

**THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

**Soutenue publiquement le 11 mars 2016
Par M. WITKOWSKI VINCENT**

**Prise en charge de la douleur chez un malade atteint de la sclérose en
plaques**

Membres du jury :

Président : GRESSIER Bernard
Professeur de Pharmacologie, Université Lille II

Assesseur : M. DINE Thierry
Professeur de Pharmacie clinique, Université de Lille II

Membre extérieur : M. DECROOS Stéphane
Docteur en pharmacie, Aniche

Université Lille 2 – Droit et Santé

Président :	Professeur Xavier VANDENDRIESSCHE
Vice- présidents :	Professeur Alain DUROCHER Professeur Régis BORDET Professeur Eric KERCKHOVE Professeur Eric BOULANGER Professeur Frédéric LOBEZ Professeur Damien CUNY Professeur Benoit DEPREZ Professeur Murielle GARCIN Monsieur Pierre RAVAUX Monsieur Larbi AIT-HENNANI Monsieur Antoine HENRY
Directeur Général des Services :	Monsieur Pierre-Marie ROBERT

Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques

Doyen :	Professeur Damien CUNY
Vice-Doyen, 1 ^{er} assesseur :	Professeur Bertrand DECAUDIN
Assesseur en charge de la pédagogie	Dr. Annie Standaert
Assesseur en charge de la recherche	Pr. Patricia Melnyk
Assesseur délégué à la scolarité	Dr. Christophe Bochu
Assesseur délégué en charge des relations internationales	Pr. Philippe Chavatte
Assesseur délégué en charge de la vie étudiante	M. Thomas Morgenroth
Chef des services administratifs :	Monsieur Cyrille PORTA

Liste des Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie
Mme	CAPRON	Monique	Immunologie
M.	DECAUDIN	Bertrand	Pharmacie Galénique
M.	DINE	Thierry	Pharmacie Clinique
Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie
M.	DUTHILLEUL	Patrick	Hématologie
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie
M.	LUYCKX	Michel	Pharmacie Clinique
M.	ODOU	Pascal	Pharmacie Galénique
M.	DEPREUX	Patrick	Chimie Organique (ICPAL)

Liste des Professeurs des Universités

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Physique
M.	BERTHELOT	Pascal	Chimie Thérapeutique 1
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie – Pharmacie Clinique
M.	CHAVATTE	Philippe	Chimie Thérapeutique 2
M.	COURTECUISSÉ	Régis	Sciences Végétales et Fongiques
M.	CUNY	Damien	Sciences Végétales et Fongiques
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Physique
M.	DEPREZ	Benoît	Chimie Générale
Mme	DEPREZ	Rebecca	Chimie Générale
M.	DUPONT	Frédéric	Sciences Végétales et Fongiques
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie
Mme	GAYOT	Anne	Pharmacotechnie Industrielle
M.	GOOSSENS	Jean François	Chimie Analytique
Mme	GRAS	Hélène	Chimie Thérapeutique 3
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie Cellulaire
M.	LUC	Gerald	Physiologie
Mme	MELNYK	Patricia	Chimie Thérapeutique 2
Mme	MUHR – TAILLEUX	Anne	Biochimie
Mme	PAUMELLE-LESTRELIN	Réjane	Biologie Cellulaire
Mme	PERROY – MAILLOLS	Anne Catherine	Droit et économie Pharmaceutique
Mme	ROMOND	Marie Bénédicte	Bactériologie
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie
M.	SERGHÉRAERT	Eric	Droit et économie Pharmaceutique
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie Industrielle
M.	STAELS	Bart	Biologie Cellulaire
M	TARTAR	André	Chimie Organique
M.	VACCHER	Claude	Chimie Analytique
M.	WILLAND	Nicolas	Chimie Organique
M.	MILLET	Régis	Chimie Thérapeutique (ICPAL)

Liste des Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	BALDUYCK	Malika	Biochimie
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie
M.	LANNOY	Damien	Pharmacie Galénique
Mme	ODOU	Marie Françoise	Bactériologie
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacie Galénique

Liste des Maîtres de Conférences

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	AGOURIDAS	Laurence	Chimie Thérapeutique 2
Mme	ALIOUAT	Cécile Marie	Parasitologie (90%)
M.	ANTHERIEU	Sébastien	Toxicologie
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie
Mme	BANTUBUNGI	Kadiombo	Biologie Cellulaire
Mme	BARTHELEMY	Christine	Pharmacie Galénique

Mme	BEHRA	Josette	Bactériologie
M	BELARBI	Karim	Pharmacologie
M.	BERTHET	Jérôme	Physique
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie Industrielle
M.	BOCHU	Christophe	Physique
M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie
Mme	CACHERA	Claude	Biochimie
M.	CARNOY	<i>Christophe</i>	Immunologie
Mme	CARON	Sandrine	Biologie Cellulaire (80%)
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie (80%)
Mme	CHARTON	Julie	Chimie Organique (80%)
M	CHEVALIER	Dany	Toxicologie
M.	COCHELARD	Dominique	Biomathématiques
Mme	DANEL	Cécile	Chimie Analytique
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie (80%)
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques
Mme	DUMONT	Julie	Biologie Cellulaire
M.	FARCE	Amaury	Chimie Thérapeutique 2
Mme	FLIPO	Marion	Chimie Organique
Mme	FOULON	Catherine	Chimie Analytique
M.	GELEZ	Philippe	Biomathématiques
Mme	GENAY	Stéphanie	Pharmacologie Galénique
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie
Mme		Béatrice	Toxicologie

GRAVE

Mme	GROSS	Barbara	Biochimie
Mme	HAMOUDI	Chérifa Mounira	Pharmacotechnie Industrielle
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie
M.	KAMBIA	Kpakpaga Nicolas	Pharmacologie
M.	KARROUT	Youness	Pharmacotechnie Industrielle
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie
M.	LEBEGUE	Nicolas	Chimie Thérapeutique 1
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie Analytique
Mme	LEHMANN	Hélène	Droit et Economie Pharmaceutique
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie Analytique
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie
M.	MOREAU	Pierre Arthur	Sciences végétales et fongiques
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie Industrielle
Mme	NEUT	Christel	Bactériologie
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques
M.	PIVA	Frank	Biochimie
Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques
Mme	RIVIERE	Céline	Pharmacognosie
Mme	ROGER	Nadine	Immunologie
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie
Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie Industrielle
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie

M.	WILLEMAGNE	Baptiste	Chimie Organique
M.	WELTI	Stéphane	Sciences Végétales et Fongiques
M.	YOUS	Saïd	Chimie Thérapeutique 1
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques

M.	FURMAN	Christophe	Pharmacobiochimie (ICPAL)
Mme	GOOSSENS	Laurence	Chimie Organique (ICPAL)
Mme	LELEU-CHAVAIN	Natascha	ICPAL

Professeurs Agrégés

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	MAYES	Martine	Anglais
M.	MORGENROTH	Thomas	Droit et Economie Pharmaceutique

Professeurs Certifiés

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	HUGES	Dominique	Anglais
Mlle	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

Professeur Associé - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	DHANANI	Alban	Droit et Economie Pharmaceutique

Maîtres de Conférences ASSOCIES - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	BERTOUX	Elisabeth	Pharmacie Clinique - Biomathématiques
M.	BRICOTEAU	Didier	Biomathématiques
M.	CUCCHI	Malgorzata	Information Médicale
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacie Clinique
M.	GILLOT	François	Droit et économie Pharmaceutique
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacie Clinique
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques

AHU

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	DEKYNDT	Bérengère	Pharmacie Galénique
M.	PEREZ	Maxime	Pharmacie Galénique

Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX
Tel. : 03.20.96.40.40 - Télécopie : 03.20.96.43.64
<http://pharmacie.univ-lille2.fr>

L'Université n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses ; celles-ci sont propres à leurs auteurs.

Remerciements

Je tiens à exprimer tout d'abord mes remerciements aux membres du jury :

M. DINE Thierry, professeur de pharmacie clinique à la faculté de pharmacie de Lille,

Pour m'avoir conseillé et accompagné durant la réalisation de ce travail,

Pour s'être impliqué pour que je puisse mener mon projet à terme,

Pour avoir accepté de présider le jury de thèse.

M. GRESSIER Bernard, professeur de pharmacologie à la faculté de pharmacie de Lille,

Pour avoir accepté spontanément de présider le jury de cette thèse.

M. DECROOS Stéphane, Docteur en pharmacie,

Pour avoir accepté amicalement de faire partie du jury de cette thèse.

Je tiens également à adresser mes plus sincères remerciements,

A mes parents,

Pour le soutien, les conseils, la confiance et les encouragements que vous m'avez toujours apporté au long de ma vie et de mes études. Rien de tout cela n'aurait été possible sans votre aide, je vous en serai éternellement reconnaissant.

A ma sœur Elodie,

Je te souhaite du bonheur dans tout ce que tu entreprends, tant dans ta vie personnelle que professionnelle. Merci pour les bons moments passés ensemble. Je t'aime ma petite sœur.

A Marine,

Tu m'as apporté une bonne dose de motivation pour terminer cette thèse. Je tacherai de faire de même lorsque ton tour viendra. Merci pour ta présence, ton soutien et ton amour. De beaux projets nous attendent.

A mes amis,

Pierre, pour ta sympathie, ta bonne humeur et ton écoute. J'espère que notre amitié restera ce qu'elle est aujourd'hui.

Aux Lambrésiens, je vous remercie pour ces soirées lors de mes visites à domicile.

A Raphael, tu as été un élément clé pour ma réussite au concours. Merci.

A Nico, je n'oublie pas tous les bons moments passé ensemble et l'aide que tu m'as apporté au cours des révisions, TP et parties de RE5.

A la Team Chatelet, je vous remercie pour toutes ces belles années passées à vos cotes en espérant que ça dure.

A Danishan, allongé en ce moment même sur le canap'. Merci pour ta gentillesse et ta bonne humeur.

A ceux et celles que j'ai rencontré pendant mes études, avec qui j'ai partagé de beaux souvenirs.

Table des matières

Remerciements	7
Table des matières	9
Introduction	11
Première partie : Aspect physiopathologique de la sclérose en plaques	12
1. Définition.....	12
1.1 Une Maladie auto-immune	12
1.2 La sclérose en plaques.....	12
1.3 Expression de la maladie	13
2. Etiologie de la sclérose en plaques	14
2.1 Arguments pour des facteurs génétiques	14
2.2 Arguments pour des facteurs environnementaux	16
3. Pathologie.....	21
3.1 Rappel le système nerveux	21
3.2 Aspect histologique des plaques	24
3.3 Aspect physiopathologique.....	25
4. Clinique	27
4.1 Signes inauguraux.....	27
4.2 Symptômes au cours de la maladie.....	27
4.3 Formes évolutives de la maladie	30
5. Diagnostic	32
5.1 Syndrome clinique isolé (SCI)	32
5.2 Critères diagnostiques.....	33
5.3 Premier examen complémentaire : l'IRM.....	34
5.4 Ponction lombaire.....	34
6. Traitements	35
6.1 Traitements des poussées	35
6.2 Traitements de fond.....	35

Deuxième partie : Douleur et prise en charge	42
1. Généralités sur la douleur	42
1.1 Définition	42
1.2 Aspect pluridimensionnel de la douleur	43
1.3 Classification de la douleur.....	45
2. Douleur et sclérose en plaques.....	47
2.1 Prévalence de la douleur dans la SEP	47
2.2 Facteurs conditionnant la présence de douleurs et leur sévérité.....	48
2.3 Classification des douleurs dans la SEP	48
3. Prise en charge des diverses douleurs	49
3.1 Douleur neuropathique d'origine centrale.....	49
3.2 Douleurs nociceptives	56
3.3 Douleur d'origine incertaine : douleur mixte, neurogène et somatique	60
3.4 Traitement émergent en France : Le Sativex®.....	64
Conclusion	68
Références bibliographiques	69
Index des figures	76
Table des abréviations	77

Introduction

La sclérose en plaques (SEP) est une maladie inflammatoire démyélinisante du système nerveux central (SNC) dont l'étiologie reste inconnue. Sa principale caractéristique est la présence de foyers de démyélinisation disséminés, principalement dans la substance blanche.

La complexité du mécanisme pathogénique et la nature de dissémination en fait une maladie ayant à la fois un tableau clinique et une évolution exceptionnellement diversifiée. Les symptômes comprennent les troubles moteurs, troubles visuels et sensoriels, les symptômes cérébelleux et troubles du contrôle du sphincter.

La douleur est un symptôme fréquemment sous-estimé de la sclérose en plaques. Pendant des années, la SEP a été considéré comme une affection indolore; Cependant, dès 1872, Charcot décrit des douleurs à l'épaule et à la région de la ceinture pelvienne qui accompagne la maladie. En 1924, Lhermitte expose la sensation d'un malade qui décrit « une secousse violente dans la nuque, et une douleur ressemblant à celle que produit un courant électrique parcourant tout le corps, de la nuque jusqu'aux pieds, en suivant la colonne vertébrale », ce qui est caractéristique de la SEP.

Cependant, la théorie de l'évolution sans douleur au cours de la SEP a été définitivement invalidée seulement à la fin du XXème siècle. Récemment, la douleur a été reconnue comme un facteur qui affecte de manière significative la qualité de vie.

Première partie : Aspect physiopathologique de la sclérose en plaques

1. Définition

1.1 Une Maladie auto-immune

Le système immunitaire est constitué par un ensemble de mécanismes de défense dont le rôle est d'empêcher la pénétration d'un corps étranger dans notre organisme et, s'il y arrive, de l'éliminer à l'aide de cellules et/ou de substances chimiques.

Une maladie est dite « auto-immune » lorsque le système immunitaire se met à attaquer les propres organes de l'individu comme s'il s'agissait de corps étrangers. C'est un phénomène de rupture de tolérance du soi. Dans le cas de la SEP, la réponse immunitaire attaque la myéline des neurones du SNC.

1.2 La sclérose en plaques

C'est une maladie inflammatoire chronique et démyélinisante : la gaine de myéline qui protège les fibres du SNC (cerveau et moelle épinière) est progressivement détruite lors d'un processus inflammatoire, de même que l'axone qui conduit l'influx nerveux. Elle se traduit par une sclérose (durcissement dû à un dépôt anormal d'un type de tissu appelé tissu conjonctif) de la substance blanche sous forme de plaques. Ces plaques empêchent les fibres nerveuses atteintes de conduire l'influx nerveux, entraînant des troubles de la conduction [1].

Les signes observés au début de la maladie sont souvent transitoires et variés, selon l'emplacement des lésions dans le cerveau ou de la moelle épinière.

1.3 Expression de la maladie

La SEP touche préférentiellement les femmes, et se déclarant généralement chez l'adulte jeune. La maladie s'exprime par poussées séparées par des phases de rémission avec une disparition parfois totale des manifestations.

La poussée de SEP se définit par l'apparition de signes neurologiques nouveaux ou l'aggravation de signes préexistants, s'installant de façon subaigüe , pendant une durée minimum de vingt-quatre heures et séparée de plus d'un mois de la poussée précédente, en dehors de tout contexte fébrile [2]. Le facteur déclenchant d'une poussée reste encore inconnu. Au bout de quelques années, les poussées laissent place à une phase dite dégénérative, c'est-à-dire à l'apparition de séquelles (symptômes permanents) qui peuvent devenir très invalidantes. Plus rarement, les patients évoluent progressivement dès le début de la maladie, sans phases alternant poussées et remissions [3].

La SEP est une maladie difficile à décrire. L'évolution et l'expression de la maladie sont extrêmement imprévisibles et variables. Bien que n'altérant pas de manière significative l'espérance de vie des personnes atteintes, la SEP, est responsable de l'apparition à plus ou moins long terme de handicaps sévères altérant grandement la qualité de vie des patients.

2. Etiologie de la sclérose en plaques

La SEP fait l'objet de recherches intensives. Pourtant, les causes de la maladie ne sont pas encore élucidées. La communauté scientifique s'accorde à penser que le développement de la SEP résulte de la conjonction de facteurs d'origine génétique (susceptibilité génétique) et de l'exposition à divers facteurs environnementaux. C'est cette association susceptibilité génétique/environnement qui initie le début de la maladie.

2.1 Arguments pour des facteurs génétiques

2.1.1 Susceptibilité génétique versus maladie héréditaire

Il est important de préciser, la différence entre la susceptibilité génétique et les mutations génétiques responsables des maladies héréditaires.

Le mot héréditaire correspond au fait qu'une maladie se transmette dans une famille de génération en génération, liée à la transmission d'une mutation, c'est-à-dire d'une anomalie dans un gène. Un seul gène est nécessaire pour que la maladie se développe. Une maladie héréditaire se développe sans l'influence d'un facteur d'environnement que l'on peut rencontrer au cours de notre vie.

La susceptibilité génétique peut s'opposer, point par point, à cette description des maladies héréditaires. La susceptibilité génétique est bien portée par des gènes, mais ceux-ci sont normaux dans leur fonctionnement. Pour se développer les maladies nécessitent l'association d'un facteur génétique et d'un facteur d'environnement. Sans la conjonction des deux, il n'y a pas de maladie [4].

2.1.2 La SEP, maladie à susceptibilité génétique

La SEP n'est pas une maladie héréditaire. Il n'y a pas de transmission de gènes de génération à génération. Cependant il existe un terrain génétique de plus forte susceptibilité à la maladie. Une étude épidémiologique [5], cite plusieurs arguments en faveur de cette prédisposition génétique :

- La SEP n'est pas distribué de manière équivalente dans toutes les races. C'est une pathologie affectant principalement les populations caucasoïdes d'Europe, Amérique du Nord et Océanie.
- Plusieurs cas dans une même famille sont observés, mais ces cas de SEP « familiales » sont rares ; les études sur les vrais jumeaux (leur patrimoine génétique est identique) montrent que lorsque l'un est atteint, l'autre l'est aussi dans 30 % des cas, alors que pour de faux jumeaux (génétiquement proches mais non identiques), ce risque est inférieur à 5%.
- Lorsqu'un individu est malade, le risque pour un apparenté (enfant ou frère et sœur) de développer la maladie est de l'ordre de 3 à 5% (contre 0,1 % pour la population générale).

On estime entre cinquante à cent gènes impliqués dans la prédisposition de la maladie. La région HLA sur le chromosome 6 contient des gènes qui codent pour des protéines qui jouent un rôle dans la réponse immune. Depuis les années 70, elle est reconnue comme étant impliquée dans la prédisposition de la maladie. Il est très probable que dans cette même région, il y ait une association à la fois de gènes de fragilité mais aussi de gènes de protection [6] [7].

Dans la plupart des populations caucasiennes, on observe une association entre la SEP et l'haplotype HLA DRB1*15. Cet allèle augmente le risque de développer la SEP de deux à six fois et rend compte de 20 à 50 % de la susceptibilité à la SEP [8].

Il existe également d'autres allèles, qui ne sont pas reliés au CMH, qui augmentent les risques de développer la SEP, mais dont l'association avec la maladie est faible (aucun au-dessus de 2 %). La plupart de ces allèles codent pour des protéines liées à la réponse des lymphocytes T, tels que le récepteur à l'IL-7, le récepteur à l'IL-2 [9].

Ces éléments permettent d'expliquer que la SEP soit bien une maladie à susceptibilité génétique multifactorielle.

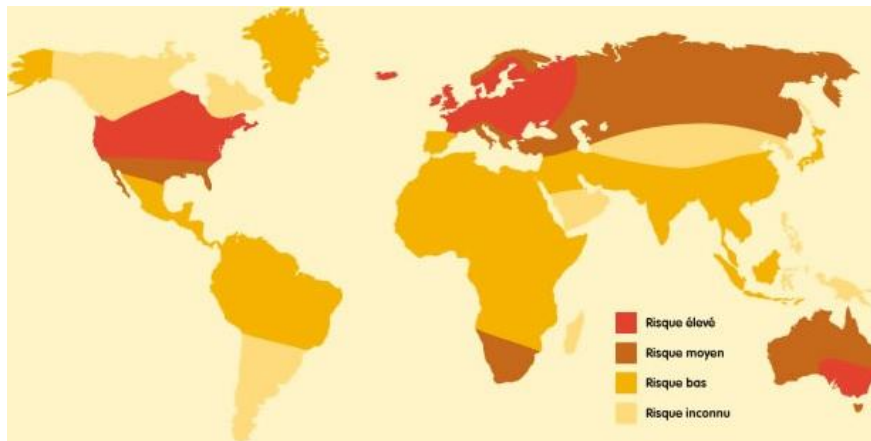
2.2 Arguments pour des facteurs environnementaux

2.2.1 Etudes épidémiologiques

2.2.1.1 Distribution géographique

La SEP affecte 2,5 millions de personnes dans le monde et n'est pas distribuée de manière homogène sur la surface du globe. La prévalence de la maladie est d'autant plus faible qu'on se rapproche de l'équateur et plus élevée quand les latitudes augmentent, dans l'hémisphère nord comme dans l'hémisphère sud [10]. La SEP est donc une maladie commune en Europe du Nord, en Amérique du Nord continentale et en Australie. Par contre, c'est une affection rare en Orient, dans la péninsule arabe, en Afrique, en Amérique du Sud continentale et en Inde.

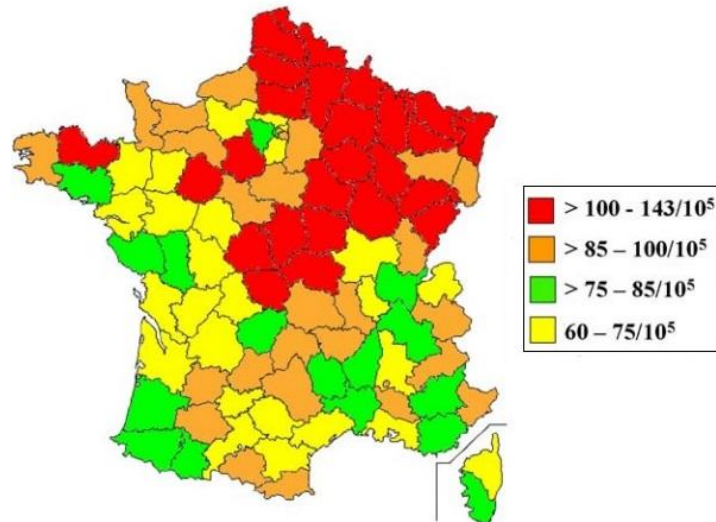
Figure n°1 : Répartition géographique de la SEP [11]



En Europe, la prévalence est beaucoup plus forte dans les pays scandinaves, le nord de l'Allemagne et le Royaume-Uni. Elle diminue en Italie, dans la partie la plus au nord des pays scandinaves, en France, en Espagne et dans les pays méditerranéens.

La France appartient à une zone de risque élevé, la prévalence est évaluée à 95,66 pour 100 000. Un peu moins de 100 000 personnes seraient atteintes de SEP. Une étude a confirmé l'existence d'un gradient nord-est-sud-ouest de celle-ci : la prévalence dans le Nord et l'Est de la France (114 pour 10^5 [112–115,8]) est plus élevée que dans l'Ouest et le Centre (87 pour 10^5 [85,8–88]) et que le Sud (84,6 pour 10^5 [83–86,2]) [11].

Figure n°2 : Prévalence de la SEP en France par département [12]



2.2.1.2 Migration de population

D'autres études ont confirmé que les personnes ayant émigré d'une région de haute prévalence pour la SEP vers une région de basse prévalence voyaient leur risque de SEP diminué si la migration avait eu lieu avant l'âge adulte.

L'étude de Cabre et al. (2005)[13] confirme ces résultats chez les migrants des Caraïbes vers la France métropolitaine. Les Caraïbes sont une région de prévalence faible de la SEP (15/100 000), alors que la France métropolitaine est classée parmi les régions à risque moyen à élevé (96/100 000). Les personnes ayant émigré vers la France métropolitaine après l'âge de 15 ans gardent un risque faible similaire à celui des Caraïbes, alors que les personnes ayant émigré avant l'âge de 15 ans ont un risque élevé, similaire à celui de la métropole. Des résultats similaires ont été retrouvés lors d'études de migrations de population.

Cela confirme l'importance des facteurs environnementaux chez des populations génétiquement semblables et leur fenêtre d'influence au cours de l'enfance ou de l'adolescence.

La composante génétique ne peut donc être le seul facteur expliquant le développement de la maladie et l'exposition à divers facteurs environnementaux doit être prise en compte. Plusieurs hypothèses ont été émis depuis mais il est très difficile de citer un seul de ces facteurs avec une certitude absolue.

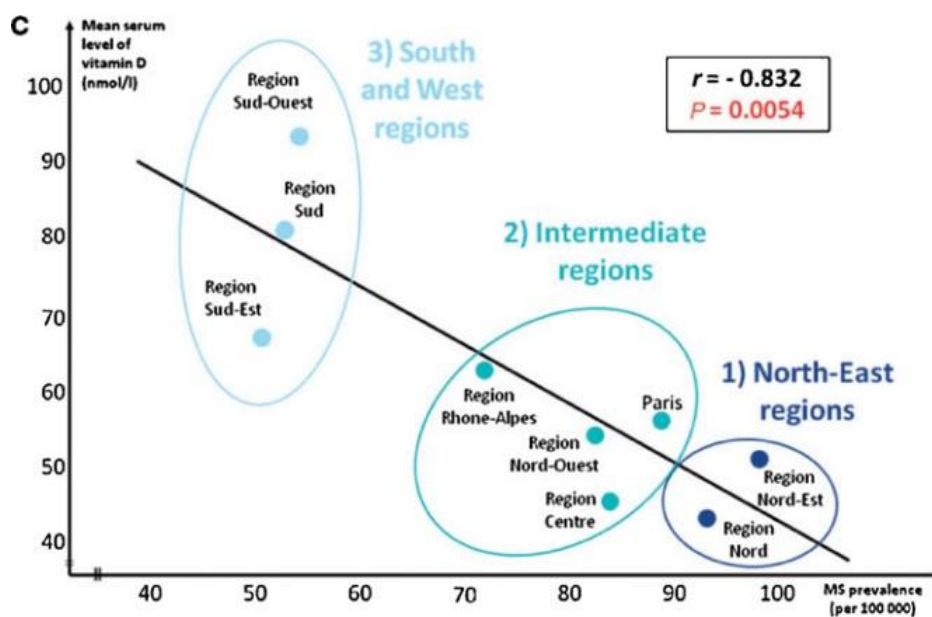
2.2.2 L'exposition solaire et la vitamine D

La répartition géographique particulière de la SEP, sous la forme d'un gradient de latitude, la modification du risque de survenue de la SEP en fonction des migrations entre des régions à forte ou faible prévalence envisage que l'exposition aux UV ai un effet protecteur vis-à-vis du développement de la maladie. L'exposition solaire stimule la synthèse de vitamine D. L'hypovitaminose D est très fréquente dans les pays tempérés et nordiques, où la source solaire est naturellement réduite et où le mode de vie urbain réduit l'exposition solaire.

C'est à partir de ce raisonnement que des études épidémiologiques ont été réalisées pour conclure s'il existe une corrélation entre le taux de vitamine D plasmatique et le risque de développer la SEP.

En 2006, une étude menée auprès de soldats américains a montré que ceux dont le taux de vitamine D était le plus élevé avaient un risque plus faible de développer une SEP [14]. Plus récemment, une équipe française a démontré ce lien à l'échelle de la France [15]. En 2014, le professeur Thouvenot E. et son équipe [16] ont également confirmé la corrélation inverse entre le taux plasmatique de vitamine D et le degré de handicap de la maladie.

Figure n°3 : Corrélation entre la prévalence de la SEP et le taux sérique moyen de vitamine D dans neuf régions françaises [15]



Pour exercer son rôle, la vitamine D doit se fixer sur le récepteur à la vitamine D (VDR) présent sur des cellules. Une fois fixée, elle va être capable de réguler l'expression de certains gènes qui verront leur expression activée ou réprimée, ce qui influence la synthèse de diverses protéines [17]. De cette manière, elle exerce un effet anti inflammatoire et anti prolifératif sur les cellules de l'immunité. Des études récentes ont prouvé le rôle de la vitamine D dans la modulation de l'activité inflammatoire dans les lésions de SEP [18].

Des études sur la supplémentation de vitamine D chez les patients atteints d'une SEP sont en cours avec l'espoir de réduire le nombre de poussées dans le temps [19].

2.2.3 Le tabagisme

De nombreuses études ont prouvé que le tabagisme est associé à la SEP. En 2011, une méta-analyse de quatorze études a montré une augmentation significative du risque de survenue d'une SEP chez les fumeurs [20] ainsi qu'un risque d'aggravation dans la progression de la maladie [21]. Cependant, le mécanisme d'action du tabagisme sur la SEP n'est pas clair.

La fumée de cigarette inhalée provoque des modifications de l'inflammation, de nombreux effets immunologiques. Le monoxyde d'azote, de carbone, le cyanure d'hydrogène provoque un stress oxydatif, conduisant à des mutations sur l'ADN synthétisant des protéines inflammatoires. Ces effets pourraient augmenter la sensibilité à la SEP [22].

2.2.4 Le virus d'Epstein-Barr (EBV)

Les résultats des études de migration vues précédemment ont conduit à l'idée qu'une infection virale pourrait être un facteur. En effet, nous avons vu que les enfants migrants avant 15 ans acquièrent le même risque de prévalence dans le pays où ils émigrent, ce qui suggère qu'une infection à un âge jeune peut prédisposer à l'apparition ultérieure d'une SEP.

Plusieurs virus ont été impliqués, notamment l'EBV, l'herpès simplex virus (HSV) types 1 et 2, l'herpès virus humain 6, la rougeole, les oreillons et la rubéole mais les résultats des études réalisées ces dernières années restent contradictoire hormis pour l'EBV.

L'EBV appartient à la famille des Herpesviridae. Il s'agit de l'agent responsable de la mononucléose infectieuse (MI). Cette maladie se caractérise par une fièvre, durant dix à quinze jours, une angine dans la plupart des cas ainsi qu'une asthénie. On estime que chez 90 % des individus de la population générale on retrouve des anticorps dirigés contre l'EBV qui témoignent d'une primo-infection. Ces primo-infections sont le plus souvent asymptomatiques et ne débouchent pas sur la maladie.

Elles surviennent en général très tôt dans l'enfance. Cependant, une primo-infection chez l'adulte donne dans un cas sur deux une MI. Des études [23] concluent à une augmentation du risque de développer la SEP après une infection par l'EBV. Ces études précisent que cette infection doit être symptomatique et donc se manifester par une MI.

3. Pathologie

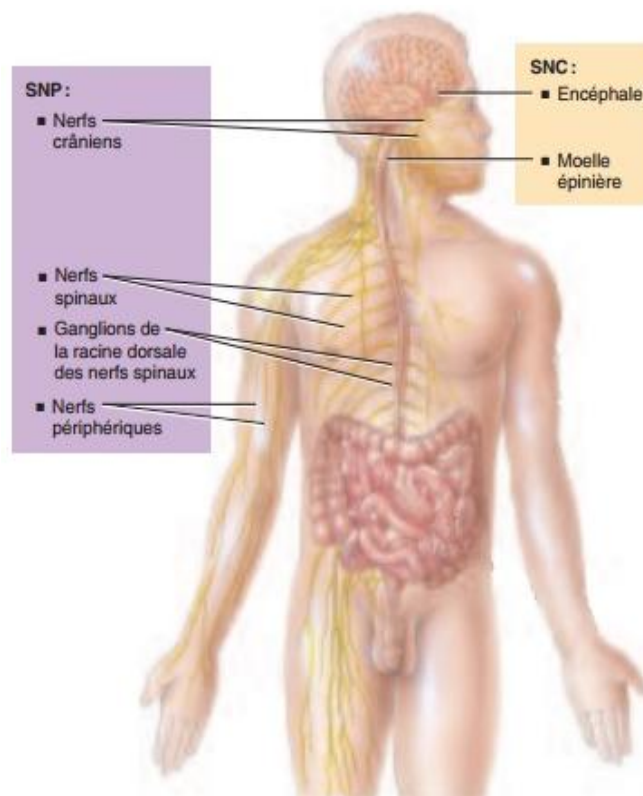
3.1 Rappel sur le système nerveux

3.1.1 Organisation général du système nerveux

Chez l'homme, le système nerveux est formé de deux sous-systèmes :

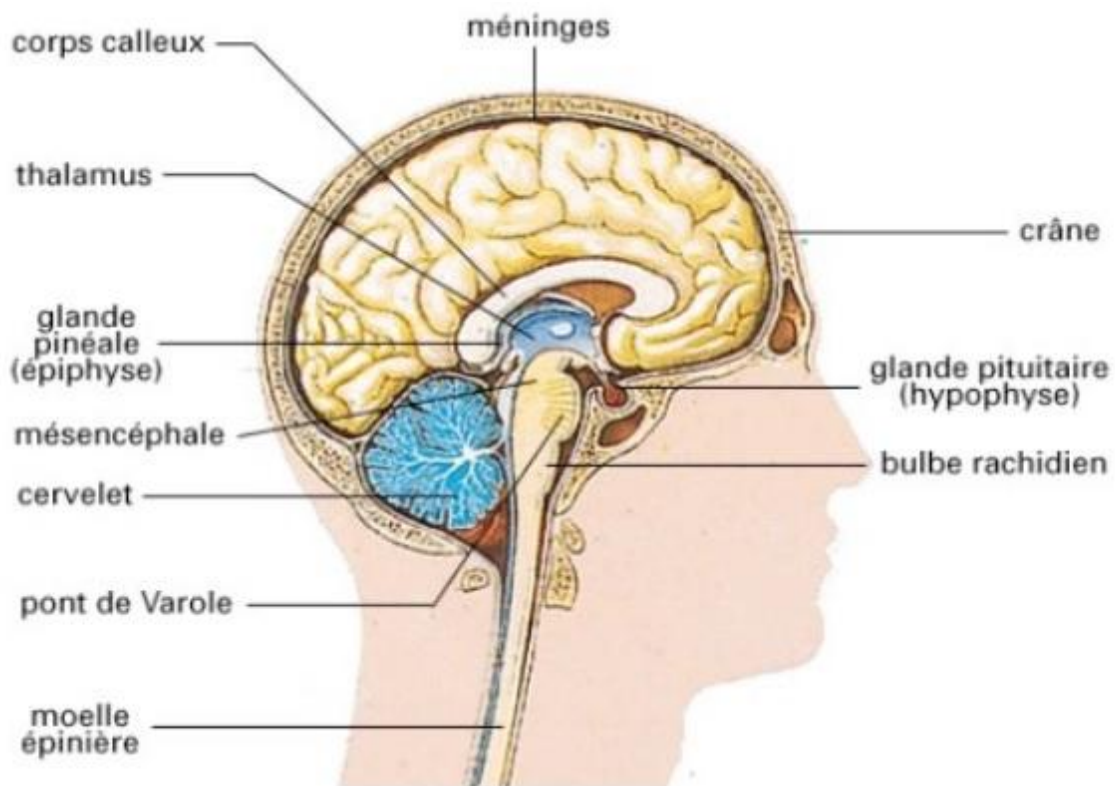
- le système nerveux central (SNC), qui se compose de l'encéphale, de la moelle épinière, et les nerfs crâniens I et II (nerf optique).
- le système nerveux périphérique (SNP), prolongement du système nerveux central, comprend l'ensemble des nerfs et de leurs renflements (ganglions nerveux). Sa fonction principale est de faire circuler l'information entre les organes et le système nerveux central (SNC).

Figure n°4 : Structure général du système nerveux [24].



3.1.2 Le système nerveux central

Figure n°5 : Le SNC [25]



Le SNC est constitué par l'encéphale (cerveau, tronc cérébral et cervelet) prolongé par la moelle épinière. Le rôle du système nerveux central est d'intégrer les informations sensorielles et d'élaborer une réponse motrice adaptée. Recevant en permanence des messages provenant de son environnement qu'il s'agisse du reste de l'organisme (milieu intérieur) ou du monde qui l'entoure, le système nerveux central permet la commande d'une action sur cet environnement extérieur [24].

3.1.3 Histologie du tissu nerveux

Le tissu nerveux est composé de deux types de cellules : les neurones et les gliocytes.

3.1.3.1 Les gliocytes

Les gliocytes ont pour rôle de supporter le SNC. Elles enveloppent, soutiennent et nourrissent les neurones. Il y a plusieurs sortes de gliocytes aux propriétés, structures et fonctions différentes. Parmi celles-ci, l'oligodendrocyte, ayant pour rôle de fabriquer la myéline, indispensable pour la conduction nerveuse.

3.1.3.2 L'unité fonctionnelle du SNC : le neurone

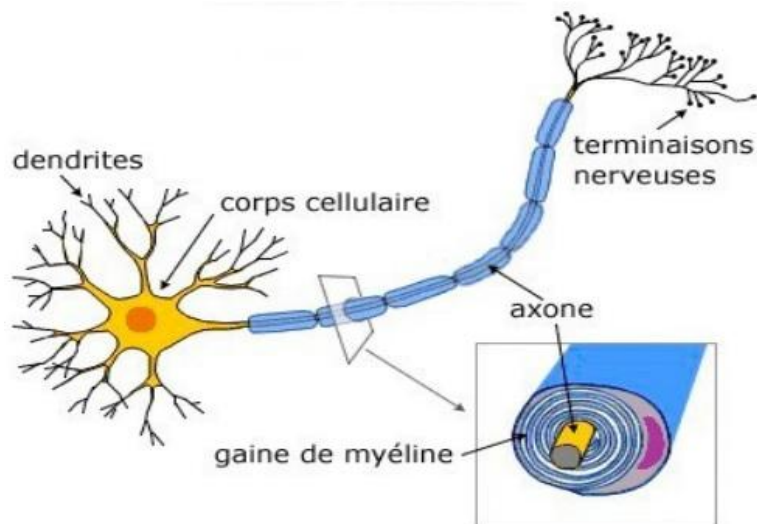
Les neurones, spécialisées dans la communication intercellulaire reçoivent, traitent et transmettent des informations codées sous la forme d'influx nerveux.

Ils accomplissent la plupart des fonctions propres au système nerveux, soit la détection des stimulus, l'élaboration de la pensée, l'apprentissage et la mémoire, la régulation de l'activité musculaire et la régulation de l'activité sécrétrice des glandes. Certains neurones sont minuscules et propagent les influx nerveux sur de courtes distances (moins de 1 mm) dans le SNC. D'autres constituent les cellules les plus longues du corps humain. Ainsi, les neurones moteurs qui nous permettent de remuer les orteils vont de la région lombaire de la moelle épinière (juste au-dessus de la taille) jusqu'aux muscles du pied [24].

Le neurone se compose de trois parties :

- Le corps cellulaire est le lieu des fonctions vitales du neurone.
- Les dendrites constituent les parties réceptrices du neurone, c'est-à-dire qu'ils reçoivent l'information d'entrée. Ils conduisent l'influx nerveux, induit à son extrémité, jusqu'au corps cellulaire : c'est un prolongement afférent.
- L'axone, toujours unique, conduit l'influx nerveux à partir du corps cellulaire jusqu'à ses cibles : c'est un prolongement efférent.
- Certains axones sont recouverts d'une gaine de myéline, formée par les oligodendrocytes dans le système nerveux central. Le recouvrement des axones par la myéline est en fait discontinu, séparé par les nœuds de Ranvier. Ce recouvrement permet une plus grande vitesse de passage de l'information nerveuse.

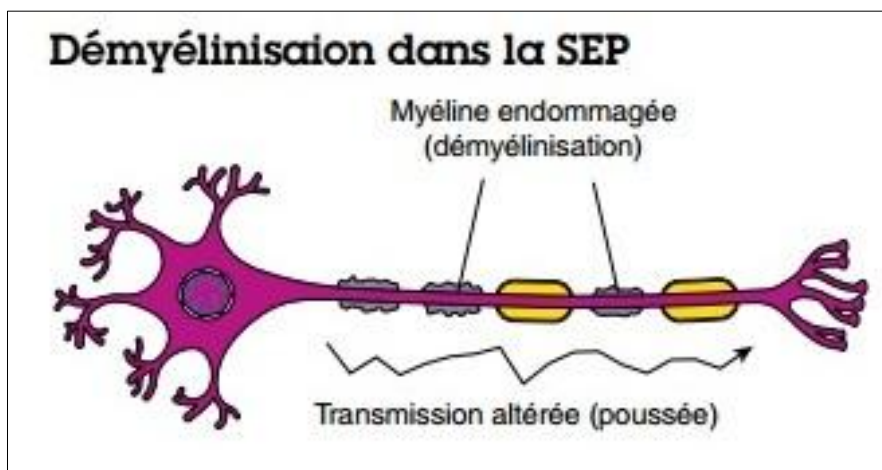
Figure n°6 : la cellule nerveuse [25]



3.2 Aspect histologique des plaques

Pendant la poussée, les symptômes (principalement une perte de fonction motrice) sont en rapport avec une défaillance de la conduction nerveuse dans les axones concernés par la lésion. Un processus de démyélinisation causé par le système immunitaire va provoquer l'altération de la structure normale de l'axone. Les plaques, visibles en imagerie par résonance magnétique (IRM), sont composées d'axones dépourvus de myéline, de débris de la couche de myéline ainsi que d'un nombre anormalement élevé de cellules immunitaires.

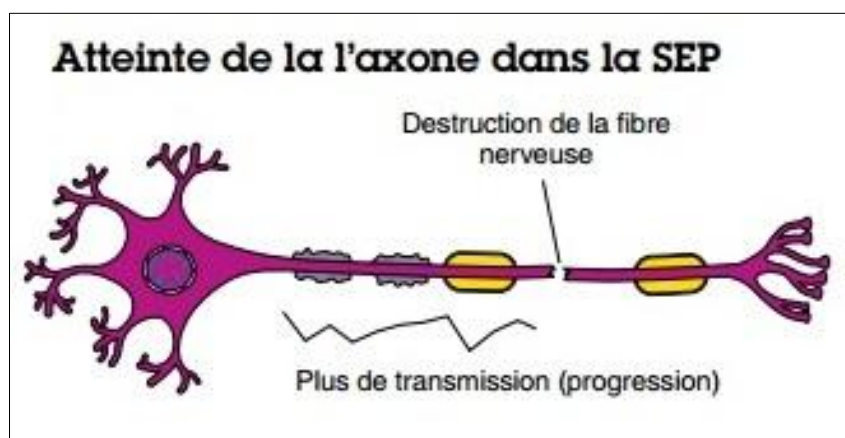
Figure n°7 : Axone lors d'une poussée [26]



Lors de la rémission, la myéline peut se réparer (remyélinisation) : une nouvelle gaine de myéline est formée. Toutefois, elle est moins efficace que la myéline initiale. Elle est notamment plus fine et moins régulière, ce qui pourrait expliquer la recrudescence de certains signes cliniques.

Par la suite, d'autres épisodes d'inflammation et de démyélinisation surviennent, aux mêmes ou en d'autres endroits du cerveau et de la moelle épinière. Progressivement, il y a usure des phénomènes de réparation. En l'absence de sa gaine de myéline, l'axone dégénère, ce qui retentit sur la cellule nerveuse qui, à terme, disparaît. On parle alors de perte axonale [27].

Figure n°8 : Perte axonale [26]



3.3 Aspect physiopathologique

La majorité des malades (85%) débute avec une forme rémittente (poussée-rémission). La poussée est associée à un processus inflammatoire focal dans le SNC. La phase initiale de la lésion de démyélinisation est caractérisée par une rupture de la barrière hémato-encéphalique (BHE) et par une infiltration des lymphocytes et des monocytes activés d'origine sanguine.

Dans le répertoire immunitaire du sujet normal, il existe un petit nombre de clones lymphocytaires T (LT), inactifs ou dormants, dirigés contre des épitopes de diverses protéines de la myéline, comme la protéine basique de la myéline, la myelin-associated glycoprotein (MAG).

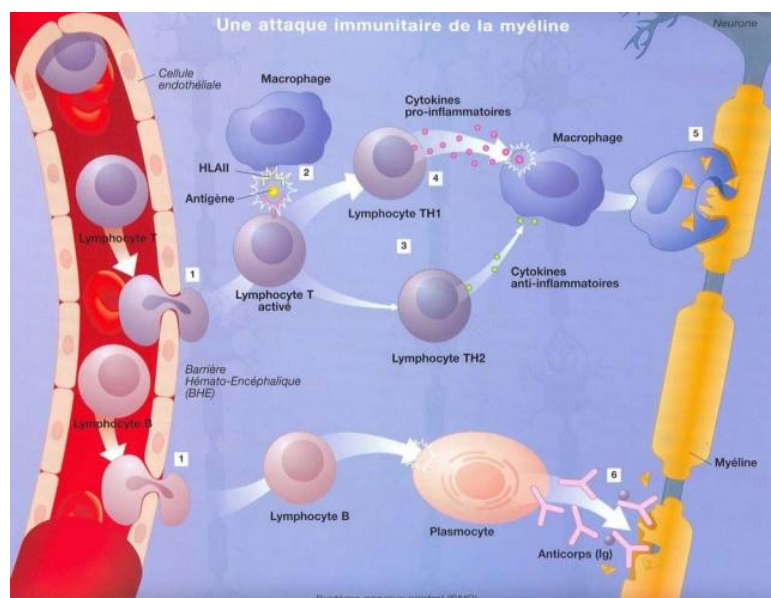
Les facteurs génétiques et environnementaux vus précédemment conduisent à l'activation et à la prolifération de ces clones auto-réactifs, ainsi qu'à leur passage dans le SNC au travers de la BHE.

Ainsi, dans le compartiment périphérique, les lymphocytes T CD4 + (LT CD4) myélinoréactifs (faisant partie du répertoire immunologique normal), sont stimulés par la présentation d'un exo-antigène (par exemple d'origine virale) dont la structure est proche d'un auto-antigène de la myéline (mimétisme moléculaire). Il en résulte ensuite une activation et une prolifération de ces LT CD4 naïf (Th0). Ceux-ci peuvent potentiellement se différencier en LTh1 (responsables de l'immunité cellulaire), en LTh2 (responsable de l'immunité humorale), en LTh17 (qui sont des cellules pro-inflammatoires) ou en LT reg (qui sont des cellules régulatrices).

Les cytokines pro-inflammatoires (TNFalpha et INFgamma), induisent une surexpression des intégrines sur la membrane lymphocytaire et des molécules d'adhérence intercellulaire qui sont leurs ligands respectifs, sur les cellules endothéliales. Le lymphocyte T auto réactif activé pourra ainsi se fixer sur les cellules endothéliales de la BHE et traverser l'endothélium grâce à la libération d'une métalloprotéinase 9 qui va lyser la membrane basale.

A l'intérieur du SNC, les LT CD4 sont réactivés par la présence des cellules présentatrices d'auto-antigènes de la myéline, libèrent des cytokines pro-inflammatoires (IL-12, TNFalpha et INFgamma), recrutent des LT CD8 cytotoxiques et des lymphocytes B pouvant produire des auto-anticorps et induisent ainsi l'apoptose de certains oligodendrocytes, la perte axonale et la démyélinisation [28].

Figure n°9 : Attaque immunitaire de la myéline [29]



4. Clinique

Les plaques ainsi formées empêchent les fibres nerveuses atteintes de conduire normalement l'influx nerveux, ce qui entraîne des troubles d'intensité et de localisation très variables, en fonction de la zone où elles apparaissent. La maladie se manifeste sous forme de poussées de courte durée, suivies d'une régression des signes dans environ 85 % des cas. Dans 15% des cas, la maladie est d'emblée progressive et s'aggrave sans discontinuité.

4.1 Signes inauguraux

La maladie débute typiquement entre 20 et 40 ans et touche deux femmes pour un homme. Dans 35 à 50 % le début de la maladie est polysymptomatique [30]. Certains éléments caractéristiques doivent faire suspecter une SEP : des accidents neurologiques répétés, régressifs (au moins en début de maladie), touchant des fonctions variables (vision, motricité, sensibilité, etc.). Les accidents les plus fréquents au début peuvent être : les signes moteurs (de 35 à 40 %), les névrites optiques (environ 25 %), les troubles sensitifs (environ 20 %).

4.2 Symptômes au cours de la maladie

4.2.1 Névrite optique rétrobulbaire (NORB)

Les atteintes ophtalmologiques de la SEP sont très fréquentes et souvent le premier signe de la maladie [31]. C'est le cas par exemple de la NORB représentant environ 20 % des manifestations inaugurales de la SEP. Elle se traduit le plus souvent par une baisse d'acuité visuelle unilatérale, d'installation rapide et d'intensité souvent importante. Elle est presque toujours associée à des douleurs lors de la mobilisation des globes oculaires. Son évolution est habituellement favorable en quelques semaines, sous l'effet d'un traitement par corticoïdes. La récupération peut être complète ou laisser des séquelles [32].

4.2.2 Troubles moteurs

Ils sont souvent au premier plan au début de la maladie. Ils ont toujours un caractère péjoratif dans l'histoire de ces patients. On retrouve une perte de force variable allant d'une simple fatigabilité pour exécuter certains mouvements à une perte totale de la motilité.

Elle peut concerner n'importe quel membre mais atteint plus souvent les jambes. Cette faiblesse musculaire s'accompagne souvent d'une raideur musculaire. On parle alors de spasticité. Ces symptômes sont à l'origine de troubles de la marche. Ils sont très fréquents et ont un véritable impact sur la vie professionnelle et personnelle.

Ces troubles de la marche peuvent également s'accompagner : de troubles de la coordination des mouvements, de troubles de l'équilibre, avec une impression de démarche ébrieuse [33].

4.2.3 Troubles sensitifs

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 thoracique.

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 surviendrait dans 40 % des cas à un moment ou un autre de l'évolution [33].

4.2.4 Douleurs

Les douleurs sont très fréquentes au cours de la SEP. Ces douleurs sont représentées pour moitié par des douleurs de type neuropathique, principalement la névralgie du trijumeau, le signe de Lhermitte, et les spasmes toniques douloureux.

Des douleurs de type nociceptif peuvent être rencontrées. Elles sont liées aux troubles moteurs (contractures, lombalgies, spasmes), aux céphalées et migraines. Les douleurs oculaires associées aux neuropathies optiques sont fréquentes et évocatrices de la NORB.

On retrouve également des douleurs liées aux injections des traitements de fond ou aux ponctions lombaires lors du diagnostic [34].

4.2.5 Troubles sphinctériens et génitaux

Ce trouble est très fréquent dans la SEP et qui est souvent présent tout au long de l'évolution de la maladie. Parmi ces symptômes, la miction impérieuse, la pollakiurie, la dysurie, la sensation de miction incomplète et l'énurésie sont les troubles les plus fréquents. Outre la gêne fonctionnelle, ces troubles exposent au risque d'infections urinaires répétées [35].

Fréquemment associée aux troubles urinaires, les troubles sexuels consistent principalement chez l'homme en des troubles de l'érection et de l'éjaculation, et chez la femme en une baisse de la libido, une anorgasmie, une dyspareunie ou une sécheresse vaginale.

4.2.6 Troubles cognitifs

Au fil du temps, environ la moitié des personnes atteintes de SEP peut souffrir de problèmes cognitifs (affectant la mémoire et la concentration). Cela se traduit par une attention réduite, une pensée ralentie ou une mémoire floue. Souvent, ces problèmes sont bénins et n'interfèrent pas de manière significative avec le quotidien. Il est assez rare d'avoir des problèmes cognitifs graves. Les troubles cognitifs aigus affectent environ 5% à 10% des personnes atteintes de SEP [35].

4.2.7 Troubles émotionnels

L'annonce du diagnostic de SEP est un choc en soi, mais en plus, en atteignant le système nerveux, la maladie a tendance à provoquer des troubles de l'humeur. Souvent, un patient ayant une SEP passe par tous les sentiments : déni, agressivité, injustice, sentiment d'échec, inhibition, sidération, retenue, soulagement [35].

4.2.8 Fatigue

80% des personnes atteintes de SEP souffrent de fatigue chronique [36]. Elle est plus fréquente chez les sujets plus âgés, ce qui conduit à s'interroger sur les éventuelles relations entre ce symptôme et l'intensité du handicap. En fait, il ne semble pas y avoir de relation statistique entre les scores de fatigue et le degré du handicap. Cette notion est extrêmement importante: ainsi les patients dont le handicap physique reste modéré, peuvent être très gênés dans leur vie quotidienne.

4.3 Formes évolutives de la maladie

Deux critères caractérisent la SEP : la poussée et la progression.

- La poussée répond à la définition citée précédemment.
- La progression se caractérise par une aggravation continue du handicap neurologique, régulière, sans poussées ni rémission mais avec parfois des fluctuations. La pente de la progression est variable, lente ou rapide. Elle est plus souvent fixe chez un patient, mais peut être entrecoupée de périodes de déstabilisation plus ou moins longues.

La classification des formes évolutives de SEP a fait l'objet d'une tentative de consensus international. Il a été proposé de retenir quatre formes :

4.3.1 Forme récurrente rémittente (RR)

La plus fréquente (environ 80 – 85 % des diagnostics), caractérisée par des poussées bien individualisées suivies de rémissions avec ou sans séquelles. Dans le cas où un handicap résiduel apparaît et évolue progressivement, on parle alors d'une phase secondairement progressive de la maladie.

Figure n°10 : Forme récurrente rémittente [11]



4.3.2 Forme secondaire progressive (SP)

Après une phase initiale rémittente, on observe une évolution progressive avec ou sans poussées. Au cours de cette phase, des poussées peuvent encore survenir, laissant ou non un handicap résiduel.

Figure n°11 : Forme secondaire progressive [11]



4.3.3 Forme progressive primaire (PP)

Caractérisée par une évolution progressive d'emblée sans poussée associée ni avant ni pendant cette progression ; des phases de plateau sont admises.

Figure n°12 : Forme progressive primaire [11]



4.3.4 Forme progressive rémittente

La maladie est progressive dès le début avec la survenue possible de poussées. La progression reste continue entre chaque épisode de poussées.

Figure n°13 : Forme progressive rémittente [11]



5. Diagnostic

5.1 Syndrome clinique isolé (SCI)

La question du diagnostic de SEP se pose dans la grande majorité des cas devant un patient présentant un épisode clinique aigu suggestif de SEP appelé SCI [37].

Figure n°13 : Formes cliniques de syndrome clinique isolé (SCI) [38]

Formes cliniques de syndrome clinique isolé (SCI).

Terrain

Femme > homme (sex-ratio 2,5)
Âge moyen 30 ans (20–45 ans)

Mode évolutif

Trouble neurologique d'installation rapidement progressive (heures, jours)
Durée >24 heures

Névrite optique (25%)

Baisse d'acuité visuelle modérée, unilatérale
Douloureuse (90%)
Fond d'œil normal ou œdème papillaire discret
Altération très variable du champ visuel classiquement centro-cæcal, altération de la vision des couleurs
Récupération spontanée débutant dans les 15 jours

Myélite (35%)

Paresthésies, syndrome cordonal postérieur, niveau sensitif, signe de Lhermitte
Syndrome pyramidal parfois déficitaire
Atteinte bilatérale asymétrique
Troubles vésico-sphinctériens

Fosse postérieure (20%)

Ophtalmoplégie internucléaire uni ou bilatérale > VI > III, nystagmus variables
Syndrome cérébelleux, syndrome vestibulaire
Atteinte du V, du VII (plus rare)

Autres (20%)

Hémianopsie latérale homonyme
Hémi-parésie
Multifocal

5.2 Critères diagnostiques

5.2.1 Dissémination spatio-temporelle

La SEP se distingue du SCI par le caractère disséminé dans le temps et dans l'espace des lésions inflammatoires démyélinisantes du SNC. Cette double dissémination constitue l'élément central des critères diagnostiques de la maladie. Cette démonstration du caractère disséminé dans le temps et dans l'espace peut être clinique en attendant la survenue d'un second épisode dans un territoire différent, ou paraclinique en utilisant les critères IRM (critères de McDonald) de dissémination spatio-temporelle.

Figure n°14 : Critères de McDonald révisés en 2010 [38]

Critères diagnostiques de sclérose en plaques 2010

Contexte	Données supplémentaires requises pour poser le diagnostic
2 poussées séparées dans le temps (> 1 mois) touchant deux territoires différents du système nerveux central	Aucun, si l'aspect clinique et IRM est typique de SEP : SEP cliniquement définie
2 poussées séparées dans le temps touchant le même territoire du système nerveux central	Prouver la dissémination spatiale des lésions (DIS) : IRM ou attendre un épisode dans un autre territoire
1 poussée, plus d'un territoire (SCI multifocal)	Prouver la dissémination temporelle des lésions (DIT) : IRM ou attendre 2 ^e épisode
1 poussée, un territoire (SCI monofocal)	Prouver la DIS et la DIT

SCI : syndrome clinique isolé

DIS : dissémination spatiale ; DIT : dissémination temporelle.

Lorsque les critères IRM de dissémination spatiale (DIS) ou temporelle (DIT) ne sont pas remplis au premier épisode, une surveillance peut être proposée afin de déterminer si au cours du temps apparaît une dissémination spatio-temporelle des lésions.

5.2.2 Diagnostique différentiel

Certaines pathologies peuvent mimer les anomalies cliniques de la SEP et il faut donc les éliminer avant d'affirmer le diagnostic. Ce sont principalement :

- les vascularites du SNC : lupus érythémateux disséminé, polyarthrite rhumatoïde, syndrome de Gougerot-Sjögren
- la sarcoïdose
- la maladie de Behçet
- la maladie de Lyme
- l'infection à HTLV-1 [39].

L'aspect, la topographie, la taille des lésions démyélinisantes permettent de différencier une SEP de ces pathologies.

5.3 Premier examen complémentaire : l'IRM

La plupart des lésions cérébrales sont responsables d'une augmentation du contenu tissulaire en eau, paramètre auquel est sensible l'IRM. C'est aussi le cas des « plaques » de la SEP qui sont détectées avec une grande sensibilité. On utilise comme marqueur le gadolinium, un produit de contraste traversant la BHE ayant perdu son intégrité en cas de SEP.

L'IRM est indiquée car elle permet d'écarter de nombreux diagnostics différentiels. Elle permet également de diagnostiquer une SEP, en observant une dissémination spatio-temporelle des lésions cérébrales. Le diagnostic pourra alors être établi selon les critères de McDonald vus précédemment.

5.4 Ponction lombaire

La ponction lombaire analyse le liquide céphalo-rachidien (LCR), dans lequel baignent la moelle épinière et le cerveau. Elle permet aux médecins de mettre en évidence la sécrétion d'anticorps produits de manière excessive et témoins du dérèglement du système immunitaire. Elle est également utilisée au cours du diagnostic différentiel en excluant l'existence d'autres maladies infectieuses ou inflammatoires. Elle est pratiquée si l'IRM est insuffisante.

6. Traitements

6.1 Traitements des poussées

Puisque les poussées correspondent à des périodes d'inflammation aiguë, le traitement repose sur les corticoïdes (méthylprednisolone (Solumédrol®) instaurés par voie intra veineuse, habituellement 1g par jour pendant 3 à 5 jours. Cela peut être réalisé lors d'une courte hospitalisation ou au domicile du patient [40].

La tolérance est habituellement bonne au prix parfois de bouffées de chaleur, excitation, insomnie, dysgueusie, asthénie.

Quelques mesures simples sont associées : régime pauvre en sucre et en sel, surveillance de la tension artérielle, de la kaliémie et de la glycémie [41].

6.2 Traitements de fond

A ce jour, aucun traitement curatif n'existe. Le traitement de fond, contrairement au traitement des poussées, est prescrit de façon continue, et cherche ainsi à freiner l'évolution de la maladie en diminuant la fréquence et l'intensité des poussées.

6.2.1 Les immunomodulateurs

Tous les traitements disponibles en ville sont des médicaments d'exception, à prescription initiale et renouvellement réservés aux spécialistes en neurologie [44].

6.2.1.1 les interférons bêta

Ce sont des cytokines réduisant la fréquence et la sévérité des poussées. Dans la SEP, les interférons bêta ont montré une action anti-inflammatoire et immunomodulatrice [43].

Les interférons disponibles sont les interférons beta 1a (Avonex® et Rebif®) et beta 1b (Bêtaféron® et Extavia®).

Ils sont indiqués dans le cas d'une SEP évoluant par poussées, caractérisée par au moins deux attaques avec atteinte neurologique au cours des deux années (Bêtaféron®, Rebif®) ou des trois années (Avonex®) précédentes.

Ces médicaments ont quelques effets indésirables tels qu'un syndrome pseudo-grippal ainsi qu'une réaction inflammatoire locale et douloureuse au point d'injection. Les autres effets indésirables sont d'ordre hématologique (leucopénie, anémie..), d'où la nécessité de réaliser des contrôles sanguins régulièrement et plus rarement un syndrome dépressif.

Après 18 à 24 mois de traitement, il peut souvent se développer des anticorps neutralisants, anti-interféron, entraînant une baisse de l'efficacité du traitement [42].

Les contre-indications sont [44] :

- Grossesse et allaitement, une contraception efficace est obligatoire sous traitement par IFN β .
- antécédents de troubles dépressifs sévères et/ou d'idées suicidaires,
- épilepsie non contrôlée par le traitement,
- insuffisance cardiaque, hépatique et rénale sévère,
- antécédents d'hypersensibilité à l'interféron ou à l'albumine humaine.

6.2.1.2 l'acétate de glatiramère (Copaxone®)

C'est un agent immunomodulateur synthétique, s'injectant par voie sous cutanée, paraissant aussi efficace que les interférons beta, ayant des effets indésirables différents mais très fréquents : des réactions locales au point d'injection, d'où l'importance de changer le site d'injection à chaque fois, et parfois des réactions systémiques immédiates post-injection (vasodilatation, oppression thoracique, dyspnée...). Sa seule contre-indication est l'hypersensibilité au produit ou aux composants. Son association avec les interférons beta est déconseillée [44].

Il est indiqué dans les SEP évoluant par poussées mais pas dans les formes progressives.

6.2.2 Les immunosuppresseurs

6.2.2.1 Le mitoxantrone (Elssep®)

C'est une molécule de la famille des anthracyclines. Elle a été étudiée dans la SEP pour ses propriétés cytotoxiques.

Elle est indiquée en 2eme intention des formes agressives de SEP recurrente-remittente ou secondairement progressive. Il est réservé à l'usage hospitalier, sa prescription est restreinte aux neurologues.

La mitoxantrone est administrée par voie IV. La dose recommandée est de 12mg/m²/mois sans dépasser 20mg par cure, pendant six mois au maximum en raison de sa toxicité cardiaque et hématologique [45].

Les effets indésirables sont : alopecie, asthénie, nausées. Apparait également une leuconutropenie transitoire. Il sera donc nécessaire de réaliser un ECG avant le début de traitement, et de faire une NFS plaquettes régulièrement.

Ce médicament est contre indiqué en cas :

- d'allergie au produit, d'insuffisance cardiaque, neutropénie, thrombopénie, myelodysplasie
- grossesse et allaitement
- patient ayant déjà reçu un traitement par Mitoxantrone ou par des anthracyclines, afin de ne pas dépasser la dose totale cumulée de 120mg.

6.2.2.2 le cyclophosphamide (Endoxan®)

Il s'agit d'un immunosuppresseur non spécifique capable de diminuer la réponse pro inflammatoire de type TH-1 au profit d'une réponse TH-2. Il est utilisé hors AMM dans les formes progressives de la SEP (secondairement progressives et progressives primaires).

Cette molécule représente une alternative au traitement par la mitoxantrone en cas d'intolérance à celle-ci [43].

A noter un risque de cystite hémorragique due à la libération d'acroléine, d'où la nécessité de prescrire de l'Uromitexan® [44].

6.2.2.3 L'azathioprine (Imurel®)

L'azathioprine est historiquement le premier traitement de fond à avoir été proposé dans la SEP. Il est mieux tolérée que les autres immunosuppresseurs malgré une possibilité d'atteintes des lignes sanguines, atteintes hépatiques. Ce traitement peut donc être proposé aux patients présentant une forme rémittente active. Sa durée doit être limitée à 10 ans liés au risque d'induction de cancers à long terme [33].

6.2.2.4 Le mycophénolate mofétil (Cellcept®)

Bien toléré et plus récent, cet immunosuppresseur remplace progressivement le traitement par azathioprine [46]. Il est prescrit hors AMM dans le traitement de la SEP en monothérapie ou à la suite d'un traitement par mitoxantrone (Elsep ®)

6.2.2.5 Le Methotrexate

Le méthotrexate est un antimétabolite. Il est utilisé de façon exceptionnelle dans la SEP. On a montré une discrète amélioration dans la progression du handicap des membres supérieurs des patients atteints de SEP progressives [47]

6.2.3 Les anticorps monoclonaux

L'avantage des anticorps monoclonaux est d'avoir une action ciblée et ainsi d'être plus efficaces. Ces thérapeutiques prennent donc de plus en plus de place dans la prise en charge des maladies auto-immunes. Cependant, le risque infectieux et le risque tumoral sont importants, impliquant un suivi rigoureux à long terme.

6.2.3.1 Le Natalizumab (Tysabri®)

L'effet immunosuppresseur résulte de la fixation des anticorps sur les molécules d'adhésions (intégrines) permettant ainsi de réduire la réaction inflammatoire tissulaire et le recrutement de cellules immunitaires.

Il est indiqué en monothérapie au cours des formes rémittentes très actives en cas d'échec thérapeutique ou d'intolérance d'un traitement immunomodulateur [48].

La tolérance du natalizumab est généralement bonne, cependant dans de rares cas une leuco-encéphalite multifocale progressive peut apparaître : troubles des fonctions cognitives, visuels, du comportement avec risque de handicap majeur, voire de décès [44].

6.2.3.2 Rituximab (Rituxan®)

Il cible les lymphocytes B entraînant leur déplétion [50]. Il est utilisé hors AMM et dans les formes rémittentes de la SEP. Il modifie l'évolution de la maladie chez les plus jeunes et chez ceux présentant des lésions inflammatoires à l'IRM. Le rituximab a une très bonne tolérance [51].

6.2.3.3 Alemtuzumab (Lemtrada®)

Il a reçu une AMM récemment dans les cas de SEP particulièrement agressive, surtout à la phase rémittente de la maladie. Il entraîne une déplétion des lymphocytes T et B [52].

6.2.4 Traitements par voie orale

6.2.4.1 Le Fingolimod (Gilenya®)

C'est un modulateur des récepteurs sphingosine-1-phosphate. Il se fixe sur les lymphocytes les empêchant de quitter les ganglions lymphatiques.

Il est indiqué en monothérapie comme traitement de fond des formes très actives de SEP rémittente-récurrente et n'ayant pas répondu à un traitement par interféron [45].

La première administration doit se faire en milieu hospitalier, sous surveillance accrue en raison du risque d'effets indésirables cardiovasculaires.

Du fait d'une baisse du taux de lymphocytes périphériques, des infections peuvent survenir. Peuvent également survenir des cancers cutanés (nécessité d'une surveillance dermatologique accrue), ainsi qu'un œdème maculaire (d'où la nécessité de réaliser un bilan ophtalmologique).

L'effet indésirable le plus notable est la survenue de troubles cardiovasculaires lors de la première administration. C'est pourquoi une surveillance est requise lors de la première administration.

Il sera contre indiqué en cas de risque accru d'infections opportunistes, d'infections graves actives, en cas de grossesse (une contraception efficace est nécessaire jusque deux mois après l'arrêt du traitement), ou d'insuffisance hépatique sévère [44].

6.2.4.2 Teriflunomide (Aubagio®) et le Diméthylfumarate (Tecfidera®)

Ces deux traitements sont connus depuis longtemps pour d'autres indications (polyarthrite rhumatoïde pour Teriflunomide et antifongique pour le Diméthylfumarate). Ils peuvent être maintenant proposés aux patients qui ont une forme rémittente de la SEP sans qu'il ne soit imposé de restrictions en termes d'évolution de la maladie contrairement au Gilenya®. Pour ces deux produits, il n'y a pas d'augmentation du risque d'infections opportunistes ni de cancer.

Les effets indésirables les plus fréquemment observés sont des rhinopharyngites, maux de tête, diarrhées, augmentation des transaminases, nausées et une légère alopecie pour l'Aubagio® et des bouffées congestives, ainsi que des troubles gastro-intestinaux pour le Tecfidera®.

6.2.5 Molécules en développement

De très nombreuses molécules sont en cours d'évaluation de phase III. Certaines formes orales ont pour vocation à remplacer les immunomodulateurs, et de nombreux anticorps monoclonaux ayant de nouvelles cibles sont en cours de développement pour les formes agressives de la SEP. Le bénéfice apporté sera une diminution plus importante de la fréquence des poussées et de la progression du handicap [54].

Les mécanismes d'action de ces molécules sont différents et pourraient concourir à envisager une prise en charge plus spécifique de la maladie et à mettre en place des études d'associations thérapeutiques.

Figure n°15 : Traitements à venir de la sclérose en plaques [54]

Produit	Mécanisme d'action	Bénéfice clinique	Effets secondaires
<i>Alentuzumab</i> Phase III en cours 1 inj IV 5 jours puis 3 jours à M12	Anti-CD52 : lymphopénie B et T profonde et prolongée	↘ 50% la fréquence des poussées ↘42% de progression du handicap vs interféron	Auto-immunité (20%) : PTI, thyroïdite, syndrome de Goodpasture Lymphopénie prolongée (> 8 mois)
<i>Daclizumab</i> Phase III en cours SC, 1/mois.	Anti-CD25, ↗NK régulateurs (CD56 ^{bright})	↘ 50% la fréquence des poussées ↘50% progression handicap vs placebo	Infections au site d'injection
<i>Ocrélizumab</i> Phase III en cours	Anti-CD20	↘ 80% la fréquence des poussées vs placebo	Infections (LEMP?)
<i>BG-12</i> Phase III terminée 1 cp × 2/j	Action neuroprotectrice et immunomodulatrice par voie du facteur nucléaire Nrf2	↘ 50% poussées annuelles ↘20% de progression du handicap vs placebo	Flush, troubles gastro-intestinaux
<i>Teriflunomide</i> Phase III terminée 1 cp/j	Immunosuppresseur Inhibition de la synthèse des pyrimidines	↘ 30% fréquence des poussées ↘20% progression du handicap vs placebo	Hépatite, leucopénie, tératogénicité

Deuxième partie : Douleur et prise en charge

1. Généralités sur la douleur

1.1 Définition

1.1.1 La douleur

La douleur est une manifestation totalement subjective, et sa définition est de ce fait difficile. L'Association internationale pour l'étude de la douleur (IASP) a proposé la définition suivante : « La douleur est une expérience sensorielle et émotionnelle désagréable, associée à une lésion tissulaire réelle ou potentielle, ou décrite dans des termes impliquant une telle lésion » [55].

Ainsi, même si généralement la douleur est secondaire à une cause physique évidente, cette définition évite de lier étroitement la douleur à son seul stimulus nocif causal. La même agression, provoquant la même lésion anatomique apparente, peut entraîner des sensations et des conséquences fonctionnelles tout à fait différentes voire opposées chez deux patients distincts [56]. Par ailleurs, un même individu ne réagit pas toujours de manière univoque à la douleur. Son seuil de tolérance à la douleur peut varier en fonction des circonstances de sa vie. Ainsi, il peut par exemple développer une résistance exceptionnelle dans des conditions extrêmes.

Il est actuellement parfaitement admis qu'une douleur chronique a une double dimension : sensorielle et psychologique. La dimension sensorielle représente la composante neurologique à l'origine de la sensation douloureuse. Le cerveau possède ainsi une fonction discriminative lui permettant de distinguer avec la plus grande précision l'intensité de la douleur, la nature de l'agression, sa durée et sa localisation. La dimension psychologique est quant à elle une véritable variante individuelle. Elle représente la réponse affective-émotionnelle, cognitive ou comportementale à une agression douloureuse.

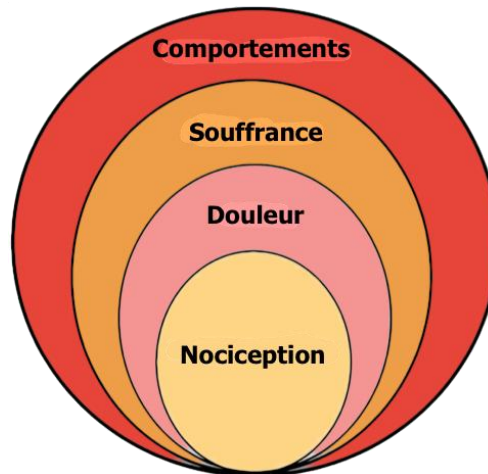
1.2 Aspect pluridimensionnel de la douleur

La douleur comprend plusieurs dimensions :

- La composante sensori-discriminative : Elle correspond au décodage du message sensoriel dans ses caractéristiques de qualité, d'intensité, de durée et de localisation. Elle permet au malade de de décrire sa douleur et est donc totalement subjective.
- La composante cognitive : c'est l'ensemble des facteurs qui vont moduler la perception de la douleur : anticipations, mémorisation, processus d'attention et de distraction, interprétations et expérimentations personnelles...
- La composante affective-émotionnelle : elle exprime la connotation désagréable, pénible, aversive, rattachée à la perception douloureuse. C'est la manière dont le patient ressent sa douleur. Elle peut se prolonger vers des états affectifs plus différenciés tels que l'anxiété ou la dépression.
- La composante comportementale correspond à l'ensemble des manifestations observables : physiologiques (paramètres somatovégétatifs), verbales (plaintes, gémissements...) ou motrices (postures, attitudes antalgiques, immobilité ou agitation...) [57].

John Loeser proposa en 1998 un schéma présentant les diverses composantes qui entrent en jeu dans la douleur. Il permet d'aborder la complexité du phénomène "douleur", en montrant que la douleur relève de l'intrication du somatique, du psychologique, du cognitif et de l'affection.

Figure n°16 : Modèle de Loeser



- **La nociception** : elle représente l'activité nerveuse engendrée par une stimulation potentiellement dangereuse du système nerveux. Elle concerne les composantes quantifiables de la douleur, comme par exemple, son intensité, sa durée, sa localisation.
- **Le seuil de la douleur** : Il permet de discriminer comme désagréable ou non, la sensation engendrée par une lésion tissulaire ce qui implique un seuil de douleur. Ceci se traduit par le fait que pour une même lésion, la perception de la douleur soit variable selon les individus, Elle concerne l'intensité de la douleur, son siège, le type de douleur, les facteurs qui déclenchent ou soulagent la douleur.
- **La souffrance, dimension affective** : C'est une réponse affective "négative" qui peut être générée par la douleur ou encore par d'autres expériences désagréables. Elle fait intervenir les dimensions biographiques et/ou socioculturelles qui expliquent qu'il a de nombreuses manières d'être affecté par la douleur et de ressentir de la souffrance.
- **Les comportements de douleur associés** : Ils sont variés et dépendent de la nature du phénomène douloureux. Ils peuvent, à titre d'exemple, être réflexes, se traduire par des expressions du visage ou des plaintes pour des douleurs persistantes...

1.3 Classification de la douleur

1.3.1 En fonction de la durée

1.3.1.1 La douleur aiguë

Toute douleur aiguë se manifeste par une sensation désagréable, où le patient ressent une menace de son intégrité corporelle. Généralement limitées à l'organe atteint (carie, brûlure...), les douleurs aiguës sont des douleurs d'alarme, vives, précoces, bien localisées, qui s'accompagnent de vives réactions végétatives (tachycardie, tachypnée, sueurs) et de réactions motrices (réflexe de retrait).

1.3.1.2 La douleur chronique

Les douleurs chroniques (> 3 à 6 mois) [57] peuvent, par leur durée, conduire à une atteinte grave de la personnalité (insomnies, troubles de l'humeur, dépression). Il n'existe alors plus de relation claire entre l'ampleur de la lésion organique et l'intensité de la douleur chronique. Parmi les douleurs chroniques, on distingue les douleurs inflammatoires, les douleurs neuropathiques, et les douleurs cancéreuses qui occupent une place à part car elles peuvent présenter à la fois des composantes inflammatoires et neuropathiques. La douleur chronique devient dans ce cas pathologique ; on parle alors de maladie à part entière [58].

1.3.2 En fonction du mécanisme

Les progrès de la neurophysiologie permettent de définir aujourd'hui trois grandes catégories de douleurs en fonction du mécanisme: les douleurs par excès de nociception, les douleurs neuropathiques et les douleurs psychogènes.

1.3.2.1 Les douleurs par excès de nociception :

Ce sont les plus fréquentes. Elles résultent de lésions des tissus périphériques, qui provoquent un excès d'influx douloureux transmis par un système nerveux intact. Ce sont les douleurs habituelles des brûlures, des traumatismes, des suites d'une opération et d'un grand nombre de maladies. Celles-ci engendrent tantôt des douleurs aiguës (rage de dents, infarctus du myocarde, occlusion intestinale, colique néphrétique...), tantôt des douleurs chroniques (rhumatismes, maux de dos, cancers...).

1.3.2.2 Les douleurs neuropathiques :

Les douleurs neurogènes sont dues à des lésions du système nerveux, que ce soit au niveau périphérique (amputation, section d'un nerf, zona) ou central (après un traumatisme médullaire, infarctus cérébral, SEP...).

Ces douleurs peuvent être spontanées, c'est-à-dire se manifester en l'absence de tout stimulus ; elles sont alors permanentes (fourmillements, brûlure, piqûre, broiement...) ou paroxystiques (douleurs fulgurantes en décharge électrique, élancement, coup de poignard...). Mais elles peuvent aussi résulter d'un stimulus normalement non douloureux, comme un courant d'air ou un effleurement, ou d'un stimulus peu douloureux qui est perçu de façon exagérée. Dans tous les cas ce sont des douleurs très invalidantes, qui s'accompagnent parfois, surtout quand elles sont chroniques, d'une anxiété et d'un fond dépressif.

1.3.2.3 Les douleurs mixtes :

La classification résumée ci-dessus est utile pour orienter la prise en charge thérapeutique des patients, mais elle reste très schématique, notamment la dichotomie entre douleurs nociceptive et neuropathiques. En effet, dans de très nombreuses situations cliniques, des douleurs neuropathiques coexistent avec des douleurs relevant de mécanismes inflammatoires. On parle alors de « douleurs mixtes », mais ce terme qui a actuellement plusieurs acceptions est une source d'ambiguïté. Dans certains cas les deux types de douleurs sont localisés dans des territoires distincts et le diagnostic différentiel ne pose pas réellement de problème. La situation peut être beaucoup plus délicate lorsque les 2 types de douleurs sont localisés dans le même territoire. C'est par exemple le cas des douleurs musculosquelettiques liées à une attitude dystonique ou à la spasticité, qui peuvent coexister dans le territoire d'authentiques douleurs neuropathiques chez des patients présentant une SEP.

1.3.2.4 Les douleurs psychogènes :

Les douleurs psychogènes regroupent toutes les douleurs que l'on ne sait pas classer dans une des deux catégories précédentes. Ce sont des douleurs sans lésions apparentes, malgré un bilan médical approfondi. Leur dimension essentielle semble résider dans le psychisme, avec l'intervention de phénomènes psychologiques amplifiant la sensation douloureuse [59].

2. Douleur et sclérose en plaques

La SEP est une maladie dont le tableau clinique est vaste. Parmi les symptômes rencontrés, la douleur est fréquente mais reste sous-estimée. Pendant des années, la SEP a été considérée comme une affection indolore; Cependant, dès 1872, Charcot décrit des douleurs à l'épaule et au niveau de la région de la ceinture pelvienne [60]. En 1924, Lhermitte décrit une sensation de décharge électrique parcourant le rachis et les jambes, caractéristique de la SEP [61] [62]. Récemment, la douleur a été reconnue comme un facteur qui affecte de manière significative la qualité de vie des patients atteints d'une SEP [62] [63].

2.1 Prévalence de la douleur dans la SEP

De multiples études ont tenté de répondre à cette question: combien de patients souffrant de SEP se plaignent-ils de douleur ? Dire que la douleur n'existe pas dans cette maladie serait tout aussi inexact que de dire qu'elle est présente chez chaque patient, ou encore qu'elle est permanente.

La douleur est rarement observée dans les phases initiales de la SEP. On estime seulement 1 % des patients se plaignant de douleurs lors des premiers symptômes [62] [64]. Cependant, elle accompagne fréquemment les stades avancés. Selon les définitions retenues pour la douleur, la durée d'observation, les populations de patients considérées, sa prévalence oscille entre 29% et 65%. Ces chiffres résument à eux seuls la difficulté de la question [62] [64] [65].

En 2013, une méta analyse de 28 études regroupant plus de 7000 sujets estime que la douleur affecte 63% des patients [66].

Pour 15% des patients, la douleur est aiguë (généralement paroxystique), mais elle est chronique dans la majorité des cas [64]. Kalia et al. et Khan et al. estiment que la douleur chronique est présente dans 64-69% des patients atteints de SEP [67] [68]. Selon la plupart des auteurs, la douleur neuropathique centrale est le type le plus fréquent rencontré [62]. Dans l'étude d'Osterberg, ce type de douleur a été rapporté chez 27,5% des patients [65]. Cependant, Svendsen et al. ont signalé que les douleurs musculaires (39,6% des patients) et articulaires (41,9%) sont parmi les symptômes les plus fréquents de la douleur [63].

2.2 Facteurs conditionnant la présence de douleurs et leur sévérité

Un certain nombre d'études ont comparé les patients souffrant de douleurs aux patients sans douleur pour déterminer les facteurs de risques pour le développement de la douleur dont la plus importante est celle d'O'Connor, publiée en 2008 [62].

Les facteurs de risque signalés à être associée à une plus grande prévalence de la douleur chez les patients atteints de SEP incluent l'âge avancé, la durée de la maladie, et un score élevé à l'échelle de cotation de l'handicap (EDSS). Les hommes et les femmes atteintes de SEP semblent avoir un risque comparable pour la douleur. Les patients atteints de SEP récurrente-remittente semblent avoir un risque réduit de développer la douleur par rapport à ceux d'autres types de SEP. Enfin, les patients souffrant de dépression ou de troubles de la santé mentale sont plus susceptibles d'avoir des douleurs.

La sévérité de la douleur est associée à l'augmentation du handicap, le sexe féminin, un âge avancé, la dépression, une instabilité dans l'évolution de la SEP, un faible niveau d'éducation, une plus grande durée de la douleur, et une plus grande utilisation des soins de santé.

2.3 Classification des douleurs dans la SEP

La littérature scientifique fournit différentes classifications des types de douleur dans la SEP. Elles sont généralement divisées en douleurs primaire et douleur secondaires. Les douleurs primaires sont directement associées à la maladie (syndrome de Lhermitte, névralgie du trijumeau, spasmes tonic douloureux) et sa pathologie alors que les douleurs secondaires sont liées à des symptômes de la maladie et aux mauvaises postures [60]. Nous avons vu précédemment qu'il été possible de classer la douleur en fonction de sa durée dans le temps, mais également en fonction du mécanisme physiopathologique. Il serait logique d'établir une classification « douleurs nociceptives » / « douleurs neuropathiques » afin d'adapter le traitement médicamenteux.

3. Prise en charge des diverses douleurs

3.1 Douleur neuropathique d'origine centrale

3.1.1 Le signe de Lhermitte

Le signe de Lhermitte, symptôme très évocateur de SEP, est caractérisé par une sensation de décharge électrique à la nuque, qui se propage le long de la colonne vertébrale lors de la flexion du cou. Il peut aussi entraîner des hallucinations visuelles. Ce symptôme est attribuable à la mauvaise transmission de messages par des neurones partiellement démyélinisés qui sont étirés lors de la flexion du cou.

Présent chez 7 % [70] à 13 % [71] des patients au moment de l'évaluation, le signe de Lhermitte, a une prévalence estimée entre 20,5 % [71] et 40 % [72] dans la SEP en général. Il est beaucoup plus fréquent dans les formes rémittentes et récentes que dans les formes progressives et anciennes. Il se produit en général pendant des périodes brèves de quelques semaines, mais peut se reproduire par périodes en particulier au moment des poussées.

3.1.2 La névralgie du trijumeau

La névralgie du trijumeau est un trouble neurologique extrêmement douloureux. Elle se caractérise par une douleur faciale en coup de poignard faisant l'effet d'une décharge électrique. Cette douleur peut être localisée aux lèvres, aux yeux, au nez, au cuir chevelu, au front ou à la mâchoire. La physiopathologie la plus probable fait jouer un rôle aux plaques situées au niveau de la zone d'entrée protubérantielle, mais aussi peut-être à une atteinte directe du nerf Trijumeau.

La prévalence de la névralgie du trijumeau est de 1 à 2 % dans la SEP, soit environ 20 fois celle de la population générale [62]. Chez l'adulte de moins de 45 ans, elle évoque fortement la SEP.

3.1.3 Dysesthésies des extrémités

Les dysesthésies sont des sensations anormales provoquées par un stimulus ou le contact. Ce sont des douleurs neuropathiques affectant habituellement les extrémités inférieures du corps. Elles peuvent être plus ou moins pénibles, ou franchement douloureuses. La douleur est bilatérale, affectant les jambes et les pieds, et plus intense la nuit et peut être exacerbée par une activité physique. Ce sont les douleurs rencontrées le plus fréquemment dans la SEP. Contrairement au signe de Lhermitte et de la névralgie du trijumeau, la douleur est continue. Sa prévalence globale est de 17 %, allant de 11 % au début de la maladie à 23 % tout au long de l'évolution [62].

3.1.4 Traitements des douleurs neuropathiques centrales

Souvent employés en cas de douleurs nociceptives, le paracétamol et les AINS s'avèrent inefficaces contre les douleurs neuropathiques [73]. En cas de douleurs neuropathiques centrales, les antidépresseurs, anticonvulsivants sont utilisés. Elles peuvent parfois répondre aux opioïdes, mais en général à condition que ceux-ci soient administrés à doses importantes [74].

Il est important d'évoquer certains principes d'utilisation de ces traitements au patient avant de débiter la prise en charge :

- il est indispensable de se fixer des objectifs réalistes concernant l'efficacité des traitements, antidépresseurs en particulier, souvent partielle. Cet objectif doit être explicité, ainsi que les effets indésirables potentiels.
- Il est aussi nécessaire d'expliquer au patient la prescription à titre antalgique de molécules présentant souvent une autre indication (antiépileptique, antidépresseur...). afin de limiter les arrêts prématurés après la lecture par le patient des notices d'information accompagnant ces médicaments.

Quelques règles d'utilisation s'appliquent à ces traitements :

- la prise en charge s'effectue par paliers : ils doivent être initiés à doses progressives, en effectuant une titration individuelle jusqu'à apparition d'une efficacité ou d'effets indésirables.
- dans les limites de l'AMM, la titration est poursuivie jusqu'au maximum toléré par le patient avant de parler d'échec.
- en cas d'échec d'une classe thérapeutique, il faut substituer le traitement par un médicament d'une autre classe.
- en cas d'efficacité partielle, on peut associer deux traitements de 1^{ere} intention de classe différente en tenant compte des effets secondaires de chacune des classes.
- lorsque l'arrêt est décidé il doit être toujours être institué de manière très progressive [75].

3.1.4.1 Les antidépresseurs

Les antidépresseurs présentent une efficacité analgésique en cas de douleurs neuropathiques. Plusieurs études ont montré que l'effet analgésique est indépendant de l'effet antidépresseur et que ces agents sont efficaces chez les patients avec des douleurs persistantes même en l'absence de dépression [76]. Ils ont une efficacité démontrée sur la douleur continue et paroxystique [80]. Dans la SEP, on les recommande en 1^{ere} ligne pour traiter les douleurs dysesthésiques [77].

- *les antidépresseurs tricycliques (ATD) :*

Ces traitements agissent essentiellement sur les systèmes de modulation de la douleur en particulier sur les contrôles inhibiteurs descendants noradrénergiques en bloquant la recapture de sérotonine et noradrénaline. La plupart possèdent une AMM dans les douleurs neuropathiques : amitriptyline (Laroxyl®) ; clomipramine (Anafranil®), imipramine (Tofranil®) L'activité des différents tricycliques est dans l'ensemble similaire. Ils sont utilisés en 1^{ere} intention pour les douleurs centrales continues.

Les ATD doivent être initiés à doses faibles (10-25 mg au coucher) puis les doses peuvent être augmentées par paliers de trois à sept jours selon l'efficacité et la tolérance. Les doses efficaces varient de 25 à 150 mg [44].

Leur utilisation peut être limitée par leurs nombreux effets secondaires liés aux effets anticholinergiques tels que sédation, sécheresse buccale, troubles mictionnels, troubles visuels, constipation. D'autres effets indésirables peuvent survenir : hypotension orthostatique, des troubles du rythme et des insomnies. Ils seront donc contre indiqué en cas de troubles uréthro-prostatiques, de glaucome par fermeture de l'angle, et en cas d'infarctus du myocarde récent [44].

Chez les patients de plus de 65 ans, les ADT ne doivent pas être employés à des doses supérieures à 75 mg/jour.

- *Les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSNa) :*

Seule la duloxetine (Cymbalta®) a reçu une AMM pour les douleurs neuropathiques périphériques liées au diabète et n'est donc pas employé pour traiter les douleurs neuropathiques centrales.

3.1.4.2 Les antiépileptiques

Les antiépileptiques représentent l'autre grande classe pharmacologique utilisée dans le traitement des douleurs neuropathiques [78]. Ceux dont l'efficacité est la plus documentée sont représentés par la gabapentine et la prégabaline, qui agissent préférentiellement sur une sous-unité particulière ($\alpha_2\delta$) des canaux calciques [79]. Ces derniers sont impliqués dans les mécanismes de sensibilisation centrale, un des processus essentiels de la chronicisation douloureuse.

- *La gabapentine (Neurontin®) :*

Cet analogue cyclique du GABA est efficace sur les douleurs neuropathiques périphériques dans la polyneuropathie douloureuse du diabète et la douleur post-zostérienne [44]. Il peut également être utilisé en hors AMM dans les névralgies du trijumeau [80]. Il reste une bonne alternative aux ATD en cas d'intolérance pour les dysesthésies [77].

La gabapentine apparaît aussi efficace que les tricycliques avec moins d'effets indésirables. Les effets indésirables prédominent au cours de la titration : asthénie, somnolence, étourdissement, prise de poids, sécheresse buccale et céphalées. L'absence d'interactions médicamenteuses, la nécessité de dosage biologique et la sécurité d'emploi (absence d'effets indésirables graves) constituent des avantages de ce produit.

La dose initiale est de 300 mg le soir puis augmentation par palier de 100 mg par jour pour atteindre une dose journalière de 1200 à 3600 mg. Il faudra adapter la posologie selon la clairance de la créatinine.

- *La prégabaline (Lyrica®) :*

Elle a également fait ses preuves sur les douleurs neuropathiques périphériques et plus récemment sur les douleurs d'origine médullaire, d'où son intérêt pour traiter les douleurs neuropathiques centrales [81]. Son efficacité est similaire à la gabapentine, mais elle présente une plus grande maniabilité, permettant son administration en 2 prises, et une meilleure biodisponibilité rendant compte de son efficacité dose-réponse. On commence le traitement à 150 mg/jour puis augmentation en fonction de la réponse et de la tolérance. Ne pas dépasser les 600 mg/jour [44].

- *La carbamazépine (Tegretol®) :*

C'est un inhibiteur des canaux sodiques voltages dépendants et est le traitement de 1^{ère} intention de la névralgie du trijumeau. Il peut être recommandé pour soulager le signe de Lhermitte s'il se déclenche fréquemment [34].

C'est un inducteur enzymatique et les interactions médicamenteuses possibles doivent être évaluées avec précaution : contre-indication absolue avec les IMAO non sélectif, associations déconseillées avec les contraceptifs oraux, millepertuis, et précautions d'emplois avec les AVK, digoxine, hormones thyroïdiennes, antidépresseurs.

Il est susceptible d'induire une somnolence, des nausées, des vertiges, des réactions cutanées. Si la carbamazépine n'est pas supporté, l'oxcarbazépine (Trileptal®) provoque moins de réactions cutanées et d'induction enzymatique, mais davantage d'hyponatrémies [82].

La posologie est initié à 200 mg/jour puis par pallier de 100 mg tous les 3 à 7 jours jusqu'à une dose efficace comprise entre 800 à 1200 mg/jour, sans de passer les 2000 mg/jour [44].

- Les autres antiépileptiques :

Les autres antiépileptiques ont une efficacité faible ou discordante dans les études multicentriques (topiramate, oxcarbazépine, lacosamide, zonisamide, lévétiracétam) [83].

Le clonazéпам (Rivotril®), benzodiazépine aux propriétés antiépileptiques, n'a fait l'objet d'aucune étude contrôlée permettant de confirmer son efficacité dans le traitement des douleurs, alors qu'il reste un des traitements les plus prescrits dans les douleurs neuropathiques en France, ce qui tient vraisemblablement pour une large part à ses propriétés hypnotiques et anxiolytiques [84]. Or, même à des doses faibles, il n'est pas exempt d'effets indésirables.

3.1.4.3 Le tramadol

Le tramadol est une molécule aux propriétés agonistes opiacés mu et inhibitrices de la recapture des monoamines, dont l'efficacité a été démontrée essentiellement sur les douleurs des polyneuropathies périphériques. Une seule étude a prouvé des effets bénéfiques dans les douleurs neuropathiques centrales [80]. Les doses nécessaires pour obtenir cette efficacité sont souvent élevées et nécessitent une titration individuelle. La prescription ne sera proposée qu'après échec des autres traitements disponibles liés aux nombreux effets indésirables : sécheresse de la bouche, des nausées, une constipation, une somnolence, une impression vertigineuse, et peut aggraver des troubles cognitifs notamment chez le sujet âgé [44].

3.2 Douleurs nociceptives

3.2.1 Douleur dans la névrite optique rétrobulbaire

Lors de mouvements oculaires, en présence des névrites optiques, une douleur paroxytique peut être déclenchée. La névrite optique rétrobulbaire est une manifestation classique de la SEP, assez fréquemment la première manifestation clinique. A la baisse de l'acuité visuelle, habituellement monoculaire, s'ajoutent une modification de la vision des couleurs perçues plus claires, comme délavées, et une douleur à la mobilisation du globe oculaire. En position de repos, souvent aucune douleur n'est perçue. Une étude a évalué à 8% la survenue d'une névrite optique chez les patients.

3.2.1.1 Traitements

Le Solumedrol® injectable vu précédemment permet de réduire la durée des poussées inflammatoires et de soulager la douleur provoquée par les NORB.

3.2.2 Douleurs dorsale et articulaire

Elle survient subitement ou de manière intermittente, mais peut aussi être chronique. La faiblesse musculaire, la spasticité et les troubles de l'équilibre peuvent conduire les personnes en proie à de telles douleurs à adopter une démarche boiteuse, laquelle accentue l'usure des articulations et alourdit le travail des muscles du dos, déjà très sollicités pour tenter de contrebalancer la faiblesse d'autres groupes musculaires. L'affaiblissement des muscles du tronc, qui se traduit par l'adoption d'une mauvaise position assise, peut lui aussi provoquer des douleurs dorsales [85].

3.2.2.1 Traitements

Pour soulager les douleurs liées à ces troubles, on suit les recommandations de l'OMS en préférant les antalgiques de palier I

- *le paracétamol :*

L'excellent rapport efficacité/tolérance en fait un antalgique de première intention, surtout dans la douleur chronique. Chez l'adulte, la posologie usuelle est de 3 à 4 g/jour, en respectant un intervalle de 4 à 6 heures entre chaque prise. Un surdosage peut provoquer une cytolyse hépatique. Aux doses thérapeutiques, il peut être hépatotoxique, essentiellement en cas de dénutrition, d'hépatopathie préexistante ou d'insuffisance rénale [44].

- *L'aspirine :*

Il a des propriétés antalgiques, antiinflammatoires, antipyrétiques et antiagrégants. Il est prescrit comme antalgique à des posologies inférieures à 3 g/j ; au-delà de cette dose, son effet est anti-inflammatoire. Son utilisation dans la douleur est limitée par les risques digestifs qui plaident pour la prescription de paracétamol [86].

- *Les anti inflammatoires non stéroïdiens (AINS) :*

Ils sont largement employés dans ces douleurs, pour leurs propriétés tant antalgiques qu'anti inflammatoires. Leur efficacité est liée à leur mécanisme d'action principal qui est l'inhibition des cyclo-oxygénases, enzymes responsables de la synthèse des prostaglandines et du thromboxane. L'effet antalgique pur (et non l'effet anti-inflammatoire) est obtenu dès l'utilisation de faibles doses et surtout qu'il n'y a pas toujours de gain en termes d'activité antalgique en augmentant les posologies [87].

L'ibuprofène, le diclofenac, le naproxène sont employés pour ces douleurs. Une des principales préoccupations avec les AINS reste leurs effets secondaires, en particulier le risque hémorragique, infectieux, digestif et rénal. Ils sont contre indiqué en cas d'ulcère gastro duodéal, d'insuffisance hépatique et rénale sévère ; d'allergie connue à l'un de ces produits, et au cours d'une grossesse et allaitement. Les formes rectales sont contre indiqué en cas de rectites récentes. De nombreuses associations médicamenteuses sont déconseillées [44] :

- plusieurs AINS : augmentation du risque d'hémorragie digestive.
- anti coagulant : augmente le risque hémorragique.
- diurétique et IEC : insuffisance rénale par diminution de la filtration glomérulaire.
- Methotrexate : à forte dose, cette association est interdite du fait du risque de toxicité hématologique.

3.2.3 Céphalées

Les céphalées sont des douleurs nociceptives. La plupart des études conviennent que la prévalence des maux de tête est sensiblement plus élevée chez les patients atteints de SEP que dans la population générale [62]. La plus fréquente est la céphalée de tension qui est un type particulier de maux de tête, souvent chronique, non pulsatiles (contrairement aux migraines). On retrouve également des migraines.

3.2.3.1 Traitement

Des recommandations ont été élaborées par Société française d'étude des migraines et des céphalées (SFEMC) [88] comprenant la prise en charge de la crise de la migraine et du traitement de fond si nécessaire :

Pour traiter la crise migraineuse, on distingue :

- *Les traitements non spécifiques (antalgiques et AINS)* : le ketoprofène et l'ibuprofène ont une AMM dans le traitement de la crise de migraine avec ou sans aura. L'efficacité du paracétamol semble moindre que celle des AINS.
- *Les traitements spécifiques (triptans et dérivés ergotés, inhibent l'inflammation neurogène et la vasodilatation supposées être à l'origine de la céphalée migraineuse).*

Il existe des différences minimales d'efficacité et de tolérance entre les triptans mais, en pratique, il existe une grande variabilité interindividuelle. Ils doivent être pris au moment de la céphalée migraineuse. Les effets secondaires des triptans sont généralement mineurs et transitoires : sensations de chaleur, picotements, somnolence, sensations de pression. Ils sont contre-indiqués en cas d'insuffisance hépatique ou rénale sévère, d'antécédents d'infarctus cérébral et de syndrome de Raynaud.

Les dérivés ergotés (tartrate d'ergotamine, dihydroergotamine) ont vu leur utilisation diminuer considérablement depuis la mise sur le marché des triptans. La limite d'utilisation est également leur tolérance avec risque de majoration des troubles digestifs et le risque d'ergotisme. Les dérivés ergotés partagent les mêmes contre-indications que les triptans pour ce qui est des pathologies cardiovasculaires [89].

En cas de crises fréquentes (2 à 3 par mois), on pourra instaurer un traitement de fond, dont :

- les antidépresseurs tricycliques,
- les dérivés de l'ergot de seigle.
- les anti épileptiques.
- les beta bloquants. Ils sont contre-indiqué en cas d'asthme, de bloc auriculo-ventriculaire et d'une insuffisance cardiaque.

3.2.4 Douleur iatrogénique

Les traitements de la SEP peuvent également induire des douleurs nociceptives secondaires. L'interféron bêta induit un syndrome pseudo-grippal (maux de tête, fièvre) que l'on pourra traiter par paracétamol. Également des douleurs au site d'injection peuvent être évitées par l'utilisation de crème anesthésique locale (Emla®) [77].

3.3 Douleur d'origine incertaine : douleur mixte, neurogène et somatique

3.3.1 Spasmes tonic douloureux

Les spasmes toniques douloureux (ou dystonie paroxystiques) ont spécifiques à la SEP. Ce sont des contractions musculaires unilatérales ou bilatérales involontaires, qui durent moins de deux minutes et peuvent se répéter plusieurs fois dans la journée. Cela peut durer plusieurs semaines puis disparaître. Elles peuvent être déclenchées par le toucher, le mouvement, l'hyperventilation, ou les émotions, et sont, quoique rarement, précédé par un " aura somesthésique ". Ils peuvent commencer à partir de la face, du bras ou de la jambe, et se propagent à la partie adjacente du corps. L'origine neurogène de la douleur est liée à l'hyperactivité des fibres motrices centrales, causées par des lésions au niveau de la moelle épinière. Ces contractions induisent une compression vasculaire importante, stimulant ainsi les nocicepteurs et provoque une douleur de type nociceptive [69].

3.3.1.1 Traitement

Ces spasmes seront pris en charge essentiellement par les antiépileptiques du fait de leur origine neurogène.

3.3.2 Douleur lié à la spasticité

La spasticité est l'augmentation de tonus de certains muscles, responsable d'une raideur et de contractures, parfois douloureuses. La douleur survient alors par crises en même temps que les contractions musculaires. La raideur peut aussi donner des douleurs continues. L'étirement d'un muscle contracté provoque des dommages structurels et libère des substances qui excitent les nocicepteurs musculaires [69].

3.3.2.1 Traitement

Les thérapeutiques médicamenteuses antispastiques sont nombreuses. Schématiquement, on peut différencier, les médicaments antispastiques d'action centrale (le baclofène, les benzodiazépines, la tizanidine), qui interagissent, essentiellement au niveau spinal, et les antispastiques d'action périphérique, agissant au niveau musculaire, comme le dantrolène [90].

- *Le baclofène (Lioresal®)*

C'est un antispastique d'action centrale, agoniste des récepteurs GABA B. Cela réduit l'excitabilité neuronale. La dose recommandée est de 1mg/kg/jour. L'augmentation progressive de la dose permet une meilleure tolérance du médicament qui peut entraîner une somnolence.

Le baclofène chez un patient épileptique non contrôlé peut favoriser la survenue de crise d'épilepsie en raison d'une réduction du seuil épileptogène. Il doit être utilisé de façon prudente chez des patients présentant des troubles psychiatriques, pouvant être à l'origine d'hallucinations, de délire, d'épisodes confusionnels ou d'agitation, en particulier en cas d'arrêt brutal du traitement [44].

- *Les benzodiazépines GABA-A agonistes*

Elles potentialisent le récepteur GABA-A. Les molécules les plus utilisées sont le diazépam (Valium®) et le clonazépam (Rivotril®). L'activité thérapeutique de ces molécules est globalement identique à celle du baclofène. La posologie est individuelle, fonction de la tolérance et de l'efficacité. L'interruption du traitement doit être progressive, car il existe un risque de syndrome de sevrage. La dose la plus importante doit être prise le soir, en raison de son effet hypnotique, et l'amélioration de la qualité du sommeil par réduction des spasmes. Des risques de somnolences, d'amnésie antérograde, de confusions peuvent exister. A forte dose, il y a un risque de dépression du système respiratoire, d'où sa contre-indication en cas d'insuffisance respiratoire et d'apnée du sommeil.

- *La tizanidine (Sirdalud®)*

La tizanidine est un agoniste des récepteurs alpha 2-adrénergiques centraux. Il est disponible dans le cadre d'une ATU nominative en France. Le mécanisme d'action est différent de celui du baclofène, il a donc une action complémentaire à ce dernier. La tizanidine est recommandée en cas d'inefficacité, d'effets indésirables ou de contre-indications au baclofène [92]. La dose initiale ne doit pas dépasser 6 mg en trois prises et elle peut être augmentée progressivement par paliers jusqu'entre 12 et 24 mg sans dépasser 36 mg/jour. Les effets indésirables les plus fréquents sont la bouche sèche et la somnolence. Il est possible d'observer une hypotension modérée et une bradycardie en particulier en cas d'association avec des médicaments antihypertenseurs, plus particulièrement les diurétiques [93].

- *Le dantrolène (Dantrium®)*

C'est un analogue anticalcique. Il agit directement sur les fibres musculaires striées. La dose est augmentée progressivement jusqu'à 100 à 200 mg/jour.

Il existe un danger d'association du dantrolène avec les autres molécules appartenant à cette classe pharmacologique, en particulier un risque d'accident cardiaque avec le vérapamil, le diltiazem et le bepridil. La contre-indication formelle du dantrolène est l'insuffisance hépato-cellulaire. L'existence d'effets secondaires comme la sédation, la majoration du déficit moteur (pouvant aller jusqu'à 50 % des cas), les troubles digestifs et l'hépatotoxicité, en limitent la prescription dans la spasticité de la SEP [91].

- *Le baclofène intra-thécal*

C'est un traitement au long cours de baclofène en intrarachidien par l'intermédiaire d'une pompe implantée. C'est le traitement de référence de la spasticité diffuse des patients atteints de SEP non marchants. Une pompe est implantée sous anesthésie générale en milieu neurochirurgical. Les modes d'administration sont multiples en fonction des objectifs initiaux : administration en continu ou sur la nuit en cas de spasmes à recrudescence nocturne, administration par bolus plusieurs fois par jour selon les activités du patient. Le remplissage de la pompe se fait par injections directes dans le réservoir de la pompe de façon stérile par un médecin formé à cette surveillance. Les principales complications de ce traitement sont le déplacement secondaire du cathéter intra-thécal et les risques de surdosage avec détresse respiratoire même s'ils restent exceptionnels dans les traitements bien conduits, et la majoration de crises d'épilepsie [90].

- *La toxine botulique*

Le traitement de première intention de la spasticité focale repose sur les injections de toxine botulique intramusculaire. Les injections de toxine botulique sont réalisées en intramusculaire, par des médecins formés à cette technique, après repérage par techniques de stimulation nerveuse. Le nombre de sites d'injection et les doses injectées sont fonction du groupe musculaire, du nombre de muscles à injecter et de l'importance de la spasticité. La durée d'efficacité de ce traitement est d'environ 3 mois pour les muscles striés. Les injections de toxine botulique dans le traitement de la spasticité focale doivent être renouvelées tous les 4 mois environ si elles ont amélioré le patient. Elles ne doivent jamais être réalisées à moins de 3 mois d'intervalle [90].

- *Traitement non médicamenteux*

La kinésithérapie est le traitement de base. Elle permet souvent d'éviter les rétractations musculaires mais ne peut atténuer la spasticité au long cours.

3.4 Traitement émergent en France : Le Sativex®

3.4.1 Données ethnobotaniques

Le cannabis est une plante qui fait partie des cannabinaées. S'agissant de l'agriculture, le Cannabis sativa a été cultivé pour ses fibres et pour ses graines, tandis que le Cannabis indica l'a été pour sa forte teneur en THC, substance psychoactive [94].

3.4.2 Données historiques

Le cannabis aurait été découvert il y a environ 12 000 ans en Asie centrale où il aurait servi de nourriture, de fibre et, également, d'agent psychoactif dans le cadre des pratiques chamaniques. Bien des historiens et des médecins en font état, à commencer par Herodote, Dioscoride, Galien et Rabelais [94].

Aujourd'hui, Le cannabis et ses dérivés font partie des drogues illicites les plus consommées au monde. Chez les usagers de drogue, le recours au cannabis a souvent une motivation auto-thérapeutique : par exemple, en Jamaïque, l'étude de Rubin et Comitas montre qu'un tiers des ouvriers consomment du ganga, qui est vu comme un stimulant leur permettant de travailler plus efficacement et plus longtemps [95].

3.4.3 Dans le champ de la médecine

Le cannabis sous forme d'extraits, de teintures et de pilules était largement utilisé en Angleterre et aux Etats-Unis au XIXème siècle et jusqu'au début du XXème siècle afin de soulager les manifestations douloureuses des maladies d'ordre neurologique (migraines) et inflammatoires. Ces pratiques ont cessé avec l'avènement de la prohibition des drogues et celui de la pharmacopée moderne. A partir des années 2000, le nombre d'études cliniques et biologiques a explosé et de nombreux pays ont légalisé l'usage thérapeutique du cannabis [95].

3.4.4 Système endocannabinoïde

Les cannabinoïdes sont un groupe de substances chimiques capables d'activer les récepteurs aux cannabinoïdes présents dans le corps.

- *les récepteurs aux cannabinoïdes :*

Il en existe deux : Le récepteur CB1 principalement exprimé dans le SNC et relaie notamment les effets psychoactifs, analgésiques, antiémétiques et orexigènes des cannabinoïdes. Le récepteur CB2 prédomine dans les cellules du système immunitaire et intervient notamment dans la régulation de la réponse immune et inflammatoire [96].

- *Les cannabinoïdes :*

Les deux cannabinoïdes les plus étudiés sont le THC et le cannabidiol :

Le THC est analgésique, antispasmodique, antiinflammatoire, stimulant de l'appétit et antiémétique. Il est considéré comme une substance antalgique au spectre d'action assez large. **Le cannabidiol**, qui se lie aux récepteurs CB1 et CB2, est anti inflammatoire, anticonvulsivant, sédatif, hypnotique, antipsychotique, antioxydant, neuroprotecteur et immunomodulateur. Il est notable que le cannabidiol réduit les effets psychotropiques du THC [95].

3.4.5 Arrivé du Sativex® en France [97]

L'AMM a été accordée par l'ANSM en janvier 2014. Cette spécialité est une solution transmuqueuse pour pulvérisation buccale.

C'est un mélange de deux extraits de cannabis (THC/cannabidiol) ayant l'AMM dans le traitement des symptômes liés à une spasticité modérée à sévère due à une SEP chez des adultes n'ayant pas suffisamment répondu à d'autres traitements antispastiques et qui sont répondeurs à un traitement initial.

Il doit suivre les règles de prescription et de délivrance des stupéfiants. La prescription sera initialement faite en milieu hospitalier par un neurologue.

Une période de titration sera nécessaire afin d'atteindre la dose optimale. Le patient peut continuer d'augmenter progressivement la dose à raison d'une pulvérisation de plus par jour, jusqu'à un maximum de 12 pulvérisations par jour, jusqu'à ce qu'il obtienne un soulagement optimum des symptômes. Un intervalle d'au moins 15 minutes doit être respecté entre chaque pulvérisation. Une augmentation ou une diminution de la posologie peut s'avérer pertinente en cas de modification de la sévérité de l'état du patient.

Les effets secondaires sont légers ou modérés et consistent surtout en des réactions au site d'application dans la bouche ou des effets sur le SNC. Ces effets peuvent comprendre sécheresse de la bouche, vomissements, sensation de brûlure, ulcères, somnolence, confusion, étourdissements, désorientation, trouble de la concentration et/ou altération de la mémoire, hallucinations, déséquilibre, vertiges, trouble de l'élocution, dépression, euphorie, diarrhées, toux.

En fin 2015, La mise sur le marché de Sativex est encore repoussée, dans l'attente d'un accord sur son prix entre le laboratoire et le Comité économique des produits de santé (CEPS) [98], estimé trop élevé par celle-ci, étant donné que la Commission de la transparence a estimé, que le service médical rendu était faible (remboursement préconisé à 15%) et a conclu à l'absence d'ASMR [97].

Conclusion

La douleur est un symptôme fréquemment rencontré dans la SEP. Elle apparaît au cours de l'évolution de la maladie, que ce soit de manière aiguë ou chronique. Son intensité varie en fonction de l'individu et du temps. Elle peut être d'origine neurogène, liée à la démyélinisation des neurones, mais également d'origine nociceptive en raison des nombreux symptômes retrouvés dans la SEP. Ces deux systèmes peuvent être impliqués dans un même symptôme douloureux, notamment la spasticité, on parlera alors de douleurs mixte.

Cette douleur nécessite donc une prise en charge qui devra être personnalisée tant sur le plan de l'individu, lié à la tolérance et la réponse du traitement, tant sur son aspect physiologique. Au vu du nombre important de médicaments que le patient peut prendre au cours de sa maladie, il doit être mis en garde vis-à-vis des interactions médicamenteuses, contre-indications et effets indésirables possible.

Références bibliographiques

[1] Lubetzki C. Atteinte axonale dans les pathologies démyélinisantes : rôle de l'inflammation et de la démyélinisation. Revue Neurologique, 2009, vol. 165, n° HS2, p. 109-113

[2] Wiertlewski S. La poussée, l'identifier, la gérer. Fondation ARSEP. [en ligne]. Site disponible sur : <http://www.arsep.org/fr/194-poussee-:-l-identifier-la-gerer.html>. Page consultée le 25 mai 2015

[3] Fondation Charcot. La sclérose en plaques. [en ligne]. Site disponible sur : <http://www.fondation-charcot.org/view/fr/sclerose.html>. Page consultée le 3 mai 2015.

[4] Brassat D. Physiopathologie de la sclérose en plaques. La Presse Médicale, 2010, vol. 39, n°3, p. 342-348

[5] Ebers et al. Parent of origin effect in multiple sclerosis: observations in half-siblings. 2004, vol. 363, p. 1773

[6] Lincoln et al. Epistasis among HLA-DRB1, HLA-DQA1, and HLA-DQB1 loci determines multiple sclerosis susceptibility. Proc. Natl Acad. Sci. USA, 2009, vol. 106, n°18, p. 7542-7547

[7] Oksenberg JR et al. The genetics of multiple sclerosis: SNPs to pathways to pathogenesis. Nat. Rev. Genet., 2008, vol. 9, p. 516-526

[8] Fontaine B. et al. Où en sont les études génétiques de la SEP ? Revue du Neurologue, Paris, 2007, vol. 163, n°6-7, p. 677

[9] Hafler D. et al. Risk alleles for multiple sclerosis identified by a genome wide study. N. Engl. J Med., 2007, vol. 3, n°57, p. 851

[10] Simpson Jr S et al. Latitude is significantly associated with the prevalence of multiple sclerosis: a meta-analysis. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2011, vol. 82, p. 1140

[11] MIPSEP. Qui est touché par la sclérose en plaques ? Site disponible sur http://www.mipsep.org/mv/sep_qui_est_touche.php. Page consultée le 09 juin 2015

[12] Fromont A. Confirmation d'un gradient Nord-est/Sud-ouest de prévalence de la sclérose en plaques en France. Revue d'Épidémiologie et de Santé Publique, 2008, vol. 56, n°5S, p. 303

[13] Cabre C. et al. Role of return migration in the emergence of multiple sclerosis in the French West Indies. Brain, 2005, vol.128, p. 2899

[14] Munger KL. et al. Serum 25-hydroxyvitamin D levels and risk of multiple sclerosis. JAMA, 2006, vol.296, p. 2832

[15] Pierrot-Deseilligny C., Souberbielle JC. Is hypovitaminosis D one of the environmental risk factors for multiple sclerosis? Brain, 2010, vol.133, p. 1869-1888

[16] Thouvenot E. et al. Corrélation entre taux de vitamine D et handicap dans la SEP. Revue Neurologique, 2014, vol.170S, p. A117

[17] Souberbielle J-C. et al. Actualité sur les effets de la vitamine D et l'évaluation du statut vitaminique D. Revue Francophone Des Laboratoires, 2009, vol.414, p. 31-39

[18] Smolders J. et al. Expression of vitamin D receptor and metabolizing enzymes in multiple sclerosis-affected brain tissue. Journal Neuropathol Exp Neurol, 2013, vol.72, p. 91-105

[19] Bhargava P. et al. The Vitamin D to Ameliorate Multiple Sclerosis (VIDAMS) trial: Study design for a multicenter, randomized, double-blind controlled trial of vitamin D in multiple sclerosis. Contemporary Clinical Trials, 2014, vol.39, p. 288-293

[20] Handel and al. Smoking and multiple sclerosis: An updated meta-analysis. PLoS One, 2011, vol.6, e16149.

[21] D'Hooghe et al. Alcohol, coffee, fish, smoking and disease progression in multiple sclerosis. Eur. J. Neurol., 2012, vol.19, p.616-624

[22] C. O'Gorman, S. A. Broadley. Smoking and multiple sclerosis: evidence for latitudinal and temporal variation. J. Neurol., 2014, vol.261, p.1681

[23] V. Pantazou et al. Environmental factors in multiple sclerosis. Presse Med., 2015

[24] Tortora G., Derrickson B. Principes d'anatomie et de physiologie. 4e éd. Bruxelles : De Boeck, 2007, p.430-436

[25] DocteurClic. Le système nerveux central. Site disponible sur <http://www.docteurclic.com/encyclopedie/systeme-nerveux-central.aspx>. Page consultée le 27 mai 2015.

[26] Fondation ARSEP. Thérapies par cellules souches dans la SEP. mai 2010, p.3. Site disponible sur www.arsep.org/library/media/other/cellules_souches_-_patients.pdf. Page consultée le 27 mai 2015

- [27] Smith KJ. Physiopathologie de la sclérose en plaques. La Revue du praticien, 2006, vol.56, n°12, p. 1299-1303
- [28] Capron B. Sclérose en plaques : une affection dysimmunitaire. La revue médico-chirurgicale du CHU de Charleroi, 2012, n°2, p. 5-6
- [29] Visy JM. Atlas de la sclérose en plaques, Reims, laboratoire Biogen Idec, 2006
- [30] Brochet B. Démarche diagnostique dans la sclérose en plaques. Revue Praticien, 1999, vol.49, p. 1865
- [31] Emina Alimanovic Halilovic et al. Optic Neuritis as First Clinical Manifestations the Multiple Sclerosis, Mater Sociomed, 2014, vol. 26, n°4, p. 246-248
- [32] Beddiafa A., Sèzeb J. Neuropathie optique et sclérose en plaques : données diagnostiques et pronostiques. Revue Neurologique, 2009, vol.165, p. 145
- [33] Brochet B., Ouallet j-C. Multiple sclerosis: a clinical, physiopathological and therapeutic reappraisal. Revue Neurologique, 2004, p. 419
- [34] Borgel F. Douleur et sclérose en plaques au stade précoce. Revue Neurologique, 2009, vol.165, p. 129-134
- [35] Carenity. Dans la communauté Sclérose en plaques. Site disponible sur <http://www.carenity.com/pathologies/sclerose-en-plaques>. Page consultée le 23 juin 2015.
- [36] Krupp LB. Treatment of fatigue in multiple sclerosis. Rudick RA, Goodkin DE, editors, London, 1999, p. 467-474
- [37] Miller DH et al. Clinically isolated syndromes. Lancet Neurol, 2012, vol.11, p. 157
- [38] Depaz R. et al. Actualités dans le diagnostic et la prise en charge thérapeutique de la sclérose en plaques. La Revue de médecine interne, 2013, vol.34, p. 628–635
- [39] Kesselring J., Kesselring V. Diagnostic de la sclérose en plaques. Forum Med Suisse, 2001, vol.39,n p. 959
- [40] Clavelou P. Le traitement des poussées de sclérose en plaques à domicile = Home administration of high-dose of steroids for multiple sclerosis relapses. Neurologie.com, 2010, vol.2, n°9-10, p. 245
- [41] Créange A. La sclérose en plaques : pour le médecin généraliste. Paris, Lavoisier, 2012

[42] Lebrun C. Les traitements de première ligne dans la sclérose en plaques. Pratique Neurologique. 2012, vol.3, p. 73-89

[43] Gout O. Actualités thérapeutiques de la sclérose en plaques. La Revue du medecin interne. 2010, vol.31, p. 575

[44] Vital D., Le Jeune C. Dorosz Guide pratique des médicaments 2015. Maloine. 2015, 34eme édition

[45] Brochet B, Ruet A. Les traitements de fond de seconde intention dans la sclérose en plaques rémittente-récurrente. Pratique Neurologique. 2012, vol.3, p. 91-99

[46] Papeix C. et al. Traitements actuels de la sclérose en plaques. La Presse Médicale. 2010, vol.39, n°3, p.381 -388

[47] Lévy-Chavagnat D. Traitement de fond de la SEP, des acquis solides. Actualités pharmaceutiques.2011, vol. 50, n°510, p. 17-20

[48] Vermersch P. Sclérose en plaques rémittente : Quelle stratégie thérapeutique ? Escalade ou induction. Pratique Neurologique, 2010, vol. 1, n°1S1, F35

[49] Tourbah A. Utilisation du natalizumab dans la sclérose en plaques : la deuxième révolution thérapeutique. La Presse Médicale, 2008, vol. 37, n°1, p. 81-84

[50] Hauser S. et al. B-Cell Depletion with Rituximab in Relapsing–Remitting Multiple Sclerosis. New England Journal Med, 2008, vol. 358, p.676 - 688.

[51] D. Cornec. Le rituximab hors AMM en auto-immunité La Lettre du Rhumatologue, 2011, n°372, p. 41

[52] Le page E. Alemtuzumab dans une cohorte de 15 patients présentant une SEP agressive et antérieurement traité par MTX. La revue neurologique, 2014, vol. 170S, p. A111

[53] Lebrun C. et al. Two new oral disease modifying therapies in relapsing remitting multiple sclerosis. 2014. Revue Neurologique, vol. 170, p. 721-722

[54] Depaz R. et al. Actualités dans le diagnostic et la prise en charge thérapeutique de la sclérose en plaques. La revue en médecine interne, 2013, vol. 34, p. 628-635

[55] IASP. IASP Taxonomy. Site disponible sur <http://www.iasp-pain.org/Education/Content.aspx?ItemNumber=1698&navItemNumber=576>. Page consultée le 28 juin 2015

[56] Société Française d'étude et de traitement de la douleur. La douleur en questions 2eme édition, Février 2008, p. 5. Memento disponible sur www.sfetd-douleur.org.

[57] World Health Organization. A new understanding chronic pain. WHO Regional Publications, Copenhagen, 1992, p. 141-226

[58] Guy-Coichard C. et al. Conduite à tenir vis-à-vis d'une douleur chronique. EMC - Anesthésie-Réanimation, 2004, vol.2, p. 1

[59] Fondation Recherche Médicale. Quels sont les différents types de douleur ? Site disponible sur <http://www.frm.org/dossiers-17.html>. Page consultée le 29 juin 2015

[60] Selmaj K. Stwardnienie rozsiane. Poznań: Wydawnictwo Medyczne Termedia, 2006

[61] Fryze W, Zaborski J, Członkowska A. Ból w przebiegu stwardnienie rozsianego. Neurol Neurochir Pol 2002, vol.36, p. 275-84

[63] O'Connor AB et al. Pain associated with multiple sclerosis: systematic review and proposed classification. Pain, 2008, vol.137, n°1, p. 96-111

[64] Svendsen KB et al. Sensory function and quality of life in patients with multiple sclerosis and pain. Pain, 2005, vol.114, n°3, p. 473-81

[65] Hadjimichael O. and al. Persistent pain and uncomfortable sensations in persons with multiple sclerosis. Pain, 2007, vol.127, n°1, p. 35-41

[66] Osterberg A. and al. Central pain in multiple sclerosis – prevalence and clinical characteristics. Eur J Pain, 2005, vol.9, p. 531-42

[67] Foley P. et al. Prevalence and natural history of pain in adults with multiple sclerosis: Systematic review and meta-analysis. Pain, 2013, vol. 154, p. 632-642

[68] Kalia LV, O'Connor PW. Severity of chronic pain and its relationship to quality of life in multiple sclerosis. Multiple Sclerosis, 2005, vol.11, n°3, p. 322-7

[69] Khan F. Pallant J. Chronic pain in multiple sclerosis: prevalence, characteristics, and impact on quality of life in an Australian community cohort. Pain, 2007, vol.8, n°8, p. 614-23

- [70] Truini A. et al. A mechanism based classification of pain in multiple sclerosis. *JournalNeurology*, 2013, vol.260, n°2, p. 351-67
- [71] Boneschi F-M et al. Lifetime and actual prevalence of pain and headache in multiple sclerosis. *Mult Scler*, 2008, vol.14, n°4, p. 514-521
- [72] Solaro C. et al. The prevalence of pain in multiple sclerosis: a multicenter cross-sectional study. *Neurology*, 2004, vol.63, p. 919-921
- [73] Finnerup NB et al. Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: a systematic review and metaanalysis. *Lancet Neurol*, 2015, vol. 14, n°2, p. 162-173
- [74] Schwald R. Douleurs neuropathiques. Réseau ASPER. 2007, p. 26
- [75] Lozeron P., Kubis N. Prise en charge de la douleur neuropathique. *La Revue de médecine interne*, 2015, vol. 36, p. 480-486
- [76] Perahia DG et al. Efficacy of duloxetine in painful symptoms: an analgesic or antidepressant effect? *Int. Clinical Psychopharmacology*, 2006, vol. 21, p.311-317
- [77] Waldemar B. et al. Symptomatology and pathogenesis of different types of pain in multiple sclerosis. *Neurologia*, 2014, vol. 48, p. 272-279
- [78] Jensen TS. Anticonvulsants in neuropathic pain: rationale and clinical evidence. *Eur. Journal Pain*, 2002, vol.6, p. 61-68
- [79] Gilron I et al. Gabapentin and pregabalin for the treatment of neuropathic pain: a review of laboratory and clinical evidence. *Pain Res. Manag.*, 2006, vol.11, p. 16-29
- [80] Attal N. et al .EFNS task force. EFNS guidelines on pharmacological treatment of neuropathic pain. *Eur. Journal Neurol.*, 2010, vol.13, p. 1113-1123
- [81] Siddall PJ et al. Pregabalin in central neuropathic pain associated with spinal cord injury: a placebo-controlled trial. *Neurology*, 2006, vol.17, p.1792-1800
- [82] Dong X et al. Hyponatremia from oxcarbazepine and carbamazepine. *Neurology*, 2005, vol.65, p. 1976-1978
- [83] Finnerup NB et al. The evidence for pharmacological treatment of neuropathic pain. *Pain*, 2010, vol.150, p.573-581
- [84] Clère Florentin et al. Quelle place pour le clonazepam dans la douleur chronique ? *Douleur*, 2006, vol. 7, n°6, p. 314-317

- [85] Al-Araji AH, Oger J. Reappraisal of Lhermitte's sign in multiple sclerosis. *Mult Scler*, 2005, vol.11, n°4, p. 398-402
- [86] Bannwarth B. et al. Antalgiques non morphiniques : douleurs aiguës, douleurs chroniques, soins palliatifs. CNEUD, CNMD, SFAP, Ed MED-LINE, 2001, p. 103-107
- [87] Bacchi S. et al. Clinical pharmacology of non-steroidal anti-inflammatory drugs: a review. *Anti-inflamm Anti-allergy Agents Med Chem*. 2012, vol.11, p. 52-64
- [88] Lanteri-Minet M. et al. Douleurs Évaluation - Diagnostic – Traitement. *Douleurs*, 2013 , vol.14, p. 165-180
- [89] Massiou H. Traitement de la migraine : présent et avenir. *La Revue de médecine interne*, 2010, vol.31, p. 399-402
- [90] Traitement médicamenteux de la spasticité dans la sclérose en plaques. *Revue neurologique*, 2012, vol. 168, p. 62-68
- [91] Cavorzin P. Spasticité musculaire : état des lieux et perspectives. *EMC-Kine*, vol. 9, n°1, p. 10-12
- [92] Yelnik A. et al. Traitements de la spasticité. *Neurologie*, 2015
- [93] Rode G. et al. Traitements médicamenteux de la spasticité. *Neurochirurgie*, 2003, vol.49, n° 2-3, p. 247-255
- [94] Clark RC, Merlin MC. Cannabis evolution and ethnobotany. London: University of California Press, 2013
- [95] Ingold F. et al. Contribution à une exploration des propriétés thérapeutiques du cannabis. *Annales Médico-Psychologiques*, 2015. vol.173, p.453-459
- [96] Pacher P. et al. The endocannabinoid system as an emerging target of pharmacotherapy. *Pharmacology Revue*, 2006, vol. 58, p. 389-462
- [97] Commission de la transparence. Avis_post-audition 2_Sativex. HAS. 22 octobre 2014. Site disponible sur : http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-13520_SATIVEX_Ins_Avis2post-audition_CT13520.pdf. Site consulté le 14/12/2015.
- [98] Prix de remboursement pour Sativex. Publié le jeudi 2 juillet 2015. Site disponible sur : <http://www.profession-pharmacien.fr/accueil/528-prix-de-remboursement-pour-sativex>. Site consulté le 14/12/2015.

Index des figures

Figure n°1 : Répartition géographique de la SEP [11].....	16
Figure n°2 : Prévalence de la SEP en France par département [12].....	17
Figure n°3 : Corrélation entre la prévalence de la SEP et le taux sérique moyen de vitamine D dans neuf régions françaises [15].....	18
Figure n°4 : Structure général du système nerveux [24].....	21
Figure n°5 : Le SNC [25]	22
Figure n°6 : la cellule nerveuse [25]	24
Figure n°7 : Axone lors d'une poussée [26].....	24
Figure n°8 : Perte axonale [26].....	25
Figure n°9 : Attaque immunitaire de la myéline [29]	26
Figure n°10 : Forme récurrente rémittente [11].....	30
Figure n°11 : Forme secondaire progressive [11].....	31
Figure n°12 : Forme progressive primaire [11]	31
Figure n°13 : Forme progressive rémittente [11]	31
Figure n°13 : Formes cliniques de syndrome clinique isolé (SCI) [38].....	32
Figure n°14 : Critères de McDonald révisés en 2010 [38]	33
Figure n°15 : Traitements à venir de la sclérose en plaques [54]	41
Figure n°16 : Modèle de Loeser	44

Table des abréviations

SEP :	sclerose en plaques
SNC :	système nerveux central
HLA :	Human leukocyte antigen
VDR :	vitamin D receptor
EBV :	virus d'Epstein-Barr
MI :	maladie inflammatoire
SNP :	système nerveux périphérique
IRM :	Imagerie par résonance magnétique
BHE :	barrière hémato-encéphalique
LT :	lymphocyte T
MAG :	glycoprotéine associée à la myéline
NORB :	névrite optique rétro-bulbaire
SCI :	syndrome clinique isolé
DIS :	dissémination spatiale
DIT :	dissémination temporelle
LCR :	liquide céphalo-rachidien
EDSS :	échelle de Cotation du Handicap
IRSNa :	inhibiteur de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline
AINS :	anti-inflammatoire non stéroïdien
SFEMC :	Société française d'études des migraines et céphalées
CEPS :	Comité économique des produits de santé

Université de Lille 2
FACULTE DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES ET BIOLOGIQUES DE LILLE
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE
Année Universitaire 2015/2016

Nom : WITKOWSKI
Prénom : Vincent

Titre de la thèse : Prise en charge de la douleur chez une personne atteinte de la sclérose en plaques

Mots-clés : sclérose en plaques, SEP, maladie auto-immune, douleur, douleur neuropathique, douleur mixte, prise en charge, traitement médicamenteux, spasticité, cannabis, Sativex, pharmacologie, immunomodulateur

Résumé :

La sclérose en plaques (SEP) est une maladie progressive du système nerveux central. Elle est caractérisée par la dissémination dans l'espace et le temps de neurones démyélinisés, qui sont responsables de la diversité clinique de la SEP. La douleur est un symptôme fréquent, mais sous-estimé de la SEP. L'incidence chez les patients atteints de SEP s'estime entre 29 à 86 % à divers stades de la maladie et influence sévèrement la qualité de vie. La douleur ressentie par les patients atteints de SEP est généralement causée par des lésions du système nerveux au cours du processus de la maladie et peut habituellement être caractérisée comme une douleur de type neuropathique centrale. On retrouve également la présence de douleurs de type nociceptive. Les symptômes les plus fréquents sont des douleurs dysesthésique des extrémités, des spasmes tonique douloureux, le signe de Lhermitte, la névralgie du trijumeau, les maux de tête et de douleurs lombaires. Le traitement pharmacologique de la douleur dans la SEP est difficile en raison du nombre sous-jacent de mécanismes physiopathologiques. Cette thèse examine la douleur dans la SEP, établit une classification selon le mécanisme afin d'établir un traitement ciblé approprié.

Membres du jury :

Président : GRESSIER Bernard
Professeur de Pharmacologie, Université Lille II

Assesseur : M. DINE Thierry
Professeur de Pharmacie clinique, Université de Lille II

Membre extérieur : M. DECROOS Stéphane
Docteur en pharmacie, Aniche