SCLEROSE EN PLAQUES (125)

1. Connaissances requises

1.1 Connaître les grandes lignes physiopathologiques et épidémiologiques de la SEP
1.2 Citer les principaux symptômes révélateurs de la SEP
1.3 Décrire la séméiologie de la névrite optique rétro-bulbaire
1.1 Connaître les différents modes évolutifs de la SEP, les notions de poussée, de séquelles et de progression
1.2 Connaître les principaux arguments du diagnostic (dissémination dans le temps et dans l'espace)
1.6 Connaître les signes évocateurs de l'IRM et du LCR
1.7 Citer les principaux traitements symptomatiques et l'intérêt de l'interféron β dans certaines formes
1.8 Connaître les principales composantes d'un déficit fonctionnel

2. Objectifs pratiques :

Chez un patient réel ou simulé atteint d'une SEP

- conduire l'interrogatoire à la recherche de poussées antérieures, de signes sensitifs subjectifs et de troubles sphinctériens modérés
- chercher des signes de spasticité
- chercher des complications secondaires

LES POINTS FORTS

- **Maladie fréquente de l'adulte jeune surtout de sexe féminin**
- **Maladie inflammatoire démyélinisante du système nerveux central**
- **Etiologie : facteurs endogènes (génétique) et d'environnement**
- **Manifestions initiales : motrices, névrite optique, sensitive**
- **Atteintes motrices, sensitives, cérébelleuses, sphinctériennes, bulbaire, cognitive à al phase d'état**
- **Evolution initiale par poussées (85 %) puis évolution chronique progressive après 15 ans**
- **Forme progressive d'emblée (15 %) quand début après 40 ans**
- **Diagnostic positif : dissémination temporelle et spatiale des lésions au sein du système nerveux central**
- **IRM montre la dissémination lésionnelle et l'apparition de nouvelles lésions affirmant la dissémination dans le temps**
- **Ponction lombaire montre un LCR inflammation (bandes oligoclonales)**
- **Traitement de la poussée : corticoïdes en perfusion**
- **Traitement de fond : immunomodulateurs (interféron β et immunosppresseurs**
- **Traitements symptomatiques contre la spasticité, le troubles urinaires.**

1. Epidémiologie et étiologie

La Sclérose en Plaques (SEP) a une **prévalence** de 25 à 60 pour 100000 habitants en France. Cette prévalence est double au Royaume –Uni et en Scandinavie mais elle est plus faible en Europe du Sud.
L'existence d'un gradient Nord-Sud est confirmé au niveau mondial.
La race Caucasienne paraît plus exposée à la maladie que les noirs d'origine Africaine ou que les asiatiques.

Les études sur les **migrations** de population entre des pays de prévalence différentes montrent que les adolescents migrant avant l'âge de 15 ans conservent la prévalence du pays d'origine contrairement aux migrants adultes qui acquièrent la prévalence du pays d'accueil.

L'existence de zones de plus grande concentration géographique de cas (Islande ou îles Féroé pendant la deuxième guerre mondiale) ont suggéré l'hypothèse d'épidémies de SEP sans qu'aucun agent infectieux précis n'ait pu être mis en évidence

Les **femmes** sont atteintes plus souvent que les hommes (60% versus 40%).

La maladie débute chez **l'adulte jeune** de 20 à 40 ans dans 70% des cas. Elle commence rarement avant 16 ans (5%) ou après 40 ans (10%).

Les **formes familiales** représentent 15% des cas. La prévalence de la maladie chez un apparenté d'un patient atteint de SEP est plus élevée entre frères et sœurs (4%), comparé aux parents (2,75%) ou aux autres apparentés (2%). Le degré de concordance est de 25% chez les jumeaux monozygotes.
Dans les populations caucasoïdes d'Europe, un haplotype HLA DR2- HLA DQW1 précis est retrouvé plus fréquemment que dans cette même population indemne de SEP.

Donc, l'étiologie de la SEP implique des facteurs d'**environnement** et **génétiques** de façon non exclusive. Pourtant, aucun élément issus de l'environnement y compris viral n'est aujourd'hui formellement identifié et le criblage du génome n'a pas encore permis de mettre en évidence une région conférant la susceptibilité de la maladie.

2. Physiopathologie

La SEP est une maladie **inflammatoire du système nerveux central** (SNC). La gaine de **myéline** constitue la cible du processus pathologique contrastant avec l'apparent respect de l'axone : c'est la dissociation axono-myélinique. Il en résulte une altération de la conduction de l'influx nerveux expliquant les signes cliniques.
Les plaques de démyélinisation sont réparties au sein de toutes les zones myélinisées du SNC (zones périventriculaires, corps calleux, moelle, cervelet …) expliquant la diversité des signes cliniques. Elles sont bien limitées, centrées par une veinule, associant une destruction de la myéline, un œdème, une gliose et un infiltrat de cellules mononucléées. Elles peuvent évoluer vers la sclérose ou régresser avec une remyélinisation. Il coexiste ainsi des lésions d'âge et d'évolution différent dans le SNC. L'atteinte axonale peut survenir secondairement à la destruction myélinique expliquant l'installation d'un handicap permanent. La souffrance axonale semble exister en fait dès le début de la maladie d'abord de manière infraclinique puis en s'exprimant par un handicap permanent. Sa relation avec la phase inflammatoire attaquant la myéline reste à préciser.

La physiopathologie précise de la SEP reste inconnue. Elle fait intervenir un mécanisme i**mmunopathologique** au sein du SNC ciblant des antigènes de la myéline. L'existence dans les plaques de cellules immunocompétentes, de cytokines, d'immunoglobulines, de complément en sont l'illustration. Durant l'enfance, certains clones lymphocytaires semblent pouvoir se «préarmer » pour attaquer plus tard la myéline du SNC en rencontrant un ou des agents infectieux (virus…) partageant des antigènes avec la myéline. Puis, à l'âge adulte, ces clones lymphocytaires sont réactivés dans le sang circulant leur permettant de traverser la barrière hémato-encéphalique pour rentrer dans le SNC. La réaction immunitaire peut alors avoir lieu aboutissant à une attaque de la myéline.

3. Clinique

3.1 Phase de début

Les manifestations cliniques initiales sont variées, habituellement monosymptomatiques (60%).

Les **signes moteurs** sont révélateurs de la maladie dans 40% des cas. Il s'agit soit d'une monoparésie, d'une paraparésie ou plus rarement d'une hémiparésie. Cette souffrance s'exprime soit comme une gêne à type de lourdeur, d'une fatigabilité à l'effort soit comme une paralysie plus complète L'examen clinique retrouve un syndrome pyramidal.

La **neuropathie optique rétrobulbaire** révèle la maladie dans un tiers des cas. Elle se traduit par une baisse de l'acuité visuelle sur quelques heures ou quelques jours. Elle est habituellement unilatérale cliniquement. Elle s'accompagne d'une douleur périorbitaire dans 80% des cas favorisée par la mobilisation des globes oculaires.
Un scotome et une dyschromatopsie rouge-vert sont souvent retrouvés. Le fond d'œil est normal au début, mais dans 10% des cas il est le siège d'un œdème papillaire. Une décoloration de la papille est observée dans les semaines qui suivent l'épisode aigu. La récupération de la fonction visuelle est complète dans 80% des cas en 6 mois. Après récupération , il peut survenir à l'effort, ou lors de l'augmentation de la température corporelle, une baisse transitoire de quelques minutes de l'acuité visuelle (phénomène d'Uhthoff).

Les **troubles sensitifs** sont les premières manifestations de la maladie dans 20% des cas. Ils correspondent à des picotements, des fourmillements, des sensations d'hypoesthésie ou même d'anesthésie, des douleurs, des décharges, des sensations de striction ou d'étau, de ruissellement, de chaud, de froid. Leur localisation est soit bien systématisée comme dans une atteinte médullaire, soit suspendue ou en tâche. A l'examen, les signes sont souvent discrets à type de trouble de la discrimation tactile, de la graphesthésie, de la pallesthésie ou du sens de position des articulations. La sensibilité thermo-algique est moins souvent atteinte. Une ataxie à la marche ou à la réalisation des gestes est fréquente aggravée par la fermeture des yeux. L'anteflexion de la tête peut entraîner des décharges dans le rachis et les membres inférieurs ou dans les quatre membres, (signe de Lhermitte)caractéristique mais non spécifique de la SEP. Il correspond à une plaque médullaire cervicale.

La révélation de la SEP par **atteinte des nerfs crâniens** est plus rare (10%). Le VI est le plus fréquemment touché donnant une diplopie horizontale et une limitation de l'abduction. L'atteinte de la bandelette longitudinale postérieure reliant les noyaux du VI et du III aboutit à une ophtalmoplégie internucléaire (OIN) se révélant par un inconfort visuel et une diplopie. A l'examen, il existe une limitation de l'adduction d'un œil, un nystagmus sur l'œil abducteur et un respect de la convergence. L'atteinte du VII s'exprime par une paralysie faciale périphérique avec parfois des myokimies séquellaires. L'atteinte du trijumeau aboutit à un trouble sensitif de l'hémiface et/ou à une névralgie faciale qui doit faire évoquer le diagnostic de SEP quand elle survient chez un sujet jeune.

L'atteinte cérébelleuse est révélatrice de la SEP dans seulement 5% des cas en général associé à un syndrome pyramidal. Elle s'exprime par une démarche ébrieuse, des difficultés dans la coordination des mouvements, une dysarthrie et une hypotonie.
Le **syndrome vestibulaire** comme **les troubles sphinctériens ou sexuels** sont rarement révélateurs de la maladie (<5%).

3.2 Phase d'état
Au bout de quelques années d'évolution, les atteintes motrices, sensitives, cérébelleuses, des nerfs crâniens, sphinctériennes coexistent aboutissant à des handicaps dans la vie quotidienne. A l'examen, la marche devient cérébello-spasmodique avec rapidement réduction du périmètre de marche pouvant nécessiter l'utilisation d'un fauteuil roulant. Le syndrome cérébelleux cinétique peut entraîner des dyskinésies volitionnelles rendant tout geste fin impossible. Des troubles de déglutition, de phonation, un syndrome pseudo-bulbaire peuvent être retrouvés lors de l'examen de l'extrémité céphalique. Un nystagmus est présent dans plus d'un tiers des cas après 5 ans de maladie. Plus de la moitié des malades après 5 ans d'évolution, présente des troubles sphinctériens urinaires. Ils correspondent soit à des urgences mictionnelles, de la pollakiurie, de l'incontinence soit au contraire à de la dysurie. Les troubles sexuels à type d'impuissance ou d'insensibilité vaginale sont fréquents. La constipation est courante mais l'atteinte sphinctérienne anale est plus rare.

Les **troubles cognitifs** comme des difficultés de concentration , un apragmatisme, des troubles de mémoire sur les faits récents se retrouvent dans plus de 50% des cas après 5 ans. Dans les formes très évoluées de SEP, il peut exister une démence (5%). Le caractère et le comportement peuvent être atteint avec tantôt une euphorie tantôt un syndrome dépressif.

La **fatigue** est un symptôme très fréquent souvent dès son début et même en dehors des poussées altérant grandement la qualité de vie.

Les **douleurs** sont fréquemment rencontrées. Elles sont chroniques à type de broiement souvent dans les membres signant le déséquilibre musculosquelettique (dû au déficit moteur et à la spasticité) ou par atteinte sensitive centrale. Elles peuvent être plus aiguës de type pseudoradiculaires ou paroxystiques à type de décharges.

Des **manifestations paroxystiques** de quelques secondes sont parfois rencontrées. La névralgie faciale, la dysarthrie-ataxie paroxystique, le signe de Lhermitte, les spasmes des membres en sont les plus classiques. L'épilepsie n'est retrouvée que dans 5% des cas.

Certains signes cliniques ne sont pas rencontrés dans la SEP comme l'hémianopsie latérale homonyme, l'aphasie ou le syndrome extra-pyramidal. La surdité ou la cécité complète sont exceptionnelles.

3.3 Diagnostic

⇨Positif :

Il n'existe pas de marqueur diagnostique spécifique de la maladie. Le diagnostic de SEP répond à un faisceau d'arguments. Il est basé sur quatre critères essentiels, la dissémination des lésions dans le temps, dans l'espace à différents sites du SNC, l'inflammation du SNC et l'absence d'autres maladies évolutives.
La dissémination temporelle des lésions se définit comme la succession d'attaques neurologiques dans le temps (exemple : une névrite optique en 2000 et un syndrome cérébelleux en 2001). Elle peut être recherchée à l'interrogatoire. Elle sera confortée par l 'existence de signes neurologiques anormaux à l'examen clinique lors des poussées.
La dissémination spatiale des lésions correspond à l'atteinte de plusieurs zones du SNC. Elle peut être mise en évidence par l'examen clinique ou par les examens paracliniques en particulier l'IRM et les potentiels évoqués.

La démarche diagnostique face à un malade suspect de SEP comporte donc cette quête de la dissémination spatiale et temporelle cliniquement d'abord mais aussi par l'intermédiaire des examens paracliniques qui accélèrent la procédure.
L'IRM encéphalique et médullaire est l'examen de choix pour le diagnostic de SEP. Les lésions apparaissent sous la forme d'hypersignaux de la substance blanche sur les séquences pondérées en T2 (le liquide céphalo-rachidien apparaît blanc lors de ces séquences). Elles peuvent aussi apparaître en hyposignaux (« trous noirs ») en T1(le LCR est noir en T1) mais avec une moindre sensibilité. Elles sont localisées dans la substance blanche périventriculaire. Il peut exister une atrophie cérébrale ou médullaire associée surtout dans les formes évoluées. Toutes les lésions visualisées à l'IRM n'ont pas forcément une expression clinique ce qui peut permettre dans le cas de signe neurologique isolé d'obtenir le critère « dissémination spatiale ». La dissémination temporelle des lésions est recherchée en T1 après injection intraveineuse de gadolinium. S'il existe un réhaussement du signal cela signe une ouverture de la barrière hématoencéphalique et donc l'existence de lésions inflammatoires récentes. Celles-ci peuvent coexister avec des lésions anciennes confirmant un processus étalé dans le temps.
Le renouvellement des IRM à 3 mois d'intervalle peut permettre de visualiser de nouveaux hypersignaux sans expression clinique obligatoire permettant la mise en évidence de la « dissémination spatiale ».

L'analyse du LCR permet de mettre en évidence l'inflammation du SNC. La protéinorachie n'est augmentée que dans 25% des cas en restant inférieure à 1g/l. La cytorachie composée d'éléments mononucléés (surtout des lymphocytes et plasmocytes) est supérieure à 4 eléments/mm3 dans un tiers des cas mais le plus souvent inférieur à 20. Il existe une élévation des gammaglobulines dans le LCR dans 70% des cas alors qu'elles sont normales dans le sang. Des bandes oligoclonales sont observées en immnofixation ou mieux en immuno-électrofocalisation dans plus de 80% des SEP correspondant à une secrétion intrathécale d'IgG.
Le LCR peut aussi être normal.

Les potentiels évoqués (PE) sont des potentiels électriques recueillis après une brève stimulation soit visuelle (PEV) soit auditive (PEA) soit sensitive lemniscale (PES) soit motrice (PEM). Leur atteinte signe une souffrance de la voie étudiée au sein du SNC pouvant permettre de mettre en évidence la dissémination spatiale. Ils ne sont réalisés que dans les cas cliniquement compatibles avec le diagnostic de SEP mais à IRM normale.

Aucun de ces examens ne constituent un marqueur spécifique de la maladie et leurs perturbations peuvent être retrouvées dans des maladies pouvant simuler la SEP.

⇨ Diagnostic différentiel

Les maladies **inflammatoires** systémiques comme la sarcoïdose, la maladie de Behçet, le lupus érythémateux disséminé, la maladie de Gougerot-Sjögren, les artérites cérébrales, les infections à tropisme neurologique; les maladies **cérébro-vasculaires** à attaques successives peuvent simuler une SEP rémittente. La recherche d'anomalie à l'examen clinique général, la présence d'un syndrome inflammatoire dans le sang et l'absence de bandes oligoclonales dans le LCR sont des arguments pour rechercher ces maladies.

Les atteintes neurologiques localisées même si elles évoluent par poussées, doivent faire rechercher une **tumeur**, une **malformation vasculaire** ou une anomalie **d'Arnold-Chiari**. La neuroimagerie (le scanner mais surtout l'IRM) élimineront ces diagnostics.

3.4 Evolution-Pronostic

⇨Dans la majorité des cas (85%), la SEP évolue d'emblée par **poussées** (**forme rémittente**). Celles-ci se définissent comme l'apparition de nouveaux signes neurologiques ou l'aggravation de signes préexistants pendant plus de 24 heures à distance d'un épisode fébrile.

Les poussées s'installent en général en quelques heures à quelques jours et elles se répètent en moyenne une fois tous les 18 mois. Au début de la maladie, les poussées régressent puis au bout de quelques années, elles laissent des séquelles. Après 10 ans d'évolution, la moitié des malades présenteront une **forme progressive** de la maladie définie comme une aggravation progressive continue de l'état neurologique pendant au moins 6 mois (**forme secondairement progressive**).
Chez 15% des malades et surtout ceux débutant la maladie après 40 ans, la SEP est d'emblée progressive avec une expression clinique avant tout médullaire (**forme primitivement progressive**).

⇨ Le pronostic est **imprévisible** pour un individu donné. Sur des grandes séries de malades, il est estimé que la moitié des patients aura une gêne à la marche après 8 ans d'évolution, nécessité de prendre une canne après 15 ans et un fauteuil roulant après 30 ans. La survie ne paraît pas affectée. Des formes dites « bénignes » définie comme une absence d'invalidité après 15 ans d'évolution concernent 25% des malades. Malheureusement, ces formes initialement favorables peuvent s'aggraver tardivement. A l'opposé de ces formes bénignes, des SEP très sévères aboutissant à un handicap rapide existent dans 10% des cas.
Peu de facteurs cliniques prédictifs d'évolution n'ont pu être mis en évidence. L'âge de début jeune, le mode rémittent, un long délai entre les deux premières poussées, une névrite optique inaugurale semblent plutôt de meilleur pronostic. A l'opposé, les SEP débutant après 40 ans plutôt de type primitivement progressive avec une atteinte motrice initiale sont de mauvais pronostic.

Les examens paracliniques (IRM, analyse du LCR) ont une mauvaise valeur prédictive pronostique et leur répétition après le diagnostic n'est pas utile en pratique courante.

3.5 Traitements

⇨d e la poussée :

Les **corticoïdes** à fortes doses permettent d'accélérer la récupération de la poussée. Ils sont prescrits en perfusion à la dose de 1g par jour pendant 3 jours (méthylprednisolone). Ils n'ont pas d'effet sur la prévention à terme de nouvelle poussée.

⇨ de fond :

Ils ont pour but de réduire la fréquence des poussées et de ralentir la progression du handicap. Ils agissent tous sur la réponse immune soit de façon **immunomodulatrice** (en modifiant l'équilibre de certains systèmes immunologiques comme le réseau des cytokines) soit de façon **immunosuppressive** (en interférant avec le cycle cellulaire des cellules immuno-compétentes).

Parmi les immunomodulateurs, les **interférons β** permettent de réduire la fréquence des poussées d'environ 40% et pour certains de ralentir la progression du handicap à 2 ou 4 ans par rapport à des malades sans traitement. Leur tolérance est globalement bonne sauf les premières semaines où il existe un syndrome pseudo-grippal pour la moitié des malades après les injections. Les contraintes de ces traitements sont importantes (produit injectable) et leur prix est élevé (environ 1200 euros/mois).

Parmi les immunosuppresseurs, la **mitoxantrone** est utilisée dans les formes sévères de la maladie échappant aux immunomodulateurs. La toxicité cardiaque de cette anthracycline oblige à une surveillance cardiologique précise et à une utilisation limitée dans le temps. L'azathioprine, le méthotrexate, le cyclophosphamide sont d'autres immunosuppresseurs parfois utilisés dans la SEP sans certitude formelle d'efficacité.

Aucun traitement de fond efficace n'a été mis en évidence dans les formes primitivement progressive de SEP.

⇨ Symptomatiques

Ils ont pour but de traiter les complications de la maladie ce qui améliore la qualité de vie des malades.

La **spasticité** peut être combattue par des antispastiques (baclofène ou dantrolène) à prescrire d'abord à faible dose pour éviter d'aggraver l'état moteur du malade par une hypotonie. Dans les spasticités sévères, les injections de toxine botulinique, l'implantation de pompe intrarachidienne de baclofène, la neurochirurgie peuvent être indiqués. La kinésithérapie permet de lutter contre les déformations.

Les **troubles urinaires** doivent être surveillés et traités pour éviter une atteinte du haut appareil urinaire. En plus de l'approche clinique, un bilan urodynamique et radiologique sont souvent nécessaires. S'il existe une hyperactivité vésicale se traduisant par des urgences mictionnelles, les anticholinergiques sont utilisés.

En cas de dysurie, les alpha-bloquants peuvent être prescrits. En cas de résidu post-mictionnel, la pratique d'autosondages intermittents quotidiens doit être proposée aux malades. Les infections urinaires seront traitées pour éviter les pyélonéphrites .Elles sont de plus des épines irritatives pouvant aggraver la spasticité.

Les **troubles sexuels** en particulier de l'érection peuvent être améliorés par une prise en charge médicamenteuse (injection intracaverneuse de papavérine ou de prostaglandine, sildénafil) et par un suivi sexologique.

Les **douleurs** peuvent être soulagées par des antalgiques classiques, des tricycliques ou certains antiépileptiques.

La **fatigue** est difficile à combattre. Les médicaments antiasthéniques sont peu efficaces et une prise en charge psychothérapique est souvent nécessaire car il existe souvent un syndrome dépressif associé.

Une prise en charge multidisciplinaire (kinésithérapie, rééducateur fonctionnel, psychologue, ergothérapeute, infirmière…) permet d'améliorer le quotidien des malades en limitant les complications de leur maladie.