



## Aspects cliniques, physiopathologiques, et thérapeutiques de la sclérose en plaques

### Multiple sclerosis: a clinical, physiopathological and therapeutic reappraisal

J.-C. Ouallet (Praticien hospitalier) \*,  
B. Brochet (Professeur des Universités, praticien hospitalier)

*Fédération des neurosciences cliniques, hôpital Pellegrin, CHU de Bordeaux, place Amélie-Raba-Léon, 33076 Bordeaux cedex et Laboratoire de neurobiologie des affections de la myéline (EA 2966), université Victor Segalen, 33 000 Bordeaux, France*

#### MOTS CLÉS

Sclérose en plaques ;  
Myéline ;  
Immunologie ;  
Immunomodulateurs ;  
Immunosuppresseurs

#### KEYWORDS

Multiple sclerosis;  
Immunology;  
Myelin;  
Immunotherapy;  
Central nervous  
system

**Résumé** La sclérose en plaques est caractérisée par l'existence de lésions multiples démyélinisantes et axonales disséminées dans le système nerveux central. Sa clinique est caractérisée par l'existence de poussées pouvant laisser des séquelles définitives et par une phase de progression continue qui peut survenir dès le début de la maladie ou faire suite à une période de poussées. L'imagerie par résonance magnétique nucléaire et l'étude du liquide céphalorachidien aident au diagnostic. Les données pathologiques récentes ont montré l'importance des lésions axonales dès le début de la maladie, l'existence de phénomènes de remyélinisation dans certains cas et le caractère très diffus du processus lésionnel. Les données génétiques et immunologiques plaident pour l'existence d'un mécanisme auto-immun mais le rôle de facteurs environnementaux, possiblement infectieux, reste possible. La mise en évidence de l'efficacité partielle des traitements par interféron bêta a profondément modifié la prise en charge de cette maladie. Les immunosuppresseurs gardent une place importante dans de nombreuses formes.

© 2004 Elsevier SAS. Tous droits réservés.

**Abstract** Multiple sclerosis (MS) is characterized by multiple demyelinating lesions disseminated in the central nervous system. The clinical course of MS involves acute attacks leading to permanent disability and a chronic progressive stage occurring at the beginning of the disease or after a relapsing-remitting phase. Investigations that provide supportive evidence for the diagnosis of MS are magnetic resonance imaging and cerebrospinal fluid examination. Recent pathological studies showed evidence of early axonal pathology, remyelination in some cases, and diffuse pathology. Genetic and immunological studies suggest that MS is an auto-immune disease, partially genetically determined but the role of an environmental factor, possibly infectious is possible. Cumulative evidence of the efficacy of interferon beta and other disease-modifying drug therapy has completely modified the therapeutic approach of MS.

© 2004 Elsevier SAS. Tous droits réservés.

\* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : [jean-christophe.ouallet@luni.u-bordeaux2.fr](mailto:jean-christophe.ouallet@luni.u-bordeaux2.fr) (J.-C. Ouallet).

## Introduction

Les descriptions anatomiques de Cruveilhier (1835-1842), de Carswell (1838) et les descriptions cliniques de Charcot et Vulpian (1868) ont été affinées par de nombreux auteurs au cours de plus d'un siècle de travaux consacrés à la sclérose en plaques (SEP). L'importance accordée récemment à l'existence d'une atteinte axonale précoce et la mise en évidence d'une hétérogénéité lésionnelle a fait porter un éclairage nouveau sur la physiopathologie de la maladie. Le rôle de l'inflammation qui a été souligné à partir de l'étude de l'encéphalite allergique expérimentale (EAE), modèle introduit par Rivers et Schwenker en 1934, et de la mise en évidence par Kabat en 1942 d'une sécrétion intrathécale d'immunoglobulines a été reconsidéré à la lumière de travaux récents montrant l'ambivalence de son effet. L'application de l'imagerie par résonance magnétique (IRM) nucléaire après avoir révolutionné le diagnostic de la SEP, a permis de mieux en appréhender la physiopathologie et d'évaluer in vivo l'influence des thérapeutiques. L'apparition de thérapeutiques nouvelles a marqué la dernière décennie mais leur impact sur le devenir à long terme des patients reste inconnu.

## Clinique. Diagnostic

La clinique de la SEP est caractérisée par la variété topographique des signes et symptômes rencontrés, liée à la dissémination des lésions dans l'espace, et le profil évolutif récurrent et, à terme tout au moins, cumulatif. Ces caractéristiques correspondant à une atteinte du système nerveux central (SNC) disséminée dans l'espace et dans le temps sont à la base des critères diagnostiques de la maladie.

## Symptômes et signes cliniques

### Signes inauguraux

#### Fréquence des signes inauguraux<sup>1,2,3</sup>

Les proportions de patients présentant tel ou tel signe ou symptômes au début de la maladie sont connues à partir de séries cliniques hospitalières, rétrospectives, sujettes à différents biais, d'études de population et plus récemment de l'étude

ETOMS, essai thérapeutique qui a concerné des formes inauguraux (Comi et al., 2000 en préparation). Les résultats des études anciennes et récentes ne concordent pas toujours, l'attention se portant sur des signes négligés auparavant comme les troubles sphinctériens, les formes bénignes étant mieux diagnostiquées et le recrutement des centres spécialisés s'élargissant. Enfin les signes inauguraux sont différents selon les régions du monde. Le **Tableau 1** regroupe les pourcentages rapportés par McAlpine (1972), qui a revu toutes les séries antérieures à 1972, par Weinshenker et al. (1989) qui a réalisé une étude de population en Ontario et par Comi et al. (2000) dans le cadre d'ETOMS.

La plupart des séries classent aux trois premiers rangs les troubles moteurs, visuels et sensitifs avec une plus grande fréquence pour ces derniers dans les séries récentes. Dans 30 à 53 % des cas, le début est polysymptomatique associant le plus souvent un tableau de type myélite et une atteinte du tronc cérébral. En Asie, les névrites optiques constituent le mode d'entrée le plus habituel.

#### Tableaux initiaux évocateurs<sup>1</sup>

La première poussée de SEP réalise habituellement un des tableaux suivants débutant chez un patient, deux fois plus souvent une femme qu'un homme, entre 15 et 40 ans, en moyenne vers 30 ans :

- *névrite optique rétrobulbaire (NORB)*.<sup>4</sup> Elle débute le plus souvent par une douleur lors des mouvements oculaires, en particulier vers le haut, et l'apparition en quelques heures d'une baisse d'acuité visuelle, parfois jusqu'à une amaurose totale. Une diminution plus progressive de la vision est possible mais au-delà de 2 semaines, il faut rechercher d'autres diagnostics. Au champ visuel, un scotome central ou paracentral est retrouvé et des defects controlatéraux sont présents dans les deux tiers des cas. Le fond d'œil peut objectiver un flou du bord nasal et une hyperhémie de la papille (33 % des cas), mais il est souvent normal au début. La vision des couleurs est classiquement altérée avec une dyschromatopsie d'axe vert-rouge souvent précoce. L'atteinte peut être bilatérale, mais dans ces cas, l'atteinte du second œil débute habituellement après celle du premier. La récupération

**Tableau 1** Signes inauguraux de la sclérose en plaques.

Étude	Névrite optique	Déficit moteur	Troubles sensitifs	Tronc cérébral	Ataxie	Troubles sphinctériens
Mc Alpine	22 %	40 %	21 %	17 %	-	5 %
Weinshenker	17,2 %	20,1 % <sup>a</sup>	45,4 %	12,9 %	13,2 %	-
Comi	31,7 %	34,1 %	48,3 %	22,6 %	-	-

<sup>a</sup> Déficit moteur aigu ou insidieux.

peut être complète ou laisser des séquelles. Elle est le plus souvent bonne et semble maximale en 2 mois en moyenne. Après 6 mois, le déficit visuel est souvent définitif. Après 6 mois environ, 5 % des patients, traités ou non par corticoïdes, conservent une acuité visuelle inférieure à 4/10. L'IRM des nerfs optiques peut aider au diagnostic différentiel par rapport aux névrites optiques ischémiques. Le diagnostic différentiel principal est cependant la NORB idiopathique. Dans ce cas il n'y a pas de rechutes dans d'autres régions du SNC. On observe beaucoup plus rarement des NORB à rechutes, sans autre atteinte du SNC ;

- **myélite aiguë.** Une paraparésie aiguë s'installe en quelques heures à quelques jours, associée à des troubles sensitifs surtout subjectifs ayant un niveau supérieur métamérique. En cas de myélite transverse, le tableau réalise une paraplégie d'installation rapide. Souvent les troubles sont plus modérés, parfois dominés par les symptômes sensitifs et seul l'examen neurologique peut révéler l'atteinte pyramidale. Dans ces cas, les diagnostics différentiels principaux sont représentés par les myélites isolées, auto-immunes, les myélites virales, les rares myélites auto-immunes à rechutes et enfin la maladie de Devic ;
- **atteinte du tronc cérébral :** il s'agit le plus souvent d'une diplopie par atteinte du VI, ou plus rarement du III et exceptionnellement du IV. Les anomalies du regard volontaire sont fréquentes mais l'ophtalmoplégie internucléaire, classique à un stade évolué, est rare au début. Plus rarement, il s'agit d'un syndrome vestibulaire. Plus rarement, il s'agit d'une atteinte hémisphérique (hémiparésie) ou cérébelleuse.

La SEP peut débuter dans de rares cas par un début d'allure pseudovasculaire. Le tableau s'installe brusquement par une hémiparésie ou une hémiplégie. De rares cas avec aphasie ont été observés. L'IRM et l'évolution sont essentielles pour établir le diagnostic. Il existe alors souvent une large plaque. Ce mode de début ne semble pas constituer un facteur de pronostic défavorable.

Parfois le tableau est limité à des symptômes isolés : paresthésies, troubles sphinctériens. Une poussée inaugurale purement sensitive subjective ne doit pas faire porter à tort le diagnostic de troubles psychogéniques.

Ces manifestations peuvent être combinées. Aucune n'est spécifique et rien ne les distingue formellement sur le plan clinique des épisodes démyélinisants isolés idiopathiques correspondants.

### Signes moteurs déficitaires et atteinte pyramidale<sup>2</sup>

L'atteinte pyramidale est très fréquente au cours de la sclérose en plaques. À un moment ou un autre de l'évolution, plus de 80 % des patients présentent une atteinte pyramidale et l'atteinte est constante dans les formes évoluées progressives ou rémittentes avec séquelles. Plusieurs tableaux sont retrouvés fréquemment. Lors des phases progressives de la maladie, primaires et secondaires, la constitution insidieuse d'un déficit paraparétique est très fréquente. C'est le mode de début le plus habituel des formes progressives primaires. Il peut être précédé d'une véritable claudication intermittente médullaire : le patient ressentant une faiblesse des membres inférieurs après quelques minutes de marche. Pendant longtemps, le déficit peut prédominer à un membre inférieur, mais des signes pyramidaux, sont retrouvés de façon bilatérale. L'évolution se fait vers une paraplégie spasmodique ou vers une tétraparésie. Plus rarement, l'atteinte monoparétique inférieure progressive se complètera par un déficit du membre supérieur homolatéral, réalisant une hémiplégie progressive.

Au cours des formes rémittentes les tableaux pyramidaux peuvent être plus variés. La constitution d'une paraparésie aiguë peut constituer la poussée inaugurale de la maladie, comme nous l'avons vu. Lors des poussées ultérieures, les déficits intéressent des combinaisons variées des quatre membres. Un même patient va souvent présenter le même type de déficit à l'occasion de poussées répétées, associé ou non à d'autres signes. Une claudication médullaire peut persister après régression de la poussée. La répétition des poussées pourra laisser un déficit pyramidal permanent s'enrichissant à chaque épisode qui, s'il s'associe aux signes cérébelleux, réalisera l'atteinte cérébello-spasmodique décrite par Charcot. Des troubles respiratoires liés au déficit moteur peuvent exceptionnellement aboutir au décès du patient. Les signes pyramidaux sans déficit sont très fréquents au début et le signe le plus précoce peut être l'abolition des réflexes cutanés abdominaux.

La spasticité peut être associée au déficit à des degrés variables. Elle peut dominer la gêne fonctionnelle, que ce soit au stade de déficit monoparétique discret avec une marche fauchante, ou au stade paraparétique, avec des contractures fréquentes et douloureuses.

L'atteinte pyramidale est responsable de l'hyperréflexie qui est le plus souvent présente, mais une aréflexie tendineuse a été notée dans certains cas de SEP. Elle pourrait être due à l'atteinte des cordons postérieurs. Une amyotrophie progressive des mains est également parfois observée dans

certaines formes progressives évoluées. Une atteinte de la corne antérieure ou l'association à une atteinte périphérique ont été mises en cause dans quelques cas.

#### **Atteinte cérébelleuse et autres atteintes motrices<sup>2,5</sup>**

Moins fréquents que les troubles pyramidaux lors de la poussée inaugurale, les troubles liés à une atteinte cérébelleuse leur sont très fréquemment associés à un stade évolué de la maladie, réalisant la marche cérébellospasmodique, dite « en canard ». L'analyse de leur fréquence est rendue difficile car de nombreuses séries ne les distinguent pas de l'ensemble des troubles moteurs ou des troubles vestibulaires. Il est du reste difficile d'apprécier l'étendue de l'atteinte cérébelleuse chez les patients très déficitaires. L'atteinte cérébelleuse prédomine parfois sur l'atteinte pyramidale. L'atteinte statique peut être responsable d'une ataxie à la marche. Une ataxie du tronc peut être notée de façon isolée. L'atteinte cinétique prédomine aux membres supérieurs ou y est plus facilement observée. Elle peut se caractériser par une dysmétrie, une adiadicocinésie et une asynergie. Elle est fréquemment associée au tremblement cérébelleux. Le tremblement est en effet un signe majeur des atteintes cérébelleuses évoluées de la SEP. Ces patients, le plus souvent avec une forme progressive secondaire ou rémittente avec séquelles, présentent une ataxie sévère, avec parfois un tremblement axial en position debout, et une atteinte cinétique dominée par le tremblement d'intention, réalisant, dans les cas les plus sévères, des dyskinésies volitionnelles d'attitude, rendant tout geste balistique impossible. L'absence de tremblement de repos associé est bien connue depuis Charcot mais des cas associant tremblement de repos et d'attitude ont cependant été rapportés. Ce tableau est généralement complété par une dysarthrie cérébelleuse, caractérisée par une voix scandée, explosive, qui laisse parfois croire, à tort, que le patient est euphorique. Le nystagmus sera décrit plus loin.

Des tableaux parkinsoniens ont été rapportés mais semblent le fait d'une association fortuite. La survenue de crises toniques hémicorporelles, décrite par Matthews, est très évocatrice de SEP, constituant le mouvement anormal le plus fréquent bien que rare dans l'absolu. La physiopathologie et le siège de la lésion restent l'objets de débats. Bien que des cas de dystonie non paroxystiques associés à des lésions démyélinisantes des noyaux gris aient été rapportés, le lien avec la SEP n'est en revanche pas absolument certain. Des cas d'hémiballisme associé à une plaque du noyau sous-thalamique ont été rapportés.

#### **Atteintes du tronc cérébral et nystagmus**

Au cours de l'évolution de la maladie, plus de 75 % des patients présentent des troubles par atteinte du tronc cérébral.

#### **Troubles oculomoteurs<sup>2,6</sup>**

La diplopie est fréquente au cours de la SEP : 5 à 43 % des cas dans les séries anciennes. La diplopie est souvent associée à une poussée. Elle peut persister après celle-ci. Elle peut être paroxystique, durant quelques secondes et se répéter irrégulièrement. Cette diplopie paroxystique, ou claudicante, peut être le premier symptôme. Les autres symptômes oculomoteurs sont un flou visuel qui disparaît à la fermeture d'un œil, l'oscillopsie et, bien plus rarement, le flutter oculaire ou l'opsoclonus. Ces symptômes sont parfois paroxystiques. Ces symptômes peuvent être liés à une paralysie isolée d'un nerf crânien, une paralysie de regard ou une anomalie des poursuites. Une atteinte isolée d'un nerf crânien, au niveau de la portion fasciculaire du nerf ou de son noyau, est rapportée dans 10 à 20 % de certaines séries, mais elle serait en fait plus rare, un examen minutieux permettant de révéler des signes associés, comme un nystagmus. La SEP représenterait 2,7 % des causes d'atteinte isolée d'un nerf oculomoteur et il faut la rechercher en particulier chez un sujet jeune. Le nerf oculomoteur le plus fréquemment lésé est le VI, puis le III. L'atteinte isolée du IV semble exceptionnelle.

Les anomalies du regard volontaire sont fréquentes. Elles incluent les anomalies du regard conjugué, soit des saccades volontaires, soit de la poursuite, qui sont souvent infracliniques. Les lésions de la bandelette longitudinale postérieure (BLP) sont responsables de l'ophtalmoplégie internucléaire antérieure (OIA), appelée, par Larmande, paralysie supranucléaire du droit interne. L'OIA n'est pas responsable de diplopie dans le regard de face ; celle-ci apparaît dans le regard latéral et est liée à une paralysie incomplète de l'adduction, homolatérale à la lésion, associée à un nystagmus ataxique de l'autre œil en abduction. L'OIA peut cliniquement ne se traduire que par quelques secousses nystagmiques ataxiques et être vue par l'EOG qui révèle l'atteinte des saccades. Elle est souvent bilatérale quand la maladie évolue. La SEP est la principale cause d'OIA mais des accidents vasculaires cérébraux, des gliomes, ainsi que les antiépileptiques peuvent provoquer une OIA. Des troubles du regard vertical, plus rares, sont aussi attribués à l'atteinte de la BLP. D'autres atteintes sont plus rarement rencontrées au cours de la SEP :

- paralysie du regard horizontal, par atteinte de la formation réticulée pontine paramédiane (FRPP) homolatérale, du noyau du VI ou des deux ;



- paralysie du regard horizontal associée à une OIA réalisant le syndrome « un et demi » de Miller Fisher par atteinte de la FRPP, du noyau du VI et de la BL ;
- « *skew deviation* ».

Les anomalies de la poursuite, que l'on peut étudier par le réflexe optocinétique seraient présentes dans près de 50 % des cas.

La motricité pupillaire intrinsèque est rarement touchée, mais le phénomène de Marcus Gunn (dilatation paradoxale de la pupille du côté atteint lors de l'éclairage alterné de chaque œil), qui témoigne d'un déficit du réflexe pupillaire afférent homolatéral, est fréquemment associé aux NORB.

### *Nystagmus*<sup>2,6,7</sup>

Le nystagmus est très fréquent au cours de la SEP, mais sa signification est variable et parfois mal comprise. Le nystagmus pendulaire est particulièrement évocateur de SEP. Il peut être uni- ou bilatéral, et alors conjugué ou non. Il peut survenir dans tous les plans. Il est fréquemment associé à l'OIA, ce qui a fait douter de son origine dentatorubro-olivaire et a suggéré une origine proche des noyaux oculomoteurs. Barton et Cox, en revanche, ont souligné que si l'OIA est associée dans 65 % des cas, les troubles cérébelleux et une névrite optique sont présents dans 100 % des cas de nystagmus pendulaire. Une étude IRM<sup>7</sup> a montré une association avec des lésions du tractus tectocentral, du noyau rouge et des noyaux olivaires inférieurs et a en fait suggéré un mécanisme de déafférentation olivaire.

Les nystagmus verticaux sont possibles mais plus fréquents dans d'autres affections. On rencontre enfin des nystagmus horizontaux périodiques alternants et des nystagmus positionnels de type central. Ces derniers sont associés à une atteinte vestibulaire, rarement révélatrice de la SEP.

### *Atteinte vestibulaire*

Les vertiges vrais sont exceptionnellement révélateurs. En revanche, des signes d'instabilité d'origine vestibulaire sont plus fréquents. La surdité est exceptionnelle, même si quelques cas associant surdité et acouphènes ont été rapportés. Dans ces cas, l'atteinte semble distale sur le VIII.

### *Autres fonctions des paires crâniennes*<sup>2,8</sup>

La névralgie du trijumeau peut survenir au cours d'une SEP et parfois être révélatrice : 2 à 3 % des cas de névralgies du V sont liés à une SEP et près de 2 % des SEP ont une névralgie du V. Le risque est très supérieur à celui de la population générale. Elle est alors souvent indiscernable d'une névralgie essentielle, tout au moins au début, sauf par son âge de survenue, plus jeune, et son caractère bila-

téral dans 14 % des cas. L'IRM permet de faire la différence si elle montre le conflit vasculonerveux associé à la névralgie essentielle. La réponse à la thérapeutique est proche de celle des formes idiopathiques. L'atteinte faciale de type périphérique n'est pas rare, inaugurale dans 4,8 % des cas et survenant dans 10 % des cas au cours de l'évolution.

La dysarthrie de la SEP peut être d'origine diverse : cérébelleuse, paralytique, mixte, spastique. L'atteinte de la déglutition est rare.

Les troubles olfactifs sont rarement l'objet de plaintes, mais ils seraient fréquents, et associés à des lésions frontales inférieures, et temporales.

### **Troubles sensitifs**<sup>2,9</sup>

Ils sont très variés et fréquents dès le début de la maladie. Les patients décrivent des paresthésies, des dysesthésies, des sensations d'engourdissement, de marche sur du coton, sur des épines, sur des braises, des impressions de peau cartonnée, d'eau qui coule sur la peau, etc. La topographie peut être distale, aux pieds, aux mains ou de répartition médullaire avec un niveau supérieur variable, souvent thoracique. Les signes sensitifs objectifs peuvent fréquemment manquer. Les déficits sensitifs observés au cours de l'évolution de la SEP prédominent aux membres inférieurs, et affectent le plus souvent la pallesthésie, la graphesthésie, puis la discrimination épicritique.

Le signe de Lhermitte est un symptôme fréquent de paresthésies à type de décharge électrique ou de piqûres, déclenchées par la flexion du cou. Il s'observe en cas de lésion cervicale haute de toute origine, mais la SEP en est la cause la plus fréquente. Il surviendrait dans 40 % des cas à un moment ou un autre de l'évolution.

Les douleurs sont très fréquentes au cours de la SEP. La prévalence est variable selon les méthodologies utilisées allant de 29 à 55 %. Ces douleurs sont représentées pour moitié par des douleurs de type neuropathique. Les contractures et les douleurs lombaires sont également fréquentes.

### **Troubles visuels**<sup>2,4,10</sup>

La névrite optique (NO) rétrobulbaire domine ce chapitre. On a vu sa grande fréquence au début de la maladie, mais elle peut survenir également au cours de l'évolution, parfois de façon répétée. L'atteinte infraclinique du nerf optique est fréquente, révélée par les potentiels évoqués visuels (PEV). Une NO de type antérieur, avec œdème papillaire est observée dans 10 % des cas.

L'uvéïte, bien que plus rare (1 % des cas), est à reconnaître. La majorité des cas est représentée par des panuvéïtes ou des pars planites. Des tableaux asymptomatiques sont parfois rapportés, caractérisés par un infiltrat cellulaire du vitré et

une atteinte périveineuse rétinienne décrite par Rucker en 1944. Ces observations sont à distinguer des cas présentant un déficit visuel et rapportés à une périphlébite rétinienne sévère, avec occlusion veineuse et hémorragies du vitré, parfois confondus avec la maladie de Eales. Ces tableaux sont associés à une atteinte médullaire. La SEP en est une cause rare, mais la tuberculose, la sarcoïdose et les vascularites sont plus souvent en cause.

L'association NO et atteinte médullaire épargnant le cerveau définit la neuromyéélite optique de Devic, dont la place par rapport à la SEP est discutée plus loin.

### Troubles sphinctériens et génitaux<sup>2,11,12,13,14</sup>

Longtemps sous-estimés, les troubles vésicosphinctériens sont actuellement reconnus comme l'une des causes les plus importantes de handicap dans la SEP. Les troubles les plus fréquents sont la miction impérieuse (85 %) responsable d'une incontinence à un moment ou un autre dans deux tiers des cas, la pollakiurie (82 %), l'incontinence urinaire (63 %), la dysurie (49 %), l'interruption du débit (43 %), une sensation de miction incomplète (34 %) et l'énurésie (14 %) qui surviennent à des degrés divers chez environ 75 % des patients. Outre la gêne fonctionnelle, ces troubles exposent au risque d'infections urinaires répétées, favorisées parfois par les traitements immunosuppresseurs, et de retentissement sur le haut appareil. Amarenco et al.<sup>11</sup> rapportent 37 % de complications bénignes (infections, diverticules) et 19 % de complications graves (hydronéphrose, pyélonéphrites). Dans des populations moins sélectionnées, l'incidence des complications du haut appareil semble en fait assez faible. Ces troubles sont liés à une hyperréflexie du détrusor, par perte des contrôles inhibiteurs spinaux sur les voies sacrées parasympathiques, et/ou une vidange incomplète de la vessie, par contraction insuffisante du détrusor et/ou dyssynergie vésicosphinctérienne. La contraction insuffisante du détrusor est la conséquence directe de l'atteinte spinale. La synergie vésicosphinctérienne dépend de centres régulateurs protubérantiels et l'interruption des voies entre ce centre et la moelle sacrée peut provoquer une dyssynergie. L'hyperréflexie sphinctérienne peut être liée à l'atteinte pyramidale. Les explorations urodynamiques permettent de mettre en évidence l'hyperréflexie du détrusor et/ou la dyssynergie vésicosphinctérienne. La mesure du résidu postmictionnel est un moyen simple d'apprécier la vidange vésicale. Les plaintes urinaires sont significativement associées à la durée de la maladie et au handicap, de même que l'existence d'une hyperactivité du détrusor ou d'une dyssynergie vésicosphinctérienne, alors que l'hypoactivité du détrusor ne l'est pas.

Les troubles de l'évacuation rectale et la constipation sont fréquemment associés aux troubles urinaires dans le cadre des formes spinales. L'incontinence fécale a été rapportée dans 29 % d'une série non sélectionnée et la constipation dans 51 %.

Les troubles sexuels sont également très fréquents, jusqu'à 82 % chez l'homme et 52 % chez la femme dans la même étude. Les troubles de l'érection sont associés aux troubles urinaires et à une atteinte pyramidale des membres inférieurs. Ces troubles sont liés à l'atteinte spinale mais la part des phénomènes psychiques peut être importante. Chez la femme, les plaintes les plus fréquentes sont représentées par la perte de la libido, une diminution de la lubrification vaginale, une insensibilité locale et l'absence d'orgasme.

### Troubles psychiatriques et neuropsychologiques<sup>2,15,16,17,18,19</sup>

#### *Troubles thymiques et psychiatriques*

La dépression est très fréquente au cours de la SEP, de 25 à 55 % des cas selon les séries. Deux conceptions se sont heurtées. Surridge, dans un travail fameux, a soutenu que la dépression n'est pas plus fréquente dans la SEP que dans d'autres affections invalidantes, la dystrophie musculaire dans son étude, et donc essentiellement réactionnelle. D'autres considèrent que les patients atteints de SEP sont plus souvent déprimés qu'ils devraient l'être compte tenu de leur handicap. Plusieurs arguments vont dans ce sens : l'apparition des troubles dépressifs avant les troubles neurologiques, l'existence d'une relation de la dépression avec l'activité de la maladie mais pas avec le niveau de handicap, et d'une corrélation entre troubles affectifs et certaines données d'imagerie. Une étiologie multifactorielle de la dépression associée à la SEP est cependant probable.

La dépression est souvent modérée à sévère, caractérisée plus par l'irritabilité et l'inquiétude que l'autodépréciation et la perte d'intérêt. Les taux de suicides sont supérieurs à ceux de la population générale. Les troubles affectifs bipolaires sont plus fréquents dans la SEP mais un lien génétique n'a pas été fermement établi. Ces troubles peuvent précéder le début de la SEP. Les dépressions sont plus fréquentes dans les familles de SEP.

L'euphorie décrite classiquement dans la SEP est caractérisée par un état permanent d'optimisme et de satisfaction malgré un état d'invalidité dont le patient est conscient. Son incidence a été estimée entre 0 et 65 % des cas selon les séries. Elle est plus fréquente dans les stades évolués de la maladie. Il a été suspecté un lien entre le degré d'atteinte cérébrale (lésions frontales, limbiques et des ganglions

de la base) et l'euphorie. Parmi les autres troubles, signalons le rire ou pleurer pathologique.

#### *Troubles cognitifs*

De nombreuses études ont montré que les troubles cognitifs sont fréquents, atteignant, suivant les études, de 40 à 70 % des cas. Ces troubles intéressent l'attention, la mémoire, le raisonnement, le maniement des concepts, l'abstraction, la vitesse de traitement de l'information, les fonctions visuospatiales et le transfert interhémisphérique. Les troubles mnésiques touchent principalement le stockage, mais aussi le rappel différé. On note une grande variabilité interindividuelle concernant le type et la sévérité de l'atteinte cognitive. Selon les études, 10 % environ des patients présenteraient un véritable tableau de démence affectant plusieurs domaines cognitifs alors que la majorité ne présente que des déficits cognitifs partiels prédominant sur tel ou tel domaine. Il n'existe qu'une faible corrélation des troubles avec le degré du handicap moteur. Des cas de SEP d'expression purement cognitive sans atteinte neurologique ont été rapportés et, à l'inverse, des patients très handicapés peuvent avoir un bilan cognitif normal.

Les troubles cognitifs seraient plus fréquents dans les phases avancées de la maladie. Cependant, certaines études ont prouvé qu'ils pouvaient survenir à des stades très précoces. La pratique de tests adaptés permet de détecter des anomalies des fonctions cognitives chez la majorité des patients dès le début de la maladie sans que cela n'ait de traduction clinique significative. Amato et al.<sup>15</sup> ont évalué 50 patients, en moyenne 1 an et demi après le début de leur SEP, qu'ils ont comparés à des sujets sains à l'aide d'une batterie de tests neuropsychologiques. Malgré le stade débutant de la maladie, les patients présentaient des déficits de la mémoire verbale et du raisonnement abstrait. Ces auteurs ont testé à nouveau ces sujets, quatre ans plus tard, montrant une évolution des troubles cognitifs qui était cependant indépendante de l'évolution des troubles moteurs, mais l'importance du déficit cognitif serait un facteur prédictif de handicap physique.<sup>15</sup> Quelques études ont été consacrées aux formes progressives de SEP mais sans faire la distinction entre les différentes formes progressives, ce qui en rend l'analyse difficile. L'étude européenne MAGNIMS<sup>16</sup> a étudié une population de patients ayant une forme progressive primaire ou transitionnelle. Une atteinte cognitive significative, définie par l'obtention de scores inférieurs à la normale pour trois tests, était observée chez près de 30 % des sujets. Les tests les plus fréquemment anormaux concernaient l'attention, la concentration, et le raisonnement.

Une corrélation modérée mais significative a été établie dans diverses études avec certaines variables morphologiques mesurées sur l'IRM, la charge lésionnelle, l'atrophie calleuse et le volume cérébral. L'implication d'une atteinte cérébrale plus diffuse à type de perte axonale, source de déconnection dans la genèse de ces troubles, a été évoquée. L'utilisation des histogrammes de transfert de magnétisation, qui permet d'apprécier l'atteinte tissulaire au sein et en dehors des lésions macroscopiques a permis de montrer que l'atteinte cognitive de différentes formes de SEP dépendait à la fois de ces lésions multifocales et de l'atteinte diffuse de la substance blanche d'apparence normale (SBAN).

#### *Aphasie. Alexie*<sup>20</sup>

Peu de cas d'aphasie ont été rapportés dans la SEP, le plus souvent de survenue aiguë lors de poussées d'allure pseudovasculaire, après ou à l'occasion de crises comitiales partielles. La localisation de larges lésions sur les voies de connection entre les centres du langage peut expliquer ces aphasies.

#### **Troubles paroxystiques ; autres troubles**<sup>2</sup>

Nous avons déjà évoqué plusieurs manifestations pouvant évoluer de façon paroxystique : la névralgie essentielle du V, la diplopie paroxystique, le signe de Lhermitte et les crises toniques. D'autres manifestations peuvent évoluer de façon paroxystique : dysarthrie, ataxie, paresthésies, douleur, en particulier pelvienne, démangeaisons, incontinence urinaire, akinésie, sensation de chaleur... Curieusement certains patients décrivent également des améliorations paroxystiques de leurs troubles moteurs. Ces manifestations durent quelques dizaines de secondes et sont très évocatrices de la SEP. Elles doivent être distinguées de crises comitiales. La dysarthrie paroxystique est souvent associée à une ataxie et des troubles sensitifs. La pathogénie de ces troubles paroxystiques est inconnue mais il a été évoqué l'implication de communications éphaptiques entre fibres démyélinisées.

La fréquence des crises comitiales varie de 1 à 8 % des cas selon les séries, alors que la prévalence de l'épilepsie dans la population générale est de 0,5 à 1 %. C'est pourquoi, même si des associations fortuites sont possibles, la survenue de crises est considérée comme un symptôme de SEP. Cette hypothèse a été confortée par la mise en évidence des lésions corticales ou à la limite du cortex prenant le contraste sur les IRM de patients ayant eu une crise quelques jours auparavant.

Des troubles dysautonomiques, vasomoteurs, une sudation et même une fibrillation auriculaire paroxystiques sont possibles.

Enfin des cas de comas régressifs sans autre cause ont été observés.

### Effet de la température<sup>21</sup>

En 1890, Uhthoff a étudié des patients atteints de SEP présentant une amblyopie à l'effort. Ce phénomène a été attribué par la suite à une élévation de la température corporelle. De nombreux patients (80 % selon certains auteurs) signalent une aggravation de leurs troubles ou la réapparition de symptômes de poussées antérieures à l'occasion de poussées de chaleur ou d'efforts physiques. 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.

### Fatigue<sup>22</sup>

Longtemps sous-estimée et négligée, la fatigue a fait l'objet de nombreuses études récentes. Elle toucherait près de 75 à 95 % des patients à un moment ou un autre. 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 ». Deux types ont été définis : la fatigue aiguë apparue depuis moins de 6 semaines et la fatigue chronique persistante, qui est présente plus de 50 % du temps depuis plus de 6 semaines. Les résultats des diverses études sont contradictoires quant à l'indépendance de ce symptôme par rapport au handicap, à la forme clinique et à la dépression. Ces résultats contradictoires sont en grande partie dus à des difficultés méthodologiques. La fatigue liée à la SEP, contrairement à la fatigue des sujets normaux, retentit notablement sur les activités quotidiennes. Sa physiopathologie est mal connue. 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 ont été évoqués.

### Formes évolutives habituelles, histoire naturelle et pronostic

#### Formes évolutives<sup>3,23,24,25,26,27</sup>

L'âge de début habituel de la SEP est entre 20 et 40 ans et il y a 1,7 femme atteintes pour 1 homme. Mais il a été décrit des formes à début très précoce dans l'enfance et, à l'opposé, de début très tardif.

La classification des formes évolutives de SEP sur laquelle reposent les indications des traitements de fond, a fait l'objet d'une tentative de consensus international. Il a été proposé de retenir quatre formes :

- la forme rémittente (SEP-R), la plus fréquente, caractérisée par des poussées et des rémissions avec ou sans séquelles ;
- la forme progressive secondaire (SEP-SP) caractérisée par une évolution progressive du déficit neurologique, après une phase rémittente ; des poussées surajoutées sont possibles ;
- la forme progressive primaire (SEP-PP), caractérisée par une évolution progressive d'emblée sans poussée associée ni avant ni pendant cette progression ; des phases de plateau sont admises ;
- la forme progressive à rechutes (SEP-PR), caractérisée par une évolution progressive d'emblée émaillée de poussées.

L'individualisation de cette dernière forme est discutée. L'étude d'histoire naturelle réalisée en Ontario a en effet montré que son individualisation par rapport aux formes PP n'était pas justifiée.<sup>24</sup> D'autres formes cliniques, comme les formes transitionnelles, ont été caractérisées en fonction de la séquence une poussée unique puis progression mais n'ont pas été intégrées dans ces définitions. Le [Tableau 2](#) réunit l'ensemble des possibilités ainsi que les appellations proposées dans la littérature. Les patients n'ayant eu qu'une poussée ne peuvent pas être classés dans une des quatre formes, alors qu'une majorité d'entre eux présente déjà probablement une SEP et que la répétition des IRM permet d'établir le diagnostic précocement en montrant l'apparition de nouvelles lésions (voir plus loin les critères diagnostiques). On utilise le terme de syndrome clinique isolé pour désigner une première poussée isolée caractéristique d'une atteinte d'allure inflammatoire idiopathique à haut risque de SEP. D'autres types de classification sont parfois proposés (selon la charge lésionnelle en IRM, selon le tableau clinique prédominant etc.). L'objectif de ces classifications évolutives est d'adapter le traitement à la physiopathologie supposée. Nous exposerons les caractéristiques évolutives selon le mode de début : rémittent ou progressif. En pratique clinique et de recherche, ce sont en effet ces deux formes cliniques principales de SEP qui se distinguent. Les formes aiguës d'évolution monophasique fatale, décrites par Marburg, ne rentrent pas dans cette classification et seront décrites plus loin.

#### Formes de début rémittent

Entre 85 et 90 % des patients débutent leur maladie par la phase rémittente. L'âge de début moyen est



**Tableau 2** Formes cliniques de sclérose en plaques (SEP).

Phase initiale	Phase secondaire	Nom
1 poussée et IRM évolutive	-	Syndrome clinique isolé/SEP confirmée à l'aide de l'IRM
<b>Poussées</b>	-	<b>SEP rémittente avec ou sans séquelles</b>
1 poussée	Progression	SEP transitionnelle progressive
1 poussée	Progression + poussées surajoutées	SEP secondairement progressive ou SEP transitionnelle progressive à poussées surajoutées ?
<b>Poussées</b>	<b>Progression</b>	<b>SEP secondairement progressive</b>
Poussées	Progression + poussées surajoutées	SEP secondairement progressive avec poussées
<b>Progression</b>	<b>Pas de poussée</b>	<b>SEP progressive primaire</b>
Progression	1 poussée surajoutée	SEP transitionnelle progressive
<b>Progression</b>	<b>poussées surajoutées</b>	<b>SEP progressive à rechutes</b>
Progression précédée immédiatement d'une poussée	Pas de poussées surajoutées	SEP transitionnelles progressives ou SEP progressives primaires après poussée unique

IRM : imagerie par résonance magnétique. Les formes en caractère gras correspondent à la classification de Lublin et Reingold.<sup>25</sup>

29 ans. La maladie est caractérisée au début par des poussées cliniques et des rémissions. La poussée est définie comme une période d'apparition ou d'aggravation assez rapide de signes ou symptômes neurologiques, durant plus de 24 à 48 heures et séparée de la précédente d'au moins 1 mois. Cette période est suivie d'une rémission plus ou moins complète. Les symptômes peuvent être nouveaux mais il peut s'agir aussi de la réapparition ou de la majoration d'un symptôme déjà vécu lors d'une poussée antérieure. Dans ce cas, et en particulier s'il s'agit de l'aggravation de séquelles acquises lors d'un épisode précédent, il faut être prudent avant de retenir le diagnostic de nouvelle poussée. Les symptômes neurologiques doivent durer au moins depuis 48 heures. Il faut les distinguer des manifestations paroxystiques parfois rencontrées dans la maladie, des troubles liés à la chaleur ou à une fatigue après un effort inhabituel et surtout d'un épisode infectieux avec fièvre qui peut majorer ou faire réapparaître des symptômes neurologiques. Enfin, certains symptômes de la maladie semblent évoluer indépendamment de poussées chez des patients ayant une forme apparemment rémittente : il en est ainsi de la fatigue, des douleurs neurologiques, des troubles sphinctériens, des troubles thymiques, des troubles du sommeil et des troubles cognitifs même s'ils surviennent parfois à l'occasion d'une poussée. Les crises comitiales surviennent habituellement en dehors des poussées.

Cette définition clinique est cependant arbitraire, les études en IRM ayant montré que des lésions inflammatoires pouvaient apparaître en dehors des poussées et qu'une rechute quelques jours après une poussée pouvait correspondre à une nouvelle lésion.

Les premières poussées régressent souvent sans séquelles alors que les suivantes laissent un déficit

permanent mais qui ne s'aggrave pas avant la poussée suivante. Certaines poussées très sévères du début de la maladie ne régressent quasiment pas, laissant le patient paraplégique ou hémiparalysé. La majorité des poussées dure une quinzaine de jours avant de régresser sous traitement, alors que la durée moyenne des poussées sévères serait d'environ 100 jours sans traitement. Le délai entre les poussées est très variable mais est généralement plus court au début de la maladie que par la suite.

Un certain nombre de patients conservent une évolution sans séquelles ou avec des séquelles modestes, ce qui a fait parler de formes bénignes. Différentes définitions en ont été proposées. La définition la plus utilisée est celle d'un déficit minime selon l'échelle *expanded disability status scale* (EDSS), inférieur à 3 après 10 ans d'évolution.

#### Formes progressives secondaires<sup>28,29</sup>

La très grande majorité des patients ayant une évolution initiale rémittente évoluent secondairement sur un mode progressif : 50 % dans les 10 ans, 70 % dans les 20 ans et jusqu'à 90 à 95 % durant leur vie. L'évolution progressive est en général définie par une progression confirmée du handicap au-delà de 6 mois en dehors de toute poussée. Cette phase fait habituellement suite à la phase de poussées avec séquelles mais débute parfois alors que le patient ne gardait aucune séquelle objective des poussées antérieures. Le passage à la phase progressive survient en moyenne après 7 ans d'évolution rémittente vers l'âge de 39 ans en moyenne. La phase progressive secondaire peut être émaillée de poussées surajoutées qui tendent à être plus rares à mesure que la maladie évolue. Un certain nombre de symptômes et de signes apparus lors de la phase rémittente en dehors des poussées pourraient constituer les premiers signes de la phase progressive (troubles sphinctériens, troubles cognitifs...).

### *Formes progressives primaires et progressives à rechutes*<sup>24,26,30</sup>

Environ 10 à 20 % des patients débutent leur SEP par une évolution progressive d'emblée. Ils représentaient 20 % des 1 044 patients de l'étude faite en Ontario<sup>3</sup> dont 15 % de formes progressives primaires pures et 5 % de formes avec poussées surajoutées (progressives à rechutes). Le tableau est habituellement celui d'une atteinte médullaire progressive isolée auquel se surajoutent ultérieurement d'autres signes. Dans d'autres cas on observe un tableau cérébelleux progressif. L'âge de début se situe en moyenne à 39 ans (ce qui correspond aussi à l'âge du début moyen des formes secondairement progressives comme nous l'avons vu plus haut). Ces patients présentent moins de lésions focales en IRM encéphalique et ces lésions sont très peu rehaussées par le gadolinium (Gd). En revanche, il existe une atrophie importante.

### **Facteurs pronostiques**<sup>27,29,32,33</sup>

Devant un patient débutant une SEP peut-on établir un pronostic ? Les études de suivi ont établi que la moitié des patients atteignent le degré 3-4 de la DSS (handicap pour la marche) en 7,5 à 7,7 ans, le niveau 6 (aide pour la marche) en 15 ans et le niveau 8 (perte totale de l'autonomie à la marche) en 25 à 30 ans. Ces données générales ne sont cependant pas applicables à l'échelon individuel, étant donné la grande variabilité interindividuelle. Certains paramètres sont retrouvés comme liés au pronostic. L'âge de début et la forme de début sont des paramètres interdépendants. En effet les patients ayant un début progressif d'emblée, habituellement plus tardif, atteignent les stades 6 et 8 de la DSS après 8 et 18 ans de délai médian. Par ailleurs, si la maladie a débuté avant 25 ans, il faut respectivement 12,5 et 35 ans (en médiane c'est-à-dire pour la moitié des cas) pour atteindre respectivement les stades de DSS 3 et 7 alors que 1 et 21 ans seulement sont nécessaires si la maladie a débuté après 39 ans. Certaines caractéristiques du début de la maladie semblent conditionner dans une certaine mesure, l'évolution initiale, c'est-à-dire jusqu'à un DSS de 4. Un délai plus long séparant les deux premières poussées et une symptomatologie initiale à type de névrite optique ou de troubles sensitifs sont associés à une évolution plus lente au début. Le sexe, les vaccinations et les infections ne semblent pas influencer le pronostic. L'apport de l'IRM dans l'établissement du pronostic est probablement déterminant. Il a été clairement établi une valeur pronostique initiale au nombre de lésions cérébrales : le score EDSS après 14 ans d'évolution est corrélé ( $r = 0,6$ ) au volume lésionnel à 5 ans et à l'accroissement de ce volume dans les

5 premières années (Brex et al., *New English J Med*, 2002). L'estimation de la perte axonale, de son importance et de son évolution par les nouvelles techniques permet probablement d'affiner le pronostic (Filippi Brain, 2003).

La durée de survie médiane a été estimée dans le registre Danois à 22 ans après le diagnostic pour les hommes et à 28 ans pour les femmes versus 37 et 42 chez les sujets normaux.<sup>32</sup> Plus de la moitié des patients décèdent de leur maladie ou de l'une de ses complications. Globalement, la SEP reste cependant plus sévère par le handicap qu'elle entraîne que par la diminution de la longévité.

### *Sclérose en plaques et grossesse*

La fréquence des poussées diminue pendant la grossesse, surtout au troisième trimestre, mais réaugmente dans les 3 mois du post-partum pour rejoindre ensuite le taux qui existait avant la grossesse.<sup>34</sup> Globalement le pronostic n'est pas influencé par la grossesse. Les anesthésies péridurales ne sont pas contre-indiquées. Elles sont au contraire un facteur qui diminue la fatigue liée à l'accouchement. Comme pour tout acte chirurgical nécessaire, il n'y a pas de contre-indication à l'anesthésie générale si une intervention chirurgicale paraît indiquée. L'allaitement n'est pas contre-indiqué.

### *Formes bénignes*<sup>35,37</sup>

La fréquence des formes bénignes est estimée de 5 à 40 % selon la définition qui en est donnée et la durée des études longitudinales. Les résultats de différentes études récentes montrent qu'environ la moitié des formes bénignes ne le sont plus après dix ans supplémentaires d'évolution, ce qui tend à faire penser que les formes réellement bénignes à terme sont rares. L'évolution bénigne est corrélée à une faible activité initiale de la maladie en IRM, c'est-à-dire à un nombre faible de lésions nouvelles.<sup>35</sup>

### **Sclérose en plaques de l'enfant**<sup>36</sup>

L'incidence des SEP avant 16 ans a été estimée entre 1,2 et 6 % des cas. L'âge de début le plus précoce d'un cas prouvé à l'autopsie a été de 10 mois. Les formes de l'adolescent ne sont pas rares. Les formes de début avant 10 ans sont en revanche exceptionnelles. Le début est souvent comparable à celui des formes de l'adulte mais dans certains cas, il prend la forme d'un tableau évocateur d'encéphalomyélite aiguë disséminée (EAD) ou de maladie de Schilder avec des lésions extensives ou pseudotumorales, très inflammatoires. Il semble en revanche que l'évolution de ces formes précoces soit moins rapide que celle des formes de l'adulte. Le sex-ratio avant la puberté serait de 1/1.

### Vaccinations

Aucune vaccination n'est contre-indiquée.<sup>38</sup> Les vaccinations contre la grippe et le tétanos-polio ont été étudiées. Les grandes études récentes sont également rassurantes en ce qui concerne l'hépatite B, vaccination pour laquelle une polémique avait été déclenchée il y a quelques années suite à des cas qui avaient été rapportés au décours d'une campagne de vaccination en France.

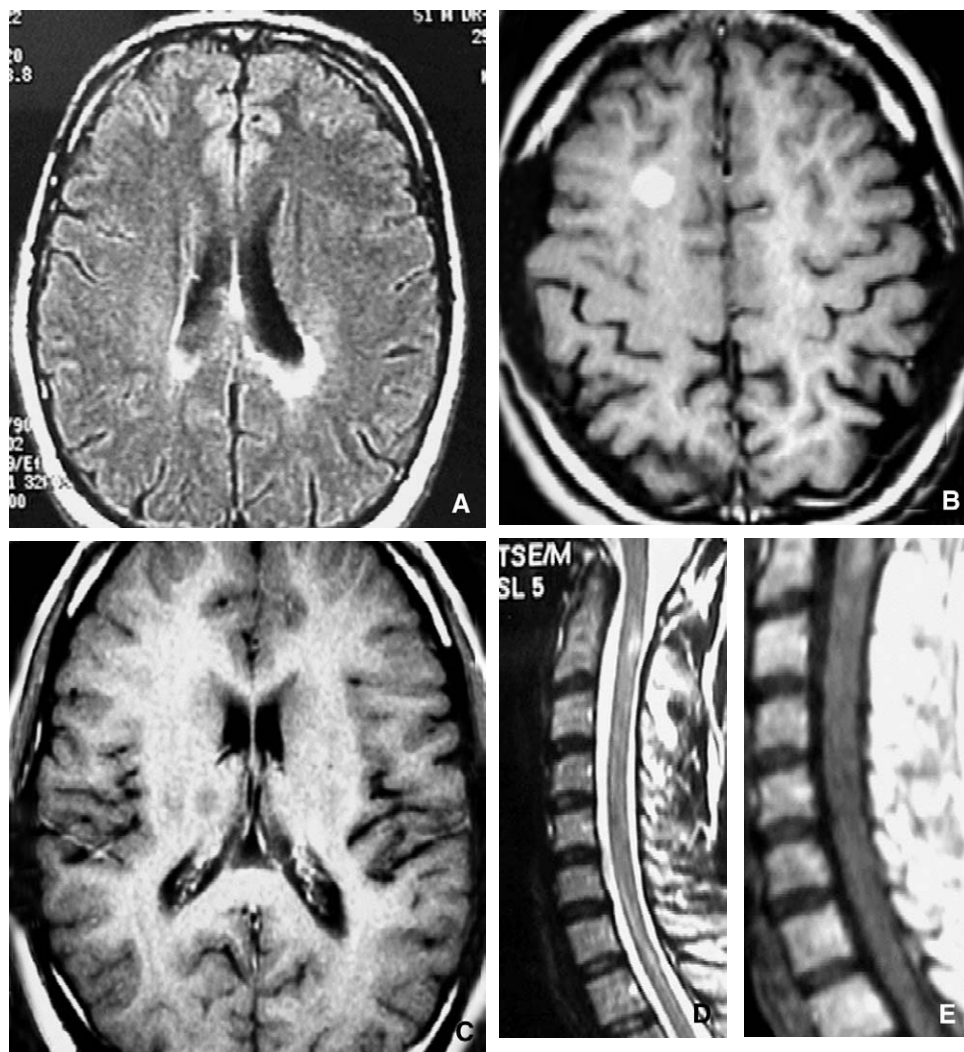
### Évaluation clinique

De nombreuses échelles ont été proposées pour évaluer les patients atteints de SEP. Elles font l'objet d'un chapitre spécifique de l'Encyclopédie Médico-chirurgicale.

### Explorations complémentaires

#### Imagerie par résonance magnétique nucléaire (Fig. 1)<sup>1</sup>

L'IRM est sensible au contenu en eau du parenchyme, ce qui permet de mettre en évidence les lésions œdémateuses, démyélinisées ou gliotiques sous la forme d'hypersignaux sur les séquences pondérées en T2/*fluid attenuated inversion recovery* (FLAIR). Certaines lésions, surtout celles qui sont très démyélinisées très destructrices (lésions axonales) ou celles qui sont simplement très œdémateuses, apparaissent en hyposignal sur les séquences pondérées en T1. L'IRM peut aider au diagnostic en montrant une dissémination dans le temps et dans l'espace de lésions inflammatoires du SNC à condition de correctement interpréter les informations qu'elle fournit.



**Figure 1** Images par résonance magnétique d'un patient atteint de sclérose en plaques. A. Séquence *fluid attenuated inversion recovery* FLAIR : lésions en hypersignal. B. Lésion rehaussée par le contraste en T1 après injection de gadolinium. C. Image en T1 sans injection : lésion en hyposignal. D. Hypersignal intramédullaire (en écho de spin turbo). E. Lésion médullaire rehaussée par le contraste en T1 après injection de gadolinium.



### *Diagnostic des lésions*

Les hypersignaux ne sont pas spécifiques et il faudra les distinguer d'autres lésions multiples de la substance blanche comme des lésions de collagénoses, de granulomatoses ou des images vasculaires, en particulier des patchys, banals après 45 ans, et fréquents chez les hypertendus et les migraineux. La fréquence des patchys non spécifiques est d'environ 5 % avant 50 ans, 30 % entre 50 et 60 ans et 54 % après 60 ans et ils sont donc surtout discutés dans les formes PP de début plus tardif. Les lésions périventriculaires, sous-tentorielles, en particulier du cervelet, médullaires ou du corps calleux sont plus évocatrices de SEP. Les lésions de petites tailles (< 6 mm) sont moins évocatrices. Les lésions de la substance grise (cortex, noyaux gris) sont possibles mais habituellement mal visibles. L'atteinte de la jonction gris-blanc est fréquente ne respectant pas les fibres en U. Le caractère inflammatoire peut être suggéré par l'existence d'une prise de contraste après injection de Gd qui n'est cependant pas spécifique, puisqu'elle s'observe également sur des lésions infectieuses ou tumorales. Les lésions médullaires évocatrices ne dépassent pas deux étages vertébraux contrairement à celles des collagénoses et de la maladie de Devic, et elles doivent n'occuper qu'une partie de section de moelle (typiquement latérale, en dehors de la substance grise médullaire) et le calibre de la moelle ne doit pas être augmenté de volume.

### *Dissémination dans l'espace*

L'IRM permet facilement de montrer l'existence de lésions multiples. Les critères actuellement retenus (Barkhof) sont la présence de trois au moins des quatre critères suivants : au moins neuf lésions encéphaliques ou une prise de contraste après injection de gadolinium ; une lésion sous-tentorielle ; une lésion juxtacorticale ; au moins trois lésions périventriculaires supérieures à 3 mm. Une lésion médullaire peut remplacer une lésion cérébrale dans ces critères d'où l'importance de réaliser une IRM de la moelle. Les critères moins spécifiques de Paty (au moins quatre lésions ou trois lésions dont une périventriculaire) ou de Fazekas (au moins trois lésions avec au moins deux des critères suivants : une lésion de plus de 5 mm, une lésion périventriculaire, une lésion sous-tentorielle) sont cependant plus fréquemment retrouvés au début.

### *Dissémination dans le temps*

L'existence de lésions multiples et prenant le contraste ne suffit pas pour affirmer un diagnostic de SEP. Devant un épisode clinique unique, l'IRM peut démontrer qu'il s'agit d'une maladie chronique à condition de répéter les examens. L'existence de lésions d'âges différents dont seules

quelques-unes prennent le contraste ne suffit pas puisque la durée des prises de contraste peut varier d'une lésion à l'autre. Le comité d'experts réunis autour de Ian McDonald a défini les critères IRM de dissémination temporelle. Ces critères stipulent que chez des patients ayant eu un premier épisode démyélinisant et réunissant les critères de Barkhof, l'apparition d'une lésion rehaussée par le gadolinium dans un territoire ne correspondant pas à la poussée initiale, sur une IRM réalisée au moins 3 mois après le début des troubles, est suffisante. En l'absence de cette anomalie, il est nécessaire de mettre en évidence une nouvelle lésion sur une séquence pondérée en T2 sur une IRM réalisée après l'IRM de référence. L'IRM de référence pour les lésions T2 doit toujours avoir été réalisée au moins 3 mois après le début clinique puisqu'une nouvelle lésion peut apparaître en fin d'épisode après la première IRM. Les examens doivent être comparables (même champs, mêmes séquences, même positionnement).

### **Étude du liquide céphalorachidien (LCR)**<sup>1,39,40</sup>

L'apport de l'IRM au diagnostic de SEP ne doit pas faire négliger l'étude du LCR qui apporte deux types de renseignements essentiels au diagnostic de SEP : l'affirmation d'une réaction inflammatoire dans le SNC et l'élimination d'une autre cause (processus infectieux ou malin en particulier). Le diagnostic de réaction inflammatoire repose essentiellement sur la mise en évidence d'une distribution oligoclonale (DO) des immunoglobulines G (IgG) du LCR et d'une augmentation de l'index IgG, qui est cependant moins sensible (70 à 88 % versus 92-95 %). La mise en évidence d'une DO des IgG doit reposer sur la focalisation isoélectrique qui est la technique de référence (plus sensible que l'immunoelectrophorèse simple ou l'immunofixation). Les bandes ne doivent pas être présentes dans le sérum ou y être présentes en nombre inférieur. La DO n'est cependant pas spécifique puisque fréquente dans les atteintes neurologiques infectieuses : Sida, neurosyphilis, panencéphalite sclérosante subaiguë (PESS), méningites virales, neuroborrélioses, neurobrucelloses, trypanosomiase, etc., mais aussi possibles dans certaines autres maladies auto-immunes comme le syndrome de Sjögren, le neuro-lupus, certains syndromes paranéoplasiques. Le contexte clinique et biologique fait la différence. La mise en évidence de chaînes légères libres oligoclonales a la même signification. L'absence de DO peut être due à une méthode défaillante. Sinon, il faut approfondir la recherche d'un diagnostic différentiel, les SEP sans DO étant rares. La ponction lombaire doit parfois être répétée, car elle se positive chez certains patients en effet après quel-



ques mois ou années d'évolution. La découverte d'un pic monoclonal d'IgG est moins évocatrice et doit faire rechercher une hémopathie. Nombre de patients avec un pic initialement monoclonal développeront un pic oligoclonal ultérieurement d'où l'intérêt de répéter l'examen en cas d'atypie par ailleurs.<sup>42</sup> L'index IgG est un moyen précis d'apprécier l'existence d'une synthèse intrathécale d'IgG et d'une rupture de la barrière hématoencéphalique (BHE). Il représente le rapport entre le quotient IgG LCR/sérum et le quotient albumine LCR/sérum. Le quotient albumine est déterminé par l'existence d'une rupture de la barrière sang-LCR. Il est dépendant de l'âge. La plupart des patients atteints de SEP ont des valeurs normales de ce quotient (6,5/1 000 entre 16 et 40 ans et 8/1 000 entre 40 et 60 ans). Des valeurs supérieures évoquent d'autres diagnostics. Le quotient IgG reflète l'existence d'une synthèse intrathécale d'IgG. Le quotient IgG est anormal dans 70 à 80 % des cas de SEP. Les quotients IgM et IgA sont peu utilisés. Des études récentes montrent cependant qu'un profil oligoclonal des IgM du LCR peut être retrouvé chez environ la moitié des patients et aurait une valeur pronostique péjorative.

Le nombre de cellules dans le LCR, essentiellement lymphocytaire, est augmenté ( $> 4 \mu\text{l}^{-1}$ ) dans 50 % des cas, mais dépasse rarement 35. Un chiffre supérieur à 50 doit faire rechercher activement un autre diagnostic. Des polynucléaires neutrophiles sont parfois rencontrés dans des formes « flambantes » avec lésions nécrotiques. L'étude des cellules après cyto centrifugation peut être intéressante pour éliminer la présence de cellules lymphomateuses. Les cultures et sérodiagnostics éliminent les pathologies infectieuses et sont demandés selon le contexte.

Il faut souligner que chez les patients ayant présenté un syndrome cliniquement isolé et dont l'IRM met en évidence au moins deux zones d'hypersignal mais ne répond pas aux critères de Barkhof, l'existence d'une DO ou d'un index IgG élevé est considéré comme équivalente à la présence des critères de dissémination spatiale.

### Électrophysiologie

L'IRM a supplanté les potentiels évoqués dans la recherche d'une dissémination des lésions dans l'espace. Ils peuvent être utiles quand la réalité de l'atteinte d'une voie de conduction n'est pas établie par la clinique. Les potentiels évoqués visuels (PEV) permettent d'objectiver l'atteinte du nerf optique quand il existe une latence allongée de l'onde P100. Leur étude est utile dans les formes PP quand l'IRM n'est pas suffisante pour établir le diagnostic. Les autres potentiels évoqués ont moins

d'intérêt (car non spécifiques) sauf en cas de doute sur l'organocité des symptômes.

### Bilan biologique<sup>1</sup>

Tous les examens usuels réalisés dans le sang sont habituellement normaux dans la SEP. En particulier on ne doit pas noter de syndrome inflammatoire périphérique. En plus des examens de routine (numération, vitesse de sédimentation [VS], protéine C réactive [CRP]) qui sont les seuls examens biologiques recommandés par la conférence de consensus de l'Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé (Anaes)<sup>38</sup> sur la sclérose en plaques (2001), un bilan immunologique de base est en général systématiquement réalisé (anticorps anti-noyaux, anticorps antiphospholipides et isoélectrofocalisation du sérum). Des sérologies (virus de l'immunodéficience humaine [VIH], maladie de Lyme, *treponema pallidum* hemagglutination [TPHA], Brucellose, *human T-cell lymphoma virus* [HTLV]1...) et d'autres dosages seront réalisés selon le contexte. Le [Tableau 3](#) présente les autres examens utiles selon le contexte.

### Diagnostic

#### Place nosologique de la sclérose en plaques au sein des affections inflammatoires démyélinisantes centrales<sup>41</sup>

Les pathologistes ont décrit diverses maladies démyélinisantes inflammatoires du SNC. L'encéphalomyélite aiguë disséminée périveineuse (EAD), qui comprend une forme classique (postinfectieuse, postvaccinale ou idiopathique) et la rare forme hyperaiguë hémorragique (de Weston Hurst). On peut distinguer plusieurs formes particulières de SEP à côté de la forme typique (décrite par Charcot) : la forme aiguë (type Marburg) qui peut prendre un aspect pseudotumoral, la forme diffuse cérébrale ou sclérose myélinoclastique (type Schilder) et la sclérose concentrique (Balo), dont on rapproche les formes cavitaires. Ces descriptions anciennes fondées sur la neuropathologie ont montré leurs limites et l'on admet aujourd'hui qu'il existe des formes de passage entre les différentes formes de « maladie inflammatoire démyélinisante idiopathique aiguë ». Ce dernier terme a été proposé par l'équipe de la « Mayo clinic » afin de mieux rendre compte de la continuité des concepts<sup>41</sup> (Weinshenker et al., 1994). Les distinctions peuvent également se faire entre les formes inflammatoires (lymphocytaires), dont se rapproche l'EAD typique, et les formes très démyélinisantes, voire nécrotiques (macrophagiques) comme les formes typiques de Marburg. Le [Tableau 4](#) situe la SEP au sein de ces affections.

**Tableau 3** Explorations complémentaires.

Cadre clinique	Tests indispensables en plus des tests systématiques	Tests utiles selon les cas
Myélite isolée	IRM moelle	Potentiels évoqués PCR virus neurotropes dans le LCR Enzyme de conversion sang et LCR
NORB	Bilan ophtalmologique	PEV PCR virus neurotropes dans le LCR Enzyme de conversion Angiographie rétinienne Diagnostic génétique maladie de Leber (si bilatérale)
Atteintes multifocales		IRM moelle Test de Schirmer, biopsie glande salivaire, anticorps anti-Ro/La Enzyme de conversion (sang, LCR), radiographie du thorax, bilan hépatique, recherche de protéinurie. Sérologies (sang ± LCR) : borrélioses, brucellose, syphilis, VIH Angiographie cérébrale. Échographie pelvienne, anticorps antineuronaux
Paraparésie progressive	IRM moelle	Acides gras à longue chaîne Sérologie HTLV 1 (Caraïbes) EMG, dosage vitamine B12
Ataxie progressive		IRM moelle Échographie pelvienne, anticorps antineuronaux Diagnostic génétique Anticorps antigliadine, anti-endomysium

NORB : névrite optique rétrobulbaire; PEV : potentiels évoqués visuels ; LCR : liquide céphalorachidien ; VIH : virus de l'immunodéficience humaine ; IRM : imagerie par résonance magnétique ; EMG : électromyogramme ; HTLV : *Human T-cell lymphoma virus* ; PCR : *polymerase chain reaction*.

**Tableau 4** Syndromes démyélinisants inflammatoires centraux.

Évolution temporelle (clinique ou IRM)	Dissémination spatiale (IRM ou pathologie)	
	Focal	Multifocal
<i>Asymptomatique</i>	<i>Lésion unique asymptomatique</i>	<i>Lésions multiples asymptomatiques ; SEP latente si lésions d'âges différents à l'examen pathologique</i>
<i>Symptomatique</i>	<i>Monosymptomatique</i>	<i>Polysymptomatique</i>
<b>1 épisode</b>	Syndrome clinique isolé (1 lésion)	Syndrome clinique isolé (lésions multiples)
Pas de rechute clinique ni de nouvelle lésion IRM		Encéphalomyélite aiguë disséminée SEP aiguë (Marburg)
<b>1 épisode</b> puis nouvelles lésions IRM	-	SEP possible ou définie
<b>Plusieurs épisodes</b> (sans progression)	Myélite ou névrite optique à rechute	SEP par poussées Devic (moelle et nerfs optiques uniquement)
<b>Plusieurs épisodes</b> (au moins 1 poussée et progression)	-	SEP progressives secondaires ou à rechutes ou transitionnelles
<b>Progression</b> (pas de poussée)	Myélites ou névrites optiques progressives isolées	SEP progressive primaire

SEP : sclérose en plaques ; IRM : imagerie par résonance magnétique. En italique : situations rares. Soulignés = SEP. Remarque : quelques nouvelles lésions peuvent apparaître en IRM dans les 3 mois qui suivent une encéphalomyélite aiguë disséminée.

### Critères diagnostiques

Le diagnostic de sclérose en plaques repose sur un faisceau d'arguments dont aucun, pris individuellement, n'est spécifique à lui seul. Il est fondé sur la mise en évidence d'une dissémination des lésions dans l'espace et dans le temps, sur la présence d'arguments (cliniques, IRM, LCR) en faveur du

caractère inflammatoire démyélinisant de la maladie et enfin sur l'absence d'autre diagnostic. L'âge de survenue est également un élément important qui oriente le diagnostic. Les critères diagnostiques retenus par consensus (Tableaux 5, 6) sont ceux de McDonald et al.<sup>43</sup> Les précédents critères diagnostiques de la sclérose en plaques de Poser et al.<sup>44</sup>

**Tableau 5** Critères diagnostiques de la sclérose en plaques (SEP).

Nombre de poussées	Signes de localisation clinique	Critères additionnels nécessaires pour établir le diagnostic de SEP
2 ou plus	2 ou plus	Aucun
2 ou plus	1	1. <b>Dissémination dans l'espace par IRM</b> (trois des quatre critères de Barkhof) ou 2. <b>LCR positif</b> (bandes oligoclonales ou élévation de l'index IgG du LCR) et au moins 2 lésions à l'IRM suggestives de SEP
1	2 ou plus	<b>Dissémination dans le temps par IRM</b> (prise de gadolinium sur une IRM réalisée à 3 mois de distance <sup>a</sup> du début de la poussée ou nouvelle lésion en T2 sur une IRM supplémentaire à encore au moins 3 mois de distance de la précédente IRM <sup>b</sup> )
1 (monosymptomatique)	1	<b>Dissémination dans l'espace par IRM ou LCR positif et 2 lésions à l'IRM</b> Et <b>Dissémination dans le temps par IRM (voir supra)</b>
0 (progression primaire)	1	<b>LCR positif</b> Et <b>Dissémination dans l'espace :</b> - au moins 9 lésions en T2 sur l'IRM cérébrale - ou 2 lésions sur l'IRM médullaire - ou 1 lésion médullaire et 4 à 8 lésions cérébrales - ou positivité des PEV et 4 à 8 lésions cérébrales en IRM - ou positivité des PEV, 1 lésion médullaire et moins de 4 lésions cérébrales à l'IRM Et <b>Dissémination dans le temps par l'IRM ou progression clinique sur plus de 1 an</b>

<sup>a</sup> Les prises de gadolinium d'une poussée aiguë ne durent en effet théoriquement pas plus de 2 mois.

<sup>b</sup> Si l'on admet qu'une première IRM a été réalisée au moment de la première poussée, il s'agira alors de la 3<sup>e</sup> IRM.

**Tableau 6** Critères de dissémination dans l'espace en imagerie par résonance magnétique (IRM). Trois des quatre critères de Barkhof suivants doivent être remplis pour établir une dissémination dans l'espace grâce à l'IRM.

1 lésion rehaussée par le gadolinium ou 9 lésions en T2  
au moins 1 lésion infratentorielle  
au moins 1 lésion juxtacorticale  
au moins 3 lésions périventriculaires

Remarque : 1 lésion de la moelle peut remplacer 1 lésion cérébrale. Les lésions visibles en T2 doivent faire au moins 3 mm de diamètre.

prenaient uniquement en compte les événements cliniques et les résultats de la ponction lombaire (présence d'une inflammation associée à une sécrétion particulière d'IgG dans le liquide céphalorachidien). Les nouveaux critères permettent un diagnostic plus précoce et plus sûr dans un certain nombre de cas. Notamment, le diagnostic de sclérose en plaques peut être dorénavant posé dès la première poussée neurologique de la maladie si les critères IRM ou/et les potentiels évoqués visuels sont remplis. Pour affirmer le diagnostic de sclérose en plaques, il faut mettre en évidence l'existence de multiples atteintes apparues à distance les unes des autres dans le temps et dans l'espace. Il faut également que l'examen neurologique ait montré au moins une fois des anomalies significati-

ves d'une atteinte du système nerveux central et qu'un bilan minimum et un interrogatoire précis aient éliminé une autre cause, en particulier une autre maladie inflammatoire de système nerveux et il ne doit pas exister d'autre explication diagnostique plus satisfaisante de la maladie.

Il n'y a pas de critères d'âge limite mais il est recommandé une particulière prudence en dehors de la fourchette 10-59 ans avec la réalisation systématique de la ponction lombaire et des potentiels évoqués visuels dans ces cas. La présence d'une IRM cérébrale et d'une ponction lombaire normales doivent rendre l'affirmation du diagnostic très prudente même si les critères cliniques sont remplis.

En fonction de cette classification, le patient pourra être considéré comme ayant une SEP (remplissant les critères) ou n'ayant pas de SEP (ne remplissant pas les critères). Il n'y a plus de classification intermédiaire (« probable sclérose en plaques... ») comme auparavant. La non-réalisation des examens complémentaires peut cependant faire considérer la SEP comme « possible » si la clinique est évocatrice. La définition d'une poussée a été redéfinie comme un nouvel événement neurologique « suggestif de sclérose en plaques » durant plus de 24 heures et dont le début est séparé de plus de 1 mois du début du précédent épisode. L'existence d'une poussée peut être retenue sur

des données d'interrogatoire. Les classiques événements intercurrents (infection...) aggravant des symptômes préexistants doivent être exclus.

Les **Tableaux 5 et 6** résument les critères nécessaires pour le diagnostic de SEP qui ont été détaillés dans les paragraphes précédents.

### Diagnostic devant un épisode clinique isolé

Si un patient n'a présenté qu'une poussée clinique, que son LCR est évocateur et que l'IRM montre plusieurs lésions, on sait que le risque qu'il s'agisse d'une SEP est très élevé même si l'élément de dissémination dans le temps manque. Le problème diagnostique majeur se pose avec les épisodes démyélinisants isolés (névrites optiques idiopathiques, myélites idiopathiques) et les EAD. Les premiers sont indiscernables d'un premier épisode de SEP sur le plan clinique. Toutefois les atteintes médullaires sévères avec lésions étendues supérieures à deux segments vertébraux ou atteignant l'ensemble du diamètre médullaire (myélites transverses) semblent présenter moins de risque d'évolution vers une SEP définie. Les EAD sont typiquement suite à une infection ou à une vaccination et atteignent volontiers des sujets jeunes, notamment les enfants. Cependant certaines premières poussées remplissent ces caractéristiques, d'autant que les poussées de SEP sont également connues comme plus fréquentes après des épisodes infectieux atteignant les voies ORL et aériennes hautes. Les séries récentes montrent par ailleurs que de nombreux épisodes considérés initialement comme des EAD même typiques évoluent vers des SEP définies si le suivi est suffisamment long<sup>45</sup> (Schwarz, 2001). En IRM les lésions des EAD sont le plus souvent symétriques avec souvent une prise de contraste de la plus grande part des lésions et une évolution vers la régression tout au moins partielle après corticothérapie.

Le risque qu'un patient ayant une manifestation démyélinisante clinique isolée soit porteur d'une SEP est augmenté quand le début est polysymptomatique plutôt que monosymptomatique, si le LCR est anormal (DO), et surtout quand l'IRM est compatible.<sup>1</sup> Ainsi, en cas de NO non traitée le taux de certitude diagnostique de SEP à 2 ans est de 36 % en cas d'IRM compatible contre 3 % en cas d'IRM normale. Plus le nombre de lésions est élevé, plus le risque est élevé. Plus de 40 % des patients ayant au moins neuf lésions encéphaliques dans l'étude ETOMS avaient eu une deuxième poussée dans les 2 ans contre moins de 20 % pour ceux qui avaient de deux à huit lésions. Il a été récemment montré que la présence d'anticorps dirigés contre des protéines de la myéline (protéine basique de la myéline [PBM] et surtout MOG) augmentait considérablement le

risque qu'un syndrome cliniquement isolé, soit une première poussée de SEP (Berger, 2003).

Le diagnostic est établi par le suivi clinique (deuxième poussée) ou l'IRM (dissémination temporelle).

### Diagnostic devant un début progressif

Des critères diagnostiques spécifiques ont été proposés pour ces formes par le groupe de consensus (**Tableaux 5, 6**) inspirées des recommandations de Thompson et al.<sup>46</sup> Selon ces critères, le diagnostic est certain si les patients présentent une progression clinique depuis au moins 1 an, ont un LCR compatible (DO) et une IRM compatible (neuf lésions encéphaliques ou deux lésions médullaires ou une lésion médullaire et quatre à huit lésions encéphaliques). Si l'IRM est positive mais équivoque (une lésion médullaire ou une à quatre lésions encéphaliques), des PEV anormaux peuvent permettre de compléter les critères. Les critères diagnostiques de McDonald pour les formes progressives présentent donc des différences dans l'appréciation de la dissémination dans l'espace définie par les examens complémentaires (IRM, PEV, LCR) par rapport à la définition issue de l'adaptation des critères de Barkhof qui prévaut pour les formes rémittentes.

### Autres diagnostics différentiels<sup>1</sup>

Un bon interrogatoire, l'étude du LCR, l'IRM et les tests biologiques permettent d'éliminer les affections inflammatoires et infectieuses du SNC (rhombencéphalites et myélites virales, tétraparésie spastique tropicale à HTLV-I, maladie de Lyme, Sida, brucellose, listériose, tuberculose, syphilis, sarcoïdose, maladie de Behçet, lupus, syndrome de Goujerot-Sjögren, périartérite noueuse), héréditaires ou dégénératives (atrophie optique de Leber, atrophies cérébelleuses), vasculaires (angiome médullaire, CADASIL), tumorales (ménigiomes médullaires) ou rachidiennes (Chiari, cervicarthrose). L'un des diagnostics différentiels les plus difficiles est le syndrome de Goujerot-Sjögren qui peut simuler en tous points la SEP, avec notamment une DO des IgG fréquente à l'analyse du LCR. La recherche à l'interrogatoire d'un syndrome sec doit donc être faite. L'atrophie optique de Leber, qui est une maladie mitochondriale touchant surtout les garçons, se traduit par une atteinte ophtalmique bilatérale et doit faire pratiquer un examen ophtalmique à la recherche de téléangiectasies péripapillaires, d'une microangiopathie, d'un pseudo-oedème et des tortuosités vasculaires. La distinction des formes médullaires de l'adulte jeune de sexe masculin avec l'adrénoleucodystrophie repose sur le dosage des acides gras à très longues chaînes.



## Formes frontières et formes cliniques particulières

### Paraplégies progressives

Certains patients présentent une atteinte démyélinisante médullaire progressive isolée sans aucun signe clinique, d'imagerie ou pathologique d'autre lésion. Il peut s'agir d'une forme particulière de SEP progressive.

### Formes pseudotumorales, formes à larges plaques, maladie de Marburg, sclérose myélinoclastique de Schilder, sclérose concentrique de Balo<sup>47</sup>

Certains patients présentent des tableaux neurologiques de début aigu ou rapidement progressif avec des lésions cérébrales disséminées dans la substance blanche d'allure tumorale. La biopsie cérébrale est parfois nécessaire pour établir le diagnostic de SEP si l'IRM n'a pas permis de montrer de petites lésions à côté des larges zones hyperintenses. Dans certains cas, l'évolution a été fatale faisant rapprocher ces cas de la SEP aiguë de type Marburg. Ce syndrome est caractérisé par un tableau de démyélinisation inflammatoire aigu, monophasique rapidement fatal. Les lésions sont identiques à des lésions récentes de SEP, mais elles sont toutes aiguës. Le syndrome de Marburg se distingue de la leuco-encéphalite de Weston-Hurst, forme maligne d'encéphalite aiguë disséminée, par l'absence d'hémorragies et sa survenue en dehors d'un contexte postinfectieux.

Ces formes à larges plaques se rapprochent également de deux formes particulières de démyélinisation disséminée : la sclérose myélinoclastique de Schilder et la sclérose concentrique de Balo. Le terme de maladie de Schilder peut être source de confusion. Cet auteur a décrit en 1912, 1913 et 1924 trois cas « d'encéphalite péri-axile diffuse » dont seul le cas de 1912 a servi de description *princeps* au syndrome de sclérose diffuse myélinoclastique. Il s'agit d'une atteinte démyélinisante diffuse de la substance blanche encéphalique, bilatérale et grossièrement symétrique. L'histologie peut montrer des aspects cavitaires. La question de son assimilation à la SEP se pose. Une évolution rémittente identique à celle d'une SEP a pu être observée, après régression d'un tableau initial de type myélinoclastique.

La sclérose concentrique de Balo est actuellement considérée comme une forme histologique particulière de SEP. Elle est caractérisée par l'existence de bandes concentriques alternées d'axones démyélinisés et myélinisés. L'évolution des premiers cas décrits, sélectionnés sur des données autopsiques, était rapidement fatale. Mais il a été

décrit depuis des cas évoluant comme une SEP de façon rémittente et ce type de lésions n'est pas exceptionnellement vu en IRM au cours de SEP typiques.

### Neuromyéélite optique de Devic<sup>48</sup>

Classiquement, il s'agit d'un syndrome monophasique associant en moins de 2 ans une myéélite sévère et une atteinte bilatérale simultanée ou successive des nerfs optiques. L'article publié par Wingerchuk et al.<sup>48</sup> a permis de montrer qu'une définition moins stricte devait être appliquée : névrite optique unilatérale et myéélite survenant à moins de 2 ans de distance sans autre atteinte du névraxe ou névrite optique bilatérale et myéélite survenant à plus de 2 ans de distance sans autre atteinte du névraxe. En suivant cette définition, les auteurs ont étudié 71 patients dont 48 avaient eu une évolution à rechute. Ces formes rémittentes touchent cinq fois plus de femmes, débutent en moyenne vers 40 ans et sont souvent associées à d'autres maladies auto-immunes ou à la présence d'anticorps antinucléaires positifs. Le pronostic à terme est sombre (paraplégie, cécité). L'IRM de l'encéphale est normale alors que des lésions sont retrouvées sur la moelle (plusieurs segments vertébraux) et les nerfs optiques. Il existe fréquemment une pleiocytose dans le LCR mais une DO n'est retrouvée que dans un cas sur trois. Le décès est fréquemment lié à une défaillance respiratoire. Les données pathologiques montrent des lésions de type vascularite faisant intervenir l'immunité humorale, ce qui laisse penser qu'il s'agit d'une affection différente de la SEP. Récemment le dosage d'un anticorps spécifique a été proposé.

## Physiopathologie et pathogénie de la sclérose en plaques

Les données pathologiques, l'imagerie, les études génétiques, épidémiologiques et immunologiques ont fourni des données extrêmement nombreuses, parfois contradictoires, qui ont cependant permis d'approcher les mécanismes de cette affection.

Les données récentes montrent une grande diversité et une hétérogénéité de l'atteinte d'un individu à l'autre alors qu'une certaine homogénéité existe chez une même personne. L'ensemble du SNC semble atteint de façon diffuse même si les lésions macroscopiques prédominent dans la substance blanche. L'importance de l'atteinte de la substance blanche d'apparence normale (en dehors des lésions macroscopiques visibles sur les séquences IRM conventionnelles ou à l'examen pathologique macroscopique) et de l'atteinte axonale a particulièrement été soulignée ces dernières années.

## Lésions

### Distribution des plaques<sup>50</sup>

L'examen macroscopique du SNC d'un patient ayant eu une SEP évoluée est caractérisé par un certain degré d'atrophie cérébrale et de la moelle et la présence de multiples plaques fermes, bien délimitées de taille (quelques mm à quelques cm), de forme, de couleur et de répartition variables. Le plus souvent elles sont largement distribuées dans la substance blanche, de façon bilatérale mais asymétrique, prédominant aux régions proches des ventricules, en particulier latéraux, le plancher de l'aqueduc et le quatrième ventricule. Les autres plaques encéphaliques se répartissent dans la substance blanche lobaire et à la jonction blanc-gris (environ 17 %). Dans une étude, 22 % des plaques étaient frontales, 15 % pariétales, 12 % temporales mais seulement 1 % occipitales. Environ 10 % des plaques se situent dans la substance grise pour moitié dans le cortex et pour moitié dans la substance grise profonde. Les nerfs et voies optiques (en particulier les radiations optiques) sont très fréquemment atteints de façon extensive. L'examen macroscopique sous-estime les plaques du tronc cérébral et du cervelet alors qu'elles y sont nombreuses notamment dans la région périaqueducale et le faisceau longitudinal médian. Les plaques sont très nombreuses dans la moelle surtout cervicale. Les patients ayant présenté une forme médullaire peuvent avoir une atteinte extensive de la moelle, mais très peu, voire pas, de lésions encéphaliques.

### Lésions actives et inactives<sup>50</sup>

Les lésions aiguës sont caractérisées par des amas hypercellulaires monocytaires et lymphocytaires. On distinguait classiquement les amas périveineux de lymphocytes sans démyélinisation, considérés comme étant la lésion la plus précoce, des lésions actives établies, caractérisées par une démyélinisation franche associée à la présence de cellules phagocytaires remplies de débris myéliniques et des lésions chroniques inactives caractérisées par l'astroglie et l'absence de cellules digérant les débris myéliniques. Les données immunohistochimiques récentes concernant la présence de protéines myéliniques dans les macrophages, les marqueurs de l'activation macrophagique, l'importance des lésions des oligodendrocytes et de la remyélinisation ont permis d'affiner la description de ces lésions. Ainsi Lucchinetti et al. distinguent les lésions :

- actives précoces situées en bordure de plaque (macrophages actifs contenant des débris myéliniques colorés par le bleu luxol et immuno-

réactifs pour toutes les protéines de la myéline) ;

- actives tardives (macrophages actifs contenant des débris myéliniques immunoréactifs pour le protéolipide [PL] mais pas la glycoprotéine myélinique oligodendrogliale [MOG] ;
- démyélinisées inactives (complètement démyélinisées mais dont les macrophages contiennent des vacuoles vides ou PAS+ ) ;
- remyélinisantes précoces (caractérisées en microscopie électronique par la présence d'axones entourés de fines gaines myéliniques) ;
- remyélinisantes tardives ou *shadow plaques* (astroglie focalisée avec une densité myélinique réduite).

À une phase précoce un aspect laminaire, proche de celui de la sclérose concentrique de Balo, peut être observé du fait de l'atteinte qui suit des veines disposées parallèlement. Les données immunohistochimiques ont permis de confirmer la présence d'une rupture précoce de la BHE au sein des lésions actives aiguës. Ces anomalies sont associées à l'expression sur les macrophages de molécules HLA-DR.

### Lésions myéliniques<sup>47,50,51,52</sup>

Le rôle des cellules macrophagiques dans la démyélinisation a été souligné ainsi que celui possible des cellules microgliales. Les travaux récents ont montré l'existence d'une corrélation entre la perte en oligodendrocytes et l'infiltration macrophagique. En fait, l'étude de nombreuses pièces de biopsie et d'autopsie a permis aux équipes viennoises et de la Mayo clinic de montrer l'existence d'une grande hétérogénéité de la démyélinisation dans la SEP d'un patient à l'autre alors que le même aspect était toujours observé chez un même patient dans cette série. Quatre patrons de lésions actives démyélinisantes ont été décrits selon l'importance de la perte en protéines myéliniques, l'aspect des oligodendrocytes et des cellules inflammatoires, l'existence d'une remyélinisation sur les *shadow plaques* des mêmes patients, et l'évidence de dépôts d'Ig et de complément activé (Tableau 7). La répartition de ces patrons a pu être biaisée par une sur-représentation de matériel provenant de formes aiguës de SEP, très différentes des SEP habituelles. Toutes ces lésions comprenaient des lymphocytes T (LT) CD3<sup>+</sup>, des plasmocytes et des macrophages. Deux de ces patrons partagent des caractéristiques communes avec les encéphalomyélites auto-immunes médiées par les cellules T (patron I) ou médiées par les cellules T mais anticorps-dépendant (patron II). Le patron III est très différent, caractérisé par des lésions non centrées sur des veines, rappelant la sclérose concentrique de Balo, avec une apoptose des oligodendro-

**Tableau 7** Lésions actives de scléroses en plaques (SEP) (d'après<sup>51</sup>).

Aspects	Patron I	Patron II	Patron III	Patron IV
Fréquence	12 %, surtout SEP « aiguës »	53 %, toutes formes	30 %, surtout SEP « aiguës »	3 %, 30 % des formes PP
Inflammation	Lymphocytes T et macrophages	Lymphocytes T et macrophages	Lymphocytes T et macrophages, microglie activée	Lymphocytes T et macrophages
IgG et C	-	++	-	-
Démýélinisation	Périveineuse, limite nette	Périveineuse, limite nette	Concentrique, pas périveineuse, limite floue	Mort des OG en périphérie de la plaque
Perte des protéines myéliniques	Toutes ensemble	Toutes ensemble	Surtout la MAG	Toutes ensemble
Apoptose des OG	-	-	++	-
Remyélinisation dans des <i>shadows plaques</i> associées	++	++	-	-

OG : oligodendrocytes ; IgG : immunoglobulines G ; MAG : glycoprotéine associée à la myéline ; PP : progressive primaire.

cytes et une perte préférentielle en glycoprotéine associée à la myéline (MAG), suggérant un aspect de dystrophie oligodendrocytaire centripète (« *dying-back* ») rappelant des infections virales ou toxiques du SNC, voire des lésions ischémiques aiguës. Le patron IV qui ne concerne qu'un sous-groupe de formes progressives primaires est caractérisé par la mort des oligodendrocytes et l'absence de remyélinisation qui en découle. Il semble en effet que l'échec relatif de la remyélinisation spontanée dans la SEP soit attribuable tantôt à la mort des oligodendrocytes tantôt à leur incapacité à remyéliniser du fait des perturbations du couple axone-myéline.

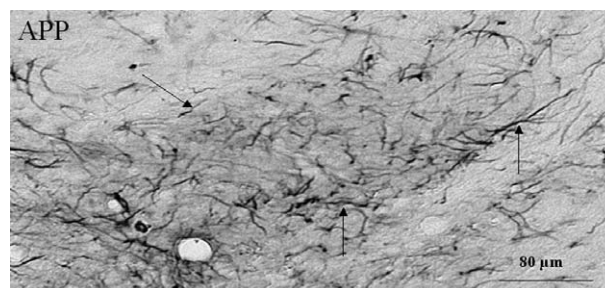
#### Plaques jeunes et substance blanche d'apparence normale (SBAN)

La mise en évidence, par les techniques récentes d'IRM par transfert de magnétisation (ITM) ou de diffusion (ID), d'altérations tissulaires de la SBAN, précédant de plusieurs semaines l'apparition d'une nouvelle lésion, repose la question de la séquence des événements à la phase initiale de la constitution de nouvelles lésions. Les données neuropathologiques sur les phases très récentes des plaques sont cependant rares. De nombreux auteurs ont pensé que la phase initiale pouvait être marquée par une désintégration isolée de la myéline sans hypercellularité alors que d'autres soutiennent l'hypothèse opposée selon laquelle les lésions récentes sont caractérisées par une hypercellularité, une altération de la barrière hémato-encéphalique (BHE) et une réaction microgliale. Des amas purement lymphocytaires, visibles en l'absence de toute lésion myélinique, et de toute « réaction » monocyttaire pourraient constituer la phase la plus précoce de la constitution de la lésion puisqu'ils sont présents dans la SBAN. Allen et McKeown avaient observé que la SBAN était histologiquement

anormale dans 72 % des cas de SEP. Les études récentes ont cependant montré que l'atteinte la plus importante de la SBAN était la dégénérescence des axones (wallérienne) à distance des lésions aiguës (Trapp).

#### Lésions axonales (Fig. 2)<sup>53,54</sup>

Bien que signalées dans les travaux initiaux de Charcot, les lésions axonales ont longtemps été sous-évaluées. Classiquement, selon Greenfield et King, en 1936, elles n'atteindraient de façon notable que 10 % des plaques. En microscopie électronique, des aspects d'axonopathies aiguës avec accumulation d'organelles ont été observées au sein des lésions aiguës actives. Des études récentes ont montré l'importance et la précocité des lésions axonales. Une souffrance axonale a été mise en évidence par l'expression de la protéine précurseur de l'amyloïde (APP) au sein des lésions actives aiguës de SEP. Par microscopie confocale, Trapp et al. ont observé la présence de très nombreuses transections axonales au sein des lésions actives aiguës de SEP. Elles étaient moins nombreuses au niveau des lésions actives chroniques. Ces auteurs ont observé des images analogues dans la SBAN



**Figure 2** Souffrance axonale, mise en évidence en immunohistochimie à l'aide d'un anticorps anti-protéine précurseur de l'amyloïde (APP), sur des coupes cérébrales de rat (modèle de démyélinisation toxique).

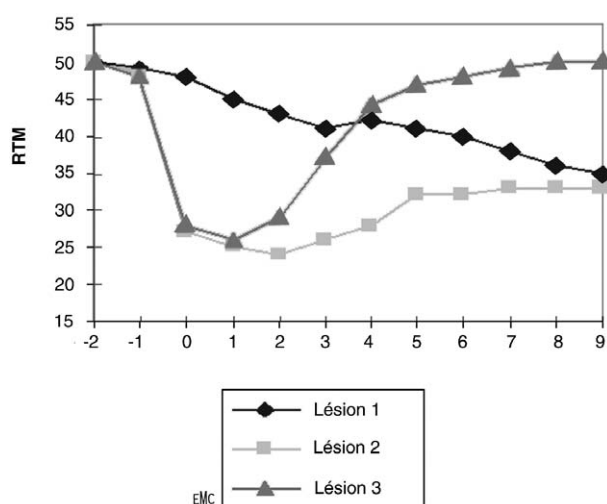
mais en très petit nombre. Une bonne corrélation a été observée entre la présence de cellules inflammatoires et la présence de lésions axonales suggérant que l'inflammation pouvait contribuer directement aux lésions axonales. La survenue d'une dégénérescence wallérienne secondaire à ces transections axonales a été évoquée pour expliquer la perte chronique des axones et l'atrophie cérébromédullaire.

### De l'image à la lésion<sup>55</sup>

Depuis le développement de l'IRM il a été possible de suivre in vivo l'évolution des lésions de sclérose en plaques (SEP). Les anomalies visibles en T2 peuvent cependant correspondre à des lésions histologiques très différentes. Les nouvelles techniques permettent d'analyser de façon plus précise le stade physiopathologique des lésions et la nature des anomalies de la SBAN. L'injection de Gd permet de mettre en évidence des prises de contraste au sein de certaines lésions du fait de l'existence d'une rupture de la BHE. Il a été montré la correspondance entre l'existence d'une inflammation histologique et la prise de contraste. La mesure du volume, et donc de l'atrophie cérébrale et médullaire, est une mesure globale indirecte du degré de destruction tissulaire, mais peut être affectée par l'existence d'un œdème. L'ITM est fondée sur les propriétés magnétiques différentes des molécules d'eau selon qu'elles sont libres ou liées à des macromolécules au sein de membranes. Cette technique permet de calculer un rapport de transfert de magnétisation (RTM) (Fig. 3) dont les valeurs sont très semblables d'un sujet à l'autre dans la substance blanche normale, mais varient selon la densité en fibres myéliniques et peuvent refléter l'atteinte axonale en dehors des zones démyélinisées. Les travaux expérimentaux ont permis d'établir que la baisse du RTM est modérée en cas d'œdème et augmente avec le degré de la démyélinisation et/ou de perte axonale. L'ID dépend des mouvements microscopiques de diffusion des molécules d'eau, qui dépendent de l'anisotropie des tissus et donc de leur intégrité. La spectroscopie en résonance magnétique : (SRM) du proton permet d'étudier, sur un volume d'intérêt déterminé, les modifications des taux de différents composés biochimiques.

#### Lésions focales

Il a été montré que la prise de contraste apparaît très précocement en cas de constitution d'une nouvelle lésion et peut précéder la détection de cette lésion en T2. Certaines lésions anciennes peuvent également prendre le contraste, ce qui suggère une



**Figure 3** Profil évolutif des valeurs de rapport de transfert de magnétisation (RTM) de trois lésions représentatives de la sclérose en plaques. Le RTM est mesuré sur des imageries par résonance magnétique effectuées une fois par mois. Les lésions mesurées sont apparues en T2 et en T1 (gadolinium [Gd] positives) au mois (M) 0. La mesure est effectuée de M2 à M9 au même niveau.

reprise de leur activité inflammatoire, mais les prises de contraste sont surtout associées aux lésions nouvelles. On ne peut cependant mesurer l'activité de la maladie à l'aune des seules nouvelles lésions Gd+. En effet, elles sont peu nombreuses dans la SEP progressive primaire, forme clinique pourtant très invalidante<sup>26,30</sup>, du fait du faible rôle joué par les lésions inflammatoires macroscopiques dans le handicap lié à ces formes. De même, une méta-analyse des études longitudinales des formes rémittentes et secondairement progressives ayant utilisé le Gd a montré que le nombre de lésions Gd+ mesuré chaque mois pendant 6 mois était modestement prédictif du taux de poussées de l'année suivante mais pas de l'évolution du handicap dans les 12 à 24 mois suivants.

Les données récentes en ITM et ID ont montré que la prise de contraste n'était pas l'événement le plus précoce de la constitution de nouvelles lésions. En effet, une baisse du rapport de TM et des modifications de la diffusion sont observées au même endroit plusieurs semaines avant l'apparition de cette lésion. À cette date, la zone apparaît normale en T2 et T1. Cela indique qu'un processus pathologique est déjà en cours et ouvre des perspectives en termes de prévision des poussées. L'utilisation de nouveaux produits de contraste permettant de visualiser in vivo les cellules macrophagiques phagocytaires contribuera probablement à une meilleure caractérisation des lésions inflammatoires.

Le RTM peut être abaissé de façon très variable au sein des lésions de SEP traduisant des degrés variables d'atteinte membranaire et/ou axonale,



conformément aux études pathologiques. Les études de suivi du RTM permettent de suivre in vivo l'atteinte lésionnelle et en particulier les phénomènes de remyélinisation qui sont observés à des niveaux variables selon les lésions. Les lésions dont l'atteinte axonmyélinique est sévère apparaissent sous la forme de lésions très hypo-intenses (« *black holes* ») sur les séquences T1. Les principales modifications observées dans les lésions en SRM, sont une baisse du N-acétyl aspartate (NAA) et une augmentation des lipides. Le mécanisme de la baisse du NAA est considéré comme le reflet d'une atteinte du transport axonal (soit par souffrance, éventuellement réversible, axonale aiguë, soit par perte axonale). Les études en ID ont confirmé l'existence d'une atteinte axonale au sein de lésions récentes. Elle peut être réversible, correspondant alors probablement à un dysfonctionnement axonal. Une corrélation avec le handicap a été montrée. Une augmentation des lipides est observée au sein des lésions récentes et persiste 4 à 8 mois après le début de la lésion, correspondant probablement aux lipides produits par la dégradation myélinique.

### Substance blanche d'apparence normale

L'importance des atrophies cérébrales et médullaires, qui constituent des marqueurs sensibles de l'évolution lésionnelle, suggère l'existence d'une atteinte diffuse lésionnelle, non seulement dans les formes progressives qui comptent peu de lésions focales (SEP-PP), mais aussi dans les formes rémittentes dès les stades très précoces de la maladie. Au sein de la SBAN une baisse du NAA et du rapport NAA/cr a été observée en SRM, suggérant l'existence de lésions axonales diffuses. Ces anomalies sont plus sévères dans les formes PP et SP. L'utilisation des histogrammes de RTM permet de quantifier cette atteinte axonmyélinique au sein des lésions et de la SBAN. Ces mesures sont anormales très tôt dans l'évolution, s'aggravent avec l'évolution de la maladie. Il existe une corrélation avec l'importance de l'atteinte clinique et en particulier cognitive. Ces résultats suggèrent que l'atteinte diffuse axonale au sein de la SBAN contribue aux signes cliniques de la phase progressive.

### Données épidémiologiques

Les nombreuses études épidémiologiques réalisées dans la SEP ont permis d'établir la prévalence de la maladie dans de nombreux pays, pour la plupart industrialisés et de l'hémisphère Nord. Cette prévalence varie entre 20 et 180/100 000 habitants dans ces pays.

### Répartition mondiale<sup>30,56,57</sup>

Dean, en 1994, estimait à 1,4 million le nombre de sujets ayant une SEP dans le monde. Ces patients ne sont cependant pas répartis également dans tous les pays étudiés. Les études initiales avaient défini trois zones selon la prévalence de la SEP plaçant pour l'existence d'un gradient nord-sud de prévalence allant de plus de 30/100 000 habitants/an au nord du 65° parallèle Nord (°N), moins de 5 au sud du 20° N et entre 5 et 30 entre les deux. Cela avait été montré en particulier en Amérique du Nord, avec une prévalence plus élevée au Canada que dans les états du Sud, puis en Europe. Les études dans l'hémisphère Sud, moins nombreuses, avaient cependant montré un gradient inverse en Australie entre la Tasmanie, au sud (76/100 000 h) et les régions plus au nord dans le Queensland (18/100 000 h) sans qu'il existe de différence génétique bien évidente.

Des études récentes n'ont pas complètement confirmé la notion de gradient de latitude. En Amérique du Nord les prévalences observées dans le Minnesota (173/100 000 h) sont supérieures à celles de l'Ontario (94/100 000 h) ou de la Colombie britannique (91/100 000 h), situés à une latitude équivalente. Les études récentes en Europe ont également montré que la répartition ne variait pas qu'en fonction de la latitude. Les prévalences observées en Scandinavie, au-delà du 58° N (31 à 96/100 000 h) n'étant pas très supérieures à celles observées en Europe continentale centrale et du Nord entre les 47 et 53° N (43 à 108/100 000 h). En particulier, la prévalence dans le nord de la Norvège ne dépasse pas 32/100 000 contre 60/100 000 habitants dans le sud-ouest de ce même pays. Les chiffres des études récentes des Îles britanniques tendent cependant à montrer une prévalence maximale au nord du 57° N, en Écosse (184/100 000 h) et relativement plus faible au sud du 53° N (67-114/100 000 h).<sup>57</sup> Les études récentes en Europe du Sud réalisées dans des populations très similaires sur le plan génétique entre le 36° N et le 46° N rapportent des prévalences très proches le plus souvent entre 28 et 58/100 000 h. En Italie (37° N-46° N) de très nombreuses études ont rapporté des prévalences peu différentes entre 33 et 56/100 000 habitants.

Certaines données laissent penser que l'incidence augmente depuis quelques décennies, mais il n'est pas certain que cela ne soit pas dû à une amélioration des moyens diagnostiques et des méthodes épidémiologiques. L'incidence annuelle varie selon les régions d'Europe entre 0,8 et 5,9/100 000 h.

Pour expliquer les différences de répartition deux principales théories ont été proposées, non

exclusives, reposant sur des facteurs génétiques ou d'environnement.

### **Ethnies et migrations**<sup>56,58</sup>

Certaines données sur la répartition sont en faveur du rôle prépondérant des facteurs génétiques. Ainsi la prévalence atteint 103/100 000 h en Sardaigne, dans une population très distincte génétiquement mais proche géographiquement de l'Italie. À l'inverse la prévalence est très faible dans l'île voisine de Malte (4/100 000 h). L'existence d'une prévalence élevée en Europe du Nord (Écosse) et dans toutes les populations d'origine anglo-saxonne vivant dans d'autres régions du monde est en faveur d'un facteur génétique spécifique aux populations du nord de l'Europe et prédisposant à la maladie. L'hypothèse de gènes de prédisposition transmis par les descendants des Vikings a été formulée. La fréquence est très faible dans les populations noires d'Afrique du Sud mais la prévalence dans les autres populations noires d'Afrique mériterait d'être précisée. La prévalence chez les Noirs américains est inférieure de moitié à celle des Blancs américains mais supérieure à celle des Américains d'origine asiatique. Il est admis que la prévalence est basse en Inde à l'exception des Parsis de Bombay qui ont une prévalence de 21/100 000 habitants. La maladie est très rare au Japon (1-4/100 000 h), en Corée et en Chine, chez les Esquimaux et dans les populations d'origine japonaise aux États-Unis. Ces différences, en faveur du rôle des facteurs génétiques, doivent être tempérées par les études de migration qui sont en faveur du rôle d'un facteur environnemental.

La prévalence chez les Jamaïcains est faible, même chez ceux émigrant en Grande-Bretagne mais elle est nettement plus élevée chez leurs descendants, nés en Grande-Bretagne, ce qui souligne le rôle de l'environnement dans l'enfance. De même, la prévalence chez les personnes nées en Grande-Bretagne de parents originaires d'Afrique ou du sous-continent Indien est comparable à celle des Anglais de souche. S'il a été constaté que la prévalence chez des enfants nés au Vietnam d'une mère vietnamienne et d'un père français et ayant été élevés en France est comparable à celle des Européens, l'interprétation en est difficile puisque les facteurs génétiques et environnementaux peuvent jouer dans ces cas. Les études consacrées aux migrations de pays de haute prévalence vers les pays de plus basse prévalence, comme l'Afrique du Sud ont montré des prévalences en général intermédiaires (36/100 000 h) entre celle des Caucasiens du pays d'origine (50/100 000 h) et celle des Caucasiens nés dans le pays d'accueil (11/100 000 h). Les études menées par l'administration américaine

des anciens combattants, ainsi que celles effectuées en Israël et Australie, ont confirmé cette diminution de prévalence après migration en provenance d'un pays de forte prévalence. Ces études ont souligné le rôle possible d'un facteur acquis avant l'âge de 15 ans. Les sujets émigrant avant cet âge acquièrent le taux de prévalence du pays d'accueil alors que ceux émigrant après conservent une forte prévalence de la maladie. Il n'est cependant pas certain que les populations migrantes soient représentatives de leur population d'origine.

### **Autres arguments épidémiologiques en faveur d'un facteur lié à l'environnement**<sup>56,59</sup>

Un facteur favorisant ou protecteur lié à l'environnement pourrait influencer cette répartition. Les facteurs infectieux ont été les plus étudiés. Les études virologiques seront évoquées plus loin. Les principaux arguments épidémiologiques reposent, mises à part les études de migration, sur la mise en évidence « d'épidémies » de SEP dont celle rapportée aux îles Faroe pendant et après la Seconde Guerre mondiale, consécutive au stationnement des troupes britanniques sur ces îles, est la plus célèbre. La réalité de ces « épidémies » reste discutée, le rôle d'autres facteurs, et en particulier l'amélioration des possibilités de diagnostic, pouvant être considéré.

Diverses études ont cherché à établir des liens entre la SEP et les animaux domestiques, les infections intestinales, les sinusites ou l'âge de survenue de maladies infectieuses. Parmi ces diverses hypothèses, la dernière a reçu plusieurs confirmations, montrant que les patients atteints de SEP ont eu leurs maladies infectieuses plus tardivement que les autres. Il a été montré un lien entre les infections virales et la survenue de poussées mais aussi entre la survenue d'une infection respiratoire et le début de la maladie. Il a été montré récemment une association entre un antécédent de mononucléose et la SEP.<sup>59</sup>

Il faut cependant noter que la large introduction des vaccinations contre les maladies virales éruptives de l'enfance, qui a fait s'effondrer leur prévalence, n'a pas, pour l'instant, affecté celle de la SEP.

L'influence du climat a été également proposée, en particulier l'influence de l'ensoleillement pouvant jouer sur l'immunité via la vitamine D. L'influence des saisons sur les poussées est difficile à distinguer de celle des infections saisonnières. L'implication des traumatismes crâniens a été étudiée à la suite d'études de cas suggérant une association mais elle n'a pas reçu de confirmation au cours des études épidémiologiques. L'alimentation a été étudiée, mais ce type d'étude est difficile et

expose à des faux positifs en négligeant des facteurs associés. En particulier une relation a été rapportée avec l'apport en graisses animales ou un déséquilibre entre les graisses mono-insaturées et poly-insaturées qui n'a pas été confirmée formellement. D'autres facteurs ont été incriminés, parfois contradictoires, vie en milieu rural et/ou consommation de lait, vie en milieu urbain dans des conditions sanitaires supérieures. Aucun facteur environnemental n'est actuellement admis de façon consensuelle.

### Études familiales<sup>56,60</sup>

Le risque de survenue d'une SEP dans la famille d'un patient atteint est proche de 15 % pour les zones de haute prévalence. Si on estime à 0,2 % sur la durée de la vie le risque pour l'ensemble de la population canadienne, un parent au premier degré aura un risque de 3 % (multiplié par 20) et de 1 % pour les parents au deuxième degré (multiplié par 5,5). Les études britanniques ont établi un risque maximum pour les sœurs (4,4 %), puis pour les frères (3,2 %) et les parents (2,1 %).

Trois études récentes ont concerné les jumeaux. Deux d'entre elles ont montré des résultats très proches avec une concordance proche de 25 % pour les homozygotes et seulement de 3 % pour les dizygotes. Le risque relatif pour un jumeau monozygote est de 190. L'étude canadienne sur les adoptés a permis de mieux approcher les rôles respectifs de la génétique et de l'environnement. Les sujets ayant une SEP et ayant été adoptés avant 1 an sont supposés avoir partagé le même environnement que leur famille d'adoption. La fréquence de la SEP chez les sujets « parents non biologiques au premier degré » ayant vécu avec les cas index n'est pas plus élevée que dans la population générale et est inférieure à celle des parents biologiques. Cette étude est un argument majeur en faveur du rôle prépondérant des facteurs génétiques sur les facteurs environnementaux. En résumé, selon Compston, le risque de développer une SEP est de 1/600 pour un Européen du Nord, de 1/200 pour un enfant né d'un parent atteint, de 1/40 pour le frère, la sœur ou le jumeau dizygote d'un sujet atteint, de 1/17 pour l'enfant d'un couple de deux sujets atteints et de 1/3 pour le jumeau monozygote d'un sujet atteint.

### Études génétiques<sup>56,60</sup>

La génétique de la SEP est complexe, les études de ségrégation n'ont pas montré de gène majeur déterminant le développement de la maladie dans les familles. Le nombre de gènes contribuant à la prédisposition et le mode de transmission sont incon-

nus. Deux types d'études ont été réalisés, la recherche de gènes candidats (études d'association et de liaisons) et les études systématiques du génome. Les études de gènes candidats se sont avérées positives pour le système *human leucocyte antigen* (HLA) dont les gènes sont sur le bras court du chromosome 6. Il a été établi le rôle des facteurs de la région HLA de classe II. En Europe du Nord, l'allèle HLA DRB1\*1501 est associé à la maladie. En Sardaigne, il s'agirait du DRB1\*04. La contribution d'HLA DR à la transmission des cas familiaux n'est cependant que de 10 à 20 %. Une association avec DR4 (DRB1\*04) a été observée dans les formes progressives primaires dans quelques études. Des résultats positifs ont été rapportés avec d'autres gènes candidats mais doivent être confirmés sur une grande échelle (région variable des Ig, MBP, TCR bêta, TGFb3), alors que les résultats avec les autres gènes étudiés sont négatifs (TCR alpha, IL1-Ra, IL1, IL2, IL2-R, *tumour necrosis factor* [TNF], etc.). Une zone du chromosome 5 contenant un gène prédisposant chez la souris à l'EAE, contiendrait un gène de susceptibilité (5p14-12) retrouvé dans une population finlandaise riche en cas familiaux.

Différentes études de criblage du génome ont été publiées récemment, mettant en évidence de multiples régions chromosomiques pouvant contenir des gènes contribuant à la susceptibilité à la SEP, sans atteindre la significativité statistique. Les facteurs contribuant à cette susceptibilité génétique sont donc probablement multiples et ne confèrent individuellement qu'un faible risque.

Des études font intervenir la technique de l'acide désoxyribonucléique (ADN) poolé qui augmente la sensibilité (étude GAMES).

Récemment l'haplotype APOE 4 situé sur le chromosome 19 a été rapporté comme significativement associé à un risque d'évolutivité plus sévère de la maladie mais cela reste controversé.

### Études virologiques et bactériologiques<sup>61</sup>

Les études épidémiologiques ont soutenu l'idée de l'intervention de facteurs environnementaux dans la SEP. Certains modèles viraux animaux reproduisent des lésions proches de la SEP. Le plus utilisé est le modèle de l'encéphalite liée au virus de Theiler, dans lequel le mécanisme de la démyélinisation est de type auto-immun. Diverses maladies humaines virales sont associées à une démyélinisation (HTLV-1, VIH, virus de JC [JCV], rougeole).

Aucun agent infectieux spécifique n'a été identifié mais il a été rapporté une association de la SEP avec des taux élevés d'anticorps contre différents virus dans le LCR ou le sérum, (rougeole, rubéole,

Epstein-Barr, cytomégalovirus, *herpes simplex virus* 1 [HSV]1, HSV2, *human herpes virus* 6 [HHV6], HHV8, paramyxovirus, oreillons, *Haemophilus influenzae* ...), des séquences virales dans le cerveau (herpès virus humain 6, rougeole, corona-virus) ou les méninges (rétrovirus MSRV). Aucun n'est retrouvé systématiquement et ne distingue les SEP des contrôles. C'est ainsi qu'une étude récente sur l'HHV6 n'a observé aucune différence entre des cas de SEP jamais traités par immunosuppresseurs et des contrôles neurologiques ou non.

Un mécanisme de mimétisme moléculaire a été évoqué pour certains agents mais reste cependant à démontrer.

L'implication d'un agent infectieux unique commun à tous les cas de SEP, reste improbable, mais l'activation d'une réponse auto-immune par une infection spécifique ou non est possible.

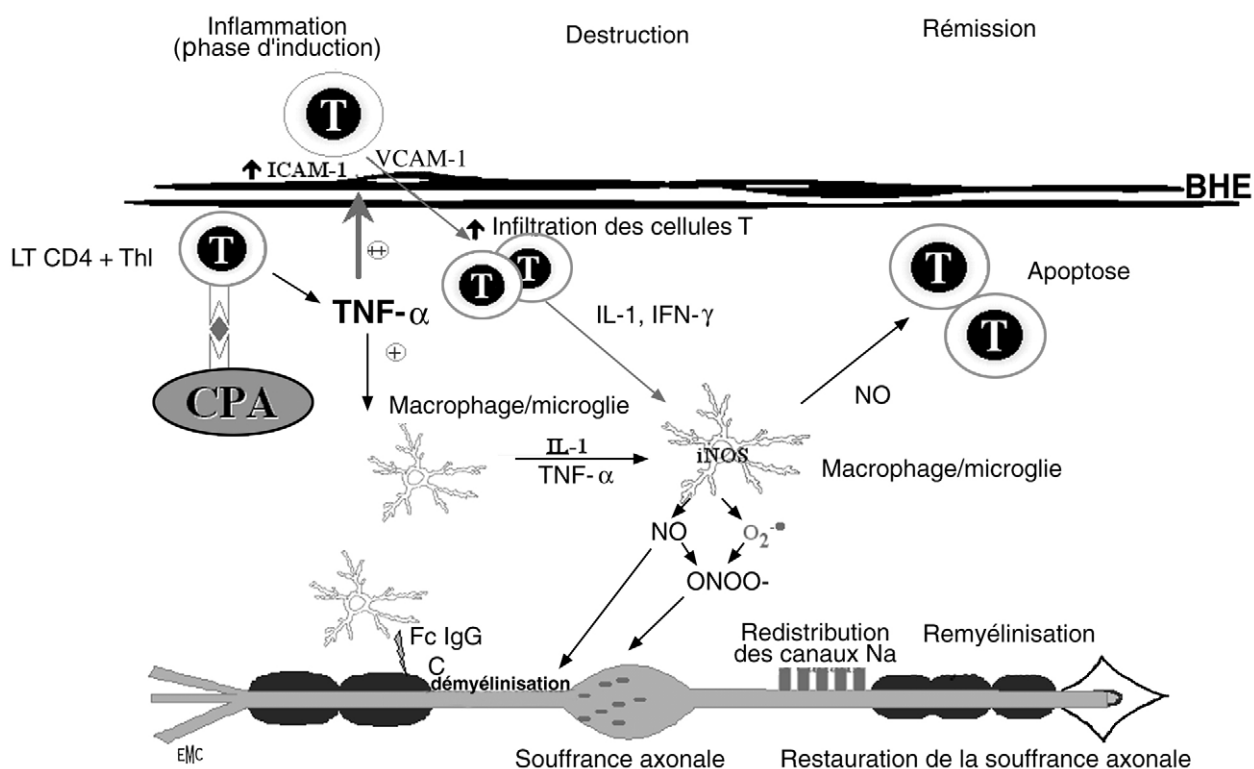
A contrario, il est possible que l'exposition du système immunitaire à certains agents infectieux soit protecteur vis-à-vis de la maladie, notamment durant la période de l'enfance. Des arguments importants en ce sens ont été résumés dans une revue récente.<sup>62</sup> La fréquence des infections notamment parasitaires intestinales dans les pays du Sud pourrait être inversement associée au gradient Nord-Sud de la prévalence de la maladie comme des données récentes collectées aux Antilles le suggèrent.

## Immunologie de la sclérose en plaques<sup>31,50,63,64,65</sup>

L'existence d'une association de la SEP aux gènes du système majeur d'histocompatibilité HLA-DR 2 suggère l'origine auto-immune de cette affection. Cette hypothèse est étayée par la mise en évidence d'une réaction inflammatoire anormale au sein des lésions, du rôle des lymphocytes B (LB) et T (LT) et des cellules de la lignée macrophagique (MO) et par la comparaison de cette maladie avec l'EAE.

### Immunopathologie (Fig. 4)

De nombreux signes d'activation de l'immunité à médiation cellulaire mais aussi humorale et des cellules de la lignée macrophagique/monocytaire ont été observés au sein des plaques. La répartition des LT varie en fonction de l'ancienneté et de l'activité des plaques. Les LT CD8<sup>+</sup> prédominent près des vaisseaux alors que les LT auxiliaires CD4<sup>+</sup> sont plus nombreux en périphérie des lésions actives, au sein des zones de progression de la démyélinisation. Ces LT CD4<sup>+</sup> jouent un rôle déterminant dans l'EAE. Il est en effet bien établi que le transfert d'une EAE à un animal naïf par des cellules T spécifiques de la PBM dépendait des LT CD4<sup>+</sup> de type Th1. On retrouve aussi des LT dans la SBAN. Les LT CD4<sup>+</sup> CD45RA<sup>+</sup> naïfs sont en revanche excep-



**Figure 4** Mécanismes lésionnels de la sclérose en plaques (d'après Grassin, 2000). IL : interleukine ; TNF : *tumour necrosis factor* ; ICAM : *integrin cellular adhesion molecule* ; VCAM : *vascular cellular adhesion molecule* ; BHE : barrière hématoencéphalique ; IgG : immunoglobulines G ; CPA : cellules présentatrices d'antigène ; NO : monoxyde d'azote.



tionnels dans les lésions de SEP. La recherche d'une spécificité antigénique des LT lésionnels a donné des résultats contradictoires en analysant les chaînes  $\alpha$  et  $\beta$  des récepteurs des LT (TCR), une utilisation préférentielle de certains segments V $\beta$  et V $\alpha$  n'ayant pas été mise en évidence par tous les auteurs. Une restriction partielle du répertoire des LT  $\gamma\delta$  a été observée dans une étude. Les molécules HLA de classe II, caractéristiques des cellules présentatrices d'antigène (CPA) actives sont exprimées sur les astrocytes, les cellules endothéliales et les cellules microgliales. Les cytokines, dites pro-inflammatoires, de type Th1, sont présentes au sein des lésions surtout actives, *tumour necrosis factor*  $\alpha$  (TNF  $\alpha$ ), interféron- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ), interleukine (IL)2, IL12, TNF- $\beta$ , et les LT expriment le récepteur à l'IL2. (CD25). L'IL1 et le TNF- $\alpha$  sont surtout exprimés par les MO et les cellules microgliales. Les molécules de co-stimulation CD80 et CD86 témoignent aussi, au sein des lésions actives de SEP, de l'activation de l'immunité cellulaire. Les molécules d'adhésion et les chimiokines qui peuvent témoigner des processus de passage de la BHE ont été également étudiées. La *vascular cellular adhesion molecule* 1 (VCAM1) et son récepteur lymphocytaire VLA-4 sont exprimées au sein des lésions chroniques actives, alors qu'*integrin cellular adhesion molecule* (ICAM)-1/LFA1 sont présents dans les lésions de tout âge. L'IL4, l'IL10 et le *transforming growth factor* (TGF)- $\beta$ 1, cytokines immunorégulatrices de type Th2, sont aussi retrouvées dans les lésions et sont supposées intervenir dans l'autorégulation du processus, mais certaines contribuent peut-être à l'intervention des anticorps. Des LB et des plasmocytes sont présents dans les plaques alors que des IgG et IgA y ont été mises en évidence dans les plasmocytes et à la surface des MO. Les MO porteurs d'IgG sont impliqués dans un processus de phagocytose anticorps-dépendants, comme le suggère la présence de pores couverts de clathrine. Les IgG éluées des plaques présentent un profil oligoclonal variant d'une plaque à l'autre chez un même patient. Des auto-anticorps anti-MBP, anti-MOG et anti-CNP (2',3'-cyclic nucleotide 3' phosphodiesterase) ont été isolés au sein des lésions. Des anticorps reconnaissant l'épitope PBM85-96, immunodominant pour les cellules T ont été identifiés. La présence d'anticorps anti-MOG est associée aux lésions myéliniques de la même façon dans les lésions d'EAE du marmouset et dans la SEP.<sup>64,65</sup> Les dépôts d'IgG sont associés à la présence de facteurs du complément (C1q et C3) près des bordures démyélinisantes des lésions actives. L'existence de complexes IgG-C3d sur les cellules microgliales pourrait constituer la marque de la lésion primitive de la SEP. L'antigène néoC9, marqueur de l'acti-

tion du complément lytique terminal est présent dans les lésions démyélinisantes actives au côté des Ig. Récemment le rôle des lymphocytes T CD8 cytotoxiques au sein des lésions a été suggéré par certaines études.

Les données, corrélant la présence des MO et des cellules microgliales à l'importance de la démyélinisation, sont évoquées (cf. infra).

### Analyses du sérum et du liquide céphalorachidien

#### Activation cellulaire

Les données immunocytochimiques des LT du LCR se rapprochent de celles des lésions, avec plus de LT CD4<sup>+</sup> que dans le sang, le plus souvent CD4<sup>+</sup> CD40R0<sup>+</sup> (mémoires) exprimant des marqueurs d'activation (IL2-R, CD69, CD29, VLA, LFA1, etc.). Des taux élevés d'IL2 et de son récepteur dans le LCR témoignent de l'activation cellulaire de même que la présence des autres cytokines Th1 (IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ ). La production de ce dernier serait corrélée à l'activité clinique.<sup>67</sup> Les cytokines Th2 n'ont pas été retrouvées élevées dans toutes les études. Dans le sang, il est bien connu que lors des phases actives de la maladie, les LT CD8<sup>+</sup> diminuent, ce qui élève le ratio CD4/CD8 et peut être mis en relation avec la diminution classique des fonctions suppressives des LT après activation des cellules mononucléées par la concanavaleine A. Des marqueurs d'activation des LT ont été décrits également dans le sang (IL2, IL2R, LT CD26+ ...) mais ne sont pas spécifiques.

#### Réactivité des lymphocytes T

Les analogies entre SEP et EAE ont conduit à rechercher dans le sang et le LCR des patients atteints de SEP, des LT autoréactifs contre les constituants myéliniques impliqués dans ces modèles. Il a été isolé des LT, CD4<sup>+</sup> essentiellement, réagissant spécifiquement contre la PBM, la MOG, la protéolipide myélinique (PLP), la CNPase ; la glycoprotéine associée à la myéline (MAG) mais aussi des constituants non myéliniques comme la transaldolase, enzyme oligodendrocytaire, la cristalline  $\alpha\beta$ , une protéine du choc thermique et la protéine astrocytaire S100. Mais c'est la PBM, l'antigène le plus souvent utilisé pour induire l'EAE, qui a été la plus étudiée. Le sang et le LCR des patients atteints de SEP contiennent plus de LT anti-PBM que ceux des sujets sains et, contrairement à chez ces derniers, ils sont activés. Bien que toute la protéine soit immunogénique, trois épitopes immunodominants ont été identifiés (83-99, 84-102 et 87-106) en corrélation avec leur affinité pour les molécules HLA-DR. L'épitope 83-99 semble le plus important, très affine pour HLA-DRB1\*1501. L'expression des gènes des TCR des LT anti-PBM a été étudiée. Les travaux initiaux suggé-

raient un usage très restreint des produits des gènes V des chaînes des TCR mais les travaux récents ont montré que différents TCR V peuvent reconnaître un même peptide dans le contexte d'une molécule HLA DR donnée et inversement une même famille de TCR V peut reconnaître différents peptides. Il semble cependant que cette hétérogénéité soit limitée chez un patient donné et que la réponse autoréactive des LT vis-à-vis de la PBM soit de type oligoclonale. Les LT anti-MOG ont été identifiés récemment et semblent plus nombreux que les LT anti-PBM. Ils pourraient jouer un rôle important, mais les modèles EAE induits par la MOG associent une composante humorale importante.

Le rôle pathogène des LT autoréactifs CD4<sup>+</sup> n'est pas établi dans la SEP. Il a été isolé des LT CD8<sup>+</sup> spécifiques qui auraient une action cytotoxique vis-à-vis des constituants myéliniques. Les données sur l'évolution de cette réponse des LT sont rares.

#### *Anticorps, lymphocytes B*

La mise en évidence d'une sécrétion intrathécale d'IgG est classique mais l'implication de ces anticorps dans la pathogénie de la SEP reste encore débattue. D'autres signes de l'activation de l'immunité humorale sont présents (chaînes légères des Ig dans le LCR, baisse des taux de C4 et C9 dans le LCR, taux élevés d'anticorps antinucléaires sanguins).

De multiples auto-anticorps ont été détectés dans le sang et le LCR des patients atteints de SEP sans que l'on puisse trouver un anticorps spécifique ou que l'on puisse retrouver un anticorps systématiquement. Des anticorps sont dirigés contre les protéines myéliniques ou oligodendrocytaires (PBM, MAG, MOG, PLP, OSP, CNP, transaldolase ...) et d'autres protéines (lectine cérébelleuse, HSP60...) Les LB sécrétant des anticorps anti-PBM sont plus nombreux dans le LCR des patients atteints de SEP que ceux des témoins. Les épitopes reconnus par les anticorps anti-PBM sont variables selon les études. Les patients, sans anticorps anti-PBM, produiraient des anticorps anti-PLP.

La présence d'anticorps dirigés contre des épitopes variés pourrait être due au phénomène de « *spreading* » antigénique, c'est-à-dire à l'apparition de nouveaux épitopes au cours de l'évolution de la maladie, source de nouveaux anticorps. Ce phénomène, bien documenté dans l'EAE ou dans les maladies expérimentales virales, n'est qu'hypothétique dans la SEP.

#### **Comparaison avec l'encéphalite allergique expérimentale**<sup>63,68,69</sup>

L'EAE est une affection auto-immune induite soit par l'injection d'homogénat de SNC, de protéine basique de la myéline (PBM), de protéolipide myé-

linique, (PLP), de glycoprotéine myélinique oligodendrocytaire (MOG) ou de séquences peptidiques encéphalitogènes issues de ces protéines, soit de lymphocytes T auxiliaires (« *helper* ») spécifiques (EAE par transfert). Selon l'antigène et l'espèce, la maladie associe plus ou moins inflammation, démyélinisation et lésions axonales, et a une évolution aiguë, chronique et/ou à rechutes. L'EAE aiguë est proche de l'EAD ou d'une poussée aiguë de SEP et les formes chroniques sont plus proches de la SEP. Aucun modèle d'EAE ne représente cependant un modèle parfait de SEP. Le rôle des LT CD4 est essentiel dans l'EAE puisqu'ils peuvent transférer la maladie. Les LT CD8 peuvent contribuer à aggraver les lésions mais aussi à limiter les rechutes. Très récemment, il a été montré qu'ils pouvaient également transférer la maladie dans certains modèles de rongeurs. Les modèles d'EAE impliquant l'immunité humorale sont caractérisés par l'existence de lésions très démyélinisantes. Les anticorps anti-MOG jouent un rôle important dans la démyélinisation. Une coopération avec les lymphocytes T est cependant nécessaire pour qu'ils puissent exprimer leur rôle pathogène.

Il a pu être postulé par analogie que l'hétérogénéité clinique de la SEP dépendait d'une hétérogénéité antigénique et génétique.

#### **Synthèse des mécanismes physiopathologiques**

##### **Initiation de la réponse auto-immune**

Si l'hypothèse d'un facteur environnemental infectieux est correcte, soit du fait d'un agent spécifique, soit du fait d'agents multiples, les mécanismes de mimétisme moléculaire expliquent probablement le développement de la réponse immune développée sur un terrain génétique prédisposé. Il a été montré que des LT anti-PBM peuvent être stimulés par des peptides provenant d'agents exogènes, partageant quelques acides aminés avec la PBM, mais également par d'autres sans séquence commune, du fait de propriétés de plasticité du complexe trimoléculaire. Ce mimétisme moléculaire peut expliquer des réactions croisées des LT mais aussi des LB avec des antigènes microbiens. D'autres protéines microbiennes peuvent contribuer à l'activation des LT, si elles sont des superantigènes capables d'activer tous les LT dont le TCR utilise un membre donné d'une famille V $\beta$ . L'activation des LT autoréactifs par l'un de ces mécanismes ne nécessite pas que l'agent infectieux ait infecté le SNC, ni qu'il persiste dans l'organisme.

##### **Développement de l'auto-immunité**<sup>63,68</sup>

Les mécanismes de « *spreading* » antigénique évoqués plus haut peuvent contribuer au développe-

ment de la réponse immune vers d'autres auto-antigènes, contribuant à son extension. La dégradation des tissus par le processus pathologique peut, en outre, faire apparaître des auto-antigènes jusqu'ici peu accessibles au système immunitaire ou des néo-antigènes (protéines du choc thermique) qui vont induire la formation de nouveaux LT autoréactifs. Des infections intercurrentes peuvent favoriser de nouvelles poussées de la maladie. Le mécanisme peut en être la réactivation de LT autoréactifs quiescents par des produits microbiens (lipopolysaccharides par exemple), via la production d'IL12 par les MO.

La présentation antigénique est effectuée par des CPA de la lignée monocyttaire (MO, microglie, cellules endothéliales, peut-être astrocytes) aux LT CD4. Une fois l'antigène présenté, les LT orientés dans le sens Th1 prolifèrent grâce en particulier à l'IL2 et à l'IFN- $\gamma$ . L'étape du passage et de la rupture de la barrière hémato-encéphalique est une étape essentielle de la formation des lésions. Les chémokines interviennent à ce stade. Le rôle des molécules d'adhésion intercellulaire est essentiel, permettant le passage des lymphocytes entre les cellules endothéliales. Les métalloprotéinases de la matrice pourraient contribuer à la rupture de la BHE. Le TNF joue un rôle important dans la phase vasculaire de l'inflammation.

#### Mécanisme lésionnel<sup>63,64,69,70,71</sup>

On ne connaît pas avec précision les mécanismes qui contribuent au développement des lésions myéliniques et axonales mais plusieurs mécanismes sont possibles pouvant impliquer l'immunité humorale ou cellulaire.

Le rôle direct des LT CD8 dans la démyélinisation reste débattu mais il existe des données récentes montrant que ces cellules sont capables d'induire une toxicité directe restreinte par le CMH de classe 1 sur les oligodendrocytes. Les LT  $\gamma\delta$  pourraient jouer un rôle indépendant des molécules HLA. Les LT CD4 jouent probablement un rôle majeur mais indirect en stimulant les macrophages et la microglie. Les données pathologiques ont en effet montré que la démyélinisation était quantitativement corrélée au nombre des cellules monocytaires dans les lésions. Les cellules microgliales et les macrophages possèdent un récepteur pour le fragment Fc des Ig et un récepteur pour le complément. Les anticorps pourraient participer à la démyélinisation en permettant la fixation des cellules microgliales ou d'autres cellules mononucléées sur la membrane myélinique. Les anticorps pourraient jouer un rôle important dans la spécificité tissulaire de l'agression. Ces cellules pourraient alors léser la myéline soit par opsonisation, soit par l'intermédiaire des

substances qu'elles produisent, soit du fait de l'action du complément qui peut induire la formation de vésicules membranaires.

Différents facteurs solubles, produits par les cellules mononucléées pourraient contribuer à la démyélinisation, comme certaines cytokines, des protéases et des phospholipases, des radicaux oxygénés, le monoxyde d'azote (NO). Parmi les cytokines, le TNF $\alpha$ , produit par la microglie et les MO, pourrait jouer un rôle important. On a vu qu'il contribuait à la phase vasculaire de l'inflammation mais il pourrait aussi jouer un rôle dans la démyélinisation. Il est capable d'induire des lésions myéliniques et cellulaires sur des cultures d'oligodendrocytes in vitro. La forme membranaire du TNF- $\alpha$  peut induire une mort cellulaire par apoptose via l'expression de Fas à la surface des oligodendrocytes. Mais le rôle du TNF est probablement plus contrasté qu'on l'avait pensé, comme l'ont souligné les résultats négatifs des essais thérapeutiques dans la SEP avec des bloqueurs du TNF ou des anticorps anti-TNF et les données expérimentales chez les animaux KO pour le gène du TNF- $\alpha$ . Ces travaux ont montré que le TNF- $\alpha$  pouvait contribuer à limiter la réaction inflammatoire.

Parmi les autres produits présents, le NO a été particulièrement étudié. Il peut induire expérimentalement des lésions myéliniques, mais in vivo, son rôle est possiblement variable selon les phases de la maladie, pouvant tantôt favoriser les lésions myéliniques, tantôt contribuer à la régulation de l'inflammation. Le NO pourrait contribuer aux lésions myélinooxonales via la formation de son dérivé, le peroxy-nitrite (PN). On a en effet observé la présence d'acides aminés nitrosés au sein des lésions, témoin de l'action du PN sur les protéines.<sup>72</sup> L'inhibition du PN dans l'EAE s'est montrée prometteuse. Enfin, il a été récemment proposé l'implication du glutamate dans la cytotoxicité de la SEP.<sup>71</sup> Mis à part leur rôle dans la fixation des MO, les anticorps pourraient agir par un mécanisme direct dépendant du complément, comme cela a été montré avec des anticorps anti-MAG, anti-MOG et anti-galactocérébroside.

L'inflammation ne joue probablement pas qu'un rôle délétère dans l'évolution de la maladie. Il a été en effet montré que les cellules inflammatoires pouvaient produire des facteurs trophiques pouvant contribuer à la réparation lésionnelle.<sup>73</sup>

Les symptômes lors des poussées peuvent traduire l'existence de troubles de la conduction, favorisés par l'œdème myélinique, ou par l'effet direct des substances toxiques sur la transmission axonale, comme cela a été montré avec des cytokines et le NO. Mais les études en ITM<sup>55</sup> et en SRM ont montré que la démyélinisation et même une

atteinte axonale aiguë pouvaient être très précoces dans la survenue des lésions et contribuer à la symptomatologie. Le retour de la conduction, par disparition de l'œdème ou des produits toxiques (effet des corticoïdes) contribue probablement à la récupération précoce des signes de la poussée dont le niveau des séquelles dépendra du degré d'atteinte axonale et myélinique définitive.

Les lésions axonales pourraient être les conséquences directes de l'inflammation, soit par une réaction dirigée directement contre elle, et qui n'a pas été démontrée, soit par conséquence indirecte de la présence de ces substances toxiques à son contact. La dégénérescence wallérienne, secondaire à une lésion aiguë focale, contribue probablement aux lésions axonales des fibres des grandes voies de passage. Ces lésions axonales des grandes voies sont probablement le support physiopathologique des symptômes de la phase progressive.

## Thérapeutiques

Il faut distinguer le traitement des symptômes contribuant au handicap, le traitement visant à une récupération clinique lors d'une poussée et le traitement de fond visant à enrayer le processus physiopathologique. L'avenir permettra peut-être également d'envisager un traitement neuroprotecteur, voire de réparation myélinique.

### Traitements symptomatiques

#### Rééducation neurologique<sup>74,75</sup>

Le premier principe de la rééducation des patients atteints de SEP de ne pas l'utiliser lors des poussées est actuellement remis en cause.<sup>76</sup> 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 vésicosphinctériens 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 isocinétisme ont été proposés et le réentraînement à l'effort peut être utile pour lutter contre la fatigue. Des exercices de lutte contre la spasticité sont souvent utiles 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. Les méthodes de rééducation proprioceptive, la balnéothérapie ou l'hippothérapie sont proposées pour lutter contre les troubles de la coordination.

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

#### Traitement de la spasticité<sup>77</sup>

La lutte contre la spasticité fait appel à la rééducation, les applications de froid (cryothérapie), le traitement de toutes les épines irritatives (escarres, infections, constipation) et des moyens plus spécifiques.

##### Médicaments antispastiques per os

Le baclofène (Lioréal<sup>®</sup>) et le dantrolène (Dantrium<sup>®</sup>) sont les plus utiles. Ils doivent être prescrits de façon progressive afin de ne pas aggraver le handicap par une baisse trop importante du tonus. Le bilan hépatique doit être régulièrement surveillé avec le second. Le baclofène, analogue structural de l'acide gamma-aminobutyrique (GABA), est le plus efficace. La dose initiale est de 5 mg à 15 mg puis on augmente les doses jusqu'à parfois la dose maximale de 80 à 120 mg j<sup>-1</sup>. Cette augmentation est cependant souvent limitée aux fortes doses par la présence d'effets secondaires digestifs gênants. Le dantrolène paraît plutôt moins efficace dans la SEP. Le diazépam (Valium<sup>®</sup>) peut parfois rendre service, mais est plus sédatif. La gabapentine pour laquelle il existe quelques études de faible niveau de preuve peut également avoir un intérêt. L'efficacité de la tizanidine a été établie versus placebo dans la SEP. Ce produit qui est un agoniste alpha 2-adrénergique central n'est pas commercialisé en France mais bénéficie d'une autorisation temporaire d'utilisation (ATU). Il peut être prescrit sous forme de comprimés sécables à 4 mg (Sirdalud<sup>®</sup>) en commençant à 2 mg trois fois par jour jusqu'à une dose moyenne de trois à six comprimés par jour (dose maximale : 36 mg j<sup>-1</sup>). De nombreux patients présentent une spasticité non



contrôlée par ces substances. Les corticoïdes intra-veineux peuvent permettre de réduire la spasticité à court terme. Lors de l'étude britannique récente portant sur 657 patients les dérivés cannabinoïdes ont montré une efficacité uniquement sur l'impression subjective de spasticité mais pas sur les mesures objectives de celle-ci.

#### *Baclofène intrathécal*

Les patients gardant des possibilités de marche et souffrant d'une spasticité rebelle peuvent tirer grand bénéfice du baclofène intrathécal. Les patients grabataires qui souffrent de la spasticité (contractures, difficulté de mobilisation...) peuvent également en bénéficier. La technique comprend une période de tests, à l'aide d'un réservoir provisoire, afin d'évaluer l'effet des différentes doses sur la motricité et le tonus. Puis une pompe est mise en place permettant une administration continue. Les limites de cette méthode sont le coût élevé des pompes et l'incertitude de l'évolution des possibilités motrices dans une maladie comme la SEP. Les résultats sont souvent spectaculaires sur la spasticité et les contractures. La dose de début est de  $25 \mu\text{g j}^{-1}$  puis elle est adaptée jusqu'à la dose efficace qui sera au maximum de 400 à  $500 \mu\text{g j}^{-1}$ . Ces doses qui sont environ 1 000 fois moins importantes que par voie orale ont par ailleurs l'avantage de limiter les effets secondaires généraux, notamment digestifs qui sont rencontrés avec la forme orale.

#### *Autres méthodes*

L'injection locale répétée de toxine botulique au niveau des muscles spastiques peut être une solution en cas de spasticité sévère localisée à peu de muscles. La durée de l'effet va de 12 à 16 semaines. Certaines méthodes chirurgicales (neurotomies) sont utilisées dans des cas très avancés.

#### **Prise en charge des troubles vésicosphinctériens et sexuels<sup>12,14</sup>**

Elle est adaptée aux résultats du bilan neuro-urologique (urodynamique). En cas d'hyperréflexie du détrusor, responsable de mictions impérieuses ou d'incontinence, les traitements atropiniques anticholinergiques sont utiles. On préfère actuellement à l'imipramine, pas toujours bien tolérée et qui possède des propriétés alpha-agonistes non souhaitées, les anticholinergiques purs (probanthine) ou ceux associant des propriétés myorelaxantes sur le muscle lisse comme l'oxybutinine. Cette dernière, utilisée à la dose de 2,5 à 5 mg toutes les 8 heures ou  $5\text{--}30 \text{ mg j}^{-1}$ , est efficace dans 60 à 80 % des cas. Les effets secondaires à surveiller sont la constipation et les troubles de l'accommodation. La toltérodine sera probablement mieux tolérée

(2 mg  $12 \text{ h}^{-1}$ ). Quand l'incontinence est associée à la persistance d'un résidu postmictionnel, on associe des autosondages propres aux anticholinergiques. Chez ces patients, on peut utiliser l'oxybutinine intravésicale (5-10 mg  $8\text{--}12 \text{ h}^{-1}$ ). Il a été montré que les instillations intravésicales de capsaïcine, et plus récemment de résiniferatoxine, neurotoxiques agonistes spécifiques des fibres C, pouvaient stabiliser l'hyperréflexie du détrusor pendant plusieurs semaines en supprimant les afférences sensitives. L'énurésie peut être contrôlée par l'utilisation de la 1 désamino-8-vasopressine (DDAVP) en spray nasal le soir. Une forme orale est en développement. En cas d'hypocontractilité vésicale et de dyssynergie vésicosphinctérienne, le symptôme est la rétention. Au début, le respect d'un horaire mictionnel rigoureux peut suffire puis il est nécessaire de recourir aux médicaments antispastiques (baclofène, tizanidine) pour lever une hypertonie du sphincter strié et aux alpha-bloquants pour agir sur le col vésical, voire aux sympathomimétiques (urécholine) en cas d'aréflexie du détrusor. Mais en cas de rétention chronique, l'apprentissage par le patient des autosondages est la solution de choix. Enfin, dans tous les cas, une lutte contre les infections est indispensable.

En cas d'échec de ces mesures, les solutions chirurgicales sont à discuter.

Le traitement des troubles de l'évacuation rectale est essentiel mais les moyens sont très limités : mucilages, selles à heures fixes, lactulose, suppositoires de paraffine.

Les troubles de l'érection peuvent être améliorés par des moyens médicamenteux (sildénafil, tadalafil, vardénafil), en l'absence de contre-indication cardiologique, des moyens mécaniques (vibrations, vacuum) ou par les injections intracaverneuses de prostaglandines E (PgE) (Alprostadil®), en général efficaces mais plus difficiles à mettre en œuvre et pouvant rarement se compliquer de douleur, de priapisme ou d'une fibrose pénienne. Une éducation du patient en milieu spécialisé est nécessaire pour ce dernier traitement. Les prostaglandines par voie intra-urétrale (Muse®) et l'apomorphine sublinguale peuvent également être efficaces. La midodrine peut être proposée (hors autorisation de mise sur le marché [AMM]) pour les difficultés d'éjaculation. Une prise en charge psychologique et sexologique spécialisée est utile. Chez la femme, outre l'aide spécialisée, les gels lubrifiants vaginaux (Replens gel®) et les vibrations peuvent aider.

#### **Traitement de la douleur**

Les douleurs d'origine ostéoarticulaire, fréquentes dans la SEP, relèvent avant tout de mesures adap-

tées de rééducation, qui devront être adaptées à la maladie. Les douleurs rachidiennes sont souvent bien améliorées par les méthodes globales (Mézières). Les douleurs neurogènes relèvent d'un traitement spécifique. Les antiépileptiques (carbamazépine, clonazépam, valproate) sont utiles contre les douleurs neurogènes paroxystiques et en particulier la névralgie du trijumeau ou le signe de Lhermitte s'il est persistant et gênant. Ils permettent aussi de contrôler les dysesthésies. L'efficacité et la bonne tolérance de la gabapentine en font un médicament de choix dans cette indication. Il est parfois efficace sur les douleurs plus continues. La dose utile est située entre 1 200 et 3 600 mg j<sup>-1</sup>. Le tramadol à libération prolongée (150 à 200 mg 12 h<sup>-1</sup>) et les tricycliques (clomipramine, amitriptyline) sont utiles contre les douleurs neurogènes continues, souvent à type de brûlures. La morphine orale est rarement efficace sur ces douleurs neurogènes, mais peut être essayée en cas d'échec des autres traitements. Les effets de la neurostimulation médullaire sont mal connus dans cette maladie.

Les douleurs des spasmes toniques sont traitées par les antiépileptiques (clonazépam) ou les antispasmodiques. Récemment, une certaine efficacité du cannabis per os a été rapportée versus placebo par une étude britannique portant sur 630 patients.<sup>78</sup> On ne peut cependant exclure un rôle de l'effet placebo car malgré l'insu, la grande majorité des patients était consciente du médicament reçu du fait de la présence des effets secondaires. Certaines douleurs neurologiques, souvent à type de dysesthésies, survenant lors d'une poussée, peuvent disparaître lors du traitement de celle-ci. Dans d'autres cas, elles persistent à la fin de la poussée. Les douleurs iatrogènes (ponction lombaire et injections d'interféron) peuvent être évitées par l'utilisation de crème anesthésique (Emla®).

### Traitement de la fatigue<sup>22</sup>

La fatigue est une source majeure de handicap dans la SEP, pendant mais aussi entre les poussées. En dehors des poussées l'exercice régulier et la rééducation, sont conseillés. La rééducation ambulatoire réduit significativement la fatigue.<sup>80</sup> Le fractionnement des efforts est conseillé. L'amantadine (Mantadix®) est proposée à la suite de plusieurs études contrôlées montrant son efficacité. Une dose de 200 mg j<sup>-1</sup> est nécessaire. Des échappements sont cependant fréquents et peuvent être évités en réalisant des « vacances » thérapeutiques (deux jours par semaine, ou une semaine par mois). La dose est donnée en une prise matinale et une prise à midi pour éviter l'insomnie. Une excitation et des œdèmes peuvent survenir. Des résultats préliminaires

avaient été rapportés avec le modafinil, mais ce traitement réservé à la narcolepsie n'a pas confirmé son efficacité dans une étude plus importante récente. Il est possible de prescrire une molécule proche en prescription libre, l'adrafenil, à la dose de 1 à 2 cp le matin et le midi si la fatigue s'accompagne de troubles de la vigilance dans la journée. Récemment, la L-carnitine à la dose de 2 g par jour per os a montré un bénéfice significatif par rapport à l'amantadine (200 mg j<sup>-1</sup>) sur un essai en double insu croisé chez 36 patients. Les antiasthéniques plus classiques peuvent aider (sulbutiamine). Si le patient présente des signes associés de dépression, il est préférable d'utiliser un antidépresseur, notamment les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine.

### Traitement des effets de la chaleur et des troubles paroxystiques

La chaleur aggrave les troubles de la conduction au niveau des fibres démyélinisées. Un bain ou une douche froide peuvent améliorer l'état neurologique du sujet pendant quelques heures. Il existe cependant une variabilité importante interindividuelle de l'efficacité. Des packs réfrigérés appliqués sur le corps ont été proposés mais sont peu commodes. Des médicaments bloquant des canaux potassiques ont été proposés : la 4-aminopyridine et la 3,4-di-aminopyridine (10 à 50 mg j<sup>-1</sup>). Leur effet est très variable d'un patient à l'autre. Le risque comitial semble exceptionnel avec la 3,4-di-aminopyridine. Des paresthésies péri-buccales peuvent survenir en cas de surdosage.

Les troubles paroxystiques parfois rencontrés dans la SEP, crises toniques paroxystiques, dysarthrie et ataxie, diplopie, déficit, etc., peuvent être améliorés par les anticomitiaux (gabapentine).

### Traitement du tremblement

Les rares tremblements d'attitude peuvent être traités par les  $\beta$ -bloquants ou la primidone. Le tremblement cérébelleux, souvent très invalidant, répond très mal aux thérapeutiques médicamenteuses. Ont été proposés : isoniazide (800-1 200 mg j<sup>-1</sup>), clonazépam, bêtabloquants, primidone, glutéthimide, tétrahydrocannabinol, L-tryptophane, buspirone à forte dose.

La thalamotomie a été utilisée pour traiter les formes unilatérales avec de bons résultats à court terme mais elle expose à un échappement et parfois à des complications neurologiques. Dans les formes unilatérales, des stimulations du noyau ventral intermédiaire (VIM) thalamique ont été proposées.<sup>79</sup> Plus récemment, des stimulations corticales ont également été proposées. Les résultats sont encourageants et les complications sont rares. Ces résultats méritent d'être confirmés sur une large

série. Le coût élevé de cette technique risque d'en limiter l'usage.

### Traitement des troubles thymiques et cognitifs<sup>17</sup>

La dépression ne nécessite pas toujours une thérapeutique médicamenteuse. Une psychothérapie de soutien peut être bénéfique. Les associations peuvent jouer un rôle bénéfique de soutien psychologique aux patients. Il est souvent utile d'associer médicament et psychothérapie. Aucun antidépresseur n'a une action spécifique dans la SEP. Afin de ne pas interférer avec les troubles sphinctériens, on évite les tricycliques et on préfère les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine (IRS) ou les nouveaux antidépresseurs mixtes. Les troubles anxieux peuvent être traités par les benzodiazépines, les IRS ou la buspirone.

De faibles doses d'amitriptyline (25-50 mg) ou de L-dopa, la fluoxétine ou la fluvoxamine (100 mg en une prise le soir) peuvent être efficaces sur le rire spasmodique. Il n'y a pas de traitement de l'euphorie mais ce symptôme est rarement vécu négativement.

Le traitement des troubles de la mémoire par des programmes d'entraînement mnésique reste limité à des centres spécialisés. Ils n'ont pas fait la preuve de leur efficacité.

### Traitements corticoïdes<sup>81</sup>

L'évolution naturelle des poussées de sclérose en plaques (SEP), à l'exception des premiers épisodes de névrites optiques (NO), est sévère avec 70 % de sujets gardant des séquelles. Ces poussées sont responsables d'un handicap parfois important pendant plusieurs semaines. Cela justifie le recours à un traitement de ces poussées. Le traitement des poussées associe principalement repos et corticoïdes, mais ces derniers sont parfois utilisés en dehors des poussées. Il n'y a aucune indication des corticoïdes au long cours par voie orale dans la SEP.

La mise en évidence de l'effet de l'*adrenocorticotrophin hormone* (ACTH) sur l'EAD par Miller en 1953 est probablement à l'origine des premiers essais de ces thérapeutiques dans la SEP. L'étude multicentrique américaine publiée en 1976 sur le tétracosactide (ACTH synthétique) a été le premier essai, méthodologiquement correct, démontrant l'effet d'une thérapeutique dans la SEP. Le traitement par corticoïdes a fait l'objet de neuf études contre placebo dont six concernaient les neuropathies optiques. Ces études montrent que ce traitement améliore rapidement les patients avec une réduction de la durée des poussées et des déficits à 30 jours. Il n'a pas été formellement démontré s'il réduit les séquelles des poussées de SEP sauf dans une étude non publiée en détail qui comparait

méthylprednisolone, placebo et un autre traitement expérimental (Lublin, 1999), et il est établi qu'il ne change pas l'évolution à long terme des NO. Des arguments dérivés de l'étude ONTT qui concernait les NO tendent à montrer que les fortes doses de méthylprednisolone (MP) par voie intraveineuse (i.v.) retarderaient les rechutes, et auraient un effet dose-dépendant sur la formation de nouvelles lésions. La corticothérapie par voie orale n'a pas démontré formellement son efficacité.

Seule l'étude de Barnes et al. (1997) avait montré une équivalence d'efficacité entre les faibles doses orales et la MP i.v. à forte dose, mais il est probable que sa puissance statistique n'était pas suffisante.

Récemment, une étude a comparé un traitement par de fortes doses de MP i.v. tous les deux mois pendant 2 ans à de faibles doses chez 109 patients ayant une SEP-SP. L'objectif mesuré était la proportion de sujets avec un échec thérapeutique (aggravation d'une des composantes du score composite de la SEP pendant au moins 5 mois ou trois poussées en 12 mois). Parmi les patients traités à forte dose, 38,9 % ont atteint cet objectif contre 53,7 % dans le groupe contrôle. Ce résultat n'était pas significatif mais l'analyse par courbe de survie a montré un effet modeste mais significatif du traitement. Ce résultat est en faveur d'un effet, partiel mais réel, des doses fortes de MP sur la course de la maladie. En revanche, aucune étude n'a montré une efficacité de cures répétées de MP dans les formes rémittentes.

L'étude des formes SP et les résultats de l'ONTT plaident en faveur des fortes doses de stéroïdes dans la SEP pour obtenir un effet sur le handicap et ralentir l'évolution. Les études montrant dans l'ensemble une action plus rapide tout au moins initiale de la MP i.v. à forte dose et une meilleure tolérance qu'avec l'ACTH, les cures de MP à fortes doses sont donc le traitement de choix des poussées de SEP. La dose optimale (500 mg à 1 g, 3 à 5 jours) et l'intérêt ou non de poursuivre par un traitement *per os* restent l'objet de discussions. Une étude contrôlée récente a cependant montré que de très fortes doses ( $2 \text{ g j}^{-1}$  à  $5 \text{ g j}^{-1}$ ) étaient supérieures à des doses plus faibles ( $0,5 \text{ g j}^{-1}$  à  $5 \text{ g j}^{-1}$ ) en utilisant des paramètres lésionnels en IRM. Le nombre de lésions prenant le contraste et le nombre de nouvelles lésions étaient inférieurs dans le groupe à fortes doses à 30 et 60 jours. Le traitement est habituellement bien toléré à l'exception d'effets indésirables mineurs (bouffées de chaleur, excitation et insomnies, goût métallique dans la bouche, parfois asthénie) mais des complications sérieuses ont été occasionnellement rapportées, le plus souvent dans d'autres contextes pathologiques : psychose aiguë,

saignement digestif ; arythmie ; choc anaphylactique. Quelques crises comitiales ont été rapportées. Des complications infectieuses, à type de septicémie, sont possibles si le sujet présente une infection non traitée. Ces complications semblent en fait très rares chez les patients atteints de SEP, à condition de prendre quelques précautions indispensables : la dose totale ne doit pas être perfusée en moins de 1 heure (2 à 3 heures sont le plus souvent utilisées), le patient doit être au régime désodé et pauvre en glucides, il doit être alité pendant la perfusion, et ne doit pas présenter d'infection non traitée ; un bilan ionique (kaliémie), un électrocardiogramme (ECG) et une numération doivent être réalisés avant la cure. La réalisation de ces traitements à domicile est donc à déconseiller.

L'utilisation de fortes doses (500 mg) orales de méthylprednisolone a été proposée avec des résultats positifs dans une étude versus placebo dans les poussées mais des résultats non significatifs à 8 semaines dans les NORB. Une étude à plus grande échelle comparative avec les fortes doses i.v. comprenant une évaluation à long terme sur le handicap et l'évolution est nécessaire pour déterminer quel est le meilleur protocole.

Le mode d'action des cures brèves de doses élevées de corticoïdes i.v. est discuté. Il a été montré un effet sur la réponse immune cellulaire (baisse des LT CD4, diminution de synthèse des cytokines pro-inflammatoires, inhibition de l'activation des MO et des cellules microgliales en présence d'IFN- $\gamma$ , diminution de l'expression du récepteur Fc par les MO), un effet sur la BHE (réduction des lésions Gd<sup>+</sup> en IRM, diminution de l'expression des molécules d'adhésion sur les cellules endothéliales et de l'activité des métalloprotéinases), un effet sur les paramètres du LCR (diminution des LT, diminution de la synthèse intrathécale d'IgG, du taux de PBM et d'anticorps anti-PBM) et inhibition de la calpaïne (protéase). Un effet direct sur la production de peroxy-nitrite est discuté. L'étude d'Oliveri et al. a montré une réduction des nouvelles lésions avec les doses élevées.

## Traitement de fond

Il vise à contrôler le processus pathologique, soit en agissant par des agents immunomodulateurs sur telle ou telle phase de la réponse immune, soit en diminuant la réponse immunitaire par des immunosuppresseurs, et, dès que ce sera possible, en protégeant l'axone et la myéline, voire en favorisant leur réparation.

### Interférons<sup>82,83</sup>

La famille des interférons (IFN) comprend plus de 20 protéines, classées en deux types. Le type II est

représenté par l'IFN- $\gamma$  produit par les LT CD4 et dont l'effet pro-inflammatoire a pu être vérifié au cours d'un essai malheureux dans le traitement de la SEP avec induction de poussées. Les IFN de type I comprennent l'IFN- $\alpha$  produit par les leucocytes dont il existe dix sous-types différents, l'IFN- $\omega$ , qui en est proche, et l'IFN- $\beta$ . C'est ce dernier qui a été le plus étudié dans la SEP.

### Interféron $\beta$

Les premières études de l'IFN- $\beta$  ont été réalisées par L. Jacobs et son équipe par administration intrathécale d'IFN naturel, avec des résultats encourageants mais la voie d'administration et la tolérance en limitaient l'utilisation. Le développement de formes hautement purifiées d'IFN- $\beta$  recombinant a permis le développement d'essais de ces traitements par voie injectable. Trois types d'essais de classe I ont été réalisés à ce jour, dans le traitement des SEP rémittentes certaines, dans le traitement des SEP débutantes et dans le traitement des SEP progressives avec trois préparations commerciales (par ordre alphabétique) : Avonex<sup>®</sup>, IFN- $\beta$ -1a IM, Bétaféron<sup>®</sup>/Bétaseron<sup>®</sup>, IFN- $\beta$ -1b s.c. et Rebif<sup>®</sup>, IFN- $\beta$ -1a s.c. L'IFN- $\beta$ -1b, non glycosylé, est produit par *Escherichia coli*. L'IFN- $\beta$ -1a, glycosylé, diffère de deux acides aminés de l'IFN- $\beta$ -1b. Il est produit à partir de cellules ovariennes de hamster et a une structure identique à celle de l'IFN- $\beta$  naturel humain.

**IFN- $\beta$  et SEP rémittentes.** Après une étude pilote menée par Johnson et al., trois études multicentriques contrôlées contre placebo ont été réalisées. L'ensemble de ces études établit sans ambiguïté l'efficacité de l'IFN- $\beta$  dans le traitement des formes rémittentes de SEP, en montrant une réduction du taux de poussées, un ralentissement de l'accumulation du handicap résiduel de ces poussées, une diminution de la sévérité des poussées et une réduction de l'activité de la maladie mesurée par l'IRM. Les trois produits disponibles sont efficaces mais présentent quelques différences qui peuvent être importantes au niveau individuel, en termes de méthode d'injection, d'effets secondaires, d'anticorps neutralisants, de dose administrée et de biodisponibilité. Les effets secondaires les plus fréquents sont le syndrome pseudo-grippal et, pour les formes s.c., des réactions aux points d'injection qui sont cependant diminuées par certains dispositifs d'auto-injection. Une nécrose cutanée peut survenir mais exceptionnellement. Bien que les études initiales aient rapporté des cas de syndrome dépressif et de suicide sous traitement, aucune des études n'a montré d'augmentation significative du risque de dépression sous ce traitement (contrairement à l'interféron



$\alpha$ ).<sup>84</sup> On observe cependant fréquemment des perturbations dysthymiques mineures (irritabilité, dyscontrôle émotionnel). Les extensions des études de l'IFN- $\beta$  1b et de l'étude PRISMS ont montré que l'effet se maintenait avec le temps et que la tolérance restait dans l'ensemble excellente. Le syndrome pseudogrippal s'amende avec le temps et ne persiste au long cours que dans moins de 4 % des cas. Il peut nécessiter, en début de traitement, une prémédication par paracétamol ou ibuprofène. Les crèmes type Parfenac® ou anti-inflammatoires (acide niflumique, éventuellement dermocorticoïdes sur des périodes de temps limitées) peuvent aider en cas de réaction cutanée importante, mais la meilleure prévention est la rotation des sites d'injection et une bonne éducation par une infirmière spécialisée.

Le développement d'anticorps neutralisants a été rapporté à des taux différents selon les produits, 38 % avec l'IFN- $\beta$  1b, 24 % avec l'IFN- $\beta$  1a s.c. 22  $\mu$ g, 12,5 % avec l'IFN- $\beta$  1a s.c. 44  $\mu$ g et 14 % avec l'IFN- $\beta$  1a i.m. Il a été montré que la présence de ces anticorps était associée à une efficacité moindre du traitement. Il semble cependant qu'ils puissent disparaître avec le temps sous traitement ce qui rend difficile l'appréciation réelle de leur rôle chez un individu donné.<sup>85</sup>

Un autre sujet de débat est l'existence d'un effet dose ou d'un effet fréquence. Aucun essai à ce jour n'a comparé à dose égale l'administration une fois par semaine versus trois fois par semaine ce qui ne permet pas de conclure sur un effet fréquence.

L'IFN- $\beta$  1a administré une fois par semaine (s.c. ou i.m.) a fait l'objet de deux études de doses : l'étude 805 a comparé 30  $\mu$ g semaine<sup>-1</sup> versus 60  $\mu$ g semaine<sup>-1</sup> d'IFN- $\beta$  1a en i.m. et n'a montré aucune différence en termes de progression du handicap ou de poussées traitées. L'étude OWIMS a comparé deux doses très faibles d'IFN- $\beta$  1a s.c. (22 versus 44  $\mu$ g semaine<sup>-1</sup>) et n'a pas montré de différence significative sur le critère principal (lésions nouvelles combinées en IRM) ni sur les critères secondaires (pourcentage de patients sans poussée) même si une tendance était observée.

En ce qui concerne les IFN- $\beta$  administrés plusieurs fois par semaine, deux études sont disponibles. Pour l'IFN- $\beta$  1b administré tous les 2 jours, l'étude initiale avait montré clairement la supériorité de la dose forte (8 MUI) par rapport à la dose faible (1,6 MUI) qui n'était différente du placebo pour aucun des paramètres étudiés. Une étude est prévue pour évaluer l'intérêt éventuel d'une dose supérieure (16 MUI) d'IFN- $\beta$  1b.

L'étude PRISMS a permis d'étudier l'effet dose entre le Rebif® 22 et 44 sur 4 ans. La comparaison

des deux groupes traités 4 ans par 22 ou 44  $\mu$ g d'IFN trois fois par semaine montre une différence significative pour le nombre de nouvelles lésions en IRM à 2 ans, la fréquence des poussées les troisième et quatrième années (mais pas sur les 4 ans), le nombre de nouvelles lésions et la charge lésionnelle en IRM à 4 ans mais aucune différence significative n'était observée pour la progression du handicap jugé par l'EDSS. Ces résultats tendent à confirmer la tendance observée sur le pourcentage de réduction du taux annuel de poussée sur 1 an par rapport aux groupes placebo entre les groupes 22  $\mu$ g semaine<sup>-1</sup> de l'étude OWIMS (pas de réduction), 44  $\mu$ g semaine<sup>-1</sup> de l'étude OWIMS (réduction de 19 %), 22  $\mu$ g trois fois par semaine de l'étude PRISMS (33 %) et, 44  $\mu$ g trois fois par semaine de l'étude PRISMS (37 %). Mais ces chiffres étant issus d'études différentes, aucune conclusion statistique ne peut en être tirée...

L'étude EVIDENCE<sup>86</sup> a comparé directement l'INF- $\beta$  1-a i.m. 30  $\mu$ g semaine<sup>-1</sup> une fois par semaine et l'INF- $\beta$  1-a S.C. 44  $\mu$ g trois fois par semaine lors d'une étude contrôlée randomisée en simple aveugle (estimation aveugle de l'examen neurologique et des IRM) et a montré une différence significative concernant le critère principal (pourcentage de patients sans poussées) et les lésions actives cumulées en IRM en faveur de la forme sous-cutanée. La différence était essentiellement réalisée sur les 6 premiers mois du traitement : à 6 mois, les pourcentages de patients sans poussées étaient respectivement de 63 et 75 % (différence de 12 %), à 1 an de 52 et 62 % (différence de 10 %) et de 48 versus 58 % à 16 mois. En revanche, la fréquence des poussées n'était pas significativement différente sur 48 semaines de même que le délai avant progression.

Ces données semblent indiquer qu'un pourcentage de patients assez limité nécessitent une dose plus forte ou plus fréquente pour obtenir le résultat clinique.

**Traitement précoce par IFN- $\beta$ .**<sup>82,83</sup> La mise en évidence d'une atteinte axonale très précoce au cours de la maladie et du rôle probable de l'inflammation, direct ou indirect, dans son développement est en faveur de la mise en route précoce des traitements capables de limiter cette inflammation. Des travaux ont montré la capacité d'un traitement précoce par l'IFN de ralentir l'évolution de l'atrophie cérébrale utilisée comme marqueur de l'atteinte tissulaire de la maladie, alors que cela n'apparaît pas significativement à un stade avancé de la maladie. Ces travaux sont cependant limités. Deux études récentes ont montré l'intérêt d'un traitement à un stade très précoce. L'étude CHAMPS, randomisée en double aveugle contrôlée

contre placebo a inclus 383 patients dans 50 centres. Les patients devaient avoir présenté un syndrome isolé démyélinisant monosymptomatique (névrite optique, myélite, ou du tronc cérébral) et avoir une IRM très suggestive de SEP avec au moins deux lésions de taille supérieure à 3 mm. Tous les patients avaient reçu une cure de stéroïdes i.v. de 3 jours et étaient inclus ensuite dans l'étude moins de 28 jours après le début. Cent quatre-vingt-treize patients ont été traités par l'IFN- $\beta$  1a, i.m., 30  $\mu$ g semaine<sup>-1</sup> et 190 patients par placebo. Le traitement a permis de diminuer le taux de « SEP cliniquement définie », c'est-à-dire de patients ayant eu un second épisode de 43 % durant l'étude (34 mois). Ce résultat significatif, montre que l'interféron est actif dès le début de la maladie. Les résultats IRM ont conforté ces résultats cliniques. Une étude post hoc a montré une diminution de 66 % du risque de deuxième poussée chez les patients qui présentaient plus de neuf lésions et une prise de gadolinium à l'IRM. Une nouvelle indication de l'Avonex® après une première poussée chez les patients à haut risque de SEP a été obtenue à la suite de la publication de ces résultats. La commission de transparence a défini les patients à « haut risque » sur la base d'une dissémination dans l'espace et dans le temps en tenant compte de l'IRM selon les critères de McDonald et al. L'étude ETOMS menée en Europe sous l'égide de la Fondation Charcot a inclus 311 patients ayant un premier épisode démyélinisant qui ont été randomisés entre placebo et l'IFN- $\beta$  1a, s.c., 22  $\mu$ g une fois par semaine. À la différence de l'étude précédente, des patients ayant des atteintes polysymptomatiques ont été inclus (27 %). Il s'agit de patients chez lesquels le risque qu'il s'agisse d'un premier épisode de SEP est plus élevé. La majorité des sujets a reçu un traitement par stéroïdes i.v. pour ce premier épisode mais pas la totalité. Le délai d'inclusion était de 3 mois. Après 2 ans, le nombre de patients ayant eu un deuxième épisode était significativement plus bas dans le groupe interféron. Le délai de la deuxième poussée a été de 533 j en moyenne sous traitement contre 251 j sous placebo. L'étude OWIMS n'avait montré aucun effet clinique à cette dose très faible de 22  $\mu$ g semaine<sup>-1</sup>, malgré un effet bénéfique sur les variables IRM, dans une population de SEP rémittentes avérées. Il semble donc que cette dose ait une efficacité chez les patients au tout début de leur maladie. Cela est un argument pour penser que cette phase très précoce puisse être une période de plus grande sensibilité thérapeutique aux interférons. Il reste maintenant à déterminer si un traitement institué à une phase très précoce peut prévenir ou limiter la survenue du déficit progressif tardif.

**Interféron  $\beta$  et formes progressives.** Nous disposons des résultats de quatre études multicentriques menées avec l'IFN- $\beta$  dans les formes SP. Deux études ont concerné le Bétaféron®. L'étude européenne a étudié 718 patients avec un EDSS < 6,5 dont 358 patients ayant reçu du placebo et 362 de l'IFN- $\beta$ 1b. Le critère principal d'efficacité était le temps pour atteindre une progression confirmée d'un point d'EDSS dans la population en intention de traiter. À 33 mois, la différence entre les deux groupes était hautement significative ( $p < 0,0008$ ). Si on exprime ce résultat en probabilité de ne pas avoir progressé d'un point d'EDSS, on peut noter qu'elle était de 60 % à 28-30 mois sous IFN contre 16-18 mois sous placebo. Cela signifie qu'en moyenne, sur une période d'un peu plus de 2 ans, un décalage de 1 an est survenu dans la progression entre les deux groupes. Soixante pour cent des patients du groupe IFN ne s'étaient pas aggravés d'un point d'EDSS après 30 mois contre seulement 48 % du groupe placebo. Le stade de confinement au fauteuil roulant (EDSS 7) a été atteint par 24,6 % des patients sous placebo contre 16,7 % sous IFN. Il faut noter que le résultat a été acquis très rapidement. En effet 13-15 mois après le début de l'étude, 35 % avaient progressé d'un point EDSS dans le groupe placebo contre 23 % dans le groupe IFN. Après cette date les deux courbes sont très parallèles. Tout se passe comme si l'effet principal (action sur le processus inflammatoire ?) survenait très tôt et qu'ensuite le traitement entretienne cet effet. Il faut en effet noter qu'une proportion élevée de patients avaient eu des poussées dans les deux ans précédant l'inclusion (71,8 et 68,1 % respectivement pour les groupes IFN et placebo). Cela pose la question du mécanisme d'action. L'IFN agit-il uniquement sur le mécanisme des poussées ou agit-il aussi sur le phénomène de progression lente ? L'effet était aussi important dans le groupe des patients n'ayant pas de poussées surajoutées que celui en ayant et cela, quel que soit l'EDSS de départ. Cela laisse penser que le médicament a une action spécifique mais partielle sur le phénomène de progression lente de la maladie. Les résultats IRM, positifs sur les lésions en T2 et T1 mais négatifs en ce qui concerne l'atrophie, confirment que l'IFN agit surtout sur la constitution des lésions focales.

L'étude nord-américaine, non encore publiée, réalisée avec le même IFN- $\beta$  avec des critères d'inclusion et une méthodologie identiques n'a pas confirmé ces résultats. Cette étude a inclus 939 patients ayant une SEP-SP. Alors que les résultats IRM sur les lésions en T2 et T1 sont très positifs, il n'y a aucune différence en termes d'évolution d'EDSS entre les deux groupes. Il a été proposé comme

explication de la différence de résultats entre ces deux études l'existence de caractéristiques différentes entre les deux populations. Les patients de l'étude américaine avaient eu beaucoup moins de poussées dans la période précédant l'étude (56 % sans poussée dans les 2 ans précédents) et avaient une phase progressive plus ancienne. Si l'IFN agit essentiellement sur la partie de la progression liée à la constitution de lésions récentes lors de poussées (dégénérescence wallérienne ?) il sera surtout efficace sur la phase initiale de la progression. Le nombre des lésions Gd<sup>+</sup> qui était plus élevé chez les patients de l'étude européenne que chez ceux de l'étude américaine tend à confirmer cela. L'étude IMPACT a étudié l'efficacité de l'INF- $\beta$  1 a I.M. une fois par semaine dans les formes de SEP secondairement progressives chez 436 sujets durant 2 ans. Une efficacité significative a été retrouvée concernant l'évolutivité du handicap évaluée par le score composite qui était l'élément principal de jugement. Une efficacité sur les poussées surajoutées a été retrouvée, ainsi que sur l'activité en IRM. Il n'a pas été retrouvé en revanche d'efficacité sur l'ambulation ou l'EDSS (critère secondaire). Les résultats de l'étude SPECTRIMS, qui a étudié le Rebif<sup>®</sup> 22 et 44 chez 618 patients ayant une SEP-SP durant 3 ans vont dans le même sens. Dans cette étude, les résultats IRM sont très significatifs, et meilleurs avec le 44 que le 22, mais les résultats cliniques concernant la progression du handicap sont négatifs. Une efficacité sur la fréquence des poussées surajoutées a été en revanche retrouvée. La durée de la phase progressive était en moyenne de 4 ans au début de l'étude. Le pourcentage de patients ayant eu des poussées dans les 2 ans précédents était de 47 %, donc très proche de l'étude précédente. Une analyse post hoc a montré que ces patients ayant eu des poussées dans les deux ans précédents avaient en revanche une diminution significative de la progression du handicap. Une nouvelle indication d'AMM a donc été délivrée pour l'interféron bêta 1 a sous-cutané trois fois par semaine, restreinte aux formes de SEP secondairement progressives avec poussées surajoutées. Il semble donc que si l'interféron peut avoir un effet positif dans les formes SP, cet effet a beaucoup plus de chances d'être observé si on traite ces patients le plus précocement possible et s'il persiste des arguments en faveur du caractère inflammatoire de la maladie (persistance de poussées, évolutivité inflammatoire en IRM).

**Mécanismes d'action de l'IFN- $\beta$ .** On ignore actuellement quelles actions, parmi les multiples effets immunologiques qui ont été mis en évidence in vivo et in vitro, contribuent le plus à l'action clinique. Il est peu probable que le mécanisme antiviral

soit en cause. Les principaux effets sont une action sur la production de cytokines (suppression de la production d'IFN- $\gamma$ , de l'IL12, augmentation de la production d'IL10, orientation de la balance de production des cytokines des pro-inflammatoires vers les anti-inflammatoires), des effets sur la perméabilité de BHE (effet sur les molécules d'adhésion, les chémokines et les métalloprotéinases de la matrice), des effets possibles sur les cellules gliales, mais d'autres cibles sont possibles pour cette action (diminution des marqueurs d'activation des cellules immunocompétentes, diminution de la présentation antigénique, etc.).

#### *Interféron $\alpha$*

Quelques études ont concerné cette molécule mais des résultats modestes et la meilleure tolérance de l'IFN- $\beta$  ont amené à abandonner cette voie thérapeutique.

#### *Acétate de glatiramère (GA)<sup>87</sup>*

Ce peptide de synthèse, copolymère 1 ou GA, est formé en réalité de multiples peptides constitués de façon aléatoire sur la base de quatre acides aminés présents dans la PBM, l'alanine, la lysine, le glutamate et la thyrosine avec un ratio de 4,5/3,6/1,5/1 et une longueur moyenne de 40 à 100 aminoacides. Les études expérimentales ont montré que bien qu'il ne soit pas encéphalitogène, il peut prévenir l'EAE qu'elle soit induite par la PBM, le PLP ou la MOG. Il est capable d'induire la production par les LT spécifiques de cytokines de type Th2. Cet agent a fait l'objet d'études ouvertes non contrôlées et de trois études contrôlées. Dans les formes rémittentes, une première étude randomisée en double-aveugle contre placebo a concerné 55 patients (Bornstein et al., 1987). Le nombre de poussées était diminué dans le groupe traité mais le nombre de patients était faible et la différence reposait sur quelques cas. La deuxième étude GA versus placebo portait sur 106 patients ayant une SEP progressive répartis dans deux centres. Le critère d'analyse principal, à savoir une progression confirmée d'au moins un point d'EDSS, a été atteint par 17,6 % des patients sous GA et 25,5 % sous placebo (Bornstein et al., 1991). La différence n'est pas significative. Une vaste étude multicentrique (PROMISE) sur 948 patients prévue pour durer 3 ans a été réalisée pour étudier l'effet du GA sur les formes PP. Les résultats non encore publiés sont négatifs et l'étude a été arrêtée dès l'analyse intermédiaire de ce fait.

Une étude randomisée à grande échelle a été menée dans les formes rémittentes (Johnson et al., 1995). Deux cents cinquante et un patients ont été randomisés entre GA (20 mg j<sup>-1</sup> s.c.) et placebo. L'étude a duré 2 ans. Une réduction de 29 % du taux

de poussées a été observée dans le groupe GA par rapport aux patients sous placebo ( $0,59 \text{ an}^{-1}$  contre  $0,84$ ). L'effet est plus important pour les patients les moins atteints (33 % de réduction). L'effet observé sur la progression de l'EDSS est plus faible dans cette population qui s'est peu aggravée (78,4 % des patients sans aggravation de l'EDSS dans le groupe GA contre 75,4 % sous placebo). Les données de l'étude d'extension (Johnson et al., 1998) qui a maintenu en aveugle 397 patients de 1 à 11 mois ont montré un effet plus net sur cette période plus longue tant sur la réduction du taux de poussées (32 %) que sur la progression de l'EDSS : 41,6 % des patients sous placebo se sont aggravés de 1,5 point d'EDSS contre 21,6 % du groupe GA. Une augmentation de l'effet du GA avec le temps est possible mais mériterait d'être confirmée. Cette étude ne comportait pas d'analyse IRM. Deux études spécifiquement consacrées à l'effet sur les paramètres IRM ont été menées aux États-Unis sur dix patients et en Europe et au Canada sur une population de 485 patients (Comi, 1999). Une réduction de 35 % du nombre de lésions Gd<sup>+</sup> a été observée. Une réduction significative de 33 % des poussées a également été notée.

La tolérance générale du GA est satisfaisante. Notamment il n'existe pas de syndrome pseudogrippal comme avec les traitements par interféron. Le seul effet secondaire important est la survenue de réactions générales après les injections à la fréquence de 1/840, chez 15 % des patients. Ces réactions d'hypersensibilité immédiate (flush, polypnée, oppression thoracique, anxiété) ont toujours été transitoires et d'évolution bénigne. La tolérance cutanée locale est variable mais est souvent excellente. Le GA a obtenu en 2002 une AMM et est disponible en pharmacie depuis septembre 2003. Une étude de l'efficacité d'une forme orale a été réalisée dans les formes rémittentes (CORAL) mais est négative.

### Immunoglobulines par voie intraveineuse (Ig i.v.)<sup>88</sup>

Les Ig i.v. ont été proposées dans le traitement de la SEP du fait de leurs propriétés immunomodulatrices et de données expérimentales suggérant une action favorisant la remyélinisation. Trois études randomisées contre placebo ont été réalisées dans les SEP-R sur des populations limitées. L'étude autrichienne (Fazekas et al., 1997) a étudié 148 patients randomisés en deux groupes parallèles pendant 2 ans, 64 sous Ig i.v. ( $0,15\text{-}0,2 \text{ g kg}^{-1} \text{ mois}^{-1}$ ), 56 sous placebo. Le score EDSS s'est amélioré en moyenne de 0,23 sous Ig i.v. et s'est aggravé sous placebo (0,12) ce qui était significatif. Le taux de poussées était réduit de moitié (62 versus 116). La

difficulté à réaliser un essai en aveugle des Ig i.v. est illustrée par la différence de comportement du groupe placebo par rapport aux groupes placebo des études IFN. L'existence d'un effet placebo puissant dans le groupe Ig i.v. ne peut être éliminée dans cette étude. L'étude d'Achiron et al. (1998) n'a concerné que 40 patients traités pendant 2 ans. Une réduction du taux de poussées a été observée. Dans cette étude, aucun effet sur les paramètres IRM n'a été observé mais seuls 30 sujets ont terminé l'étude IRM. L'étude de Sorensen et al. (1998), réalisée en *cross-over* chez 26 patients pendant deux périodes de 6 mois avait pour but d'étudier l'activité IRM. Cette étude a montré une réduction du nombre de lésions Gd<sup>+</sup> de 60 % confirmant l'effet immunomodulateur de ce traitement. Ces données suggèrent une certaine efficacité des Ig i.v. comme immunomodulateur dans les phases rémittentes de SEP. Une étude à large échelle concernant 318 patients (ESIMS) a été réalisée dans les formes secondairement progressives et ne montre aucune efficacité ni sur les poussées, ni sur la progression, ni sur l'IRM. Cette dernière étude très récente qui est la plus importante à la fois sur le plan des effectifs et sur le plan méthodologique est en contradiction avec les résultats précédents. Du fait du petit nombre de sujets étudiés et du recul modeste, il n'est pas possible de déterminer actuellement si ce traitement deviendra une alternative crédible aux IFN et au GA. Le risque de complications thrombotiques, cardiaques et rénales a été souligné de même que le coût élevé des Ig i.v.<sup>88</sup>

L'effet remyélinisant des Ig i.v. a fait l'objet de peu d'études, la principale portant sur les névrites optiques sévères avec des résultats globalement négatifs.

### Azathioprine<sup>49,89</sup>

Le développement des interférons a diminué la place de cet immunosuppresseur administré per os qui conserve cependant des indications. Dix études contrôlées ont été réalisées, de méthodologie ancienne et de qualité très variable. Trois études, malheureusement de trop faible puissance statistique, ont concerné des patients atteints uniquement de formes rémittentes, les plus susceptibles de bénéficier de ces traitements. La méta-analyse de Yudkin et al.<sup>49</sup> des sept essais ayant la méthodologie la plus correcte a montré que dans six études sur sept, la probabilité d'être libre de poussées était supérieure dans le groupe traité, bien que non significative. Après méta-analyse, cette probabilité est significativement supérieure dans les groupes traités à celle des groupes placebo avec un risque relatif de 1,97 (95 % CI 1,27-3,04 ;  $p < 0,01$ ). Quatre



études sur six après 1 an et cinq études sur cinq après 2 ans de traitement ont montré une différence non significative concernant les variations de l'EDSS en faveur des groupes traités. Là-aussi, la méta-analyse a montré une différence significative, après 2 ans de traitement, en faveur de l'azathioprine, bien que la différence soit faible (-0,22). L'azathioprine est mieux tolérée que les autres immunosuppresseurs. Les troubles digestifs survenant à l'instauration du traitement (nausées) sont rares. Une leucopénie et une lymphopénie sont fréquentes et un contrôle hebdomadaire, le premier mois, puis mensuel de la numération est nécessaire pour adapter la posologie et surveiller le taux de lymphocytes. Une thrombopénie peut survenir. Des hépatites cholestatiques sont parfois observées, régressives à l'arrêt du traitement. Les transaminases doivent être mesurées tous les 3 mois. Le suivi biologique doit être maintenu au même rythme pendant tout le traitement. Le risque de cancer a fait longtemps l'objet de controverses. Les grandes séries récentes ont montré que le risque devenait significatif à partir de 10 ans de traitement. Ce traitement peut donc être proposé aux patients présentant une forme rémittente active, qui ne peuvent bénéficier d'un autre traitement ou d'un essai thérapeutique. Sa durée doit être limitée à 10 ans. Un don du sperme avant traitement est conseillé chez l'homme désirant procréer et une contraception est nécessaire.

#### Mitoxantrone (Mx)<sup>66,90,91</sup>

Parmi les autres immunosuppresseurs et cytotoxiques, la mitoxantrone, un produit utilisé dans le traitement du cancer du sein, est probablement celui qui a montré dans les différentes études les résultats les plus importants. L'utilisation prolongée de ce produit n'est pas possible du fait d'un risque cardiotoxique qui a été estimé à 5 % à la dose de 140 à 160 mg m<sup>-2</sup>. Une utilisation sur une période transitoire a donc été envisagée pour agir sur la courbe évolutive de formes sévères de SEP. Quelques cas de leucémies liées au traitement dans la SEP ont également récemment été décrits. Une série d'études non contrôlées incluant un total de 171 patients a été réalisée dans différentes formes cliniques de la maladie. Plus récemment, trois études contrôlées randomisées ont permis de mieux préciser la place de ce traitement mais en utilisant des protocoles différents. Une étude italienne (Millefiorini et al., 1997) a randomisé 51 patients ayant une SEP-R entre Mx (8 mg m<sup>-2</sup> mois<sup>-1</sup>) et placebo durant 1 an et suivis 2 ans. Ces patients avaient en moyenne eu 2,8 poussées dans les 2 ans précédents. Une réduction de 70 % de la fréquence des poussées a été observée dans le groupe Mx. Une aggravation

du score EDSS d'au moins 1 point a été observée chez 37 patients sous placebo, dont 25 dès la première année, contre sept sous Mx, tous la première année. Une tendance non significative montrait une diminution du nombre de nouvelles lésions en T2 en IRM sous Mx. L'étude franco-britannique<sup>90</sup> a sélectionné dans cinq centres français des patients ayant une SEP-R ou SP récente (moins de 10 ans, EDSS < 6,5) très active cliniquement (deux poussées avec séquelles ou aggravation de 2 points d'EDSS depuis moins de 1 an), et en imagerie (au moins une nouvelle lésion Gd<sup>+</sup> à l'une des trois IRM de la période de *screening* entre M-2 et M0). Les 42 patients ont été randomisés entre un groupe contrôle traité par MP (1 g i.v. chaque mois) et un groupe traité par 20 mg Mx i.v. chaque mois, suivi chaque mois d'une perfusion de MP (g i.v.) pendant 6 mois. Le critère principal de cette étude était l'évaluation IRM. Dans le groupe Mx + MP, 90 % des patients n'ont eu aucune nouvelle lésion Gd<sup>+</sup> à M6 contre 30 % dans le groupe MP. Le nombre moyen de nouvelles lésions T2 était également inférieur dans le groupe Mx + MP. Le nombre de poussées a été de sept dans le groupe Mx + MP (une dans les quatre derniers mois) contre 31 dans le groupe MP (18 dans les quatre derniers mois). Une amélioration de l'EDSS a été observée dans le groupe Mx + MP (un point en 6 mois) alors que le groupe MP s'est aggravé. Cette étude n'a pas montré d'effets secondaires sévères. L'aménorrhée a été rapportée par huit femmes sur 15 sous Mx dont une définitive. Une leucopénie est observée transitoirement après chaque injection.

L'étude réalisée par Hartung et al., 2002<sup>66</sup> est la plus importante. Il s'agit d'une étude multicentrique randomisée en double aveugle entre Mx 12 mg m<sup>-2</sup>, Mx 5 mg m<sup>-2</sup> et placebo chez 194 patients ayant une SEP-SP ou évoluant par poussées avec des séquelles d'aggravation rapide, s'étant aggravés d'un point d'EDSS depuis 18 mois et ayant un EDSS entre 3 et 6. Tous les critères d'évaluation étaient en faveur du groupe Mx 12 mg. À 3 ans, 8 % des patients s'étaient aggravés sous Mx contre 22 % sous placebo. Une aménorrhée a été observée chez 20 % des femmes traitées par Mx. La Mx est donc un traitement utile dans les formes agressives de SEP avec aggravation rapide du handicap ou poussées rapprochées avec séquelles, dont la composante inflammatoire est confirmée par l'IRM. Une AMM lui a été accordée récemment dans cette indication précise. Après vérification de la normalité de la fraction d'éjection du ventricule gauche par échocardiographie, un traitement de 6 mois à la dose de 20 mg i.v. chaque mois peut être entrepris. Les femmes doivent être informées du risque d'aménorrhée qui peut être définitive surtout après

35 ans. Le traitement étant limité souvent à 6 mois (12 mois pour certains et dose totale de  $140 \text{ mg m}^{-2}$  au maximum) et son effet n'étant pas définitif un relais par immunomodulateur est nécessaire.

### Méthotrexate (MTX)<sup>89</sup>

Cet inhibiteur spinal (IS) largement utilisé en rhumatologie à doses faibles est souvent très bien toléré. Dans une étude portant sur les SEP progressives primaires ou secondaires (Goodkin et al., 1995) 31 patients ont reçu le MTX à la dose de  $7,5 \text{ mg semaine}^{-1}$  par voie orale et 29 un placebo. L'évaluation a montré 51,6 % d'échecs à 2 ans, évalués sur un score composite, contre 82,8 % sous placebo ( $p < 0,01$ ). L'effet a été essentiellement observé sur les fonctions des membres supérieurs, probablement plus susceptibles de variation chez ces patients déjà très handicapés. Une évaluation IRM (Goodkin et al., 1996) a montré un effet positif sur l'augmentation du volume lésionnel en T2 dans un sous-groupe de 35 patients ayant une IRM toutes les 6 semaines pendant 6 mois. Le MTX semble donc capable de stabiliser sur 2 ans près de la moitié des patients ayant une forme progressive modérément active. Ces résultats mériteraient d'être confirmés par une étude plus importante. En particulier l'effet de doses plus importantes comparables à celles utilisées habituellement en rhumatologie (10 à  $15 \text{ mg i.m. par semaine}$ ) devrait être étudié. La tolérance est bonne mais une surveillance hépatique, rénale et hématologique doit être effectuée et les infections dépistées avant mise en route du traitement. Il existe un risque de cirrhose hépatique et de pneumopathie interstitielle en cas de traitement au long cours.

### Cyclophosphamide<sup>89,92,93</sup>

Après des études ouvertes non contrôlées, plusieurs études contrôlées ont été réalisées (Hauser et al., 1983 ; Killian et al., 1988 ; Likoski et al., 1991 ; The Canadian Cooperative Multiple Sclerosis Study Group, 1991 ; Weiner et al., 1993). Ces études ont concerné des modalités thérapeutiques différentes. Après une dizaine d'années d'études, l'utilisation de fortes doses de cyclophosphamide (CPM) i.v. quotidiennes jusqu'à obtention d'une immunosuppression prolongée dans les SEP progressives n'a pas trouvé de justification dans la littérature. Les résultats des trois études contrôlées ne montrent pas de stabilisation soutenue avec ce traitement. L'administration de bolus mensuels i.v. de CPM a fait l'objet de plusieurs études. Devant l'incapacité de maintenir une stabilisation après un traitement de courte durée à fortes doses de CPM, Weiner et al. (1993) ont entrepris une étude portant sur 256 patients atteints d'une SEP progressive pour déterminer quel traitement prolongé pourrait

maintenir l'effet initial. Cette étude a compris quatre groupes pour comparer deux traitements d'induction par le CPM i.v. suivi ou non par des perfusions de  $750 \text{ mg m}^{-2-1}$  de CPM tous les 2 mois pendant 2 ans. Aucun groupe n'a reçu de placebo total. Aucune différence n'est apparue entre les deux traitements d'induction, mais il est apparu nettement qu'un plus grand nombre de patients ne recevant pas les bolus tous les 2 mois continuait de progresser par rapport à ceux recevant ce traitement. Après 2 ans de traitement, 38 % des patients traités tous les 2 mois étaient stabilisés contre 24 % du groupe non traité. Ces traitements sont associés à des effets secondaires fréquents : aménorrhée, infections urinaires, troubles digestifs. Les cystites posent particulièrement des problèmes dans cette population. Les nouveaux anti-émétiques permettent d'éviter les problèmes digestifs.

Récemment Hohol et al.<sup>93</sup> ont rapporté leur expérience avec l'utilisation du CPM i.v. tous les 4-8 semaines associée à la MP chez 84 patients en phase progressive et 11 patients ayant des poussées avec des séquelles s'accumulant. À 1 an, respectivement l'état de 25, 55 et 20 % des patients progressifs s'était amélioré, était stable ou s'était aggravé. Le taux d'échec du traitement (aggravation EDSS) était de 16 % à 1 an et de 24 % à 2 ans dans ce groupe. Le facteur le plus corrélé à un effet bénéfique du traitement était la brièveté de la phase progressive. Les patients ayant une forme PP répondaient moins bien. Plusieurs études ouvertes ou séries rétrospectives ont été rapportées récemment confirmant une tolérance acceptable à ces doses et suggérant une stabilisation chez un nombre élevé de patients en phase progressive. Une étude contrôlée est nécessaire.

Une étude récente non encore contrôlée publiée a été rapportée (Smith, 2003) menée chez 58 patients ayant une SEP rémittente en échec d'IFN (soit deux poussées en 1 an, soit deux cures i.v. de corticoïdes en 1 an, soit aggravation de 1,5 EDSS en 1 an). Ils ont été traités par 3 jours de MP i.v. puis randomisés ensuite entre six cures mensuelles de CPM ( $800 \text{ mg m}^{-2-1}$ ) plus MP ou MP seule. Les patients ont poursuivi l'IFN b-1a ( $30 \mu\text{g i.m. par semaine}$ ) pendant la phase de traitement i.v. de 6 mois puis pendant les 18 mois de suivi. Le critère primaire d'efficacité était le changement du nombre de lésions Gd : à 6 mois l'augmentation était de + 0,19 en moyenne sous corticoïdes contre une diminution de 0,77 sous CPM ( $p = 0,04$ ). Le nombre moyen de lésions Gd<sup>+</sup> était 1,18 sous MP contre 0,2 sous CPM ( $p = 0,001$ ). Six mois après l'arrêt du traitement i.v., une augmentation de 0,58 lésions Gd<sup>+</sup> était observée dans le bras MP contre une diminution de 0,53 sous CPM ( $p = 0,02$ ). Ces résul-

tats posent la question d'utiliser le CPM à la place de la Mx dans les formes agressives. La dose cumulée à ne pas dépasser a été évaluée en hématologie à 50 g. Dans une population de 70 SEP<sup>29</sup> traités par une dose totale de CPM de 38 à 93 g, cinq patients ont eu un cancer de la vessie, avec comme autre facteur de risque une sonde à demeure, et dans trois cas un tabagisme. Il est généralement conseillé de ne pas dépasser 30 g de dose cumulée.

### Autres thérapeutiques, perspectives<sup>94,95</sup>

#### *Immunosuppression*

D'autres immunosuppresseurs (cyclosporine, cladribine...) ou méthodes immunosuppressives (irradiation lymphoïde) ont été étudiés dans la SEP mais des résultats insuffisants ou des effets secondaires parfois trop importants les ont écartés de la panoplie thérapeutique.

Un autre moyen pour induire une immunosuppression prolongée consiste à utiliser des anticorps monoclonaux antilymphocytaires. Les études utilisant des anticorps anti-CD4 sont contradictoires. Une étude a utilisé l'IRM après injection de Gd pour évaluer l'action d'un anticorps humanisé anti-CDw52, le CAMPATH-1H, chez 27 patients ayant une SEP progressive secondaire et une forme progressive primaire. Ce traitement induit une déplétion lymphocytaire T prolongée. Cette étude a montré une réduction du nombre de lésions prenant le contraste. Cliniquement, une aggravation transitoire, rapportée à une libération de cytokines pro-inflammatoires a été observée.<sup>94</sup> L'effet à long terme ne semble pas favorable mais il s'agissait d'une population présentant déjà un stade avancé de la maladie. Un essai randomisé de phase II de grande échelle (180 patients) versus interféron bêta 1 a s.c. est en cours dans les formes rémittentes.

Diverses études non contrôlées ont rapporté des résultats avec greffe de moelle osseuse autologue précédée d'une immunosuppression massive. Les données dont le recul est pour l'instant insuffisant semblent montrer une efficacité sur les poussées et l'inflammation en IRM. Certains patients ont continué cependant de progresser au niveau de leur handicap. Ces résultats ne permettent pas actuellement d'affirmer l'intérêt de cette technique qui doit être réservée à des études contrôlées. Des décès ont été rapportés. Des recommandations européennes ont été publiées.<sup>96</sup>

#### *Plasmaphérèses<sup>97</sup>*

Les plasmaphérèses ont été proposées dans les années 1980 dans le traitement de fond des SEP progressives avec des résultats décevants. L'étude coopérative canadienne sur le CPM comprenait un

groupe plasmaphérèse plus prednisone plus CPM per os. Cette étude n'a montré aucun bénéfice des échanges plasmatiques. Récemment, une étude contrôlée en « cross-over » a montré l'efficacité significative des échanges plasmatiques dans le traitement des poussées sévères démyélinisantes ayant résisté aux corticoïdes. En agissant sur la composante humorale de la maladie, ils pourraient avoir une efficacité dans cette indication.

#### *Traitements agissant sur les cytokines<sup>95</sup>*

Un essai du TGF- $\beta$ 2 a montré des effets secondaires intolérables (Calabresi et al., 1998). Un essai d'un anticorps dirigé contre le récepteur du TNF (Lerncept<sup>®</sup>) s'est accompagné d'une augmentation du nombre de poussées dans le groupe verum.

#### *Immunothérapie spécifique*

Des traitements cherchant à bloquer le complexe trimoléculaire entre l'antigène, le TCR et les molécules HLA de classe II ont été utilisés dans l'EAE. En effet, dans cette maladie, la réponse encéphalitogène est restreinte à un nombre réduit de type de TCR, mais aussi à un épitope dominant de l'antigène, PBM ou PLP. Ainsi un type de TCR est spécifique de la réponse à un épitope en présence d'une molécule HLA également déterminée. L'administration de cellules T autologues spécifiques inactivées in vitro (vaccination par les LT) a été proposée (Zhang et al., 1995) mais les études publiées ne concernent que quelques patients. Il en est de même pour l'utilisation de peptides du TCR (Vandenbrak et al., 1996). Une autre technique a consisté à « vacciner » les patients par des molécules HLA de classe II solubles chargées en peptide PBM 84-102 (AG284, ou Anergen<sup>®</sup>). Une étude a été réalisée chez 33 patients ayant une SEP-SP et hétérozygotes pour HLA DrB1\*1501. Les effets secondaires ont été acceptables (Goodkin et al., 1998).

Les essais de tolérance orale induite par administration d'extraits myéliniques ont échoué. Une autre approche consiste à utiliser des peptides ligands altérés qui ne diffèrent des peptides encéphalitogènes que d'un ou deux acides aminés. Une étude de phase II concernant 144 patients<sup>98</sup> (Kappos et al., 2000) a été interrompue avec le NBI 5788 pour effets adverses immunoallergiques avec cependant des résultats prometteurs à l'IRM concernant l'un des bras. Une nouvelle étude est prévue.

Un anticorps dirigé contre l' $\alpha\beta$ -intégrine, une molécule d'adhésion (Antegren<sup>®</sup>) a fait l'objet de deux études préliminaires chez respectivement 28 et 72 patients puis d'une grande étude de phase II durant 6 mois chez 213 patients atteints de SEP rémittente à rechute ou secondairement progressives avec poussées surajoutées<sup>99</sup> (Miller et al.,



2003). Cette dernière étude a montré une efficacité importante sur l'activité en IRM (réduction d'environ 90 % des nouvelles lésions), ainsi qu'une réduction de moitié du nombre des poussées. Les effets secondaires ont été limités principalement à des réactions allergiques immédiates. Deux grandes études de phase 3 (dont une en association à IFN  $\beta$ :1a i.m.) sont en cours. Au moins une trentaine de molécules sont par ailleurs actuellement en phase 1 ou 2 dans le traitement de fond de la SEP. Une liste de ces études est disponible sur le site anglophone de l'association américaine des sclérosés en plaques (<http://www.nationalmssociety.org/>).

### Autres perspectives

La combinaison des thérapeutiques est possiblement une voie d'avenir. Des essais sont en cours.

L'utilisation de neuroprotecteurs a été proposée afin de prévenir l'atteinte axonale. L'existence de capacités de remyélinisation au niveau du SNC, les données sur la présence de précurseurs des oligodendrocytes chez l'homme adulte et les travaux portant sur la remyélinisation expérimentale laissent percer l'espoir d'avancées thérapeutiques dans le domaine de la remyélinisation. Ces voies de recherche concernent les greffes des cellules gliales périphériques ou centrales, l'utilisation de facteurs de croissance, l'implantation ou l'injection intrathécale ou intraveineuse de cellules souches précurseurs et le recours à des agents favorisant la remyélinisation (éliprodil, progestérone, IGF-1). Récemment une efficacité spectaculaire de la remyélinisation a été rapportée dans des modèles animaux de SEP chez les rongeurs par injection intraveineuse de cellules neurales souches<sup>100</sup> (Pluchino et al., 2003). Ces recherches restent très préliminaires mais constituent un espoir non négligeable.

## Références

1. Brochet B. Démarche diagnostique dans la sclérose en plaques. *Rev Prat* 1999;49:1861-1865.
2. Matthews B. *Symptoms and signs of multiple sclerosis*. In: Compston A, editor. *McAlpine's multiple sclerosis*. London: Churchill Livingstone; 1998. p. 145-190.
3. Weinshenker BG, Bass B, Rice GP, Noseworthy J, Carriere W, Baskerville J, Ebers GC. The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study. I. Clinical course and disability. *Brain* 1989;112:133-146.
4. Newman NJ. Optic neuropathy. *Neurology* 1996;46:315-322.
5. Tranchant C, Bhatia KP, Marsden CD. Movement disorders in multiple sclerosis. *Mov Disord* 1995;10:418-423.
6. Barnes D, McDonald WI. The ocular manifestations of multiple sclerosis. 2. Abnormalities of eye movements. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992;55:863-868.
7. Lopez LI, Bronstein AM, Gresty MA, Du Boulay EP, Rudge P. Clinical and MRI correlates in 27 patients with acquired pendular nystagmus. *Brain* 1996;119:465-472.
8. Meaney JF, Watt JW, Eldridge PR, Whitehouse GH, Wells JC, Miles JB. Association between trigeminal neuralgia and multiple sclerosis: role of magnetic resonance imaging. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1995;59:253-259.
9. Brochet B, Michel P, Henry P. Pain complaints in outpatients with multiple sclerosis: description and consequences on disability. *Pain Clin* 1992;5:157-164.
10. Bioussé V, Trichet C, Bloch-Michel E, Roulet E. Multiple sclerosis associated with uveitis in two large clinic-based series. *Neurology* 1999;52:179-181.
11. Amarenco G, Bosc S, Boiteau F. Les complications urologiques de la sclérose en plaques, 180 cas. *Presse Méd* 1996;25:1007-1010.
12. Hennessey A, Robertson NP, Swingle R, Compston DA. Urinary, faecal and sexual dysfunction in patients with multiple sclerosis. *J Neurol* 1999;246:1027-1032.
13. Koldewijn EL, Hommes OR, Lemmens WA, Debruyne FM, Van Kerrebroeck PE. Relationship between lower urinary tract abnormalities and disease-related parameters in multiple sclerosis. *J Urol* 1995;154:169-173.
14. Litwiller SE. *Treatment of bladder and sexual dysfunction*. In: Rudick RA, Goodkin DE, editors. *Multiple sclerosis therapeutics*. London: Martin Dunitz; 1999. p. 489-516.
15. Amato MP, Ponziani G, Amaducci L. Cognitive impairment in multiple sclerosis: a longitudinal study. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol [suppl]* 1999;50:465-468.
16. Camp SJ, Stevenson VL, Thompson AJ, Miller DH, Borras C, Auriacombe S, et al. Cognitive function in primary progressive and transitional progressive multiple sclerosis: a controlled study with MRI correlates. *Brain* 1999;122:1341-1348.
17. Minden SL. *Treatment of mood and affective disorders*. In: Rudick RA, Goodkin DE, editors. *Multiple sclerosis therapeutics*. London: Martin Dunitz; 1999. p. 517-539.
18. Pelletier J, Benoit N, Montreuil M, Habib M. Troubles cognitifs et émotionnels dans la sclérose en plaques. *Pathol Biol* 2000;48:121-131.
19. Rao SM. White matter disease and dementia. *Brain Cogn* 1996;31:250-268.
20. Arnett PA, Rao SM, Hussain M, Swanson SJ, Hammeke TA. Conduction aphasia in multiple sclerosis: a case report with MRI findings. *Neurology* 1996;47:576-578.
21. Avis SP, Pryse-Phillips WE. Sudden death in multiple sclerosis associated with sun exposure: a report of two cases. *Can J Neurol Sci* 1995;22:305-307.
22. Krupp LB. *Treatment of fatigue in multiple sclerosis*. In: Rudick RA, Goodkin DE, editors. *Multiple sclerosis therapeutics*. London: Martin Dunitz; 1999. p. 467-474.
23. Gayou A, Brochet B, Dousset V. Transitional progressive multiple sclerosis: a clinical and imaging study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1997;63:396-398.
24. Kremenutzky M, Cottrell D, Rice G, Hader W, Baskerville J, Koopman W, et al. The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study. 7. Progressive-relapsing and relapsing-progressive multiple sclerosis: a re-evaluation. *Brain* 1999;122:1941-1950.
25. Lublin FD, Reingold SC. Defining the clinical course of multiple sclerosis: results of an international survey. National Multiple Sclerosis Society (USA) Advisory Committee on Clinical Trials of New Agents in Multiple Sclerosis. *Neurology* 1996;46:907-911.
26. Thompson AJ, Polman CH, Miller DH, McDonald WI, Brochet B, Filippi M, et al. Primary progressive multiple sclerosis. *Brain* 1997;120:1085-1096.



27. Weinshenker BG. The natural history of multiple sclerosis: update 1998. *Semin Neurol* 1998;**18**:301-307.
28. Comi G, Martinelli V. How early can we estimate transition into the progressive course from relapsing-remitting multiple sclerosis. In: Siva A, Kesselring J, Thompson A, editors. *Frontiers in multiple sclerosis*. London: Martin Dunitz; 1999. p. 19-27.
29. Confavreux C. Clinical predictive factors in multiple sclerosis. In: Siva A, Kesselring J, Thompson A, editors. *Frontiers in multiple sclerosis*. London: Martin Dunitz; 1999. p. 63-66.
30. Stevenson VL, Miller DH, Rovaris M, Barkhof F, Brochet B, Dousset V, et al. Primary and transitional progressive MS: a clinical and MRI cross-sectional study. *Neurology* 1999;**52**: 839-845.
31. Archelos JJ, Storch MK, Hartung HP. The role of B cells and autoantibodies in multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2000;**47**: 694-706.
32. Bronnum-Hansen H, Koch-Henriksen N, Hyllested K. Survival of patients with multiple sclerosis in Denmark: a nationwide, long-term epidemiologic survey. *Neurology* 1994;**44**:1901-1907.
33. Confavreux C, Vukusic S, Moreau T, Adeleine P. Relapses and progression of disability in multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2000;**343**:1430-1438.
34. Confavreux C, Hutchinson M, Hours MM, Cortinovis TP, Moreau T. Rate of pregnancy-related relapse in multiple sclerosis. Pregnancy in Multiple Sclerosis Group. *N Engl J Med* 1998;**339**:285-291.
35. Kidd D, Thompson AJ, Kendall BE, Miller DH, McDonald WI. Benign form of multiple sclerosis: MRI evidence for less frequent and less inflammatory disease activity. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1994;**57**:1070-1072.
36. Eraskoy M. Multiple sclerosis in children: a review. In: Siva A, Kesselring J, Thompson A, editors. *Frontiers in multiple sclerosis*. London: Martin Dunitz; 1999. p. 67-73.
37. Hawkins SA, McDonnell GV. Benign multiple sclerosis? Clinical course, long-term follow-up, and assessment of prognostic factors. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999;**67**: 148-152.
38. Conférence de consensus : la sclérose en plaques. Paris, 7 et 8 juin 2001. <http://www.anaes.fr>.
39. Lowenthal A, Karcher D. Cerebrospinal fluid in multiple sclerosis. *Clin Neurosci* 1994;**2**:211-214.
40. Zeman AZ, Kidd D, McLean BN, Kelly MA, Francis DA, Miller DH, et al. A study of oligoclonal band negative multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1996;**60**: 27-30.
41. Weinshenker BG. Natural history of multiple sclerosis. *Ann Neurol* 1994;**36**(suppl):S6-S11.
42. Davies G, Keir G, Thompson EJ, Giovannoni G. The clinical significance of an intrathecal monoclonal immunoglobulin band: a follow-up study. *Neurology* 2003;**60**:1163-1166.
43. McDonald WI, Compston A, Edan G, Goodkin D, Hartung HP, Lublin FD, et al. Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2001;**50**: 121-127.
44. Poser CM, Paty DW, Scheinberg L, McDonald WI, Davis FA, Ebers GC, et al. New diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines for research protocols. *Ann Neurol* 1983;**13**:227-231.
45. Schwarz S, Mohr A, Knauth M, Wildemann B, Storch-Hagenlocher B. Acute disseminated encephalomyelitis: a follow-up study of 40 adult patients. *Neurology* 2001;**56**: 1313-1318.
46. Thompson AJ, Montalban X, Barkhof F, Brochet B, Filippi M, Miller DH, et al. Diagnostic criteria for primary progressive multiple sclerosis: a position paper. *Ann Neurol* 2000;**47**: 831-835.
47. Lucchinetti C, Brück W, Parisi J, Scheithauer B, Rodriguez M, Lassmann H. A quantitative analysis of oligodendrocytes in multiple sclerosis lesions: A study of 113 cases. *Brain* 1999;**122**:2279-2295.
48. Wingerchuk DM, Hogancamp WF, O'Brien PC, Weinshenker BG. The clinical course of neuromyelitis optica (Devic's syndrome). *Neurology* 1999;**53**:1107-1114.
49. Yudkin PL, Ellison GW, Ghezzi A, Goodkin DE, Hughes RA, McPherson K, et al. Overview of azathioprine treatment in multiple sclerosis. *Lancet* 1991;**338**:1051-1055.
50. Lassman H. Pathology of multiple sclerosis. In: Compston A, editor. *McAlpine's multiple sclerosis*. London: Churchill Livingstone; 1998. p. 323-358.
51. Lucchinetti C, Brück W, Parisi J, Scheithauer B, Rodriguez M, Lassmann H. Heterogeneity of multiple sclerosis lesions: implications for the pathogenesis of demyelination. *Ann Neurol* 2000;**47**:707-717.
52. Trapp BD, Peterson J, Ransohoff RM, Rudick RA, Mork S, Bo L. Axonal transection in the lesions of multiple sclerosis. *N Engl J Med* 1998;**338**:278-285.
53. Ferguson B, Matyszak MK, Esiri MM, Perry VH. Axonal damage in acute multiple sclerosis lesions. *Brain* 1997;**120**:393-399.
54. Trapp BD, Bo L, Mork S, Chang A. Pathogenesis of tissue injury in MS lesions. *J Neuroimmunol* 1999;**98**:49-56.
55. Brochet B, Dousset V, Petry K. The biological significance of MR parameters in multiple sclerosis. In: Tofts P, editor. *Quantitative MRI of the brain: measuring change caused by disease*. Chichester: John Wiley and Sons; 2003. p. 477-499.
56. Compston A. Genetic epidemiology. In: Compston A, editor. *McAlpine's multiple sclerosis*. London: Churchill Livingstone; 1998. p. 45-142.
57. Forbes RB, Wilson SV, Swingle RJ. The prevalence of multiple sclerosis in Tayside, Scotland: do latitudinal gradients really exist? *J Neurol* 1999;**246**:1033-1040.
58. Marrie RA, Wolfson C, Sturkenboom MC, Gout O, Heintzle O, Roullet E, et al. Multiple sclerosis and antecedent infections: a case-control study. *Neurology* 2000;**54**: 2307-2310.
59. Rosati G. Descriptive epidemiology of multiple sclerosis in Europe in the 1980s: a critical overview. *Ann Neurol* 1994;**36**(suppl2):S164-S174.
60. Fontaine B, Clerget-Darpoux F. La prédisposition génétique à la sclérose en plaques. *Pathol Biol* 2000;**48**:87-92.
61. Azoulay-Cayla A. La sclérose en plaques est-elle une maladie d'origine virale? *Pathol Biol* 2000;**48**:4-14.
62. Bach JF. The effect of infections on susceptibility to autoimmune and allergic diseases. *N Engl J Med* 2002;**347**: 911-920.
63. Chabas D, Liblau R. Quel est le rôle de l'auto-immunité dans la sclérose en plaques? *Pathol Biol* 2000;**48**:25-46.
64. Genain CP, Cannella B, Hauser SL, Raine CS. Identification of autoantibodies associated with myelin damage in multiple sclerosis. *Nat Med* 1999;**5**:170-175.
65. Martino G, Hartung HP. Immunopathogenesis of multiple sclerosis: the role of T-cells. *Curr Opin Neurol* 1999;**12**: 309-321.
66. Hartung HP, Gonsette R, König N, Kwiecinski H, Guseo A, Morrissey SP, et al. Mitoxantrone in Multiple Sclerosis Study Group (MIMS). Mitoxantrone in progressive multiple sclerosis: a placebo-controlled, double-blind, randomised, multicentre trial. *Lancet* 2002;**360**:2018-2025.

67. Moreau T, Coles A, Wing M, Isaacs J, Hale G, Waldmann H, et al. Transient increase in symptoms associated with cytokine release in patients with multiple sclerosis. *Brain* 1996;**119**:225-237.
68. McFarland HI, Lobito AA, Johnson MM, Nyswaner JT, Frank JA, Palardy GR, et al. Determinant spreading associated with demyelination in a nonhuman primate model of multiple sclerosis. *J Immunol* 1999;**162**:2384-2390.
69. Petry KG, Boullenne AI, Pousset F, Brochet B, Caille JM, Dousset V. Experimental allergic encephalomyelitis animal models for analyzing features of multiple sclerosis. *Pathol Biol (Paris)* 2000;**48**:47-53.
70. Hooper DC, Bagasra O, Marini JC, Zborek A, Ohnishi ST, Kean R, et al. Prevention of experimental allergic encephalomyelitis by targeting nitric oxide and peroxynitrite: implications for the treatment of multiple sclerosis. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997;**94**:2528-2533.
71. Pitt D, Werner P, Raine CS. Glutamate excitotoxicity in a model of multiple sclerosis. *Nat Med* 2000;**6**:67-70.
72. Boullenne AI, Rodriguez JJ, Touil T, Brochet B, Arous DN, Le Moal M, et al. Anti-NO-cysteine antibodies are a predictive marker for demyelination in experimental autoimmune encephalomyelitis: implications for multiple sclerosis. *J Neuroscience* 2002;**22**:123-132.
73. Hohlfeld R, Kerschensteiner M, Stadelmann C, Lassmann H, Wekerle H. The neuroprotective effect of inflammation: implications for the therapy of multiple sclerosis. *J Neuroimmunol* 2000;**107**:161-166.
74. Arné L, Barat M. *Sclérose en plaques*. In: Grossiord A, Held JP, editors. *Médecine de rééducation*. Paris: Flammarion Médecine-Sciences; 1981. p. 328-334.
75. Freeman JA, Langdon DW, Hobart JC, Thompson AJ. The impact of inpatient rehabilitation on progressive multiple sclerosis. *Ann Neurol* 1997;**42**:236-244.
76. Craig J, Young CA, Ennis M, Baker G, Boggild M. A randomised controlled trial comparing rehabilitation against standard therapy in multiple sclerosis patients receiving intravenous steroid treatment. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003;**74**:1225-1230.
77. Kita M. *Treatment of spasticity*. In: Rudick RA, Goodkin DE, editors. *Multiple sclerosis therapeutics*. London: Martin Dunitz; 1999. p. 475-488.
78. Zajicek J, Fox P, Sanders H, Wright D, Vickery J, Nunn A, et al. Cannabinoids for treatment of spasticity and other symptoms related to multiple sclerosis (CAMS study): multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2003;**362**:1517-1526.
79. Geny C, Nguyen JP, Pollin B, Fève A, Ricolfi F, Cesaro P, et al. Improvement of severe postural cerebellar tremor in multiple sclerosis by chronic thalamic stimulation. *Mov Disord* 1996;**11**:489-494.
80. Di Fabio RP, Soderberg J, Choi T, Hansen CR, Schapiro RT. Extended outpatient rehabilitation: its influence on symptom frequency, fatigue, and functional status for persons with progressive multiple sclerosis. *Arch Phys Med Rehabil* 1998;**79**:141-146.
81. Brochet B. Immunosuppression non spécifique et sclérose en plaques. *Rev Neurol* 1998;**154**:629-634.
82. Comi G. Why treat early multiple sclerosis patients? [editorial]. *Curr Opin Neurol* 2000;**13**:235-240.
83. Polman CH, Herndon RM, Pozzilli C. *Interferons*. In: Rudick RA, Goodkin DE, editors. *Multiple sclerosis therapeutics*. London: Martin Dunitz; 1999. p. 243-276.
84. Patten SB, Metz LM, SPECTRIMS Study Group. Interferon beta1a and depression in secondary progressive MS: data from the SPECTRIMS Trial. *Neurology* 2002;**59**:744-746.
85. Rice GP, Paszner B, Oger J, Lesaux J, Paty D, Ebers G. The evolution of neutralizing antibodies in multiple sclerosis patients treated with interferon beta-1b. *Neurology* 1999;**52**:1277-1279.
86. Panitch H, Goodin DS, Francis G, Chang P, Coyle PK, O'Connor P, et al. Evidence of interferon dose-response: European North American Comparative Efficacy; University of British Columbia MS/MRI Research Group. Randomized, comparative study of interferon beta-1a treatment regimens in MS: The EVIDENCE Trial. *Neurology* 2002;**59**:1496-1506.
87. Ford CC. *Glatiramer acetate*. In: Rudick RA, Goodkin DE, editors. *Multiple sclerosis therapeutics*. London: Martin Dunitz; 1999. p. 277-297.
88. Fazekas F, Strasser-Fuchs S, Gold R, Hartung HP. *Intravenous immunoglobulin*. In: Rudick RA, Goodkin DE, editors. *Multiple sclerosis therapeutics*. London: Martin Dunitz; 1999. p. 309-322.
89. Brochet B. Indications thérapeutiques lors des poussées de sclérose en plaques. *Rev Neurol* 2001;**157**:988-995.
90. Edan G, Miller D, Clanet M, Confavreux C, Lyon-Caen O, Lubetzki C, et al. Therapeutic effect of mitoxantrone combined with methylprednisolone in multiple sclerosis: a randomised multicentre study of active disease using MRI and clinical criteria. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1997;**62**:112-118.
91. Hartung HP, Gonsette R, Morrissey S, Krapf H, Fazekas F. *Mitoxantrone*. In: Rudick RA, Goodkin DE, editors. *Multiple sclerosis therapeutics*. London: Martin Dunitz; 1999. p. 335-348.
92. De Ridder D, van Poppel H, Demonty L, Dhooche B, Gonsette R, Carton H, et al. Bladder cancer in patients with multiple sclerosis treated with cyclophosphamide. *J Urol* 1998;**159**:1881-1884.
93. Hohol MJ, Olek MJ, Orav EJ, Stazzone L, Hafler DA, Khoury SJ, et al. Treatment of progressive multiple sclerosis with pulse cyclophosphamide/methylprednisolone: response to therapy is linked to the duration of progressive disease. *Mult Scler* 1999;**5**:403-409.
94. Noseworthy JH, Gold R, Hartung HP. Treatment of multiple sclerosis: recent trials and future perspectives. *Curr Opin Neurol* 1999;**12**:279-293.
95. Waubant E, Goodkin DE. *Emerging disease-modifying therapies*. In: Rudick RA, Goodkin DE, editors. *Multiple sclerosis therapeutics*. London: Martin Dunitz; 1999. p. 379-393.
96. Comi G, Kappos L, Clanet M, Ebers G, Fassas A, Fazekas F, et al. Guidelines for autologous blood and marrow stem cell transplantation in multiple sclerosis: a consensus report written on behalf of the European Group for Blood and Marrow Transplantation and the European Charcot Foundation. BMT-MS Study Group. *J Neurol* 2000;**247**:376-382.
97. Weinshenker BG, O'Brien PC, Petterson TM, Noseworthy JH, Lucchinetti CF, Dodick DW, et al. A randomized trial of plasma exchange in acute central nervous system inflammatory demyelinating disease. *Ann Neurol* 1999;**46**:878-886.
98. Kappos L, Comi G, Panitch H, Oger J, Antel J, Conlon P, et al. Induction of a non-encephalitogenic type 2 T helper-cell autoimmune response in multiple sclerosis after administration of an altered peptide ligand in a placebo-controlled, randomized phase II trial. The Altered Peptide Ligand in Relapsing MS Study Group. *Nat Med* 2000;**6**:1176-1182.

99. Miller DH, Khan OA, Sheremata WA, Blumhardt LD, Rice GP, Libonati MA, et al. A controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2003; **348**:15-23.
100. Pluchino S, Quattrini A, Brambilla E, Gritti A, Salani G, Dina G, et al. Injection of adult neurospheres induces recovery in a chronic model of multiple sclerosis. *Nature* 2003; **422**:688-694.

Available online at [www.sciencedirect.com](http://www.sciencedirect.com)

