

LA SCLÉROSE EN PLAQUES

Dr MAGUENOUCHE
EHS Ali Ait Idir

INTRODUCTION - DEFINITION

- La sclérose en plaques (SEP) est une maladie inflammatoire chronique et neurodegenerative du système nerveux central
- Affection neurologique la plus fréquente de l'adulte jeune ⇒ 1ere cause du handicap non traumatique.
- caractérisée:
 - Anatomopathologie:** par des lésions de demyelinisation au sein de la substance blanche du SNC
 - Clinique:** * Poussées / Rémission pouvant laisser des séquelles définitives
 - * phase de progression continue dès le début de la maladie ou fait suite à une période de poussées.

EPIDÉMIOLOGIE -ÉTIOLOGIE

▣ **Incidence:** 1-3/100000h/an.

▣ **Prévalence:**

zone à haut risque: $\geq 30/100000H$ = nord(d'Europe,Amérique)

Zone à risque moy: $5-30/100000H$ = sud d'Europe, Maghreb.

Zone à faible risque: $<5/100000H$ = Asie, Afrique,Amérique Sud.

Algerie: classé ds zone de moy prevalence(15-30 /100000H), actuellement selon les resultats de theses , la prevalence =40-45/100000H.

La pop de race Noir est moins atteinte que la blanche.

▣ **Age:** 20-40 (70%)

▣ **Sexe ratio:** 2-3 F/1H

EPIDÉMIOLOGIE -ÉTIOLOGIE

Origine multifactorielle

On ne connaît pas la cause exacte de la sclérose en plaques,

Il existe certains facteurs qui prédisposent à la SEP:

Etudes de migrations

Les migrants: avt 15ans → risque = pays d'accueil

après 15ans → risque = pays d'origine

Cas familiaux et études de jumeaux

prévalence: fratrie: 4%

jumeau homozygote: 25%

EPIDÉMIOLOGIE -ÉTIOLOGIE

Typage HLA

HLA- DR1 et DR2 démontrée chez les blanc

Facteurs infectieux

Infection EPSTEIN BAR VIRUS

Autres

- hypo vit D
- Tabac
- obésité

La SEP semblerait être la conséquence d'une agression infectieuse lointaine chez un sujet génétiquement prédisposé et aboutissant à une destruction immunologique spécifique de la myéline du SNC

PHYSIOPATHOLOGIE

Mécanisme causal:

maladie démyélinisante auto-immune (Dysfonctionnement du système immunitaire)

activation dans le Sang puis pénétration au niveau du SNC en traversant la barrière hémato-encéphalique (BHE) des:

Lymphocytes T auto-réactives ⇒ Sécrétion de produits inflammatoires (Cytokines)

Macrophages activés: destruction de la myéline

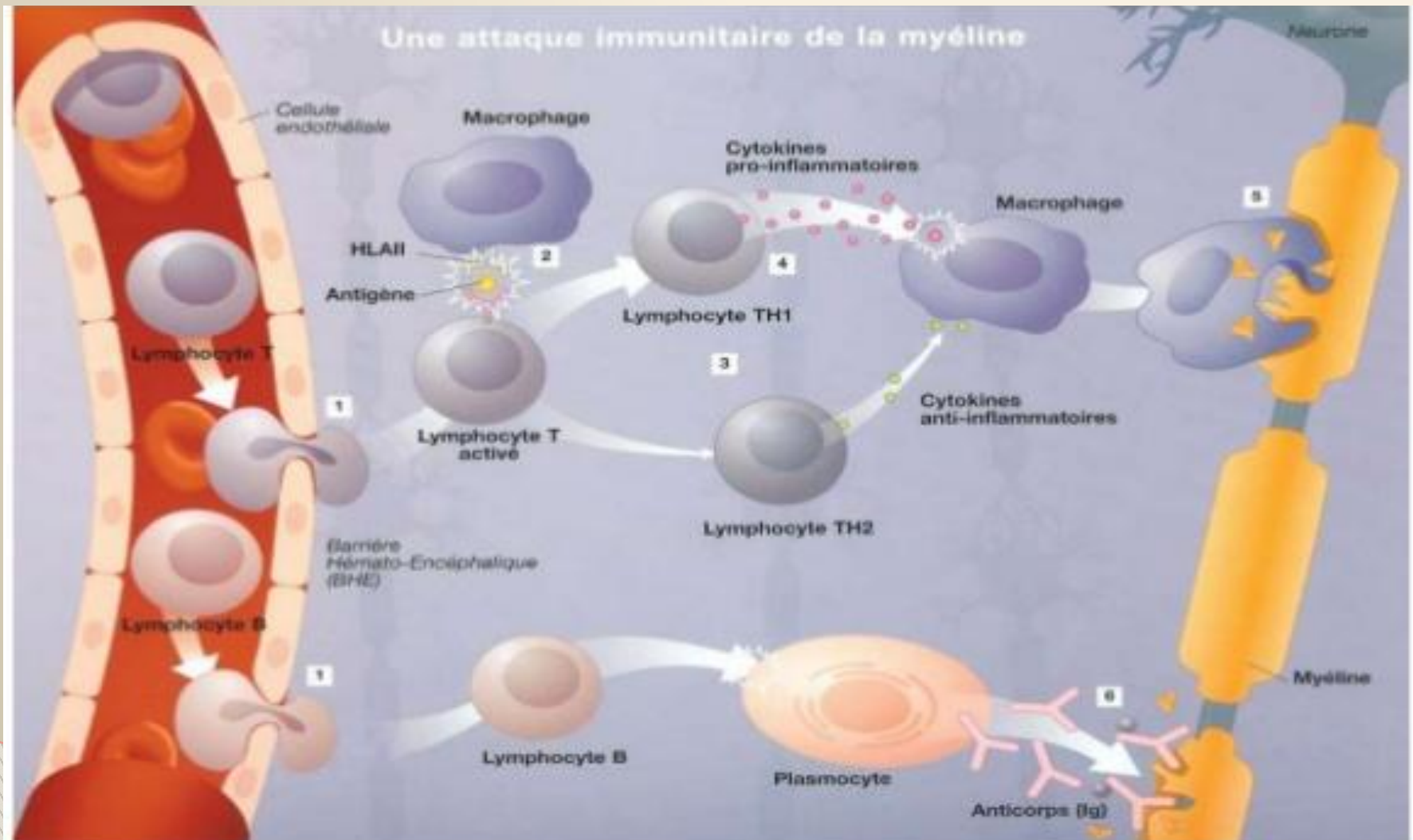
Lymphocytes B ⇒ cellules présentatrices d'Ag et sécrétrices d'auto-anticorps dirigés contre les protéines de la myéline

Finalité:

1- démyélinisation du SNC + inflammation: poussée SEP

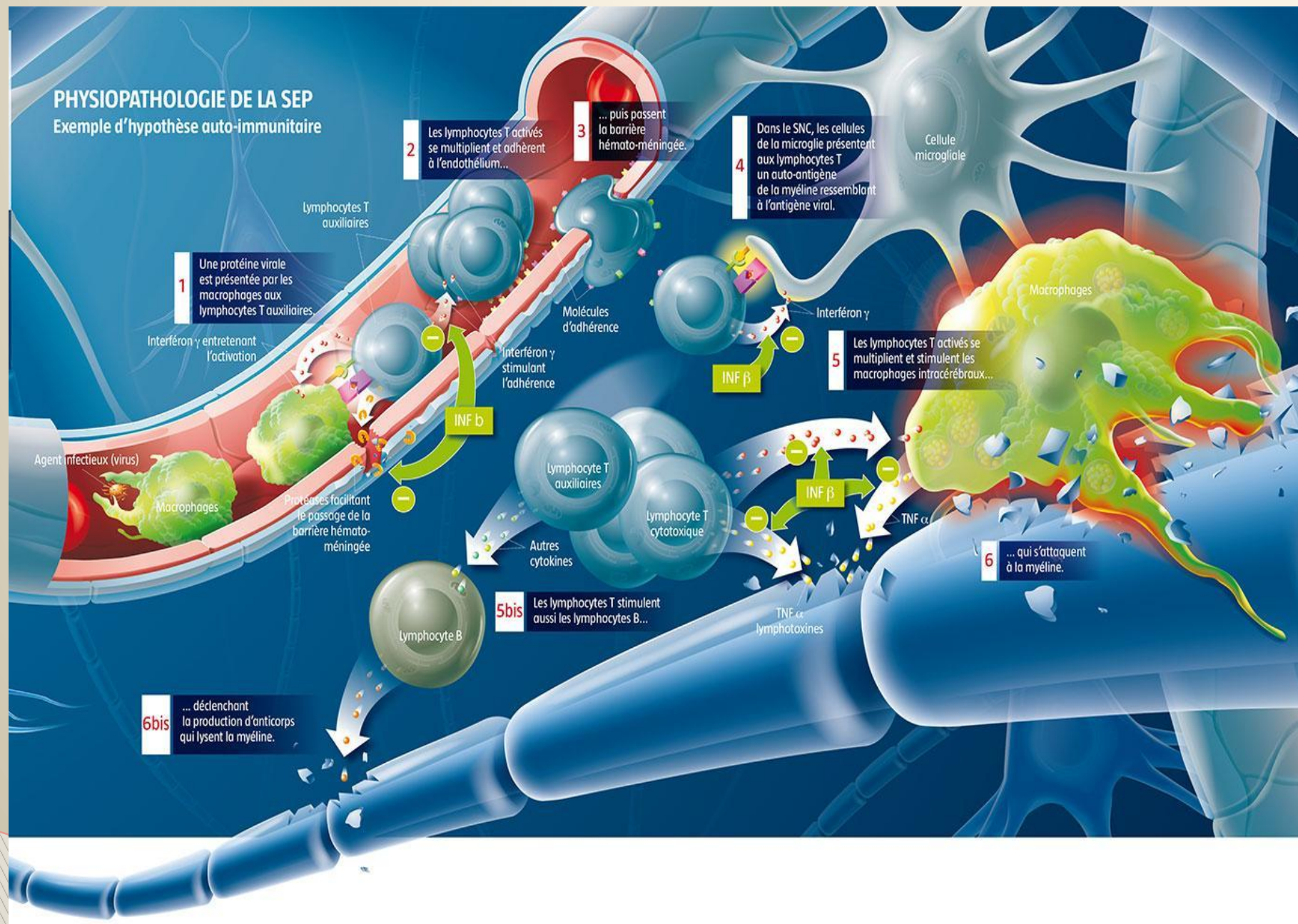
2- dégénérescence axonale à long-terme: handicap durable

PHYSIOPATHOLOGIE



PHYSIOPATHOLOGIE DE LA SEP

Exemple d'hypothèse auto-immunitaire



CLINIQUE

- ❑ **Symptomatologie multifocale évoluant par poussées.**
- ❑ **Signes inauguraux:**
 - Plus 1/3 cas poly symptomatiques dès le début.**
 - *Signes moteurs=35-40%**
 - *NORB=25%**
 - *Troubles sensitifs subjectifs=20%**
 - *Diplopie 5-10%**
 - *Troubles de l'équilibre=5-10%**
 - *Troubles sphinctériens=5%**

1/Signes moteurs:

Fréquent dès le début.

- présents au cours de l'évolution ds 80%
- Allant d'une faiblesse musculaire discrète à une tétraplégie
- Claudication intermittente avec réduction du périmètre de marche.

L'examen clinique:

Un Sd pyramidal avec:

Déficit Moteur,
hypertonie spastique,
hyper réflectivité des ROT,
BaBinski.

2/Signes visuels: nevrite optique retrobulbaire (NORB)

- Inaugurale de la maladie dans 25% des cas
- Baisse rapide d'acuité visuelle:
Flou visuel, scotome central, dyschromatopsie
- Douleurs **oculaires ou retro orbitaire spontanées accentuées par mvts externes de l'œil, pression exercée sur le GO**
- Fond d'oeil normal
- Evolution favorable

3/Signes sensitifs:

- **Paresthésies**: membre, face, tronc = dysesthesies, brûlures, picotements, fourmiment, engourdissements.
- **Signe de Lhermitte**: très évocateur, non pathognomonique = décharge électrique au nv du rachis et des membres lors de la flexion de la tête = atteinte de la moelle cervicale.
- **DL névralgiques** au cours de l'évolution.
examen: Appaesthésie, ataxie, signe de Romberg.

4/sd cérébelleux:

Statistique ou cinétique

Trouble de l'équilibre à la marche

Incoordination motrice

Asynergie du tronc, marche ébrieuse

5/Signes d'atteinte du tronc cérébral:

troubles oculomoteurs:

Diplopie:révélatrice, plus fréquente,peut être paroxystique.

Ophtalmoplégie Inter Nucléaire:sujet jeune: très évocatrice
(atteinte du faisceau longitudinal median)

Sd vestibulaire :

- Sensation vertigineuse ou des vertiges vrais
- Nystagmus vertical, horizontal, horizonto-rotatoire.
- Sd vestibulaire incomplet et dysharmonieux.

Atteinte du trijumeau.

- Paresthésies voire névralgies d'allure essentielle.

Autres NC:

- PFP ou C inaugure dans 5%.
- Troubles de déglutition:formes évoluées.
- Abolition du réflexe nauséeux.

6/Tbles génito-sphinctériens:

- Quasi constante au cours de l'évolution.
 - Miction impérieuse.
 - Dysurie.
 - évolution vers l'incontinence n'est pas rare.
 - Svt associe à une constipation.
 - Tbles sexuels:impuissance, frigidité.

7/Tbles thymiques:

- Euphorie, dépression, suicide, rires et pleurs spasmodiques.

8/Tbles cognitifs:

Difficultés de raisonnement.

Tbles de l'attention.

Lenteur dans le traitement de l'information

9/Fatigue:

N'est pas rare

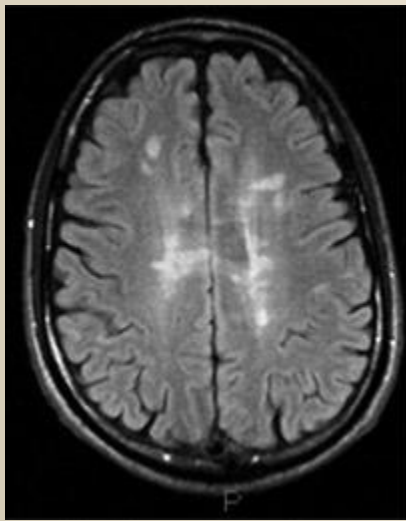
N'est pas liée à la sévérité de la mdie

EXAMENS COMPLEMENTAIRES

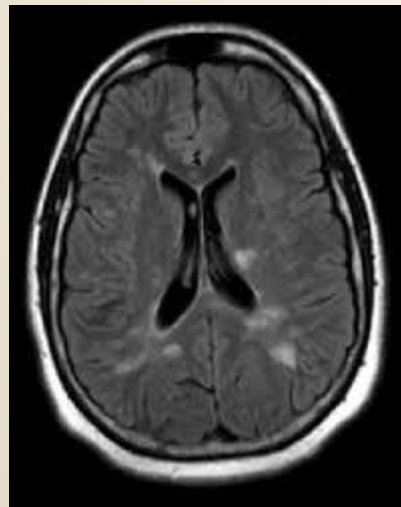
IRM:++++

- Anomalies de la substance blanche se présentant:
 - hyposignal T1
 - hypersignal T2 et T2 flair
- leur répartition et leur aspect évoquent des lésions de démyélinisation:
- siège de prédilection
 - Péri ventriculaire,
 - juxtacortical,
 - sous tentorielle,
 - médullaire
- Arrondies ou ovale,
- taille variable: qlq mm à qlq cm.(>3mm)
- Perpendiculaire à l'axe des ventricules

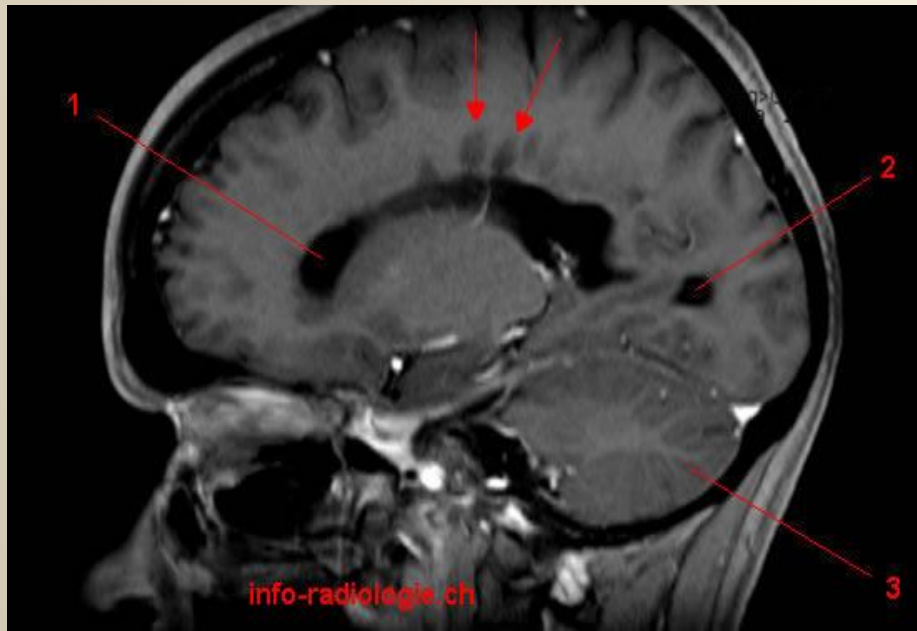
- T1 avec injection de Gadolinium :
les lésions rehaussées/Gado sont **évolutives**.
L'hyper signal induit /Gado est nodulaire ou annulaire.



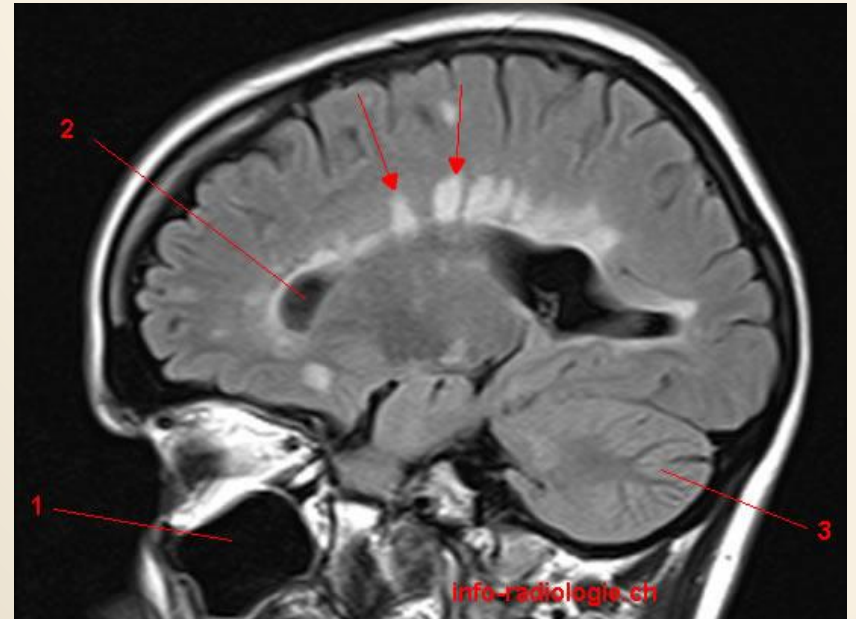
Axiale.Flair



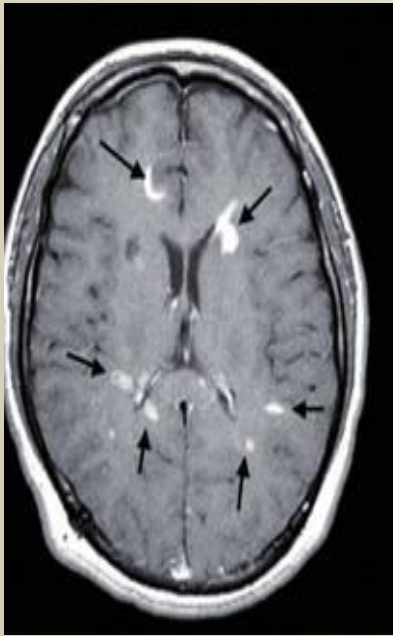
IRM
MEDULLAIRE
T2 SAGITALE



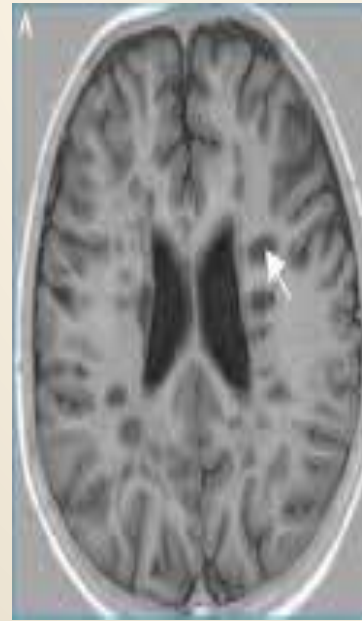
T1 sag.



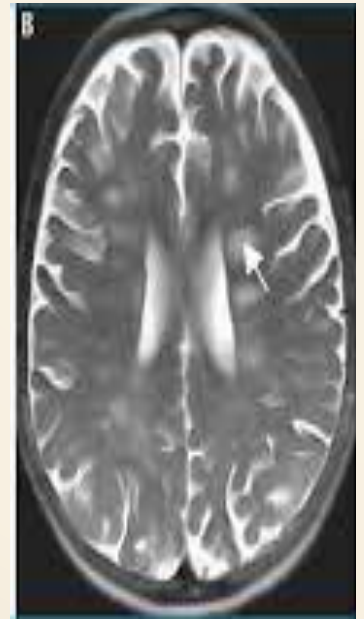
T2 Fair sag.



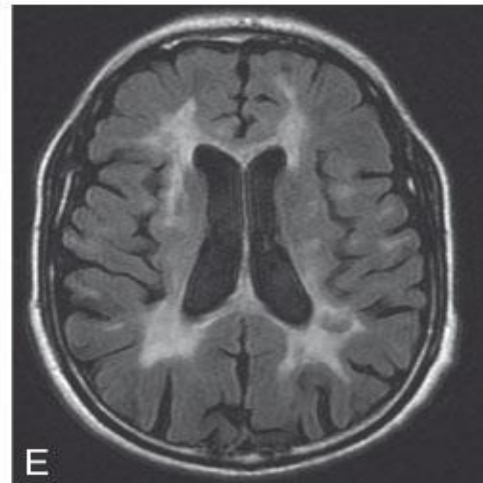
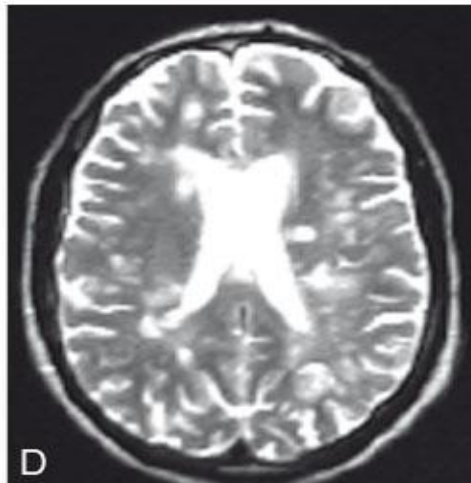
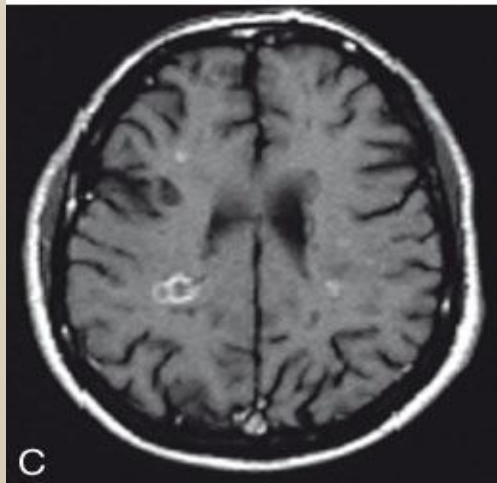
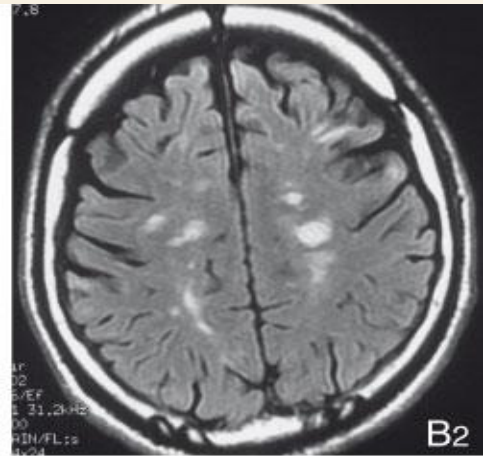
T1 Gado
axial.



T1



T2



Étude de LCR:

- ❖ Affirmation d'une réaction inflammatoire du SNC.
- ❖ Élimination d'une autre cause(processus infectieux).
- ❖ Cytochimie: - Protéinorachie Nle ou $<1\text{g/l}$.
 - Pliocytose modérée $< 50\text{elts/mm}^3$ avec nette prédominance lymphocytaire
- ❖ Immunoelectrophorese des proteines: **bandes oligoclonale des IgG temoin d'un synthese intrathecale**
- ❖ PL peut être Normale.

Potentiel évoqués cerebraux:

- ❖ PEV+

Autres

- ❖ Bilan sanguin Normal:
- ❖ Absence d'un Sd inflammatoire est un argument diagnostique différentiel avec certaines maladies systémiques à expression neurologique.

DIAGNOSTIC POSITIVE

- En Abs des signes clinique ou biologique pathognomonique de maladie, le diagnostic reste d'élimination plus qu'un DGc positif

Il repose sur les critères d'orientation:

- Age début: 20-40 ans (moy 30 ans).
- Sexe : prédominance féminine.
- Abs syndrome inflammatoire systémique.
- Dissémination ds le tps des lésions.
- Dissémination ds l'espace des lésions.
- Inflammation chr du SNC.

Criteres de Mac Donald

2001, 2005, 2010, 2017.....

Criteres Mac Donald 2017: Forme RR

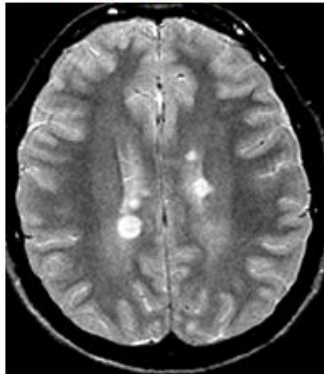
Présentation clinique	Données supplémentaires nécessaires pour le diagnostic de SEP
≥2 poussées cliniques et preuve clinique objective de ≥2 lésions	Aucune
≥2 poussées cliniques et preuve clinique objective d'une lésion	DIS démontrée par une nouvelle poussée clinique impliquant un autre territoire du SNC OU par IRM
1 poussée clinique et preuve clinique objective de ≥2 lésions	DIT démontrée par une nouvelle poussée clinique OU par IRM OU BOC spécifiques du LCR
1 poussée clinique et preuve clinique objective d'une lésion	DIS démontrée par une nouvelle poussée clinique impliquant un autre territoire du SNC OU par IRM DIT démontrée par une nouvelle poussée clinique OU par IRM OU BOC spécifiques du LCR

CRITÈRES DE McDONALD 2017

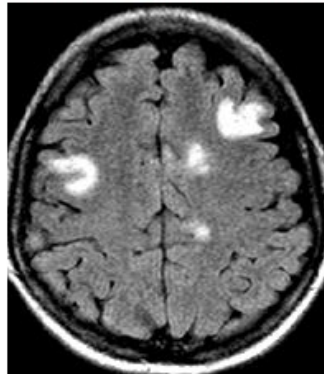
DÉMONSTRATION DE LA DIS - IRM

DIS: ≥ 1 lésion T2 dans ≥ 2 localisations

périventriculaire



corticale /juxtacorticale



infratentorielle



moelle épinière



Modifications par rapport aux critères McDonald 2010 :

- *Pas de distinction entre lésions symptomatiques et asymptomatiques*
- *Les lésions corticales et juxtacorticales peuvent toutes être utilisées*

FORMES CLINIQUES

Forme rémittente

- ❖ Plus fréquente (80%)
- ❖ Évolue par des poussées bien individualisées laissant ou non des séquelles sans progression du handicap entre les poussées.
- ❖ 30 à 55 % st d'emblée multifocales (dissémination spatiale).
- ❖ Évolue vers F progressive secondaire ds 80%.

Poussée= apparition, réapparition ou aggravation en Abs d'hyperthermie, de symptômes et de signes neuro durant au – 24 h avec régression totale ou partielle.

L'intervalle requis entre 2 poussées doit être >ou=30js

***Le phénomène d'Uhthoff:* est une aggravation transitoire des symptômes lors de l'exercice physique ou à la chaleur.**

SEP progressive secondaire:

- Évolution progressive du déficit neuro après une phase rémittente(moy:15ans)

Physiopathologie :la phase inflammatoire de la maladie n'est plus déterminante ,la perte cellulaire devient prépondérante.

- Le début de la phase secondairement progressive détermine le pronostic au long terme .
- sa prévention est l'objectif thérapeutique le plus important.

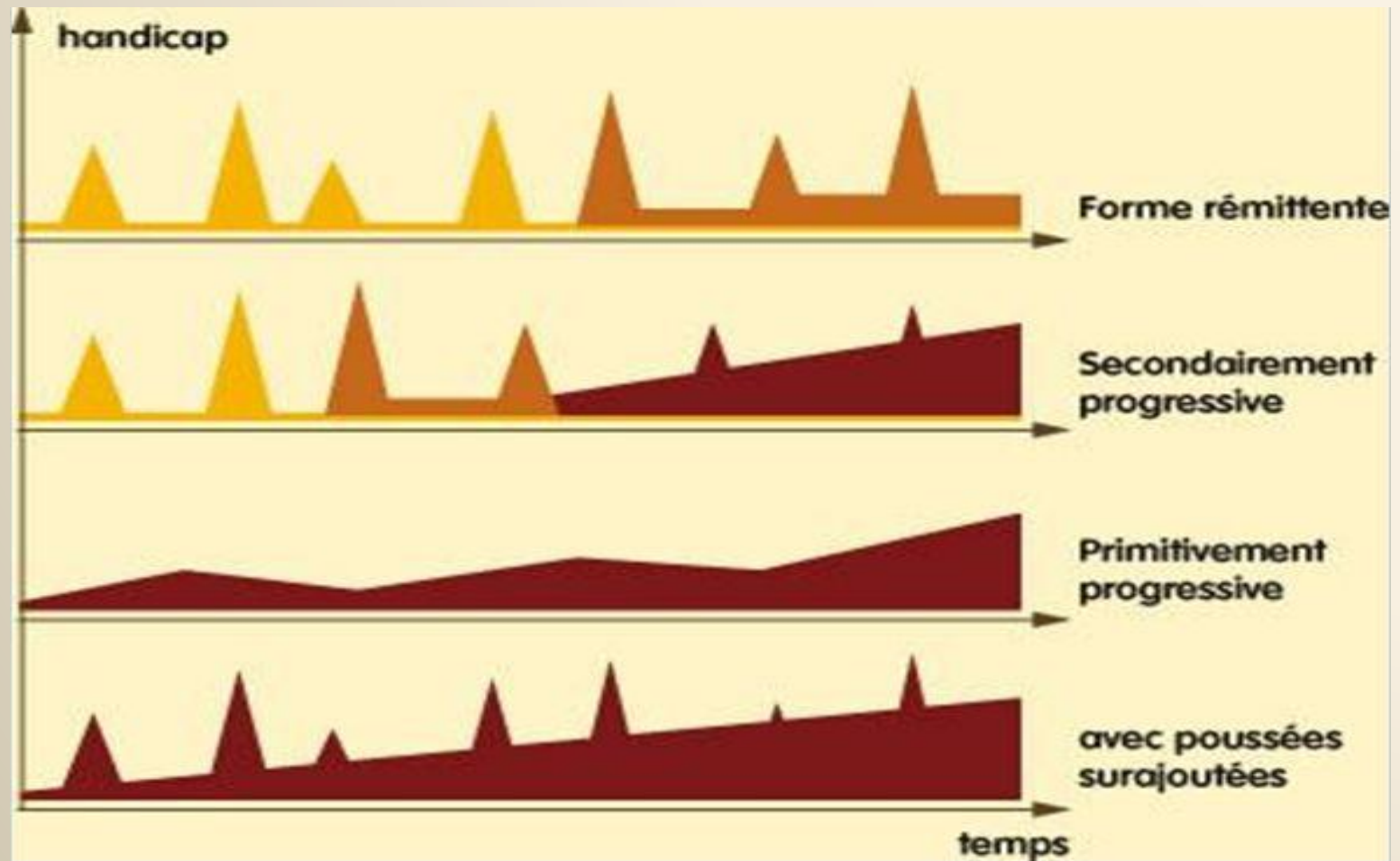
SEP progressive-primaire:

- Forme progressive d'emblée
- la maladie évolue progressivement , sans poussées.
- traitement plus difficile.
- Handicap évolue sans poussée individualisable.

SEP progressive avec poussée:

Sur un fond de progression , des poussées peuvent survenir

Formes évolutives de la SEP



DGC DIFFÉRENTIEL SELON LE MODE ÉVOLUTIF

Atteinte diffuse du SNC d'évolution est souvent rémittente:

- Vasculites (LED, PAN)
- Maladie de Behçet
- Sarcoïdose
- Encéphalomyélite aiguë disséminée
- syndrome de Devic
- Artérites cérébrales primitives ou secondaires

Atteinte systématisée du SNC d'évolution progressive

- Dégénérescences spino-cérébelleuses
- Sclérose combinée de la moelle épinière
- Myélopathie chronique associée au virus HTLV-1
- Maladies métaboliques (adrenomyélongueuropathie...)

Atteinte localisée du SNC d'évolution rémittente

- Tumeurs cérébrales
- Lymphome primitif du système nerveux central
- Malformation vasculaire de la moelle ou du tronc cérébral
- Tumeurs de la moelle épinière

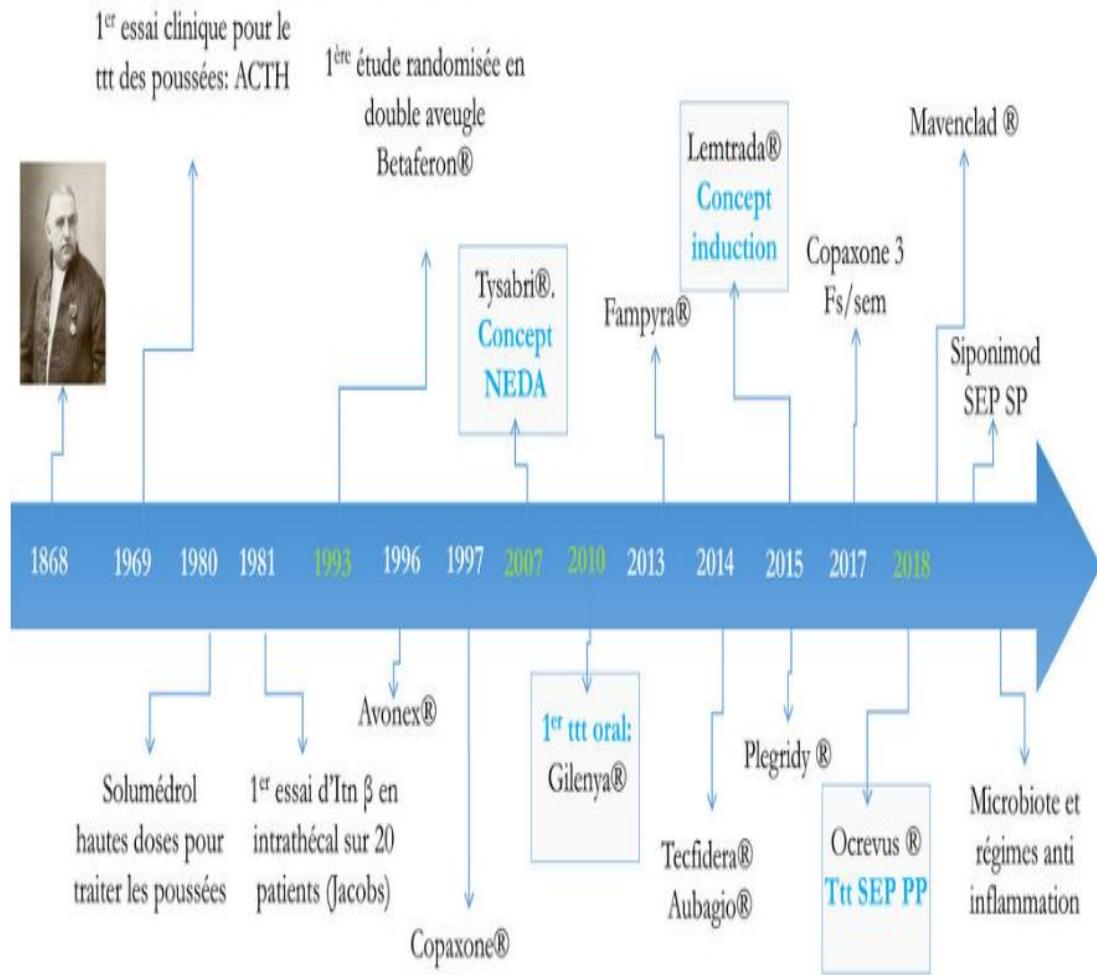
Atteinte localisée d'évolution progressive

- Malformation d'Arnold-Chiari
- Tumeurs cérébrales (fosse postérieure, moelle épinière)
- Kyste arachnoïdien

TRAITEMENT

- ▣ TRT de la poussée.
- ▣ TRT de fond.
- ▣ TRT symptomatique

TRAITEMENTS



Traitement des poussées

Hospitalisation/REPOS

- Cure de **corticoïdes** (solumedrol) par voie intraveineuse à fortes doses : 1 g/j pendant 3 à 5 jours
- Après trt infection (ECBU+++)
- Associée à un régime désodé et pauvre en sucre
- Surveillance de la TA, tolérance digestive et psychique

Traitement de fond

- ▣ L'objectif est de ralentir la progression de la maladie et de diminuer le nombre des poussées.

- ▣ **Immunomodulateurs :**

- Interféron bêta :**

- Beta1b : BETAFERON : 250ug1j/2 en SC

- Beta1a : REBIF 22/44Uug: 1SC/ 3 fois par semaine

- AVONEX30ug : 1 IM / semaine

- PLEGRIDY 125ug(peginterfeon)1SC/15j (depuis 2014)

- Effets secondaires

- syndrome pseudo-grippal +++

- hépatite, leucopénie, thrombopénie

- syndrome dépressif

- Acétate de glatiramère** COPAXONE 20mg : 1 SC/ jour
40mg : 3fois/semaine

- Effets secondaires

- douleur thoracique

- allergies

- depuis 2014, deux traitements de fond par voie orale sont disponibles : f RR 1ere intention
- le diméthyl fumarate (TECFIDERA) 120 et 240mg (1 cp2x/j) (générique : « Sclera » en Algerie)
- le tériflunomide(AUBAGIO)14mg (1 cp/j).
effets indésirables digestifs
bouffées congestives,
- La surveillance biologique de ces traitements est obligatoire (numération formule et transaminases).

- ❑ **fingolimod, GILENYA 0.5mg(1 gel/J)**
- ❑ disponible depuis 2012,
- ❑ est le premier traitement par voie orale de la SEP. (C'est un modulateur des récepteurs à la sphingosine-1-phosphate, qui bloque certains lymphocytes hors de la circulation, dans les ganglions lymphatiques.)
- ❑ Trt de 2eme intention, f RR active
- ❑ Il réduit la fréquence des poussées de 50 % à 2 ans réduit la progression du handicap.
- ❑ debut du trt en hospitalisation, surveillance card , 6h apres la 1ere prise
- ❑ Effets Ilaire:
 - troubles de conduction cardiaque à l'instauration du traitement,
 - de troubles visuels (œdème maculaire)

▣ Immunosupresseur

❖ anticorps monoclonaux (Mab)

Natalizumab (TYSABRI) 300mg/4semaines IV

[(Anti α 4- intégrine) Bloque le passage des lymphocytes activés au niveau de la BHE]

Formes agressives ou échec du TRT de première intention

surveillance hemato, infection urinaire

Risque :LEMP (0.1/1 000)

la mitoxantrone, NOVANTRONE

12mg/M2 tous les 3 mois sur 2ans,
dose cumulative max 140mg/m2

dans les formes agressives

toxicité cardiaque oblige à une surveillance cardio.

Une surveillance hématologique est également nécessaire de manière prolongée, du fait d'un risque de **leucémie myéloïde aiguë** chez moins de 1 % des patients ;

Autres

IMMUREL 50 dans les FRP

METHOTREXATE dans les FSP

ENDOXAN dans les formes sévères(FR/ FSP)

Traitement symptomatique :

- Kinésithérapie en dehors des poussées +++
- Soutien psychologique +++
- Lutte contre la spasticité : Baclofène (LIORESAL)
- Trt des douleurs phénomènes paroxystiques : TEGRETOL, NEURONTIN, Anti-dépresseurs
- Trt des troubles sphinctériens
- Trt de la fatigue: Amantadine (MANTADIX)

PRONOSTIC

- évolution imprévisible
- 50% des patients nécessiteraient une aide unilatérale après 15ans d'évolution
- Il existe des formes bénignes(EDSS<3 après 15-20 ans d'evolution)

Ce qu'il faut retenir

- La **SEP** est une maladie inflammatoire démyélinisante chronique du SNC
- Touche surtt adulte jeune , sexe féminin
- Etiologie:facteur endogene(genetique)
facteur exogene(environnement)
- inflammation focale → plaques → poussées ;
- dégénérescence diffuse → atrophie → progression.
- manifestation initiale :surtt motrice, NORB, sensitive,
- Phase d'etat:signes moteurs, sensitf, visuels, cerebelleux, tbls sphincteriens, cognitifs.....

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.

L'orientation diagnostique est basée sur :

- clinique : atteinte multifocale, poussée clinique
- IRM +++ : DS ,DT
- LCS : inflammation intracérébrale
- (± PEV).

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.
- Pronostic fonctionnel : dépend de la forme clinique.