en T2 dans les lésions caractéristiques de la SEP(periventriculaires, juxta cortical, ou sous-tentorielles) 2. Preuve de DIS dans la moelle épinière sur la base de 2 lésions médullaires en T2 3. LCR positif (isoélectro focalisation de bandes oligoclonales et / ou index IgG élevé</p> |

Échelle EDSS (*Expanded Disability Status Scale*)

| Cotation | Caractéristiques |
|----------|--|
| 0.0 | Examen neurologique normal (tous scores à 0). |
| 1.0 | Absence de handicap fonctionnel, signes minimes (score 1) d'atteinte d'une des fonctions (cf. la définition des fonctions). |
| 1.5 | Absence de handicap fonctionnel, signes minimes (score 1) d'atteinte d'au moins 2 fonctions. |
| 2.0 | Handicap fonctionnel minime dans une des fonctions (1 fonction, score 2 ; les autres 0 ou 1). |
| 2.5 | Handicap fonctionnel minime dans 2 fonctions (2 fonctions score 2 ; les autres 0 ou 1). |
| 3.0 | Handicap fonctionnel modéré dans une fonction ou atteinte minime de 3 ou 4 fonctions, mais malade totalement ambulatoire (1 fonction score 3, les autres 0 ou 1 ; ou 3 ou 4 fonctions score 2 ; les autres 0 ou 1). |
| 3.5 | Totalement ambulatoire ; comme 3.0, mais atteintes combinées différentes (1 fonction score 3 et 1 ou 2 score 2, ou 2 fonctions score 3 ; ou 5 fonctions score 2 ; les autres 0 ou 1). |
| 4.0 | Malade totalement autonome pour la marche, vaquant à ses occupations 12 h par jour malgré une gêne fonctionnelle relativement importante : 1 fonction à 4, les autres 0 ou 1, ou atteinte combinée de plusieurs fonctions à des scores inférieurs à 4, mais supérieurs à ceux notés en 3.5. Le patient peut marcher 500 m environ sans aide ni repos. |
| 4.5 | Malade autonome pour la marche, vaquant à ses occupations la majeure partie de la journée, capable de travailler une journée entière, mais pouvant parfois être limité dans ses activités ou avoir besoin d'une aide minime, handicap relativement sévère : 1 fonction à 4, les autres à 0 ou 1, ou atteinte combinée de plusieurs fonctions à des scores inférieurs à 4, mais supérieurs à ceux notés en 3.5. Le patient peut marcher sans aide ni repos 300 m environ. |
| 5.0 | Peut marcher seul 200 m sans aide ni repos, handicap fonctionnel suffisamment sévère pour entraver l'activité d'une journée normale ; en général une fonction à 5, les autres 0 ou 1, ou combinaisons diverses supérieures à 4.5. |

| Cotation | Caractéristiques |
|----------|--|
| 5.5 | Peut marcher 100 m seul, sans aide ni repos ; handicap fonctionnel suffisamment sévère pour empêcher l'activité d'une journée normale. |
| 6.0 | Aide unilatérale (cane, canne anglaise, béquille) constante ou intermittente nécessaire pour parcourir environ 100 m avec ou sans repos intermédiaire. |
| 6.5 | Aide permanente et bilatérale (cannes, cannes anglaises, béquilles) pour marcher 20 m sans s'arrêter. |
| 7.0 | Ne peut marcher plus de 5 m avec aide ; essentiellement confiné au fauteuil roulant ; fait avancer lui-même son fauteuil et effectue seul le transfert, est en fauteuil roulant au moins 12 h par jour. |
| 7.5 | Incapable de faire plus de quelques pas ; strictement confiné au fauteuil roulant ; a parfois besoin d'une aide pour le transfert ; peut faire avancer lui-même son fauteuil ; ne peut y rester toute la journée ; peut avoir besoin d'un fauteuil électrique. |
| 8.0 | Essentiellement confiné au lit ou au fauteuil, ou promené en fauteuil par une autre personne ; peut rester hors du lit la majeure partie de la journée ; conserve la plupart des fonctions élémentaires ; conserve en général l'usage effectif des bras. |
| 8.5 | Confiné au lit la majeure partie de la journée ; garde un usage partiel des bras ; conserve quelques fonctions élémentaires. |
| 9.0 | Patient grabataire ; peut communiquer et manger. |
| 9.5 | Patient totalement impotent ; ne peut plus manger ou avaler, ni communiquer. |
| 10.0 | Décès lié à la SEP. |

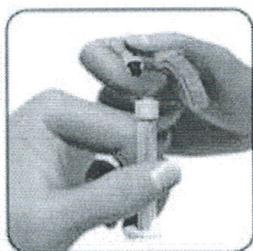
Injection d'Avonex®

Avonex® doit être injecté dans un muscle, par exemple les muscles supérieurs de la cuisse. Utilisez un site d'injection différent chaque semaine afin de réduire les risques d'irritation au niveau de la peau et des muscles.

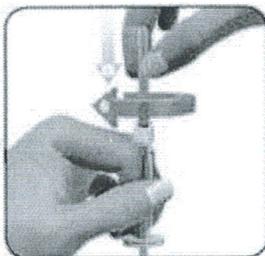
1. Préparation de l'injection :

Laissez la seringue à température ambiante pendant une demi-heure. Lavez-vous soigneusement les mains à l'eau savonneuse.

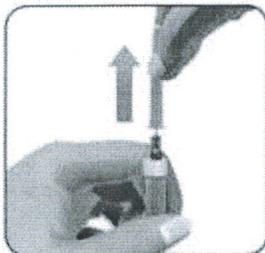
Vérifiez le liquide dans la seringue, il doit être limpide et transparent.



Retirez le capuchon Luer Lock. La seringue est munie d'un capuchon de sécurité blanc. Vérifiez que ce capuchon est intact et n'a pas été cassé. Tenez la seringue verticalement, le capuchon protecteur dirigé vers le haut. Rompez la sécurité en la tordant à angle droit.



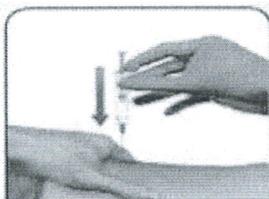
Poussez et vissez l'aiguille sur la seringue dans le sens des aiguilles d'une montre jusqu'au blocage. Si une demi-dose d'Avonex® vous a été prescrite, il est possible qu'il vous faille utiliser l'Avostartclip.



Retirez à présent le capuchon protecteur de l'aiguille sans le tourner.

2. Effectuer l'injection :

Utilisez une lingette alcoolisée pour nettoyer la peau au site d'injection choisie. Avec une main, tendez la peau autour du point d'injection

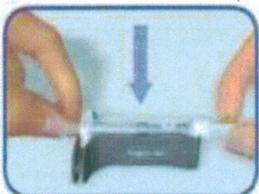


Enfoncez l'aiguille d'un geste sec et rapide, à angle droit par rapport à la peau jusqu'au muscle. Appuyez lentement sur le piston jusqu'à ce que la seringue soit vide.



Retirez l'aiguille et la seringue d'un coup en maintenant la peau bien tendue ou en la pinçant autour du point d'injection

Avoclip II est une ailette d'appui réutilisable destinée à faciliter l'auto-injection.



Enfoncez la seringue dans Avoclip II pour que les deux extrémités s'enclenchent et pratiquez l'injection.



Avoject IM (n'existe pas en Algérie)

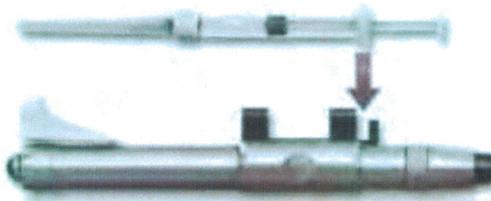
L'injection peut être facilitée grâce à un stylo.

1. **Activer Avoject**

- 1► **Faites glisser le porte-syringue** vers la **bague de sécurité nervurée** jusqu'à ce que vous entendiez un **clac**.



- 2► **Placez la seringue sur le porte-syringue**, entre les **clips de maintien**, comme indiqué sur le schéma.



- 3► **Assurez-vous que la collerette de la seringue** est positionnée comme ci-dessous, **entre les clips de maintien** prévus à cet effet.



2. **Injecter avec Avoject IM :**

- 1► **Nettoyez** la peau à l'endroit prévu pour l'injection (muscles supérieurs de la cuisse) avec une lingette alcoolisée.





2 ► **Enlevez** le capuchon de l'aiguille en le tirant et sans le tourner.

3 ► **Placez AVOJECT IM®** perpendiculairement à la peau et maintenez-le par la base. **L'extrémité d'AVOJECT IM®** doit se situer à l'endroit que vous avez choisi pour l'injection. Le contact de l'extrémité d'AVOJECT IM® avec la peau permet d'allumer la lampe.

4 ► **Tournez la bague de sécurité nervurée** dans le sens des aiguilles d'une montre en direction « ON », jusqu'à la butée et maintenez-la dans cette position.



5 ► **Appuyez sur le bouton noir** pour faire pénétrer l'aiguille dans la peau.

6 ► **Injectez AVONEX®** lentement en poussant le piston de la seringue jusqu'au bout : prenez votre temps...



-
- 7 ▶ D'un seul geste, retirez AVOJECT IM® verticalement. Nettoyez le site d'injection avec une lingette alcoolisée. Remplacez le porte-seringue dans sa position initiale jusqu'au « clic ».



3. Ranger le matériel :

- 1 ▶ Retirez la seringue des **clips de maintien**. Puis jetez la seringue avec son aiguille dans le collecteur prévu à cet effet. Prenez soin de ne pas vous blesser.

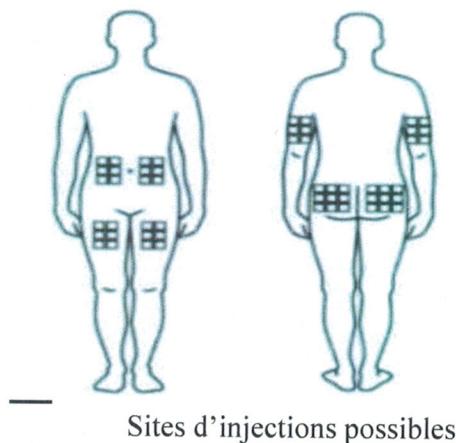


- 2 ▶ Tournez à nouveau la bague de sécurité et appuyez sur le **bouton noir** pour faire descendre le porte-seringue. C'est terminé, vous pouvez nettoyer AVOJECT IM®, si nécessaire, et le remettre dans sa boîte !



Injection de Rebif®

Rebif® s'administre par injection sous-cutanée. Il est important de varier les sites d'injection afin d'éviter la survenue d'effets indésirables.



Sites d'injections possibles

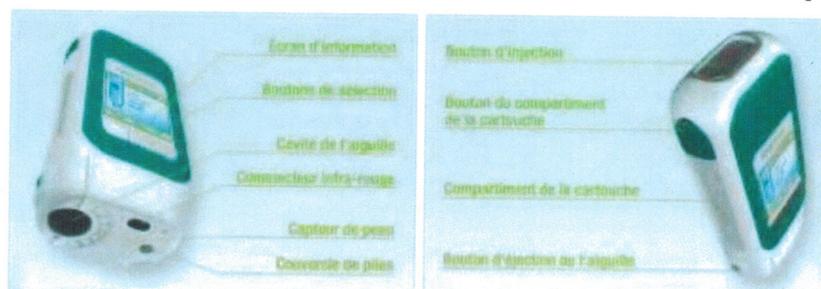
Injection avec les seringues pré remplies

- Lavez-vous les mains à l'eau savonneuse
- Utilisez un tampon d'alcool pour nettoyer la peau au site d'injection choisie
- Inspectez le contenu de la seringue. Le liquide doit être clair à légèrement jaunâtre.
- Avec soin, enlevez le capuchon protecteur de l'aiguille :
- Saisissez un repli de peau entre le pouce et l'index
- Enfoncez d'un coup sec l'aiguille verticalement (angle de 90°) dans la peau
- Injectez Rebif® en appuyant doucement sur le piston
- Retirez l'aiguille, massez délicatement le site d'injection

L'injection peut également être réalisée à l'aide de l'autoinjecteur Rebiject®.

Injection à l'aide de Rebismart® (n'existe pas en Algérie)

L'injection peut se faire à l'aide du Rebismart®. Il s'agit d'un dispositif d'injection électronique innovant avec réglage individuel. Il a été conçu pour répondre aux besoins des patients atteints de SEP, pour qui la facilité d'utilisation, le confort de l'injection, la fiabilité, la sécurité et l'adhésion au traitement constituent des critères très importants.



Les avantages de Rebismart :

Du texte et des images guident les patients à chaque étape ; un écran d'avertissement apparaît en cas de problème.

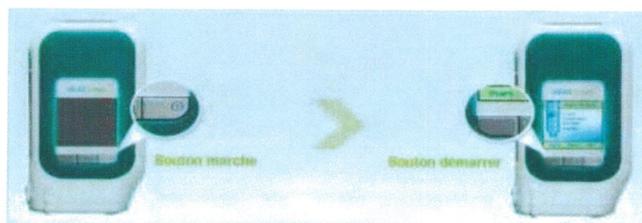
Les paramètres d'injection peuvent être réglés pour obtenir un confort maximal; les paramètres sont personnalisables. Il est possible de suivre l'adhésion au traitement en visualisant l'historique des doses.

Grâce au chargement automatique, l'aiguille est toujours dissimulée.

Le capteur détecte le positionnement correct sur la peau et envoie une notification à l'utilisateur à l'aide d'un voyant vert.

Le Rebismart® doit être utilisé avec les cartouches multidoses. Chaque cartouche assure une semaine de traitement (3 injections).

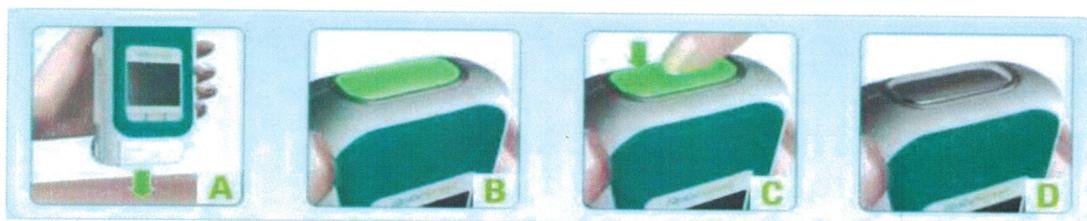
Appuyez sur le bouton "Démarrer" et maintenez-le enfoncé jusqu'à l'apparition de l'écran de bienvenue. Quand l'écran d'information apparaît, appuyez sur "Démarrer".



Etape 1 : Fixation de l'aiguille



Etape 2 : Injection



Etape 3 : Retrait de l'aiguille



RESUME :

La SEP est une maladie neurodégénérative inflammatoire démyélinisante atteignant la substance blanche du SNC.

C'est la première cause de l'handicap moteur acquis chez l'adulte jeune ; Une nette prédominance féminine existe.

L'évolution la plus classique se fait par poussées remissions, affectant à plus ou moins long terme la qualité de vie.

Les interférons demeurent le traitement de première intention, une fois le diagnostic de SEP rémittente posé : les interférons sont des glycoprotéines humaines, de la famille des cytokines. Ce sont des substances naturellement présentes dans l'organisme humain qui, outre leur activité antivirale, interviennent dans la régulation des fonctions du système immunitaire. Il existe différentes catégories d'interférons : les interférons de type I (IFN α et IFN β) et les interférons de type II (IFN γ) qui se distinguent par leurs origines cellulaires, leurs propriétés structurales et antigéniques.

Les IFN β ont montré pour chacune de ces molécules une efficacité sur la fréquence des poussées et sur les lésions observées en IRM et une moindre efficacité sur l'évolution de l'handicap.

Les objectifs de notre étude consistent en l'évaluation de l'efficacité et la tolérance de IFN β 1-a dans la forme rémittente de la SEP ;

Notre étude a incluse cinquante patients, l'IFN β 1-a a conduit à la réduction du nombre de poussées, l'amélioration peu significative du taux d'handicap alors qu'il a été bien toléré.

Mots clés :

Sclérose en plaques, immunomodulateurs, interféron bêta 1-a.