

LA SCLEROSE EN PLAQUES

**Dr Oudrer-Tabti.N
Service Neurologie
CHU ORAN
2015**

Définition

- La SEP est une affection du **systeme nerveux central** (cerveau, moelle épinière)
- Les lésions correspondent à **des plaques de démyélinisation** au sein de la substance blanche du SNC

Epidémiologie- etiopathogenie

- 1^e cause du handicap durable chez le sujet jeune
- **Dans le monde:**
 - Prévalence élevée ($> 30/100.000$ hbts): pays nordique
 - Prévalence faible ($< 5/100.000$ hbts)
 - prévalence intermédiaire ($5-30/100.000$ hbts)
- **Incidence:** 2 nouveaux cas/100.000 hbts

Age d'apparition

- **Classiquement : 20-40 ans (60-70%)**
- **> 40 ans: 30-35 %**
- **< 20 ans : 10-15 %**
- **Chez l'enfant : existence controversée (problèmes de maladies proches)**



SEP : quels sujets sont atteints ?

Sexe

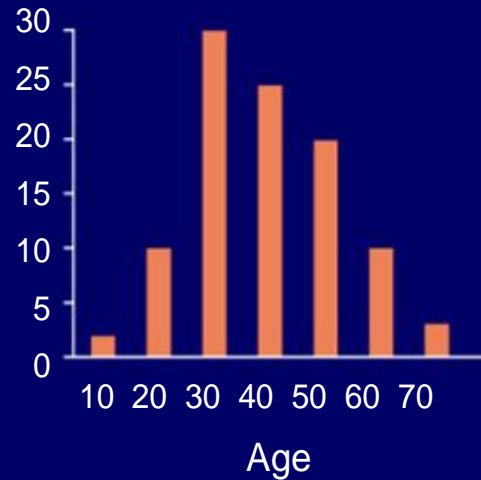
Sex ratio : 2F/1H



Âge d'apparition

Pic : 30 ans

Incidence (%)



Ethnie

Risque élevé

Européens du Nord,
Américains de race
caucasienne,
Canadiens

Australiens
Blancs sud-africains
Européens du Sud

Noirs africains
Orientaux

Faible
risque

Epidemio-etiopathogenie

Mécanisme causal:

maladie démyélinisante auto-immune

(Dysfonctionnement du système immunitaire)

-Lymphocytes T auto-réactives :

activation dans le Sang-puis pénétration au niveau du SNC

-Sécrétion de produits inflammatoires (Cytokines)

-Lymphocytes B :

sécrétion d'auto-anticorps dirigés contre les protéines de la myéline

-**Macrophages activés**: sécrétion des cytokines

Finalité:

1- démyélinisation du SNC + inflammation: poussée SEP

2- dégénérescence axonale à long-terme: handicap durable

Epidemio-etiopathogenie

Etudes de migrations

Les migrants de zones à forte prévalence vers des zones à faible prévalence gardent le risque de leur pays d'origine s'ils migrent après l'âge de 15 ans

Les migrants avant cet âge ont un risque proche de celui du pays d'accueil.

Epidemio-etiopathogenie

Cas familiaux et études de jumeaux

- Le risque de SEP est multiplié par 20 à 50 chez un patient ayant un **parent du 1er degré** atteint de SEP.
- La fréquence des **formes familiales** est de **10%** en France.
- Le taux de concordance chez les **jumeaux homozygotes** est de 26 %

Epidémio-etiopathogenie

SEP et groupages HLA

Association **HLA-A3** et **B7** + fréquente

HLA- DR1 et **DR2** démontrée chez les blancs

HLA- DR4 en Sardaigne

HLA- DR6 au Japon

Mexique

Epidemio-etiopathogenie

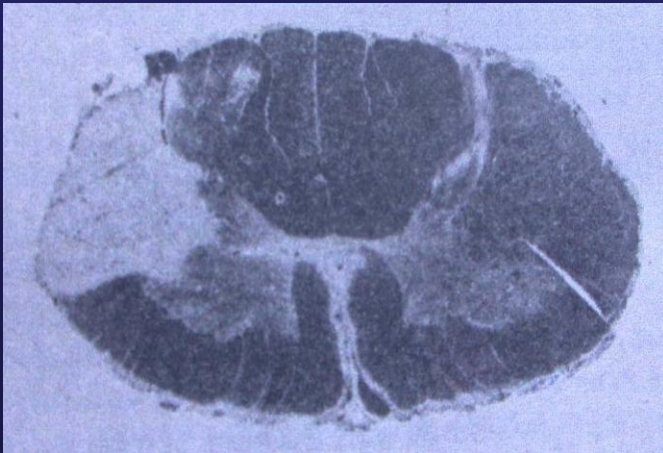
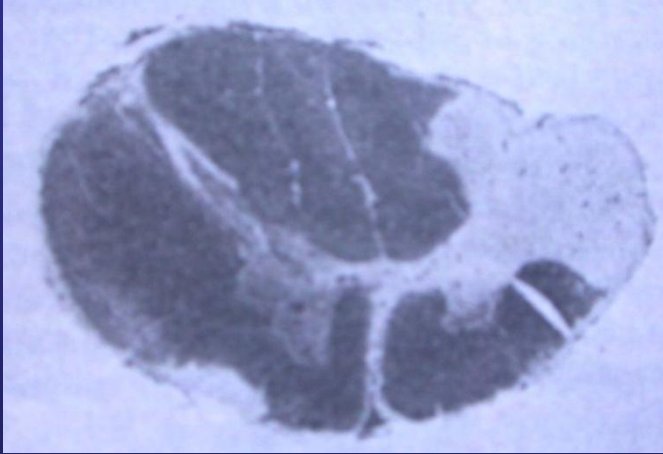
Facteurs infectieux

- **anticorps anti-viraux** (rougeole) plus élevés dans le sang et le LCR chez les sujets atteints de SEP
- liaison virus EBNA et HLA DR1

Anatomo-pathologie

PLAQUES → zones de démyélinisation de la **SUBSTANCE BLANCHE**

Moëlle → cordons antéro-latéraux et postérieurs



Anatomo-pathologie

Encéphale

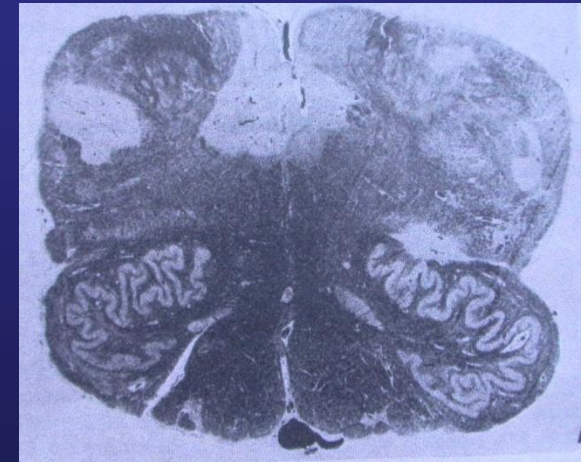
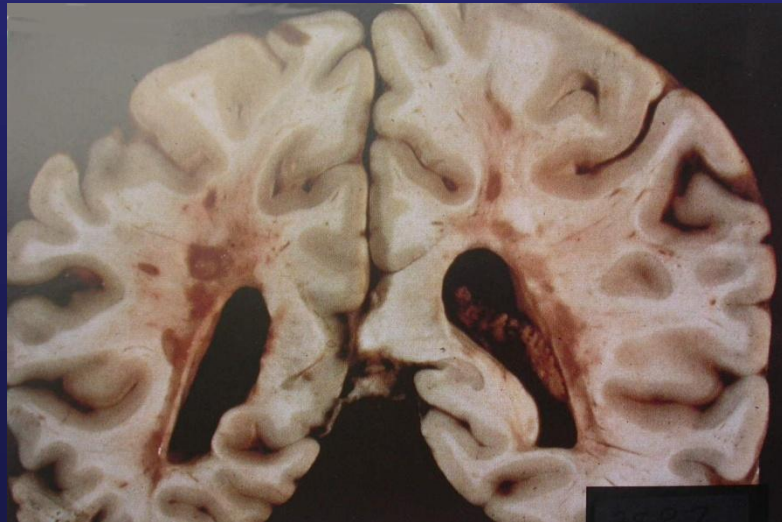
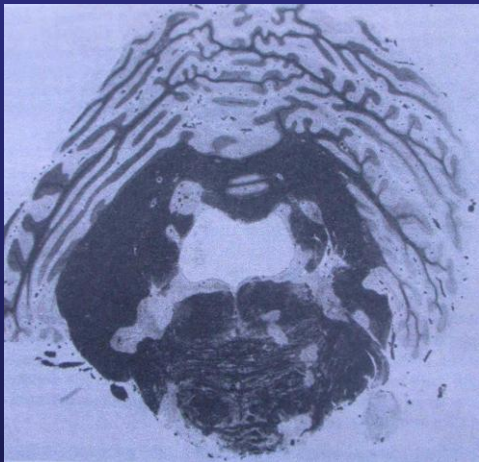
PERIVENTRICULAIRE : *corps calleux*, sous-cortical

centre ovale, calotte du tronc cérébral, hémisphères cérébelleux

NERF OPTIQUE

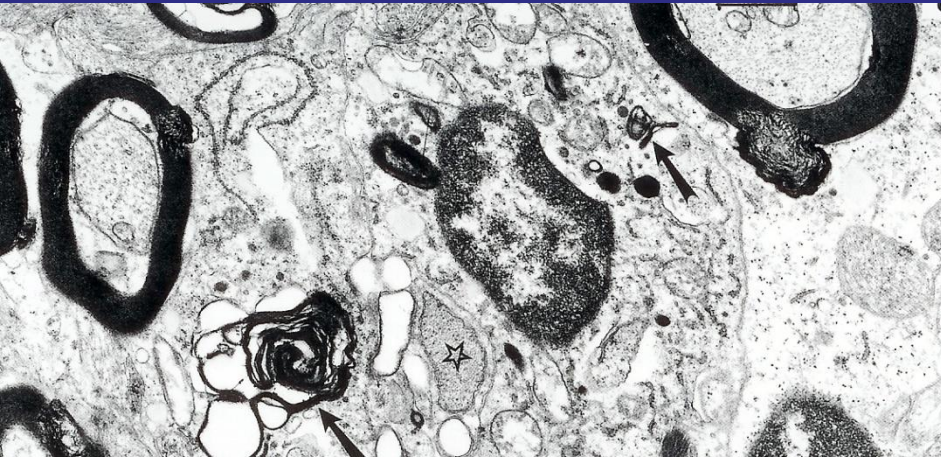
les nerfs périphériques sont indemnes

Toutes les plaques ne s'expriment pas



Anatomo-pathologie

- Plaques → **DISSOCIATION MYELINO-AXONALE**
DESTRUCTION DES GAINES DE MYELINE axones respectés ou peu altérés.
- Poussées : gaines de myéline prennent un aspect boursoufflé avec prolifération de lymphocytes et de macrophages ; puis la myéline se fragmente .



- Dans un 2^{ème} temps, s'effectue une **REMYELINISATION**
- Le vieillissement de la plaque → **GLIOSE ASTROCYTAIRE.**

ETUDE CLINIQUE

Le tableau neurologique est très **variable**

peut correspondre à toute la neurologie

Clinique

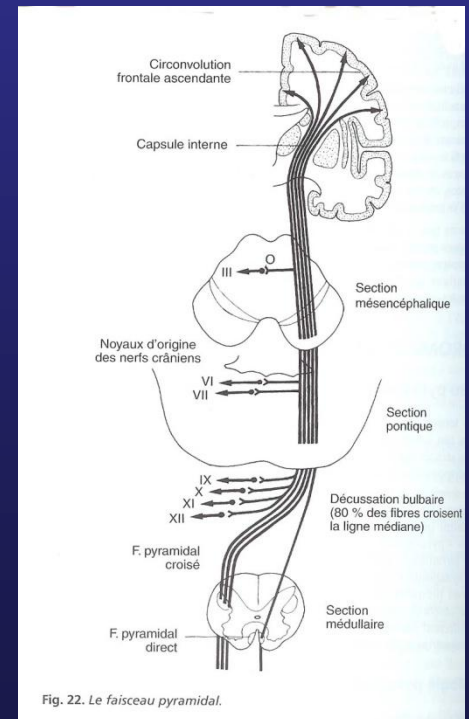
- Troubles moteurs (sd pyramidal)
- Troubles sensitifs +++
- Sd cérébelleux
 - Sd cérébello-spasmodique +++
- Sd vestibulaire (nystagmus+++)
- NORB +++
- Diplopie
- Ophthalmoplégie internucléaire +++

Au début, contraste entre richesse des signes subjectifs et pauvreté des signes objectifs

Atteinte pyramidale

- **quasi-systématique** au bout d'un certain temps d'évolution
- **déficit , ROT augmentés, signe de Babinski, signe d'Hoffmann**
spasticité
- **régressive en fin de poussée**
persistance souvent de petits signes pyramidaux
- le syndrome pyramidal est **mineur au début**
s'aggrave au fur et à mesure des poussées

Abr Masson
Cambier



Atteinte pyramidale

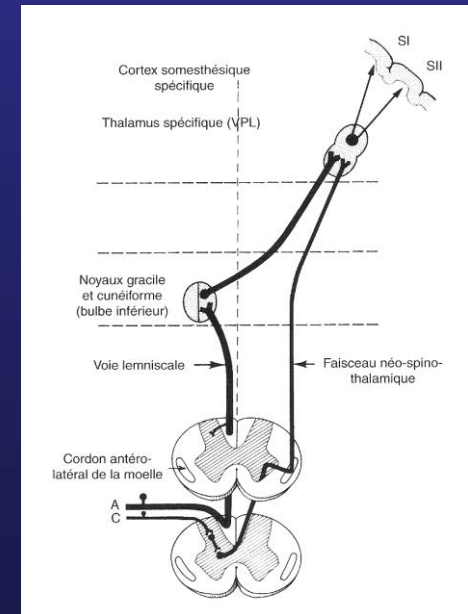
Correspond souvent à une atteinte
médullaire

- **claudication intermittente des MI**
- paraplégie flasque ou spasmodique d'une myélite transverse
- **disparition des reflexes cutané-abdominaux**
- **majoration** des signes pyramidaux à la fatigue, à la marche
intérêt d'un examen en fin de journée

L'atteinte sensitive

désorganisation du système lemniscal

- **paresthésies, dysesthésies** sans caractère radiculaire ou tronculaire franc
- sensations de chaud ,de froid
de ruissellement , de striction
- douleurs fulgurantes rares
- névralgie du trijumeau
- **signe de Lhermitte**



Abr Masson
Cambier

L'atteinte sensitive

Examen :

parfois normal +++

- atteinte des différentes sensibilités
(diapason +++)
- main ataxique
- ataxie mixte cérébello-sensitive
- hypoesthésie thermoalgique
- sd de Brown-Sequard +++

Atteinte cérébelleuse

Tableau aigu ou plus modéré

- ***syndrome statique***
 - démarche ébrieuse, élargissement du polygone de sustentation
 - talonnement, danse des tendons
- ***syndrome cinétique***
 - dysmétrie – hypermétrie – adiadococinésie - hypotonie
 - voix scandée
- ***tremblement intentionnel de la SEP***
- **tableau mixte**
 - cérébello-spasmodique ,
 - ataxie cérébello-vestibulaire
 - cérébello-sensitive

Névrite rétrobulbaire

- plaque au niveau du nerf optique
- quasi-constante au cours de l'évolution ,
souvent révélatrice
- **baisse d'acuité visuelle** d'installation rapide,
d'intensité variable, précédée et / ou accompagnée de **douleurs rétro-orbitaires**
- FO longtemps normal , **décoloration de la papille tardive** (secteur
temporal +++)
- champ visuel : **scotome central**
- rarement amaurose transitoire
lors d'un bain chaud ou d'une fièvre
- phlébites rétiniennes rares

Atteinte vestibulaire

- **Nystagmus** souvent multiple
vertical, horizontal, horizonto-rotatoire
- **instabilité** +++ (marche un pied devant l'autre :
manœuvre du funambule)
- examen : signes de type central
syndrome vestibulaire dysharmonieux

Atteinte du tronc cérébral

- les plaques atteignent les voies longues, les fibres provenant des noyaux ou les fibres internucléaires
- possibilité lors d'une poussée de
 - **troubles vestibulaires centraux**
 - atteinte des **voies longues, nerfs crâniens**
 - **troubles de la phonation et de la déglutition**
 - atteinte **oculaire**
 - **troubles de la vigilance** souvent rapidement régressifs

Atteinte oculomotrice

diplopie+++

atteinte du **VI** plus fréquente que celle du **III**

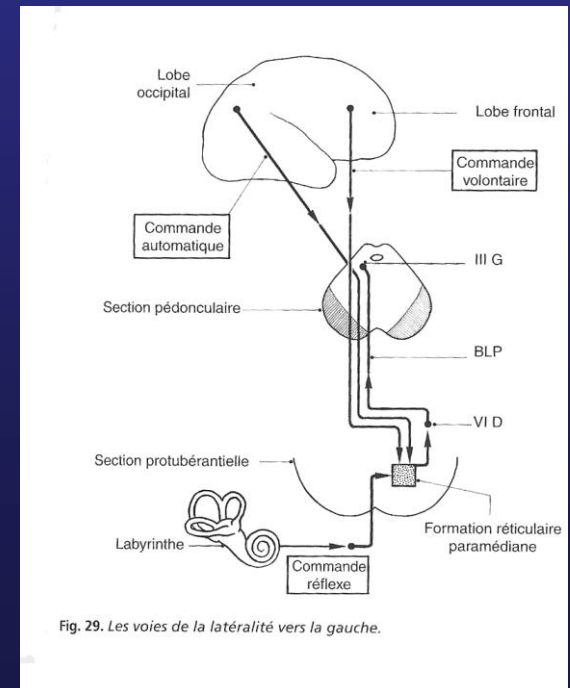
Atteinte oculomotrice

paralysies internucléaires

syndrome de la bandelette longitudinale postérieure *(ophtalmoplégie internucléaire antérieure)*

- parésie de l'adduction
- nystagmus à l'abduction
du côté opposé à la lésion

Abr Masson
Cambier



Atteinte du tronc cérébral

- **atteinte du trijumeau** : névralgie faciale
- **paralysie faciale** parfois d'allure périphérique
- **atteinte de la substance réticulée**
 - syndromes pseudo-bulbaires
 - troubles de la vigilance, respiratoires et circulatoires

Troubles psychiques

- tendance **euphorique** paradoxale (moria)
- **Dépression** +++ (surtout au début)
- parfois note hystérique avec au début tendance à la majoration fonctionnelle
- **Détérioration** tardive 2/3 des cas (troubles de l'attention et de la mémoire)
- exceptionnelles formes démentielles précoces
(en fait, troubles cognitifs dès 1ère poussée)

Troubles sphinctériens et génitaux

- souvent précoces et méconnus
- associés à signes pyramidaux et à abolition des réflexes cutané-abdominaux (atteinte médullaire)
- **Impuissance**
- **incontinence urinaire, mictions impérieuses**
- **Constipation**
- incontinence fécale rare
- examen : anesthésie en selle, souvent paraparésie sensitivo-motrice
- intérêt de **l'examen urodynamique**

Manifestations paroxystiques

- **épilepsie** 5% (plaques juxta-corticales)
- **phénomènes paroxystiques brefs**
 - contracture tonique
 - dysarthrie paroxystique
 - phénomènes paroxystiques déficitaires
 - ambliopie
 - narcolepsie

sensibilité au **tégrétol, trileptal, lyrica**

Explorations complémentaires diagnostic

2 caractères fondamentaux

- multifocal (spatial)
- évolution par poussées
(temporel)

Diagnostic



IRM

IRM cérébrale et médullaire

hypersignaux en T2 et FLAIR

ponctiformes, linéaires, rarement pseudo-tumoraux
localisation **périventriculaire**

hyposignaux T1

en période d'activité s'injectent au **gadolinium**
« trous noirs »

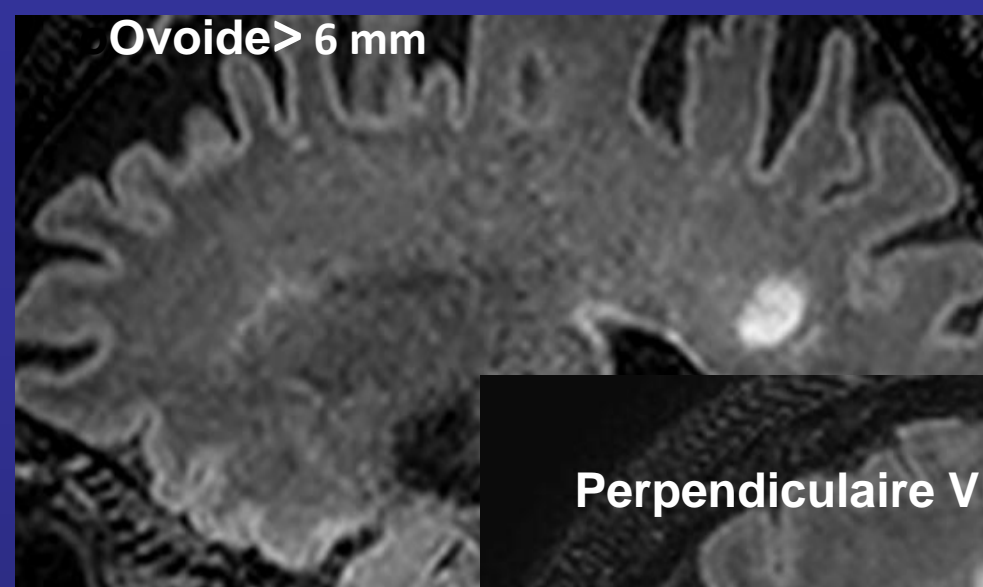
Certaines plaques sont symptomatiques
(surtout moëlle et tronc cérébral)

Ovoide > 6 mm

ASPECT

Perpendiculaire VL

Dowson's Finger



LOCALISATION

Substance blanche sus-tentorielle:

- Périventriculaire
 - Ventricules latéraux
 - Cornes temporales
- Sous-corticale (fibres en U)

Corps calleux

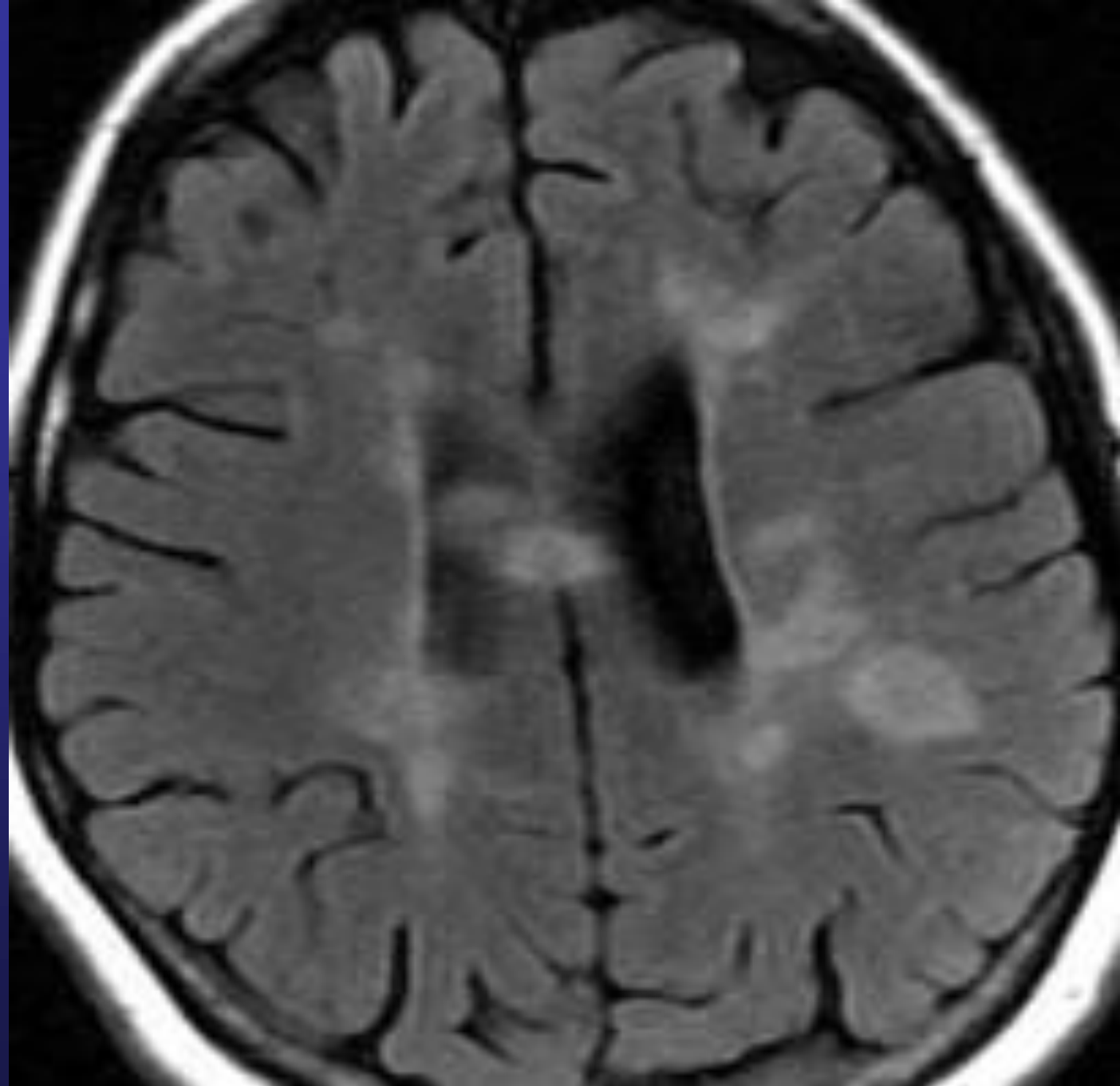
Disposition radiaire

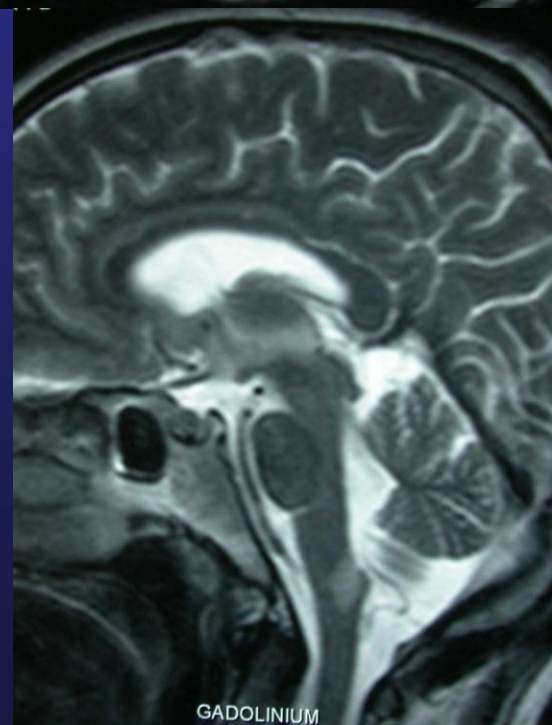
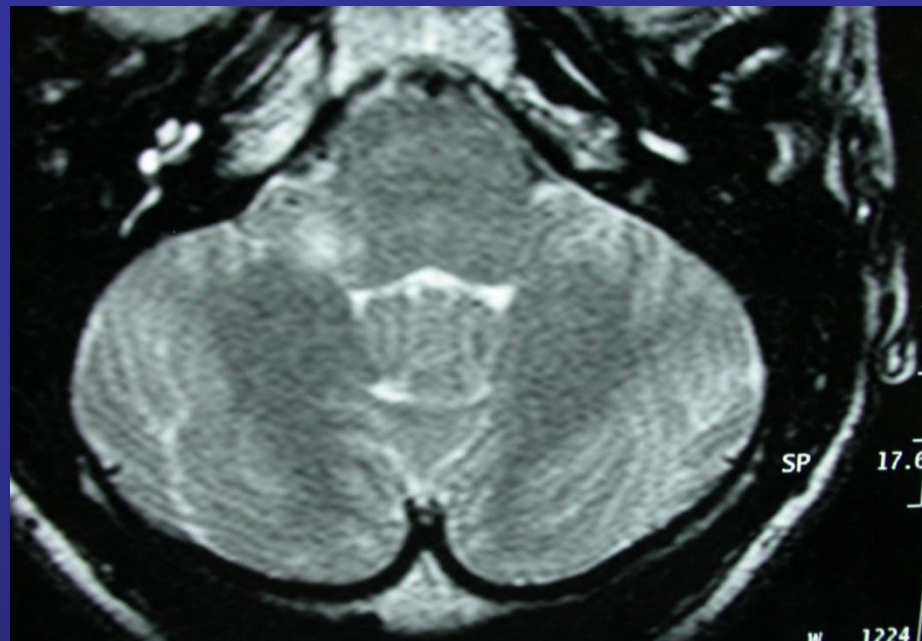
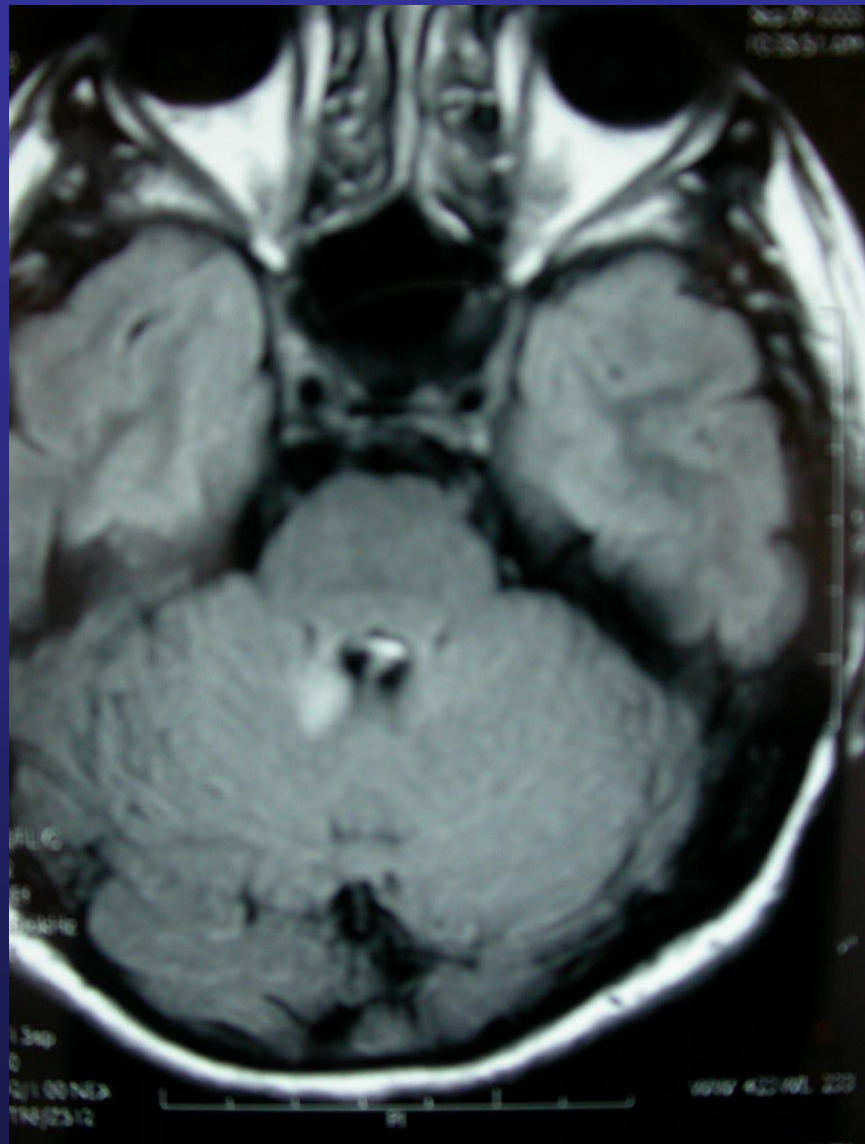
Nerfs optiques (Coronale T2)

Lésions corticales

En sous-tentoriel (10%)

- Pédoncule cérébelleux moyen
- Plancher du V4, pont

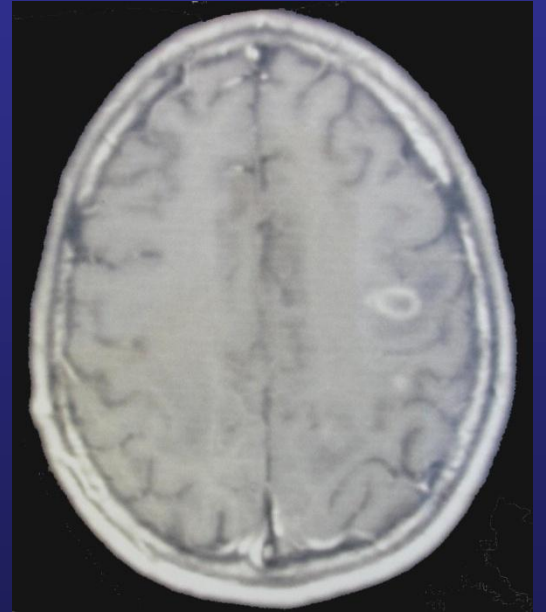
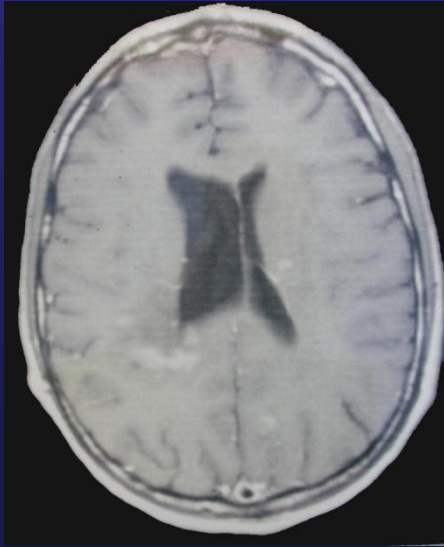
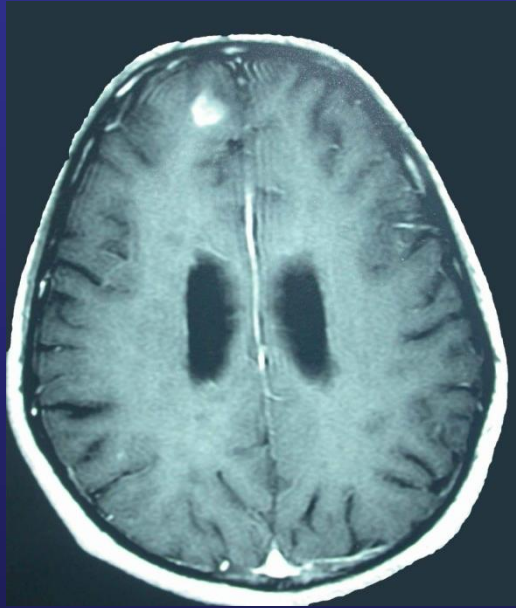
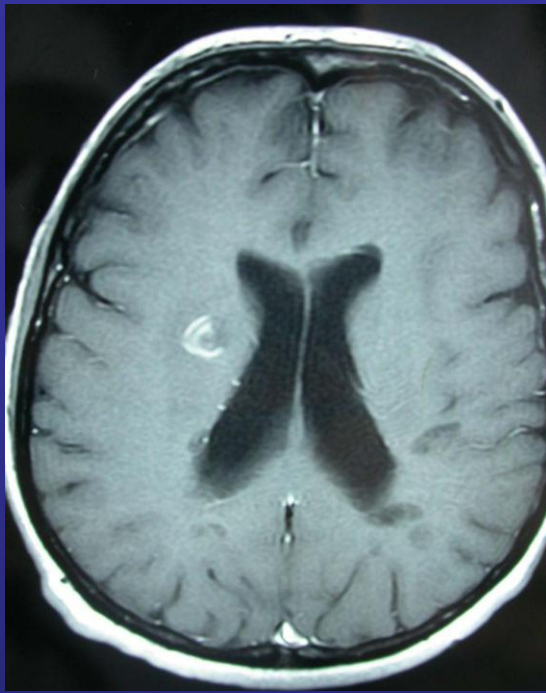




Atteinte médullaire

- Moelle cervicale
- Sans oedeme
- Localisation plutôt postérieure
- $< \frac{1}{2}$ moelle
- < 2 hauteurs vertébrales
- Souvent asymptomatiques





LCR

1/3 : **hypercytose de 5 à 30 lymphocytes / mm³** , toujours < 50 cellules

40% : protéinorachie augmentée , rarement > 0,70g/l

75%: distribution oligoclonale des gammaglobulines

synthèse intrathécale des immunoglobulines +++

Potentiels évoqués

visuels : anormaux dans 80% des cas

auditifs : signalent l'atteinte du tronc cérébral
+ uniquement dans 20% des cas si absence
d'atteinte du TC

somesthésiques :

+ 60% des cas si stimulation du médian
75 % des cas si stimulation du nerf tibial
postérieur

Frontières nosologiques de la SEP

Neuromyéélite optique de DEVIC

- névrite optique bilatérale + myélite
- évolution par poussées
- pléiocytose
- *Ac anti-NMO* +++



Frontières nosologiques de la SEP

Sclérose en plaques aiguë

type MARBURG

- évolution aiguë monophasique
- pléiocytose (50 éléments ou +)
- lésions très diffuses à l'IRM

L'aspect de plaque géante
en bulbe d'oignon



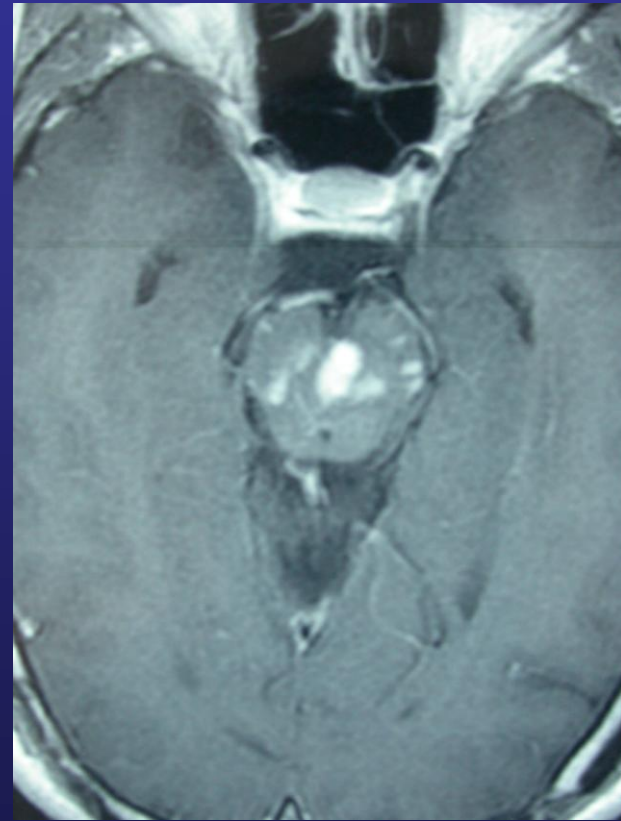
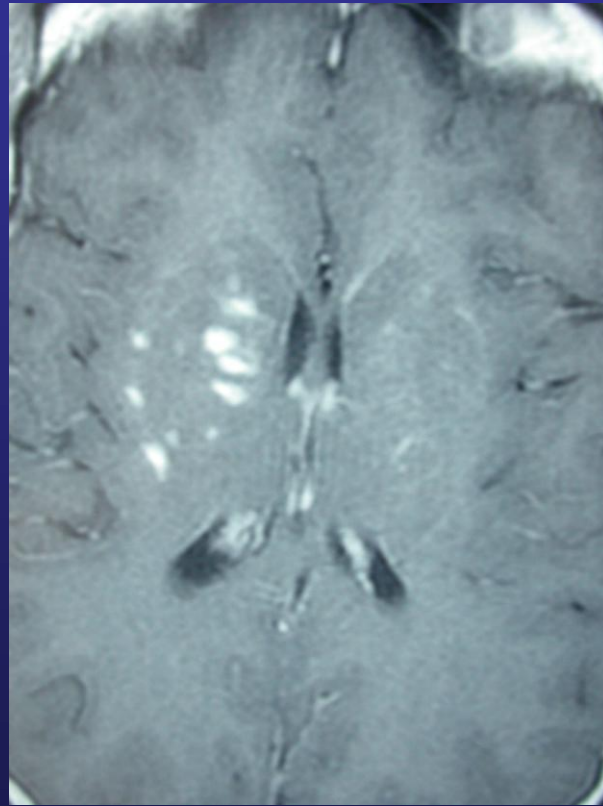
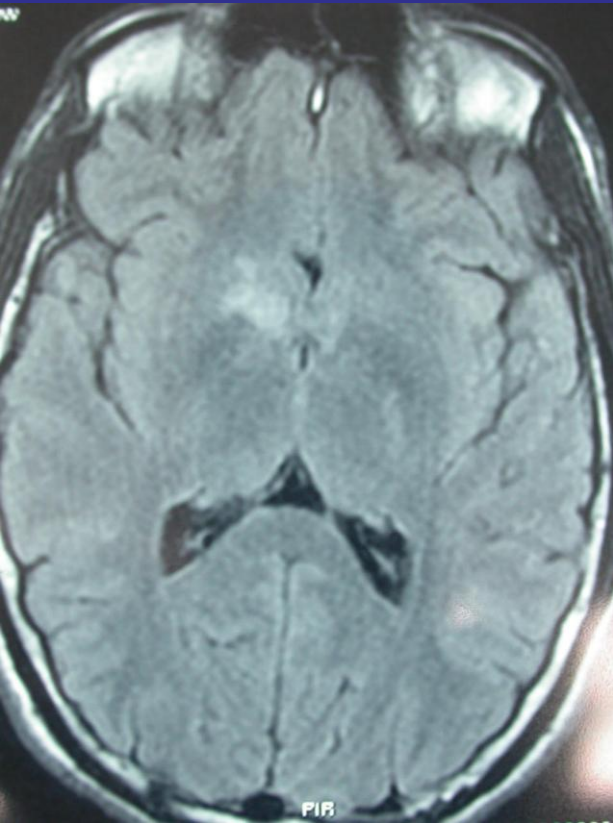
sclérose concentrique de BALO

Frontières nosologiques de la SEP

ADEM acute demyelinating encephalo-myelitis=**EMAD**
encephalomyelite aiguë disséminée

- ❑ Parfois après épisode infectieux ou vaccination
- ❑ LCR : possibilité de cellularité > 50 GB
- ❑ IRM : hypersignaux fixant le gadolinium de façon synchrone
- ❑ Évolution : 1 poussée
2-3 poussées
SEP

ADEM



Diagnostic différentiel

- **Angiomes médullaires**
- **Tumeurs cérébrales ou médullaire**
- **AVC**
- **Malformations de la charnière cervico-occipitale** (Arnold-Chiari)
- **rhomboencéphalites virales**
- **Adrénoleucodystrophie**
(chez un jeune garçon)

Diagnostic différentiel sur l'IRM

Devant des **hypersignaux**

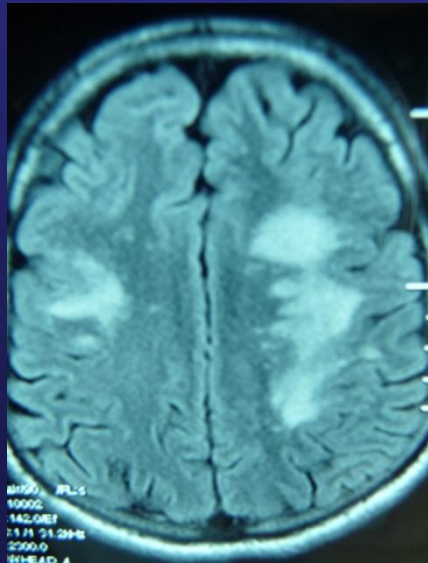
Connectivites

- Gougerot-Sjögren
- LED,
- SAPL

Sarcoïdose



Behçet



Diagnostic différentiel sur l'IRM

Devant des hypersignaux

- Lyme

- HTLV, HIV

brucellose, tuberculose

- CADASIL

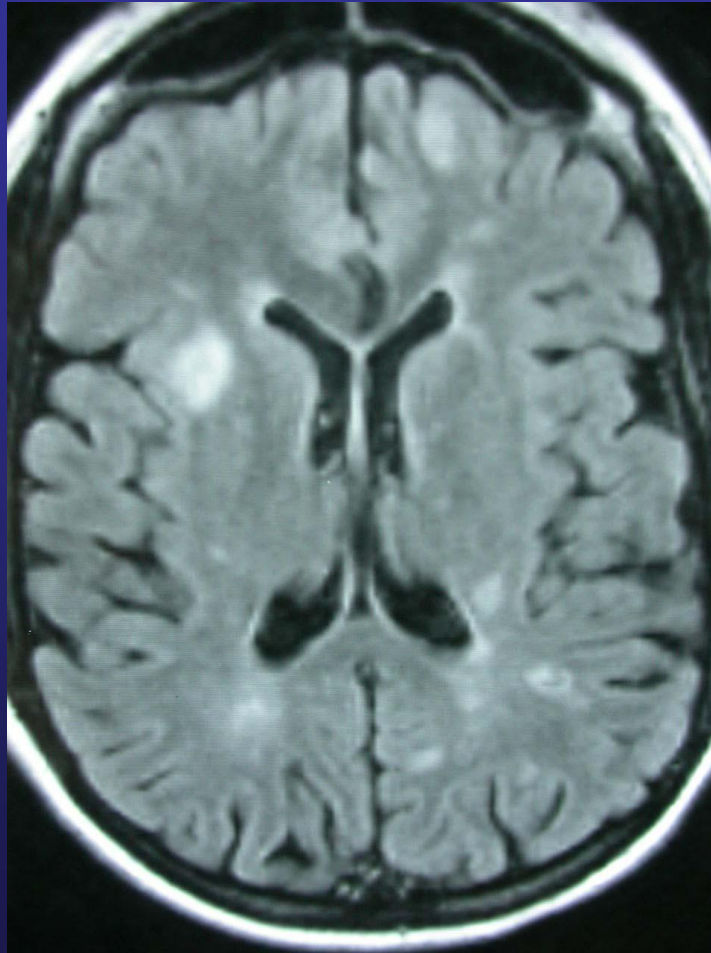
- migraine

Critères de Barkhof

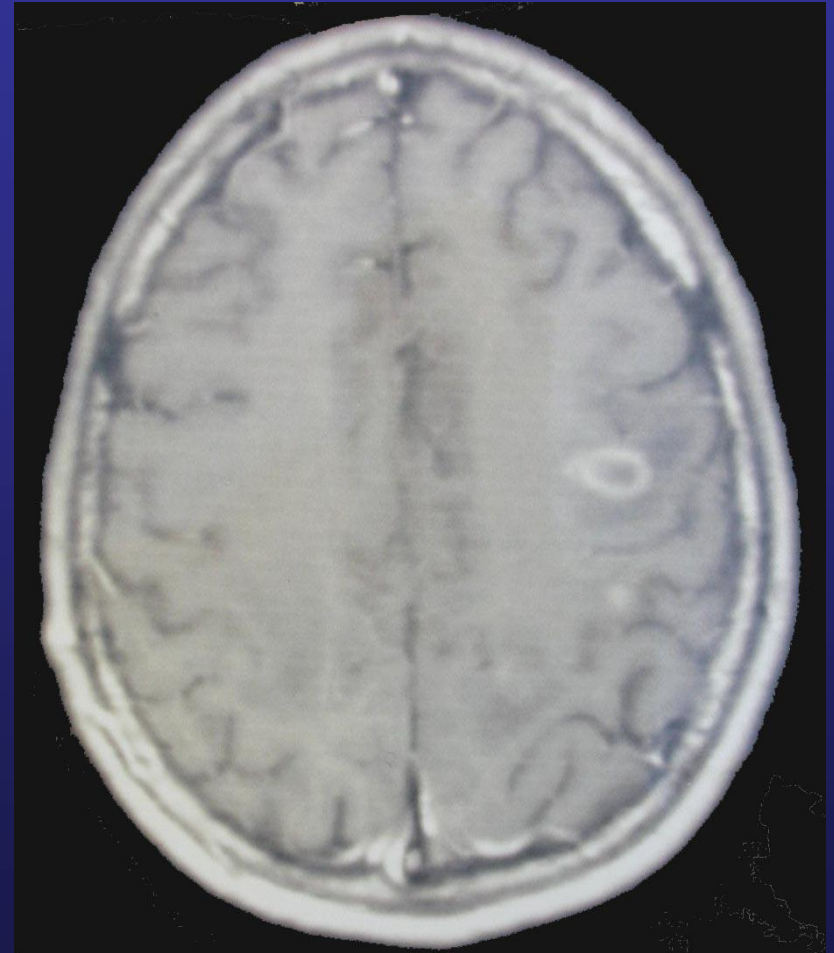
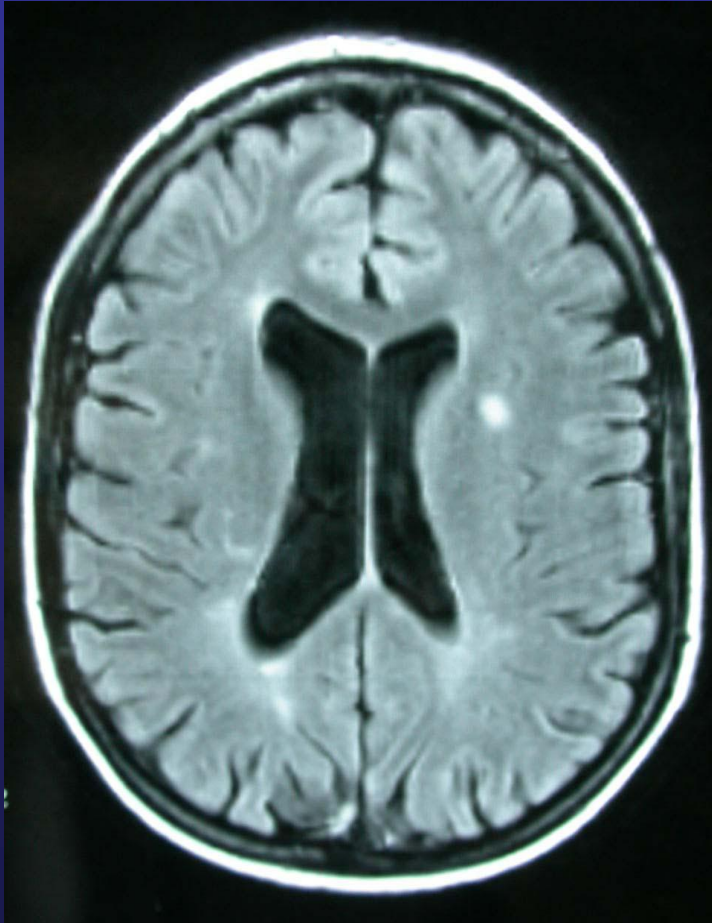
- **9 lésions T2**
- **moins de 9 lésions T2 + 1 lésion T1 rehaussée au gadolinium**
- au moins 1 sus-tentorielle
- au moins 1 juxta-corticale
- au moins 3 lésions protubérantielles
diamètre > 6 mm

3 des 4 critères

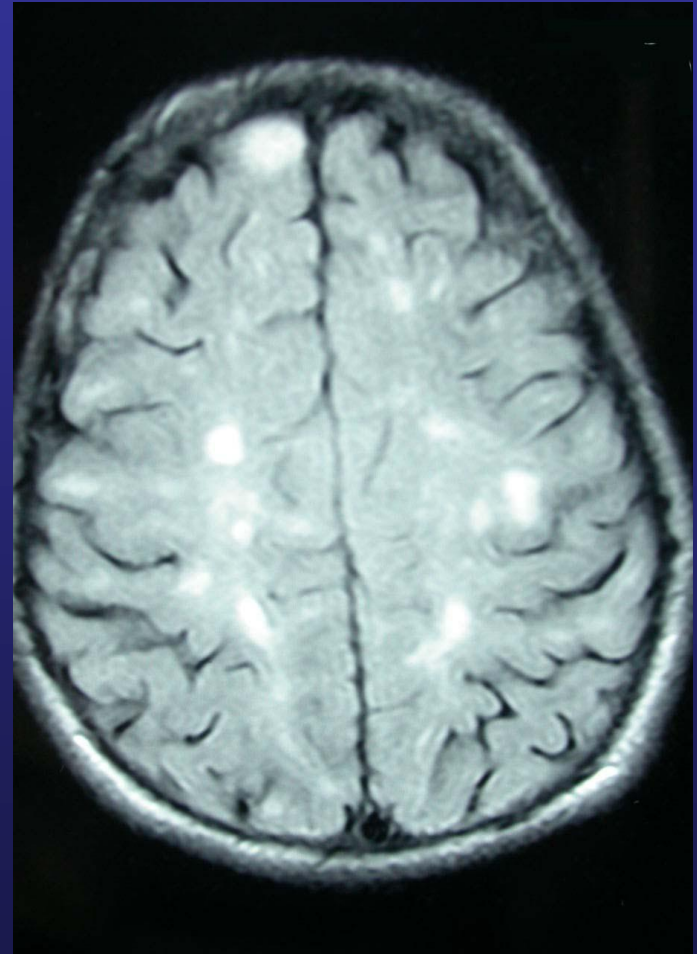
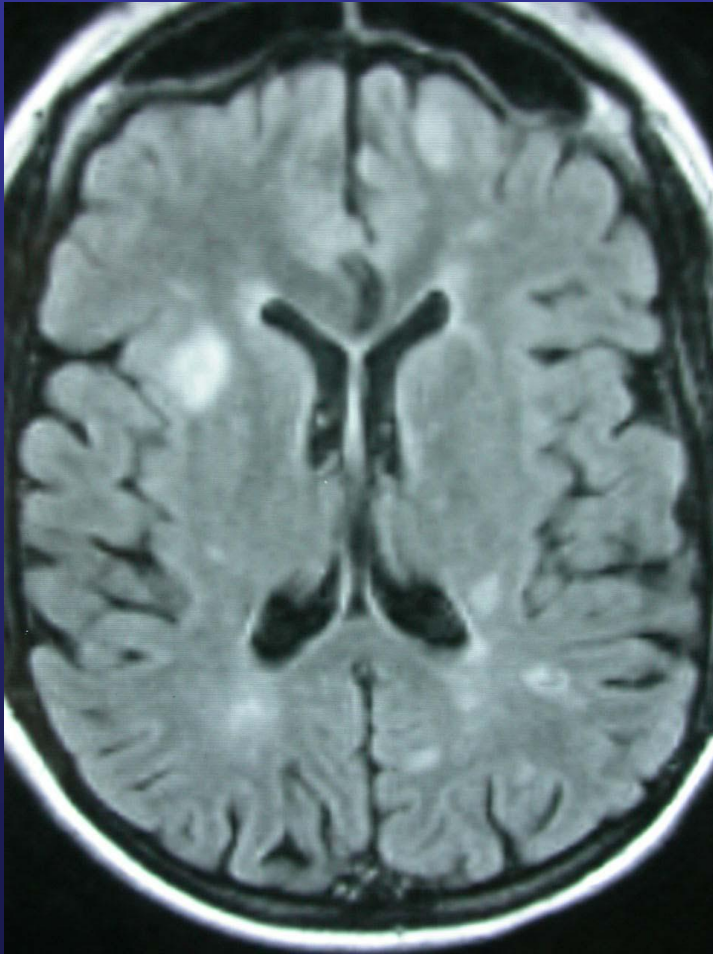
≥ 9 lésions T2



moins de 9 lésions T2 + 1 lésion T1 rehaussée au gadolinium

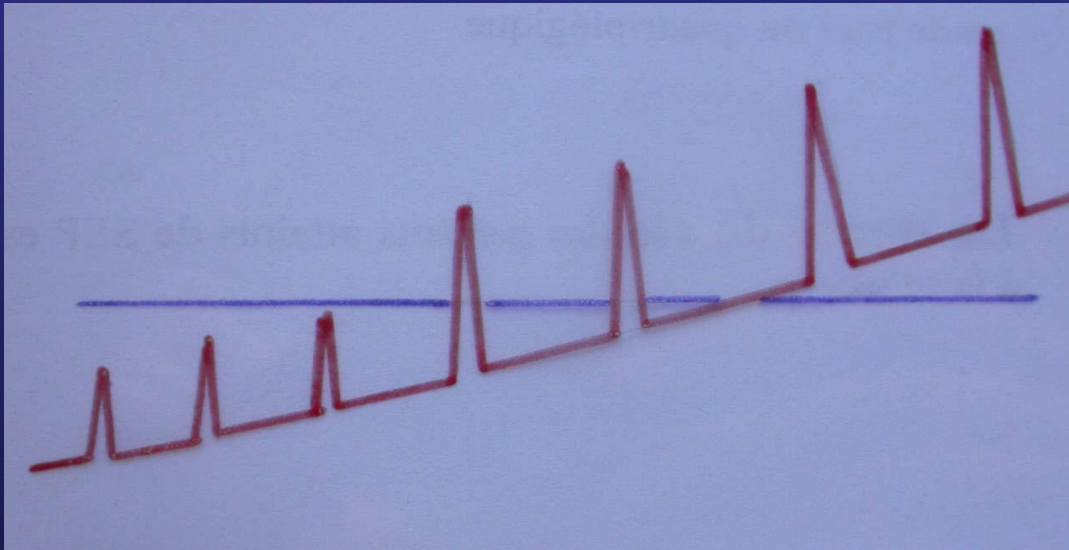


au moins 1 juxta-corticale

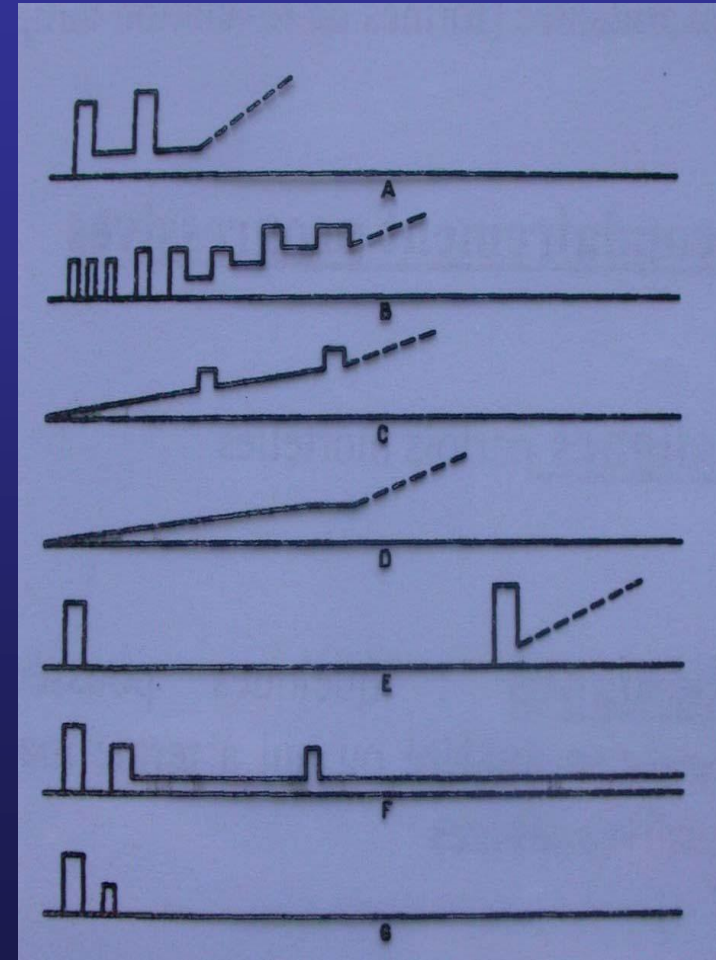


Evolution

- Formes rémittentes (FR)
- Formes secondairement progressives (FSP)
- Formes primaires progressives (FPP)



Abr Masson
Cambier



Poussée

- Apparition de symptômes neurologiques
- D'une durée de plus de 48 heures
- En dehors de certaines circonstances (infection, asthénie)
- Dans un territoire unique ou multiple

Echelle de Handicap : EDSS

atteinte pyramidale

atteinte sensitive

atteinte cérébelleuse

atteinte oculaire

atteinte tronc cérébral

atteinte génito-sphinctérienne

> 6 = *fauteuil roulant*

TRAITEMENT

Traitement des poussées

corticoïdes

Bolus de Solumédrol : 1 gr / jour pendant 3 à 5 jours

Une corticothérapie per os

peut être donnée à la suite des bolus sur 15 jours - 3 semaines à doses dégressives

de façon isolée en cas

- impossibilité d'hospitalisation,
- **poussée mineure** (Cortancyl ou Médrol)

jamais pour une NORB

Traitement de fond (AMM)

Beta-interférons

- **1b** : **BETAFERON** : 0,25 mg tous les 2 jours en SC
- **1a** : **AVONEX** : 30 µg par semaine en IM
- REBIF** : 22 et 44 µg 3 fois par semaine en SC

Efficacité : 30% d'amélioration (nombre de poussées, plaques, handicap)

Traitement de fond (AMM)

Beta-interférons

Indications

FR dès la 1^{ère} poussée

2^{ème} IRM (cer + med) à 3 mois : ***critères de Barkhov***

FSP → Bétaféron

Effets secondaires

syndrome pseudo-grippal +++

hépatite, leucopénie, thrombopénie

syndrome dépressif

Traitement de fond (AMM)

Acétate de Glatiramer ou Copolymer (COPAXONE)

Effet comparable aux bêta-interférons

Indication

FR

1^{ère} poussée

1 injection SC / jour

Effets secondaires

douleur thoracique

allergies

globalement très bien toléré

Traitement de fond (AMM)

Mitoxantrone (ELSEP)

anthracène-dione utilisée surtout dans le cancer du sein

indication

SEP agressives (FR graves , formes d'emblée et secondairement progressives très évolutives)

posologie

FR ; 6 cures de 20 mg + 1 g de Solumédrol , soit 120 mg (1 fois/ mois)
FSP : 6 cures de 20 mg tous les 3 mois , soit 120 mg

Toxicité

- **cardiotoxicité** (myocardiopathie) : dose totale cumulée : 140mg/m²
risque d'IC tardive
- **leucémies (1 à 4% ?)**
- **aménorrhée, stérilité masculine**

Traitement de fond (AMM)

Natalizumab (TYSABRI)

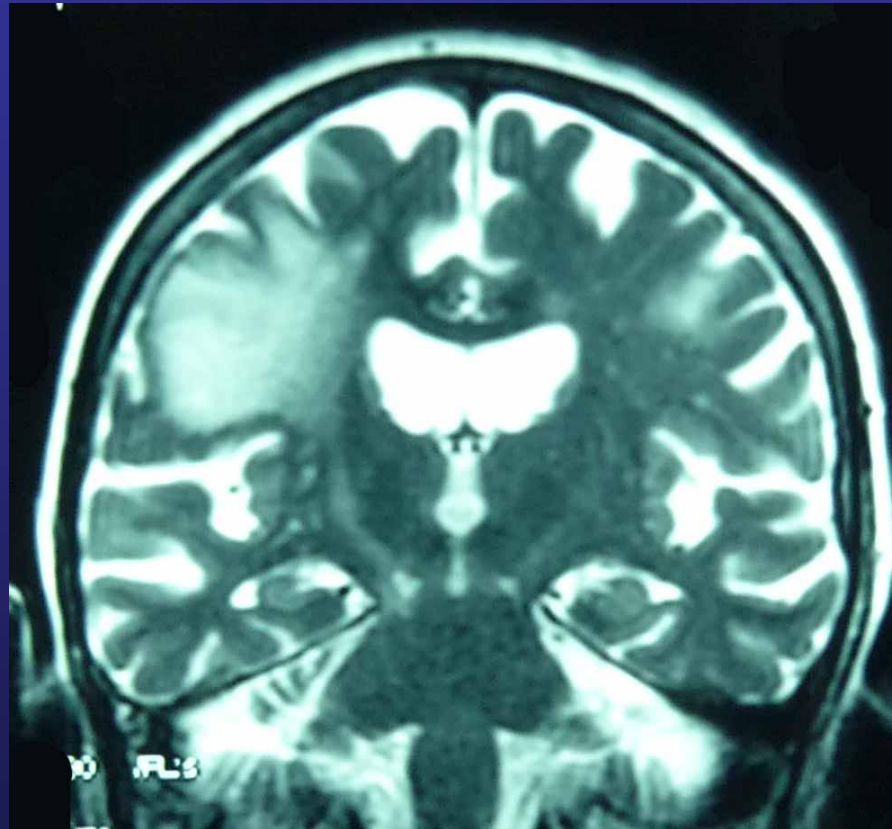
Anti α 4- intégrine

Bloque le passage des lymphocytes activés au niveau de la BHE

amélioration de 65%
des images IRM
des poussées
de l'EDSS

problème : **1/1000 cas de LEMP**

LEMP



Traitement de fond (hors AMM)

- **IMUREL** dans les FR
- **METHOTREXATE** dans les FSP (posologie efficace à déterminer)
- **ENDOXAN** dans les formes sévères (FR ou FSP)
- **Immunoglobulines intraveineuses**
efficaces dans les FR ?
et non dans les FSP

Traitement d'appoint

Vitamine D

- déficit très fréquent
- comme dans toute maladie auto-immune
- rôle de la vit D dans les processus anti-immuns de la SEP
- Intérêt d'une supplémentation

Nouveaux traitements

FTY 720 ou FINGOLIMOD

Per os +++

- Modulateur du récepteur sphingosine-1-phosphate
- AMM : USA et Russie
- Effet : amélioration 70% poussées
lésions IRM
- Efficacité > 50% / β -interféron-1a
- Effets secondaires : infections , cancers cutanés

Nouveaux traitements

Cladribine

- LEUSTATINE : ttt Leucémie à trileucocytes
- diminution de 50% des poussées
- diminution de l'activité IRM
- **risque de leucopénie +++**
infection herpétique (zona)

per os 8 à 10 prises/an

Pour l'instant en attente

Autres traitements de fond en expérimentation

- tériflunomide
- laquinimod
- fumarate

per os

Traitements symptomatiques

Ne doivent pas être sous-estimés

Spasticité : Baclofène (LIORESAL)
Dantrium (DANTROLENE)

injections de toxine botulinique (BOTOX)

Douleurs fulgurantes, phénomènes paroxystiques

TEGRETOL, NEURONTIN, TRILEPTAL

Anti-dépresseurs

Traitements symptomatiques

Troubles mictionnels

→ *bilan urodynamique*

- *impériosité mictionnelle , incontinence*

anti-cholinergiques

Oxybutinine (DITROPAN)

- *rétenion*

↙ hypo-activité du détrusor
↘ dyssynergie vésico-sphinctérienne

alpha-bloquants

Alfuzosine (XATRAL)

Baclofène (LIORESAL)

auto-sondages pluriquotidiens

injection dans la vessie de toxine botulinique

chirurgie (plastie vésicale)

Traitements symptomatiques

- **Traitement de la fatigue**

Modafinil (MODIODAL)

Amantadine (MANTADIX)

- **Rééducation +++**

- **Aménagement du temps de travail**

- **Prise en charge psychologique +++**