

SCLEROSE EN PLAQUES

Dr S.BOUROKBA

Service de neurologie

Adresse mail:

bourokbasamia@yahoo.fr

Objectifs

- Définir une sclérose en plaques
- Diagnostiquer une SEP
- Connaitre la prise en charge thérapeutique

PLAN

- I. Introduction-définition
- II. Epidémiologie et étiologie
- III. Physiopathologie
- IV. Clinique
- V. Evolution
- VI. Diagnostic positif
- VII. Diagnostic différentiel
- VIII. Traitement
- IX. Conclusion

I. INTRODUCTION-DEFINITION

- La sclérose en plaques (SEP) est une affection inflammatoire chronique du système nerveux central (SNC) touchant préférentiellement l'adulte jeune.
- Le diagnostic repose sur les notions de dissémination spatiale (au moins deux lésions) et de dissémination temporelle (au moins deux épisodes neurologiques séparés d'au moins 1 mois). Ces deux critères peuvent être remplis par des données cliniques et/ou IRM.

Introduction-definition

- La ponction lombaire aide au diagnostic positif et au diagnostic différentiel. Elle permet d'affirmer le caractère inflammatoire de l'affection, localisée au SNC.
- Les traitements ont pour but :
 - d'accélérer la récupération des symptômes des poussées ;
 - de limiter la fréquence des poussées et la progression de la maladie ;

II. EPIDEMIOLOGIE ET ETIOLOGIE

- Adulte jeune (20–40 ans), médiane de début à 32 ans, prédominance féminine (3 femmes pour 1 homme).
- Prévalence : 80 000 à 100 000 patients en France (> 1 personne/1 000). Gradient Nord-Sud : la SEP est plus fréquente quand on s'éloigne de l'équateur (2 fois plus de SEP dans les pays scandinaves que méditerranéens).

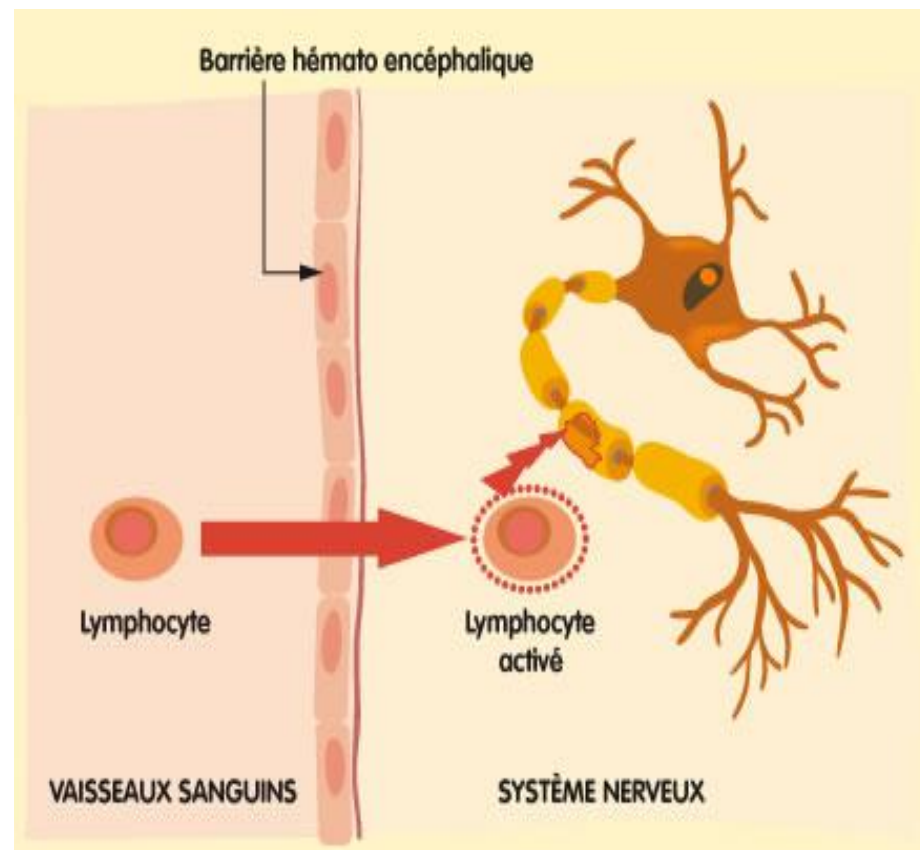
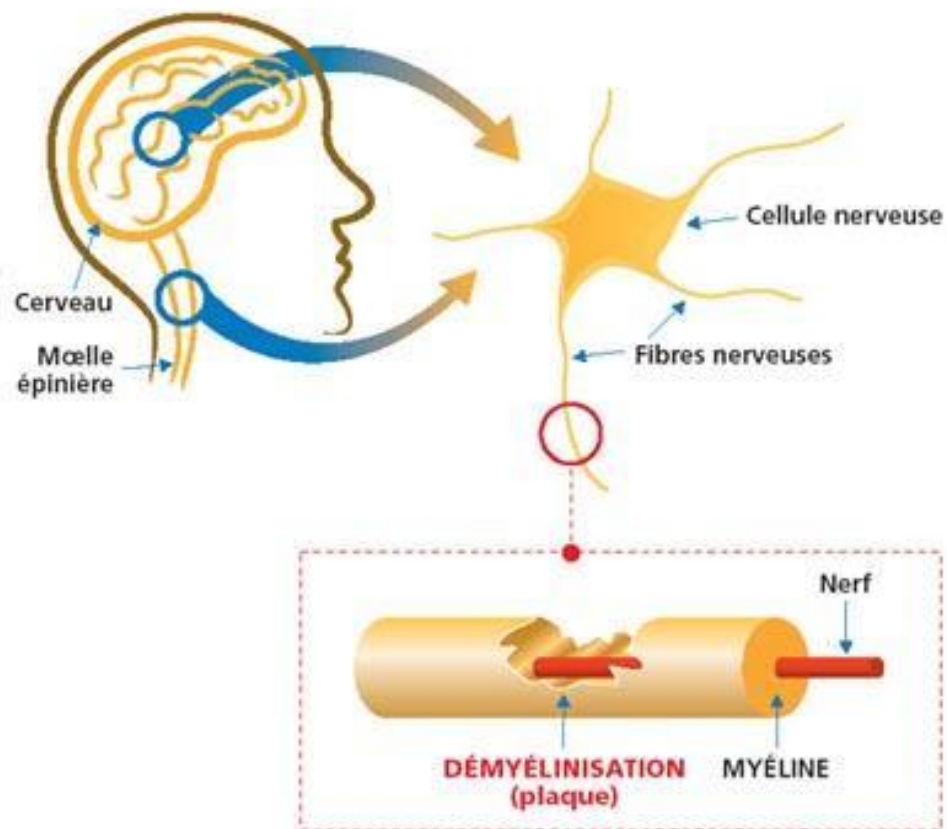
Epidemiologie et etiologie

- Les causes de la SEP sont multifactorielles :
facteurs génétiques : population caucasienne, concordance de 30 % chez les jumeaux monozygotes *versus* 2–3 % chez les hétérozygotes, gènes de susceptibilité
facteurs environnementaux (considérés comme des facteurs de risque individuels) : une infection virale à EBV, un tabagisme, une carence en vitamine D et/ou un faible ensoleillement surtout au cours de l'enfance, une obésité. De façon populationnelle, il semble qu'une hygiène « excessive » durant l'enfance augmenterait le risque et que les parasitoses infantiles auraient un effet protecteur. Beaucoup de facteurs restent à ce jour inconnus.

III. PHYSIOPATHOLOGIE

- **Maladie inflammatoire chronique du système nerveux central (SNC).** La gaine de *myéline* est la cible du système immunitaire, mais il existe également une atteinte de l'axone
- **Plaques de démyélinisation focales disséminées dans la substance blanche** (principale zone myélinisée) du SNC (nerf optique, zones périventriculaires, corps calleux, cervelet, moelle épinière, etc.). Les symptômes cliniques sont liés à la localisation de la plaque, expliquant leur diversité. **Remyélinisation** possible par les oligodendrocytes, expliquant la récupération des poussées.

Physiopathologie



IV. CLINIQUE

- La présentation clinique est très variable, fonction de la localisation de la plaque. Elle peut être mono- ou plurisymptomatique.
- SYMPTOMES:
 1. **Les troubles moteurs** : déficits et troubles de la marche (limitation du périmètre de marche, fauchage), monoparésie ou paraparésie, plus rarement, hémiparésie (syndrome pyramidal).

clinique

2. **Troubles de l'équilibre:** syndrome cérébelleux
3. **La névrite optique rétrobulbaire :** révèle la maladie dans un quart des cas, surtout chez l'adulte jeune. Baisse de l'acuité visuelle s'installant sur quelques heures à quelques jours, associée à une douleur périorbitaire augmentée par la mobilisation du globe oculaire dans 80 % des cas. Un scotome et une dyschromatopsie rouge/vert sont parfois retrouvés. Le fond d'œil est normal au début. Une décoloration de la papille peut être 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).

clinique

4. **Les troubles sensitifs** : 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. Le signe de Lhermitte est très évocateur : il s'agit d'une impression de décharge électrique très brève le long de la colonne vertébrale, parfois des membres, se déclenchant électivement à la flexion de la tête vers l'avant. Il témoigne d'une démyélinisation des cordons postérieurs de la moelle cervicale.

clinique

- 5. Autres symptômes:** sont plus rares au tout début de la maladie, mais sont fréquents à la phase d'état : atteintes du tronc cérébral (diplopie, ophtalmoplégie internucléaire antérieure, paralysie faciale centrale ou périphérique, névralgie faciale, dysarthrie, troubles de déglutition), troubles sphinctériens (hyperactivité vésicale responsable d'impériosités mictionnelles, pollakiurie ; hypertonie sphinctérienne responsable d'une dysurie), fatigue, troubles cognitifs...

clinique

- Deux événements de base:
1. **Poussée:** se définit comme l'apparition de nouveaux symptômes, la réapparition d'anciens symptômes ou l'aggravation de symptômes préexistants, s'installant de manière subaiguë en quelques heures à quelques jours, et récupérant de manière plus ou moins complète. Sa durée est au minimum de 24 heures. Une fatigue seule, ou des symptômes survenant dans un contexte de fièvre, ne sont pas considérés comme une poussée. Par définition, deux poussées doivent être séparées d'au moins un mois.

clinique

- 2. La progression:** est définie comme l'aggravation continue, sur une période d'au moins un an, de symptômes neurologiques. Une fois commencée, elle ne s'interrompt plus et est donc une cause majeure de handicap chez les patients atteints de SEP.

V. EVOLUTION

- L'évolution globale de la SEP est polymorphe, reflet de l'interaction entre les poussées et la progression continue du handicap. Trois formes cliniques principales de SEP peuvent être définies en fonction de la combinaison de ces deux événements de base.

evolution

a. Forme rémittente-récurrente

- Est composée exclusivement de poussées. Ces poussées peuvent laisser des séquelles, ces séquelles restant stables entre deux épisodes. Cette forme débute vers 30 ans en moyenne et représente 85 % des formes de début.

b. Forme secondairement progressive

- Est l'évolution naturelle tardive de la forme précédente, une phase de progression succédant à la phase rémittente. Elle peut toucher tous les patients initialement rémittents, après une période plus ou moins longue, de 15 à 20 ans en moyenne.

évolution

c. Forme primaire progressive

- Où la progression est présente dès le début, sans poussée, affecte 15 % des patients et débute en moyenne un peu plus tardivement, vers 40 ans.
- Elle se caractérise habituellement par une atteinte médullaire chronique (limitation progressive du périmètre de marche liée à une paraparésie spastique et une ataxie). Les troubles génitosphinctériens sont, le plus souvent, présents dès le début.

VI DIAGNOSTIC POSITIF

- **La *dissémination temporelle*** des lésions se définit comme la succession d'épisodes neurologiques dans le temps (ex. : une névrite optique à un temps t puis un syndrome cérébelleux l'année suivante). Elle doit être recherchée systématiquement à l'interrogatoire. Elle peut être mise en évidence cliniquement mais aussi à l'IRM, soit par l'apparition de nouvelles lésions sur des IRM successives, soit sur l'association de lésions prenant (récentes) et ne prenant pas (anciennes) le contraste. Dans les formes progressives d'emblée, on considère par définition que le critère de dissémination dans le temps est rempli quand la maladie évolue depuis plus d'un an.

Diagnostic positif

- **La *dissémination spatiale*** des lésions correspond à l'atteinte de plusieurs zones du SNC. Elle peut être mise en évidence par les données cliniques (une névrite optique et un syndrome pyramidal ne peuvent pas être expliqués par une seule lésion) ou par les examens paracliniques, en particulier l'IRM.

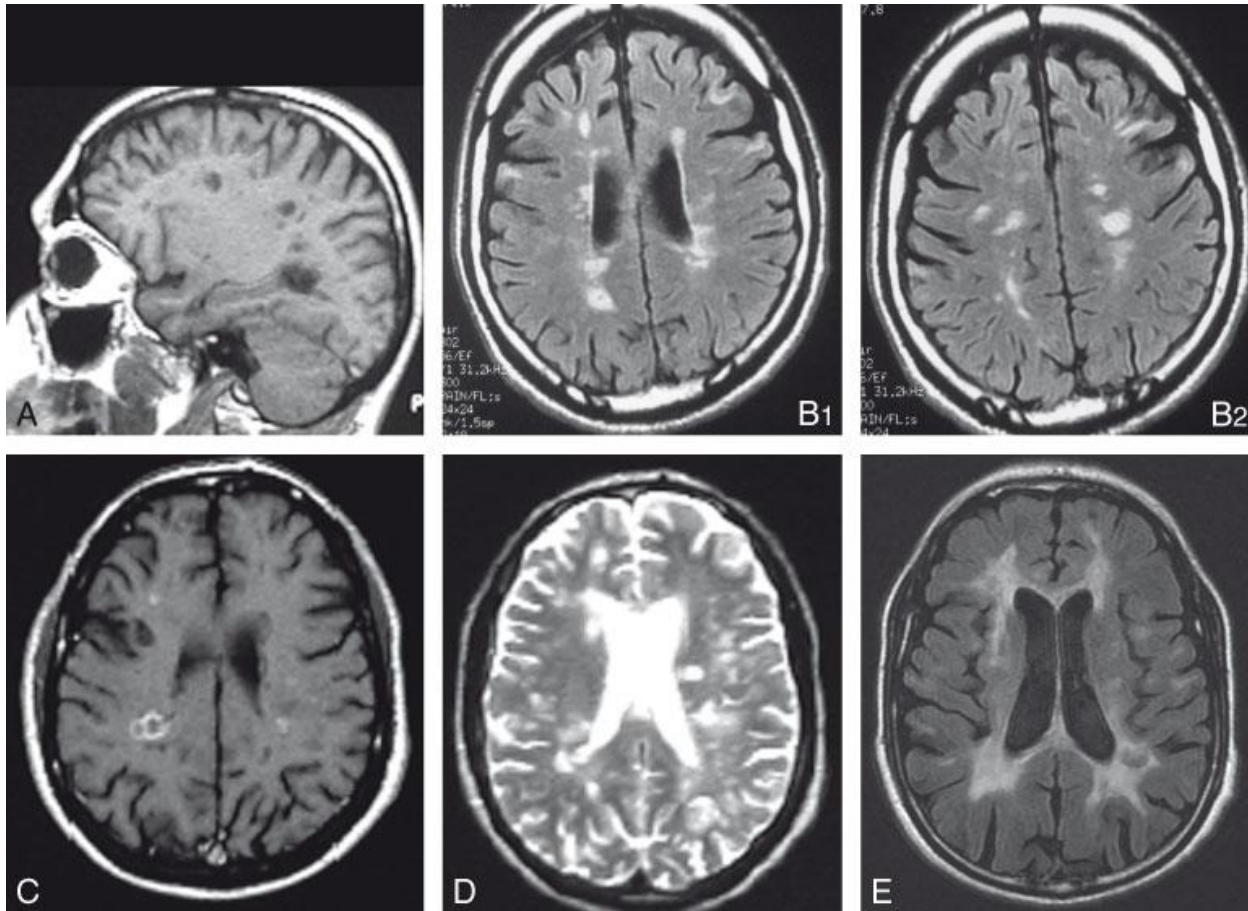
Diagnostic positif

- L'IRM 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 cérebrospinal apparaît blanc lors de ces séquences) ou en FLAIR (*fluid attenuation inversion recovery*) qui est une séquence T2 avec inversion du signal du LCS, qui apparaît en hyposignal, permettant une meilleure différenciation avec les lésions. Elles peuvent aussi apparaître en hyposignal (« trous noirs ») sur les séquences en T1.

Diagnostic positif

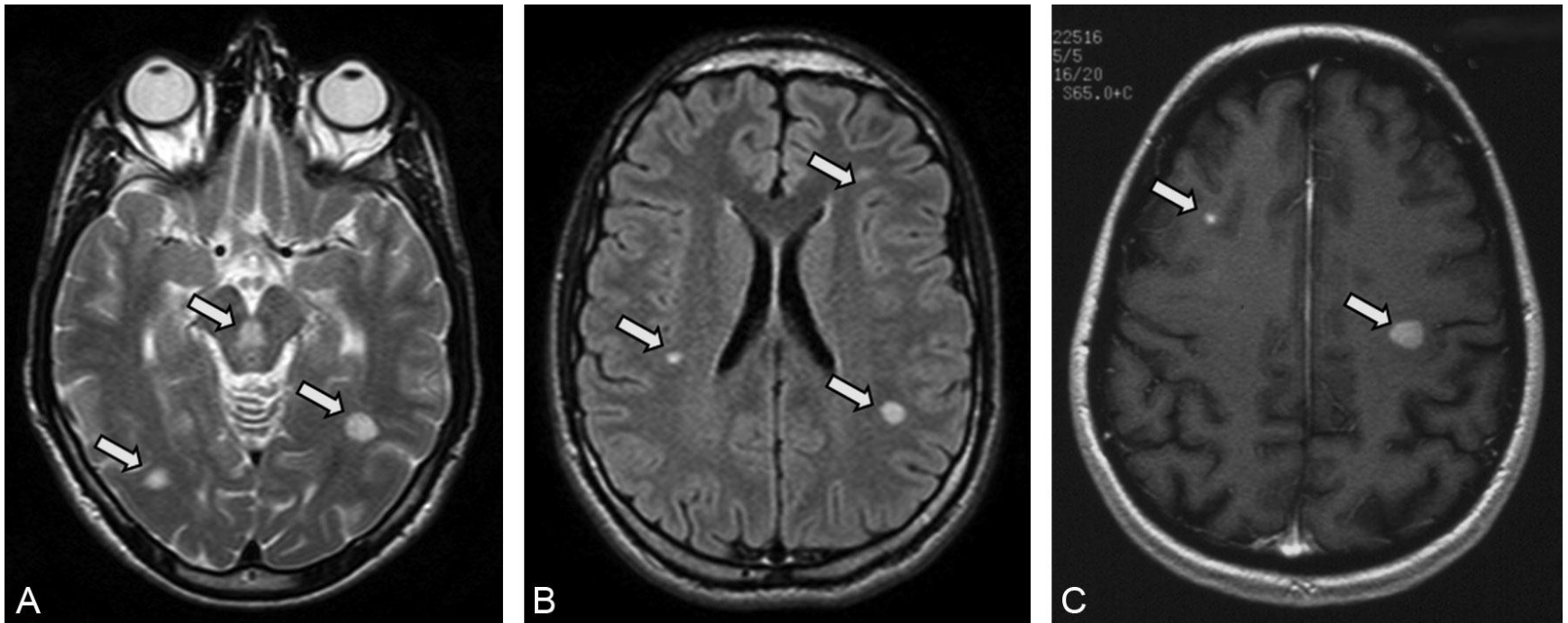
- Les lésions sont ovoïdes, de plus de 3 mm habituellement, localisées majoritairement dans la substance blanche périventriculaire, avec un grand axe perpendiculaire à l'axe des ventricules. Elles peuvent également être juxta-corticales, sous-tentorielles (dans le cervelet ou le tronc cérébral) ou médullaire.
- Les lésions récentes (en pratique moins de 1 mois) apparaissent en hypersignal T1 après injection de produit

Diagnostic positif



A. séquence T1 : « trous noirs » dans la substance blanche. B. séquence FLAIR : hypersignaux à prédominance périventriculaire. C. séquence T1 avec injection de gadolinium : lésions périventriculaires. D. séquence T2 : hypersignaux à prédominance périventriculaire. E. séquence FLAIR chez un patient ayant une maladie évoluée : hypersignaux confluents de la substance blanche

Diagnostic



A. Séquence en pondération T2, hypersignaux de substance blanche touchant le tronc cérébral et les lobes temporaux. B. Séquence FLAIR montrant des hypersignaux nodulaires. C. Séquence en pondération T1 avec injection de gadolinium montrant deux lésions rehaussées par le produit de contraste.

Diagnostic positif

*imagerie médullaire : IRM en séquence T2.
Multiples hypersignaux le long de la moelle
cervicodorsale (flèches).*



Diagnostic positif

- PONCTION LOMBAIRE:
 - *l'analyse du liquide cébrospinal (LCS)* permet de mettre en évidence l'inflammation du SNC.
 - Le LCS est considéré comme inflammatoire s'il existe des bandes oligoclonales en immunofixation ou, mieux, en isoélectrofocalisation (plus de 90 % des SEP) et/ou un index IgG augmenté (supérieur à 0,7) correspondant à une sécrétion intrathécale d'IgG qui fait parti depuis 2017 des critères de diagnostic de la SEP
 - La protéinorachie n'est augmentée que dans 25 % des cas, en restant inférieure à 1 g/L.
 - La cytorachie, composée d'éléments mononucléés (surtout des lymphocytes et plasmocytes), est supérieure à 4 éléments/mm³ dans un tiers des cas, mais le plus souvent inférieure à 50 éléments/mm³.
 - Le LCS peut aussi être normal.
 - L'examen du LCS n'est pas systématique si les critères diagnostiques sont déjà remplis, mais il aide aussi à éliminer des diagnostics différentiels ;

VII DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL

1. 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. La recherche d'une altération de l'état général, d'une atteinte d'un autre organe que le SNC à l'interrogatoire ou à l'examen clinique général, la présence d'un syndrome inflammatoire dans le sang, d'une méningite et/ou l'absence de bandes oligoclonales dans le LCS sont des arguments pour évoquer ces maladies.
2. Les atteintes neurologiques localisées, même si elles évoluent par poussées, doivent faire rechercher une *tumeur*, une *malformation vasculaire* ou une *compression médullaire*. La neuro-imagerie éliminera ces diagnostics.

VIII TRAITEMENT

A. Traitements de la poussée:

- Les *corticoïdes* à fortes doses permettent d'accélérer la récupération de la poussée. Ils sont prescrits en perfusion intraveineuse de durée de 3 heures à la dose de 1 g par jour pendant 3 jours (méthylprednisolone). Ils n'ont pas d'effet sur la prévention de nouvelles poussées. Leur utilisation n'est pas systématique si les symptômes ne sont pas gênants. Associés à un traitement adjuvant (KCl, calcium, pansement gastrique) et un régime sans sel strict et pauvre en glucides

Traitement

B. Traitements 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 immunocompétentes ou en modifiant la distribution de ces cellules dans l'organisme).

Traitement

1. *Les immunomodulateurs:*

- les interférons β permettent de réduire la fréquence des poussées d'environ 30 % et de ralentir la progression du handicap dans les essais cliniques à 2 ou 4 ans par rapport à des malades sans traitement. Leur tolérance est globalement bonne, sauf les premières semaines où il peut exister un syndrome pseudo-grippal pour la moitié des malades après les injections. une surveillance trimestrielle de la numération formule et des transaminases est indiquée ;(interferon β 1a type AVONEX ou REBIF, interferon β 1b type BÉTAFERON)
- l'acétate de glatiramère est également injectable. Les injections sous-cutanées sont quotidiennes, mais il n'y a pas de syndrome pseudo-grippal.

Traitement

- Depuis 2014, deux traitements de fond par voie orale sont disponibles : le diméthyl fumarate (2 cp/j) et le tériflunomide (1 cp/j). Le premier peut donner des effets indésirables digestifs et des bouffées congestives, le second des effets indésirables digestifs. La surveillance biologique de ces traitements est obligatoire (numération formule et transaminases)

2. *Les immunosuppresseurs:*

trois molécules ont une efficacité démontrée. Leur indication est restreinte à des formes sévères de la maladie.

Traitement

- la *mitoxantrone*, dont la toxicité cardiaque oblige à une surveillance cardiologique précise et à une utilisation limitée dans le temps. Une surveillance hématologique est également nécessaire .
- le *natalizumab*, anticorps monoclonal, empêchant les lymphocytes de traverser la barrière hémato-encéphalique. Il permet une diminution plus importante de la fréquence des poussées (70 % par rapport au placebo à 2 ans) et de la progression du handicap que les immunomodulateurs. Son utilisation est limitée par la survenue d'une encéphalite virale à virus JC, la leucoencéphalopathie multifocale progressive, chez 3 patients sur 1 000, au-delà de deux ans de traitement.

Traitement

- le *fingolimod*, disponible depuis 2012, est le premier traitement par voie orale de la SEP. qui bloque certains lymphocytes hors de la circulation, dans les ganglions lymphatiques. Il réduit la fréquence des poussées de 50 % à 2 ans par rapport au placebo et réduit la progression du handicap. Son utilisation a été limitée aux formes rémittentes actives, en raison d'un risque de troubles de conduction cardiaque à l'instauration du traitement, de troubles visuels (œdème maculaire) et d'une possible augmentation du risque de certaines infections
- L'ocrelizumab (anticorps monoclonal anti CD20) est indiqué dans les formes rémittentes et progressives primaires
- Cladribine forme orale, action: déplétion selective des lym B mémoire, indiqué dans la SEP RR très active.

Traitement

3. **Autres:** la biotine dans les formes progressives primaires et le Siponimod dans les formes secondairement progressives

C. Symptomatiques:

- Ils ont pour but de traiter les complications de la maladie, ce qui améliore la qualité de vie des malades. Ils représentent donc un complément essentiel des traitements précédents.
- La *spasticité* : peut être traitée par des antispastiques (baclofène) 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 locales de toxine botulinique ou l'implantation d'une pompe intrarachidienne de baclofène peuvent être indiquées. La kinésithérapie permet de lutter contre l'hypertonie et les déformations.

Traitement

- Les *troubles urinaires* doivent être dépistés et traités pour éviter une atteinte du haut appareil urinaire. En plus de l'interrogatoire, un bilan urodynamique et radiologique est souvent nécessaire. S'il existe une hyperactivité vésicale (vessie irritative) se traduisant par des urgences mictionnelles, les anticholinergiques sont utilisés. En cas de dysurie (vessie obstructive), les alphabloquants peuvent être prescrits. En cas de résidu post-mictionnel, la pratique d'autosondages intermittents pluriquotidiens doit être proposée aux malades, éventuellement associée dans un second temps à des injections intravésicales de toxine botulinique. Les infections urinaires symptomatiques seront traitées pour éviter les pyélonéphrites.

Traitement

- Les *troubles sexuels*, en particulier de l'érection, peuvent être améliorés par une prise en charge médicamenteuse et par un suivi sexologique ou psychothérapique.
- 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 aucun n'a une AMM dans cette indication (amantadine, modafinil). L'activité physique est recommandée.
- Une prise en charge *psychothérapique* peut être nécessaire, car il existe souvent un *syndrome dépressif* associé. Des antidépresseurs peuvent être proposés en cas de besoin.

Traitement

- Une prise en charge *multidisciplinaire* (kinésithérapie, rééducation fonctionnelle, soutien psychologique, ergothérapie, soins infirmiers, aide sociale, etc.) permet d'améliorer le quotidien des malades en limitant le retentissement de leur maladie.

IX CONCLUSION

- La SEP est une maladie inflammatoire démyélinisante chronique confinée au système nerveux central :
 - inflammation focale → plaques → poussées ;
 - dégénérescence diffuse → atrophie → progression.
- Le diagnostic est un diagnostic de probabilité, reposant sur des critères variables basés sur quatre éléments fondamentaux : dissémination dans le temps ; dissémination dans l'espace ; inflammation localisée au SNC ; pas d'autre explication.
- Les moyens diagnostiques pour mettre en évidence ces éléments sont : clinique ; IRM ; LCS .
- Le traitement de la SEP repose sur plusieurs types de prise en charge complémentaires : traitement de la poussée ; traitement symptomatique ; traitement de fond, Prise en charge multidisciplinaire et en réseau.