

LA SCLEROSE EN PLAQUES

La SEP est caractérisée par une atteinte inflammatoire du système nerveux central dont la conséquence est la destruction des gaines myéliniques des axones accompagnée d'une cicatrice gliale, l'ensemble formant des plaques de sclérose disséminées dans l'encéphale et la moelle épinière. La notion de dissémination lésionnelle dans le temps et dans l'espace est fondamentale et de telles lésions ont pour conséquence de profondes altérations de la conduction des messages nerveux.

ÉPIDEMIOLOGIE

La Sclérose En Plaques (SEP) est une maladie assez fréquente
Sa prévalence est variable en fonction de la répartition géographique.
La distribution de la maladie se caractérise par l'existence d'un gradient Nord-Sud.
La SEP est une maladie fréquente en Europe du Nord, en Amérique du Nord, en Australie
alors qu'elle est rare en Orient, dans les pays arabes, en Afrique, en Amérique du Sud ou aux
Indes.
La race caucasienne paraît plus exposée à la maladie que les noirs d'origine africaine, les
asiatiques, les aborigènes d'Australie ou les esquimaux.
Les femmes sont atteintes plus souvent que les hommes (3 femmes pour 1 homme).
La maladie débute chez l'adulte jeune de 20 à 40 ans dans 70 % des cas. Cependant il existe
aussi des formes de l'enfant et de l'adolescent et des formes tardives.
Les formes familiales représentent 10 à 15 % des cas.

ÉTIOLOGIES

L'étiologie de la SEP implique des facteurs d'environnement et génétiques. Pourtant, aucun élément issu 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. Durant l'enfance, certains clones lymphocytaires semblent pouvoir se «pré-armer » pour attaquer plus tard la myéline du SNC en rencontrant un ou des agents infectieux (virus...) partageant des antigènes avec la myéline.

ANATOMOPATHOLOGIE

- Les plaques, qui ont donné leur nom à la maladie, sont des lésions focales de démyélinisation du SNC, souvent associées à une réaction gliale intense. Il coexiste ainsi des lésions d'âge et d'évolution différents dans le SNC. Les plaques de démyélinisation sont réparties au sein de toutes les zones myélinisées du SNC expliquant la diversité des signes cliniques. Elles peuvent évoluer vers la sclérose ou régresser avec une remyélinisation.
- L'examen macroscopique du cerveau, de la moelle épinière et des nerfs optiques met en évidence des plaques de forme, de couleur et de taille qui peuvent être très différentes, bien limitées du reste du parenchyme et dont la localisation n'est pas systématisée. Ces plaques bien délimitées correspondent à des zones grisâtres ou translucides de quelques millimètres à plusieurs centimètres dans leur grand axe. Toutes les zones cérébrales peuvent être affectées mais certains territoires de prédilection doivent être connus : les aires périventriculaires, les nerfs optiques et le chiasma, la substance blanche hémisphérique, le cervelet, le tronc cérébral et la moelle épinière.

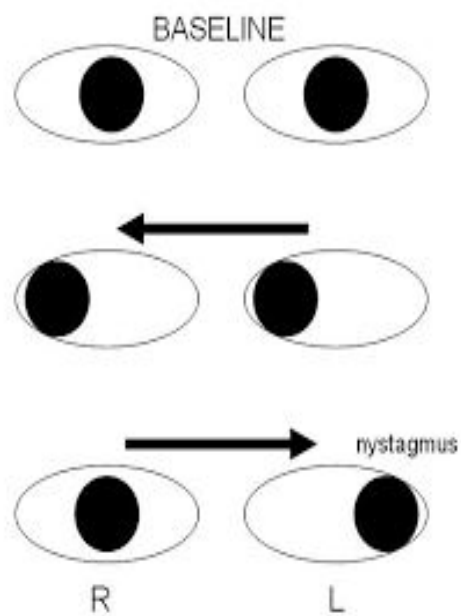
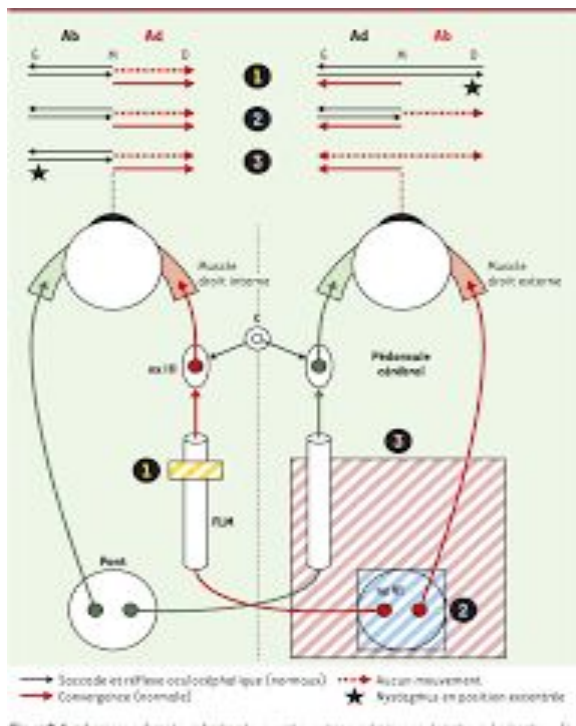
- L'examen microscopique retrouve un aspect histologique différent en fonction de l'âge des lésions mais il existe toujours une atteinte sélective de la myéline associée à des degrés divers d'atteinte axonale.
- Plusieurs stades sont distingués :
 - Inflammation : avec ouverture de la barrière hémato-encéphalique et présence de cellules mononuclées et lymphocytaires
 - Démyélinisation : touchant la gaine de myéline et respectant les axones « dissociation axono-myélinique »
 - Sclérose : par prolifération des astrocytes et gliose donnant un aspect fibrillaire
 - Remyélinisation : souvent limitée
 - On distingue des plaques récentes qui sont inflammatoires et actives, et des plaques anciennes qui sont inactives, démyélinisées et sclérosées : dissémination dans le temps du processus lésionnel.

Sémiologie

La sémiologie de la SEP est très variée du fait de la multifocalité des lésions au sein de la substance blanche. Les atteintes les plus fréquentes sont :

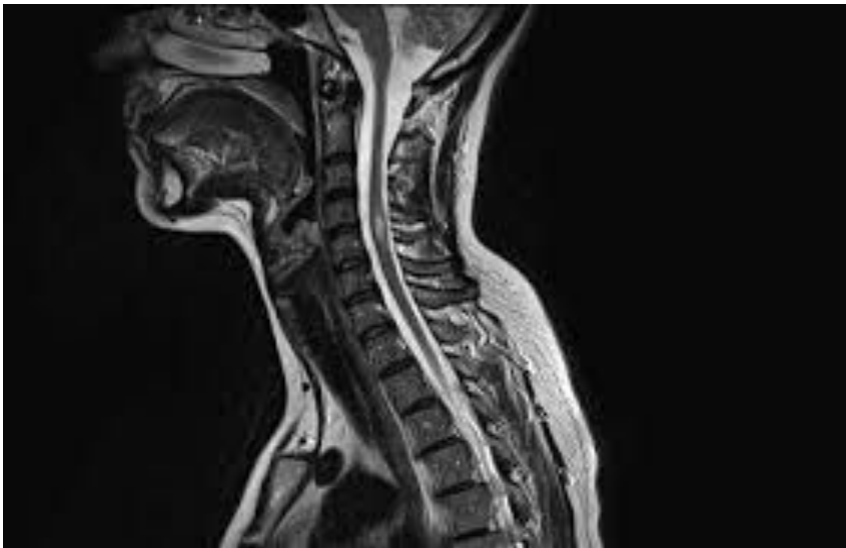
- motrices : syndrome pyramidal, syndrome cérébelleux statique et/ou cinétique, syndrome vestibulaire,
- sensibles : troubles subjectifs surtout (paresthésies, signe de Lhermitte, douleurs neuropathiques)
- visuelles : névrite optique rétro bulbaire,
- de l'extrémité céphalique : ophtalmoplégie internucléaire, névralgie trigéminal, paralysie faciale centrale ou périphérique,
- sphinctériennes (mictions impérieuses, fuites urinaires, dysurie, rétention urinaire, constipation) et sexuelles,
- cognitives et thymiques,
- générales : crises d'épilepsie (aux stades évolués), asthénie.

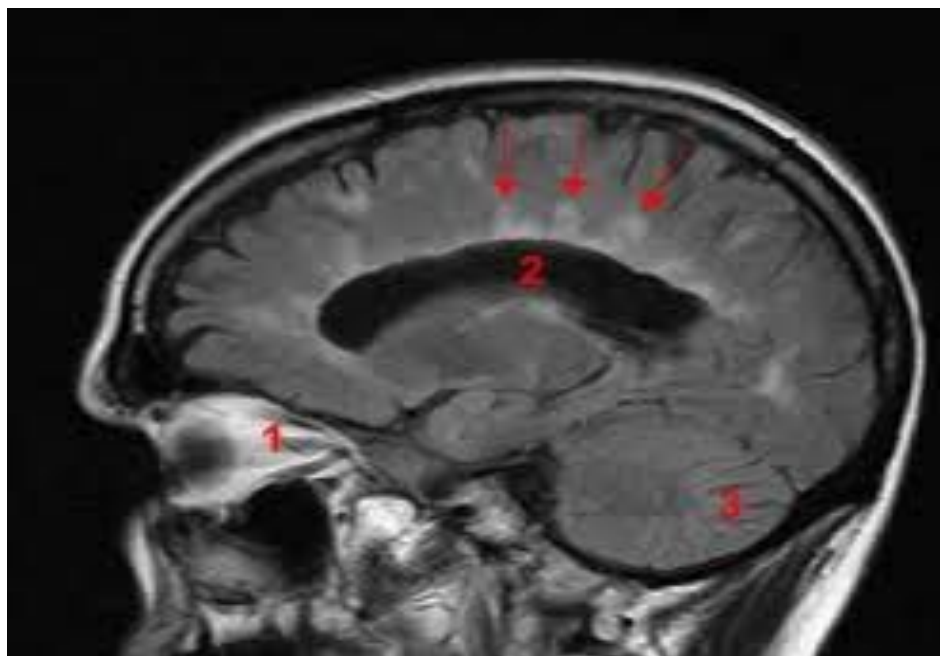
Les symptômes sont très souvent aggravés par la chaleur (phénomène d'Uhthoff).

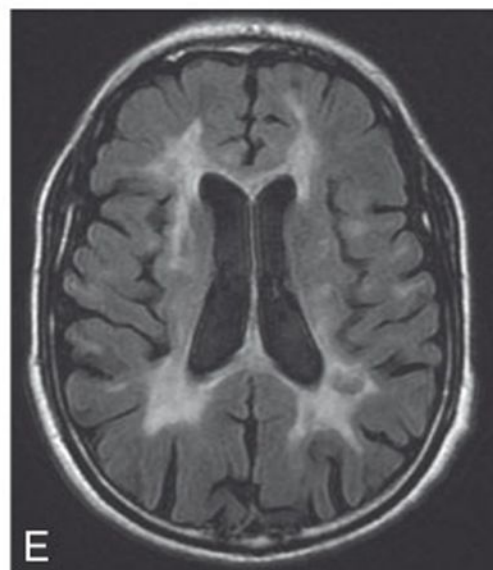
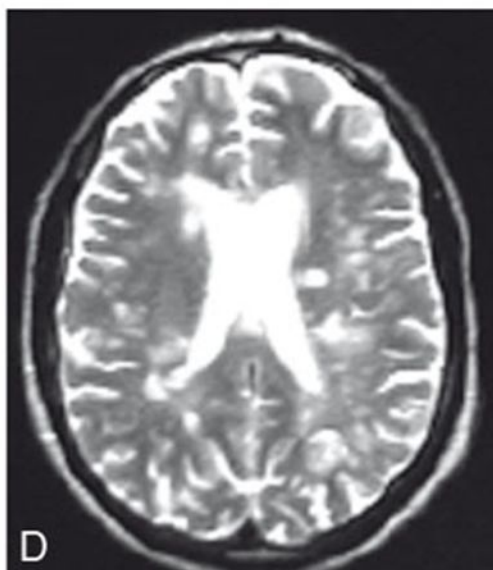
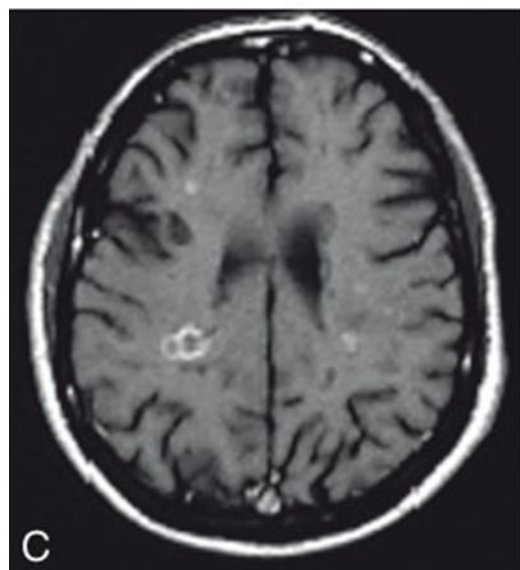
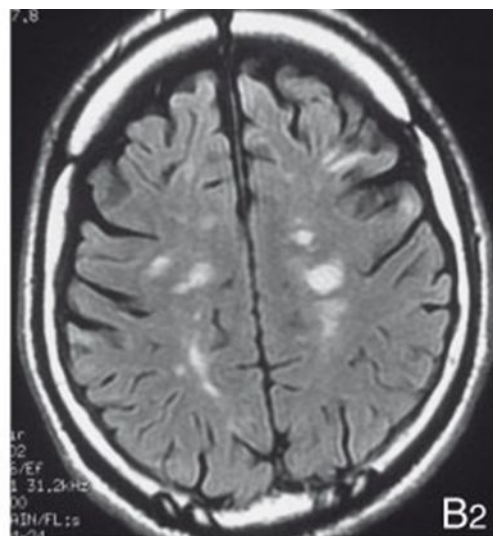
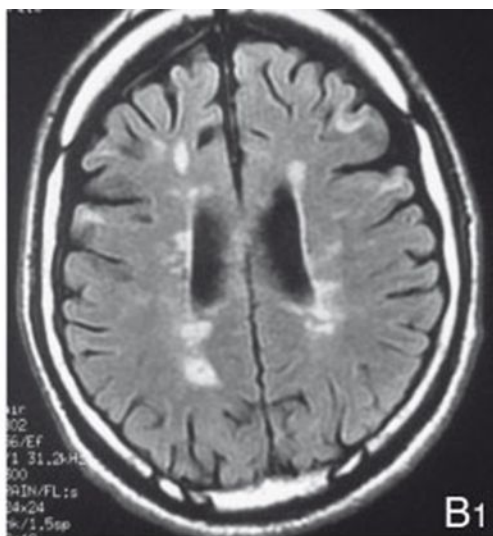
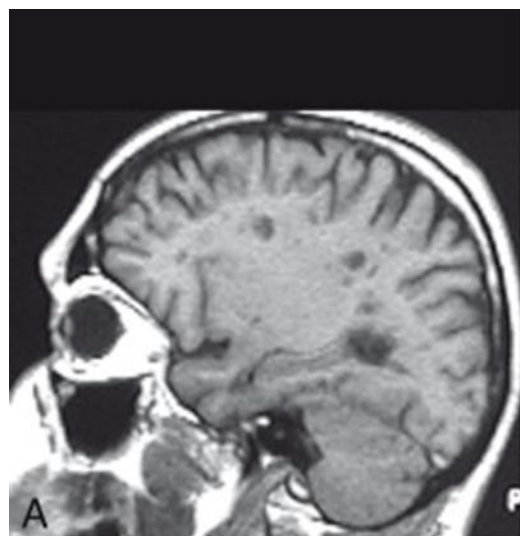


Examens complémentaires

1. L'IRM encéphalique et médullaire, est anormale dans plus de 90% des cas. Elle permet de visualiser les plaques sous forme d'hypersignaux T2 et FLAIR, hyposignaux T1, prenant le gadolinium lorsqu'elles sont récentes. Dans la majorité des cas, dès le premier épisode clinique, ces lésions sont multiples ; elles sont situées dans la substance blanche, prédominant dans les régions périventriculaires, les centres ovaux, le tronc cérébral, le cervelet, la moelle épinière. L'IRM a révolutionné le diagnostic de SEP, permettant de confirmer les critères diagnostiques de dissémination dans l'espace et dans le temps des lésions







Analyse du LCR

Bien que n'étant plus obligatoire pour le diagnostic de SEP, la ponction lombaire reste recommandée notamment pour le diagnostic différentiel. Elle peut être normale, ou montrer :

- une pléiocytose (40% des cas), modérée (5 à 50 éléments blancs/mm³) à prédominance lymphocytaire avec plasmocytes,
- une hyperprotéinorrachie (50% des cas), modérée (< 1 g/l),
- une synthèse intrathécale d'immunoglobulines définie par un index IgG > 0,70 (50% des cas)

Potentiels évoqués

Les potentiels évoqués ne sont plus utilisés que pour démontrer la dissémination dans l'espace des lésions en cas de défaillance de la clinique et de l'IRM, en détectant une souffrance infra clinique des voies correspondantes.

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 *cérébrovasculaires* à attaques successives peuvent simuler une SEP rémittente. 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.

Les atteintes neurologiques localisées, même si elles évoluent par poussées, doivent faire rechercher une *tumeur*, une *malformation vasculaire ou parenchymateuse* ou une *compression médullaire*. La neuro-imagerie éliminera ces diagnostics.

Évolution

Trois formes cliniques principales

a. Forme rémittente-récurrente

La 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

La 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.

c. Forme primaire progressive

La forme primaire progressive ou progressive d'emblée, 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.

Traitements

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. La première perfusion doit être effectuée en hospitalisation.

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), soit de façon *immunosuppressive* (destruction des auto-anticorps dirigés contre la myéline).

1. Immunomodulateurs

Parmi les immunomodulateurs :

- * les interférons β permettent de réduire la fréquence des poussées d'environ 30 % et de ralentir la progression du handicap. 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 ;
- * l'acétate de glatiramère est également injectable.
- * depuis 2014 deux traitements de fond par voie orale sont disponibles : le diméthyl fumarate (2 cp/j) et le tériflunomide (1 cp/j).

2. Immunosuppresseurs

Parmi les immunosuppresseurs : trois molécules ont une efficacité démontrée. Leur indication est restreinte à des formes sévères de la maladie. Elles s'administrent pour deux d'entre elles par perfusion mensuelle. Il s'agit de :

la *mitoxantrone*,

le *natalizumab*,

le *fingolimod*, disponible depuis 2012, est le premier traitement par voie orale de la SEP.

L'azathioprine, le méthotrexate, le cyclophosphamide, le mycophénolate mofétil sont d'autres immunosuppresseurs parfois utilisés dans la SEP sans certitude formelle d'efficacité et sans AMM dans cette indication.

À ce jour, aucun traitement de fond n'a prouvé son efficacité dans les formes primitivement progressives de SEP.

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* : elle ne doit être combattue que si elle est néfaste pour le patient. Dans ce cas, elle 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

La kinésithérapie permet de lutter contre l'hypertonie et les déformations.

- * Les *troubles urinaires* doivent être dépistés et traités pour éviter une atteinte du haut appareil urinaire.

- * 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. 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.

- * 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.

Une jeune femme Julie M. de 24 ans, en école de commerce vous consulte en urgence car depuis 2 jours elle présente une baisse d'acuité visuelle rapidement progressive de l'œil droit. Ceci s'accompagne de douleurs rétro-oculaires droites accentuées à la mobilisation du globe.

A l'interrogatoire, elle vous rapporte qu'il y a plusieurs mois elle a déjà présenté un épisode de flou visuel résolutif spontanément et quelques jours plus tard elle a ressenti des paresthésies de l'hémicorps gauche qui l'ont beaucoup gênées pendant plusieurs jours.

L'examen ophtalmologique est le suivant :

- Acuité visuelle de loin sans correction : 1/10^e OD et 10/10^e OG
- LAF : Segment antérieur calme et clair ODG
- FO : Figure 1

