Question mise à jour le 15 novembre 2008

INSTITUT LA CONFÉRENCE HIPPOCRATE

www.laconferencehippocrate.com

La Collection Hippocrate

Épreuves Classantes Nationales

NEUROLOGIE

Sclérose en plaques

I-8-125

Dr Hassan HOSSEINI
Praticien Hospitalier Universitaire

L'institut la Conférence Hippocrate, grâce au mécénat des Laboratoires SERVIER, contribue à la formation des jeunes médecins depuis 1982. Les résultats obtenus par nos étudiants depuis plus de 20 années (15 majors du concours, entre 90 % et 95 % de réussite et plus de 50% des 100 premiers aux Épreuves Classantes Nationales) témoignent du sérieux et de la valeur de l'enseignement dispensé par les conférenciers à Paris et en Province, dans chaque spécialité médicale ou chirurgicale.

La collection Hippocrate, élaborée par l'équipe pédagogique de la Conférence Hippocrate, constitue le support théorique indispensable à la réussite aux Épreuves Classantes Nationales pour l'accès au 3ème cycle des études médicales.

L'intégralité de cette collection est maintenant disponible gracieusement sur notre site **laconferencehippocrate.com.** Nous espérons que cet accès facilité répondra à l'attente des étudiants, mais aussi des internes et des praticiens, désireux de parfaire leur expertise médicale.

A tous, bon travail et bonne chance !

Alain COMBES, Secrétaire de rédaction de la Collection Hippocrate

Toute reproduction, même partielle, de cet ouvrage est interdite.
Une copie ou reproduction par quelque procédé que ce soit, microfilm, bande magnétique, disque ou autre, constitue une contrefaçon passible des peines prévues par la loi du 11 mars 1957 sur la protection des droits d'auteurs.

© 2003-2005 - Association Institut La Conférence Hippocrate - Tous droits réservés
Les droits d'exploitation de ces textes sont gracieusement mis à votre disposition par les Laboratoires Servier

SERVIER

Sclérose en plaques

Objectifs :

- **Diagnostiquer une sclérose en plaques.**
- **Argumenter l'attitude thérapeutique et planifier le suivi du patient.**
- **Décrire les principes de la prise en charge au long cours d'un malade présentant un déficit moteur progressif.**

INTRODUCTION

- La SEP est une maladie inflammatoire démyélinisante du SNC (rappel : la myéline du SNC, y compris celle du nerf optique (II), est fabriquée par les oligodendrocytes) touchant donc essentiellement la substance blanche.
- Elle est associée à un désordre immunitaire touchant le SNC, mais la cause exacte reste inconnue (virus, facteurs génétiques…).
- Elle est caractérisée par des foyers de démyélinisation disséminés sans ordre dans le SNC, respectant habituellement la substance grise et le SNP, d'où une symptomatologie très polymorphe.
- Elle évolue le plus souvent par poussées plus ou moins régressives.
- D'où une double dissémination :
  - dans le temps ;
  - et dans l'espace.

ÉPIDÉMIOLOGIE

- Prévalence dans les pays tempérés, 40/100 000 habitants.
- Rare au Japon et dans les pays tropicaux. Il existe un gradient nord-sud : prévalence plus élevée au nord.
- En France, 50 000 patients atteints de la maladie avec une prévalence plus élevée dans le nord.
- Première cause de handicap neurologique, non traumatique, du sujet jeune.
- Prédominance féminine (60 %).
- Âge moyen du début : 30 ans :
  - 70 % entre 20 et 40 ans ;
  - 20 % après 40 ans ;
  - 10 % avant 20 ans.

© 2003-2005 - Association Institut La Conférence Hippocrate - Tous droits réservés
Les droits d'exploitation de ces textes sont gracieusement mis à votre disposition par les Laboratoires Servier

- Rares formes familiales (6 %).
- Risque multiplié si un proche parent est atteint.
- Dans le cas des jumeaux : le risque est de 3 % si faux jumeaux ; 30 % si vrais jumeaux.
- Certains groupes HLA ont été incriminés comme facteurs prédisposants :
  – par exemples A3, B7 et surtout DR2.

N.B. :

- Le risque de développer une SEP dépend de la prévalence de la région où l'on a passé son enfance (les quinze premières années).

PHYSIOPATHOLOGIE

A/ Anatomopathologie

- Les plaques de démyélinisation sont de taille variable, de quelques millimètres à plusieurs centimètres. Elles sont disposées sans ordre dans la substance blanche et d'une façon élective près du LCR : périventriculaire et centre ovale des hémisphères cérébraux, dans le nerf optique (qui a une myéline de type central), le tronc cérébral, le cervelet et la moelle épinière.
- Microscopiquement, la plaque passe par plusieurs phases : phases inflammatoire puis de démyélinisation suivies de remyélinisation ou de cicatrisation.

a) Inflammation

– Elle est caractérisée par un infiltrat mononucléé, lympho-plasmocytaire, périvasculaire ; le plus souvent, c'est une veinule au centre de la plaque. La majorité des lymphocytes est constituée de lymphocytes T CD3, CD4 ou CD8.

b) Démyélinisation

– C'est la désintégration de la myéline phagocytée par les macrophages.
– Elle respecte relativement les axones : c'est la dissociation myélino-axonale.

c) Remyélinisation plus ou moins complète, accompagnée d'une gliose astrocytaire réactionnelle.

d) Souffrance axonale : semble exister dès le début de la maladie, d'abord d'une façon infraclinique, puis en s'exprimant par un handicap permanent.

- Un fait évocateur, c'est la coexistence de plaques d'âges différents (dissémination dans le temps) d'une façon diffuse dans le SNC (dissémination dans l'espace) :
  * des plaques jeunes, actives, inflammatoires et à limites floues ;
  * des plaques anciennes, inactives, démyélinisées et sclérosées à contours francs.
- La substance grise et le SNP sont généralement respectés.
- Les nerfs crâniens peuvent être atteints dans leur trajet intranévraxique (exemple : le V et le VII responsable de nécrologie secondaire de la face ou de paralysie faciale périphérique).

B/ Physiologie

- La démyélinisation perturbe la conduction nerveuse, expliquant les signes cliniques.
- De nombreuses plaques sont situées dans des zones muettes et sont asymptomatiques.
- Le respect de l'axone et la possibilité de remyélinisation déterminent la récupération clinique après une poussée.
- Une atteinte axonale secondaire est possible après plusieurs poussées expliquant les séquelles entre les poussées.
- Les phénomènes paroxystiques, de durée brève, observés au cours de la maladie sont liés à des phénomènes de membrane (blocs de conduction) et non à la démyélinisation. Ces blocs de conduction sont aggravés par la chaleur et par l'acidose.

© 2003-2005 - Association Institut La Conférence Hippocrate - Tous droits réservés
Les droits d'exploitation de ces textes sont gracieusement mis à votre disposition par les Laboratoires Servier
SERVIER

C/ Étiologie

- Beaucoup de facteurs sont incriminés.

a) Virus

– Plusieurs virus ont été mis en cause (rougeole, EBV, HHV6 (*Herpes Virus Humain 6*), les rétrovirus…), sans preuve formelle. À noter que les taux sériques des anticorps antiviraux sont plus élevés chez les patients atteints de SEP, et en particulier les Ac antirougeole.

b) Environnement

– Explique la différence de prévalence selon les zones géographiques.
– Ce facteur intervient durant les quinze premières années de l'existence.

c) Auto-immunité

– Spécifique de la substance blanche (complexe myéline-oligodendrocytes) du SNC. Cependant, la cible primitive contre laquelle serait dirigée la réponse immunitaire n'est pas connue.
– Rôle de l'immunité humorale : avec synthèse intrathécale d'immunoglobulines polyclonales.
– Rôle de l'immunité cellulaire, en particulier des cellules T CD4 autoréactives : avec infiltration lymphocytaire des plaques de démyélinisation (cellules T activées). On note une réduction des lymphocytes T CD8 (suppresseurs) au moment des poussées, alors qu'une augmentation des CD8 est notée au moment des rémissions.
– Rôle des cytokines inflammatoires de type TH1, et en particulier rôle toxique du TNFα et de l'IFNγ.
– Production d'auto-anticorps antimyéline.

d) Prédisposition génétique

– Rares formes familiales.
– Le risque est plus élevé en cas de vrais jumeaux.
– Rôle de certains groupes HLA, en particulier de classe II.
– Une des théories plausibles : la SEP serait la conséquence lointaine d'une agression infectieuse chez un sujet prédisposé et aboutissant à une destruction immunologique spécifique de la myéline du SNC, alors que l'agent infectieux a été éliminé. La réactivation du clou lymphocytaire peut se faire après un contact avec un micro-organisme ayant des antigènes communs avec la myéline (mimétisme moléculaire).

DIAGNOSTIC

A/ Clinique

- Très variable (selon la dissémination des plaques).
- Évolution marquée par des poussées régressives (forme rémittente, la plus fréquente).
- Atteinte des principales voies myélinisées du SNC : motrice, sensitive, cérébelleuse, optique.

Principaux signes révélateurs de SEP, avec leur fréquence respective	
– Fatigue musculaire	40 %
– Neuropathie optique	22 %
– Paresthésies	20 %
– Diplopie	12 %
– Troubles sphinctériens	5 %

© 2003-2005 - Association Institut La Conférence Hippocrate - Tous droits réservés
Les droits d'exploitation de ces textes sont gracieusement mis à votre disposition par les Laboratoires Servier

B/ Principaux symptômes

1. Atteinte des voies sensitives

- Troubles sensitifs subjectifs : fréquents et parfois caractéristiques.

a) Paresthésies

– À type de picotements ou fourmillements, sensations d'enserrement ou de constriction, de ruissellement d'eau chaude ou froide sur le corps, de toile d'araignée…

b) Dysesthésie de contact

c) Signe de Lhermitte

– Sensation de décharge électrique brève, déclenchée par la flexion de la nuque, descendant le long du dos et des membres inférieurs (équivalent d'une atteinte cordonale postérieure).
– Troubles objectifs : plus discrets, prédominant sur l'atteinte cordonale postérieure :
  * la pallesthésie est la première touchée (sensibilité aux vibrations du diapason) ;
  * la sensibilité spino-thalamique est plutôt épargnée.

2. Atteinte motrice (pyramidale et cérébelleuse)

- L'atteinte de la voie pyramidale est fréquente (80 % après cinq ans d'évolution).
- Intensité : de la simple gêne à la marche (claudication intermittente non douloureuse) jusqu'à l'état grabataire.
- Différentes formes cliniques peuvent se voir selon la topographie des lésions : monoplégie, paraplégie, hémiplégie ou tétraplégie.
- La marche est spastique avec fauchage uni- ou bilatéral, souvent associée à une ataxie cérébelleuse (marche ataxo-spasmodique).
- Syndrome pyramidal caractérisé par un déficit moteur, une hyperréflectivité ostéo-tendineuse, avec signe de Babinski, signe de Rossolimo, signe de Hoffmann et abolition des réflexes cutanéo-abdominaux.
- Syndrome cérébelleux (50 % des cas) : statique et cinétique avec souvent un tremblement intentionnel très invalidant.

Les autres signes cérébelleux peuvent être rencontrés (dysmétrie, hypermétrie, dyschronométrie et incoordination motrice).

3. Atteinte du nerf optique

- Presque constante au cours de la SEP, souvent infraclinique avec les Potentiels Evoqués Visuels (PEV) seuls altérés.
- Elle réalise une neuropathie optique rétrobulbaire (NORB) : atteinte du nerf optique (II) en arrière du globe oculaire, prédominant sur les fibres myélinisées provenant de la macula (vision diurne, des couleurs et discriminative).
- 22 % des SEP débutent par une NORB.
- Elle se traduit par :
  – une baisse brutale de l'acuité visuelle : partielle ou totale ;
  – unilatérale (la SEP est la première cause de NORB unilatérale chez le jeune) ;
  – accompagnée de douleurs orbitaires accentuées lors des mouvements oculaires ;
  – si incomplète :
    * altération de la vision des couleurs (dyschromatopsie rouge-vert),
    * scotome central ;
  – le fond d'œil est normal au début (le patient et l'ophtalmologiste ne « voient » rien). Secondairement apparaît une pâleur du segment temporal de la papille ;
  – phénomène de Marcus-Gunn.
- La NORB est réversible en quelques jours ou en quelques semaines.
- Elle peut récidiver du même côté ou du côté opposé.
- Elle peut rester longtemps isolée.

© 2003-2005 - Association Institut La Conférence Hippocrate - Tous droits réservés
Les droits d'exploitation de ces textes sont gracieusement mis à votre disposition par les Laboratoires Servier

4. Atteinte du tronc cérébral

- Troubles de l'oculomotricité : une diplopie est fréquente, le plus souvent liée à une ophtalmoplégie internucléaire (OIN) par atteinte du faisceau longitudinal médian, anciennement appelé bandelette longitudinale postérieure : formation réticulée reliant le noyau du VI au noyau du III controlatéral, permettant un bon contrôle de la latéralité du regard.

En cas d'OIN, l'œil en abduction (VI) n'est plus suivi par l'œil controlatéral (III non stimulé par la BLP), d'où une diplopie horizontale, alors que la convergence des yeux est possible.

N.B. :

– Une OIN bilatérale est très évocatrice d'une SEP.
– Une diplopie liée à l'atteinte des fibres intranévraxiques du VI et du III au cours de la SEP est plus rare.

- Névralgie symptomatique du trijumeau : douleur fulgurante dans le territoire du V, parfois avec une zone gâchette, mais, fait important, il existe une hypoesthésie et une abolition du réflexe cornéen du même côté (éliminant une névralgie essentielle du V).
- Paralysie faciale de type périphérique :
  – due à une plaque protubérantielle sur le trajet intra-axial (long) des fibres du VII ;
  – quelquefois accompagnée d'un syndrome pyramidal controlatéral.
- Syndrome vestibulaire de type central :
  – dysharmonieux ;
  – vertige fugace ;
  – nystagmus multidirectionnel : rotatoire dans l'atteinte bulbaire, horizontal dans l'atteinte protubérantielle, vertical dans l'atteinte pédonculaire.

N.B. :

– La surdité est rare au cours de la SEP, mais une altération infraclinique des Potentiels Evoqués Auditifs (PEA) est fréquente.

- Syndrome pseudo-bulbaire :
  – dû à une atteinte bilatérale des faisceaux géniculés ;
  – responsable d'une dysarthrie et de troubles de la déglutition.

5. Troubles sphinctériens et sexuels

- Fréquents au cours de la SEP, quasi constants après dix ans d'évolution.
- Mictions impérieuses et pollakiurie.
- Dysurie avec mauvaise vidange vésicale conduisant à un résidu postmictionnel.
- Plus tardivement, syndrome de rétention urinaire ayant comme conséquence :
  – des mictions par regorgement ;
  – un retentissement sur le haut appareil ;
  – des infections urinaires récidivantes.
- Ces troubles sont à préciser par un bilan urodynamique (BUD) montrant une vessie instable ou une dyssynergie vésico-sphinctérienne.
- Troubles sexuels : impuissance et frigidité.

6. Troubles psychiques

- Thymique : dépression plus fréquente qu'une euphorie. Quelquefois les deux associées.
- Troubles intellectuels portant sur l'attention, la mémorisation ; plus rarement, une démence de type sous-cortical.

7. Autres signes

- Signes généraux : asthénie très fréquente.
- Manifestations paroxystiques :
  – sensitives : on a cité le signe de Lhermitte et certaines névralgies trigéminales ;
  – motrices : crises toniques des membres ou d'un hémicorps, brèves, durant quelques secondes ;
  – dysarthrie paroxystique ;

© 2003-2005 - Association Institut La Conférence Hippocrate - Tous droits réservés
Les droits d'exploitation de ces textes sont gracieusement mis à votre disposition par les Laboratoires Servier

– ces manifestations sont sensibles à la carbamazépine (Tégrétol).
- Signes importants : aggravation clinique, voire apparition de nouvelles manifestations liées à un effort physique soutenu, une forte chaleur ou à un bain chaud ou au cours d'un syndrome fébrile (bloc de conduction).
- Signes négatifs :
  – pas d'atteinte du système nerveux périphérique ;
  – pas d'atteinte corticale : pas d'aphasie ni d'apraxie ; l'épilepsie due à la SEP est exceptionnelle ;
  – Hemianopsie Latérale Homonyme (HLH) exceptionnelle ;
  – pas de signe extrapyramidal.
- Anomalies pupillaires possibles au cours de la SEP :
  – signe d'Argyll-Robertson : anisocorie avec abolition du réflexe photomoteur (RPM) et conservation de l'accommodation-convergence ;
  – phénomène pupillaire de Marcus-Gunn : mydriase « paradoxale » à l'éclairement de l'œil atteint par la NORB, liée à la levée du RPM consensuel par éclairement de l'œil sain controlatéral.

SEP et atteinte du fonctionnement des paires crâniennes	
II	• NORB (PEV altérés)
Oculomotricité	• Ophtalmoplégie internucléaire (atteinte de la BLP)
V	• Névralgie symptomatique : – hypoesthésie – baisse du réflexe cornéen
VII	• Paralysie faciale de type périphérique
VIII	• Syndrome vestibulaire central • PEA altérés, rarement surdité
Nerfs mixtes IX, X, XI	• Syndrome pseudo-bulbaire (stade avancé) : – dysarthrie et – troubles de la déglutition

EXAMENS COMPLÉMENTAIRES

- Aucun n'est spécifique de la SEP ; ils doivent être confrontés à la symptomatologie clinique. Ils permettent d'éliminer certains diagnostics différentiels.

1. Biologie standard

- Normale.
- VS : normale, pas de syndrome inflammatoire.

2. LCR

- La protéinorachie est normale dans 50 % des cas, ou légèrement augmentée (< 1 g/l).
- Hypergammaglobulinorachie évocatrice :
  – > 12 % de la protéinorachie ;
  – de distribution oligoclonale, absente du sérum (en isoélectrofocalisation) ;
  – due à une synthèse intrathécale d'IgG, sans spécificité antigénique connue ;
  – bandes oligoclonales (BOC) .

© 2003-2005 - Association Institut La Conférence Hippocrate - Tous droits réservés
Les droits d'exploitation de ces textes sont gracieusement mis à votre disposition par les Laboratoires Servier

N.B. :
- Des bandes oligoclonales du LCR peuvent être détectées dans d'autres affections que la SEP, comme :
  - les infections du SNC : VIH, HTLV-1, syphilis, Lyme… ;
  - les maladies inflammatoires systémiques : sarcoïdose, LED, sclérodermie…
- Dans ces cas, les bandes oligoclonales sont retrouvées dans le sérum.
- Une pléiocytose lymphocytaire (< 50 éléments/mm^3) peut être observée, avec quelquefois présence de plasmocytes et de quelques macrophages.
- Normal, n'élimine pas le diagnostic.
- Absence de corrélation entre les anomalies du LCR et la gravité des poussées.

3. IRM

- Montre les plaques en nombre plus élevé que ne le laisserait prévoir la clinique (dissociation anatomoclinique).
- En sus- et sous-tensoriel et dans la moelle.
- Dans la substance blanche et surtout en périventriculaire.
- En T1 :
  - sous forme d'hyposignal ;
  - prenant le gadolinium en cas de jeunes plaques (< 3 mois), reflétant une rupture de la barrière hémato-encéphalique.
- En T2 :
  - zones d'hypersignal ;
  - isolées/ou confluentes à contours irréguliers, pouvant aboutir à un hypersignal diffus périventriculaire.
- Quelle que soit leur taille, ces lésions ne s'accompagnent pas d'effet de masse.
- Ces anomalies ne sont pas spécifiques de SEP.
- Elles sont considérées comme atypiques, quand :
  - elles sont punctiformes ;
  - elles intéressent la substance grise ;
  - elles sont situées loin des ventricules.
- Elles sont variables d'un examen à l'autre.
- Une atrophie du corps calleux est fréquemment observée.
- La prise de gadolinium serait un marqueur d'évolutivité de la maladie.
- En faveur de la SEP, on retient :
  - hypersignaux de la substance blanche, n ≥ 9 zones d'hypersignal (ZHS) en T2, taille > 3 mm ;
  - sus- et sous-tensoriels (dissémination dans l'espace) ;
  - contigus aux ventricules ;
  - lésions d'âges différents, seules les jeunes prennent le contraste (dissémination dans le temps).

Corrélation pathologie et imagerie

Pathologie	Imagerie
Rupture de la barrière hémato-encéphalique et lésions inflammatoires récentes	● Prise de gadolinium
Inflammation, démyélinisation, gliose et perte axonale	● Hypersignal en T2
Perte axonale et/ou démyélinisation étendue	● Hyposignal en T1 (trou noir) ● Altération du transfert d'aimantation ● Atrophie cérébrale et de la moelle épinière ● Taux N-acétyl aspartate à la spectroscopie

© 2003-2005 - Association Institut La Conférence Hippocrate - Tous droits réservés
Les droits d'exploitation de ces textes sont gracieusement mis à votre disposition par les Laboratoires Servier

4. Scanner

- Est moins sensible que l'IRM.
- Les plaques récentes sont isodenses et prennent le contraste.
- Les plaques anciennes deviennent hypodenses et ne sont plus rehaussées par le produit de contraste.
- À un stade plus avancé, il montre une dilatation ventriculaire.

N.B. :

- L'imagerie (scanner et IRM) permet d'éliminer d'autres diagnostics différentiels.

5. Potentiels évoqués multimodaux auditifs, visuels, somesthésiques et moteurs (PEA, PEV, PES, PEM)

- Mettent en évidence des lésions de ces différentes voies, même quand elles sont infracliniques.
- Montrent la multifocalité des lésions (voies optiques, cordons postérieurs, tronc cérébral).

6. Autres examens complémentaires

- FO : (pâleur papillaire séquellaire d'une NORB).
- ECBU (+++).
- Bilan urodynamique + cystomanométrie (en cas de troubles sphinctériens) et échographie rénale (retentissement sur le haut appareil).
- Bilan préthérapeutique avant une corticothérapie.
- Éliminer certains diagnostics différentiels :
  - sérologies : VIH, Lyme, TPHA-VDRL, HTLV1 ;
  - lactates, pyruvates : en cas de suspicion de mitochondriopathie.
- Tests neuropsychologiques (écoute dichotique…).

DIAGNOSTIC POSITIF

- Pas de test diagnostique spécifique de la SEP. En effet, aucun signe clinique, biologique ou radiologique n'est pathognomonique de la SEP.
- Le diagnostic est fait sur un faisceau d'arguments, surtout quand ils sont notés chez un adulte jeune :

a) Dissémination dans le temps

- Poussées antérieures : à l'interrogatoire, antécédents de baisse d'acuité visuelle, de vertige, de paresthésies régressives.
- Évolution par à-coups successifs.
- L'IRM peut montrer des « plaques » d'âges différents (prise de gadolinium par les lésions récentes) ou l'apparition de nouvelles lésions sur une deuxième IRM réalisée à distance.

b) Dissémination dans l'espace

- Au moins deux lésions distinctes du SNC, recherchées par :
  - * l'interrogatoire et l'examen neurologique : (exemple : troubles sphinctériens et NORB) ;
  - * les examens complémentaires :
    - PEV – S – A – M,
    - IRM (+++).

c) Anomalies évocatrices du LCR (synthèse intrathécale d'Ig, BOC)

d) Absence d'autres causes, car la SEP reste un diagnostic d'élimination

- Ainsi deux poussées cliniques avec deux lésions anatomiquement distinctes suffisent à confirmer le diagnostic de SEP.

© 2003-2005 - Association Institut La Conférence Hippocrate - Tous droits réservés
Les droits d'exploitation de ces textes sont gracieusement mis à votre disposition par les Laboratoires Servier

DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL

A/ Devant les formes monofocales

1. Devant une NORB, penser à :

- Une compression du II (méningiome, anévrisme artériel, adénome hypophysaire).

Le scanner et l'IRM permettent d'établir le diagnostic.

- Un gliome du nerf optique.
- Des causes toxiques : alcoolotabagisme, médicaments (éthambutol, chloroquine) → NORB bilatérale.

2. Devant une atteinte médullaire, penser à :

- Une compression médullaire *(QS)*.
- Un angiome médullaire (pouvant évoluer par poussées successives).
- Des causes médicales :
  - SLA ;
  - Sclérose combinée de la moelle (Biermer) ;
  - syringomyélie ;
  - HTLV-1 ;
  - adrénoleucodystrophie.

3. Devant une symptomatologie de la fosse postérieure, penser à :

- Une tumeur de la fosse postérieure.
- Une anomalie de la charnière cervico-occipitale (intérêt des radios et de l'IRM).
- Une méningite tuberculeuse ou listérienne : PL.

B/ Devant les formes multifocales

- En cas d'atteinte multiple du SNC, il convient d'évoquer :

1. Maladies de système avec atteinte neurologique

- Vascularites : LED, PAN, anticorps antiphospholipides.
- Sarcoïdose.
- Gougerot-Sjögren.
- Behçet.
- Mais il existe souvent une atteinte extraneurologique, un syndrome inflammatoire biologique et, à l'IRM, une atteinte simultanée du gris et du blanc.

2. Causes infectieuses neurotropes

a) VIH

- Peut donner une atteinte multifocale du SNC ; sérologie systématique, antigène p24 au cours de la primo-infection.

b) Maladie de Lyme

- Méningo-radiculite après morsure de tique mais aussi atteinte centrale avec des hypersignaux de la SB en T2 et profil oligoclonal des Ig du LCR (mais aussi dans le sérum).
- sérologie positive dans le sang et le LCR.

c) Neurosyphilis

- Qui peut donner une atteinte de la moelle (tabès), du nerf optique et de l'encéphale.

d) HTLV-1

- Responsable de la paraplégie spasmodique progressive chez les patients originaires des Antilles, d'Extrême-Orient et d'Afrique tropicale.

© 2003-2005 - Association Institut La Conférence Hippocrate - Tous droits réservés
Les droits d'exploitation de ces textes sont gracieusement mis à votre disposition par les Laboratoires Servier

3. Autres maladies démyélinisantes

a) PESS
- Panencéphalite sclérosante subaiguë (Van Bogaert).
- Complication tardive de la rougeole.

b) LEMP
- Leuco-encéphalite multifocale progressive.
- Due à un papovavirus JC.
- Sur un terrain d'immunodépression (VIH ou iatrogène).

c) EMAD ou ADEM
- Encéphalomyélite aiguë disséminée.
- Après une infection virale ou une vaccination.
- Évolue de façon monophasique.

d) Leucodystrophies
- Le plus souvent familiales.
- Démyélinisation primitive ou dysmyélinisation non inflammatoire du SNC.
- Différentes formes : maladie de Krabbe, leucodystrophie métachromatique, leucodystrophie soudanophile et adrénoleucodystrophie (associée à une insuffisance surrénale).

4. Autres causes

a) Lymphome avec atteinte multifocale du SNC

b) Mitochondriopathie
- Maladie de Leber devant une NORB.
- Évoquée devant une augmentation du rapport lactate/pyruvate et la présence de RRF (*ragged-red fibers*) à la biopsie musculaire.

c) Éthylisme chronique
- Pouvant donner une NORB (mais bilatérale), un syndrome cérébelleux et une atteinte du tronc cérébral (dans le cadre d'un Gayet-Wernicke).

5. Certaines formes de leuco-encéphalites rattachées à la SEP

a) Neuromyélite optique aiguë de Devic
- Associant une NORB uni ou bilatérale à une myélite transverse (paraplégie), évoluant en une seule poussée et respectant l'encéphale.

b) Maladie de Schilder
- Volumineuses lésions de démyélinisation touchant l'enfant et évoluant vers la mort en un à trois ans.

c) Sclérose concentrique de Balo
- Images concentriques de démyélinisation, myélinisation

© 2003-2005 - Association Institut La Conférence Hippocrate - Tous droits réservés
Les droits d'exploitation de ces textes sont gracieusement mis à votre disposition par les Laboratoires Servier

Diagnostics différentiels de la sclérose en plaques	
Causes infectieuses	● VIH* ● HTLV-1* ● Maladie de Lyme ● Syphilis méningovasculaire ● Brucellose
Causes vasculaires	● Cavernome ● Fistule durale médullaire* ● CADASIL ● SICRET (ou susac) syndrome
Causes métaboliques	● Biermer ● Leucodystrophie
Maladies auto-immunes	● Connectivites : lupus, Sjögren… ● Vascularites ● Sarcoïdose ● Syndrome des anticorps antiphospholipides ● Behçet
Causes génétiques	● Ataxie héréditaire ● Paraplégie spastique familiale* ● Adrénomyéloneuropathies ● Maladies de Leber et autres mitochondriopathies
Causes néoplasiques	● Tumeurs de la moelle épinière ● Lymphome du système nerveux central ● Syndromes paranéoplasiques
Anomalies de la charnière cervico-occipitale et de la moelle	● Malformation de Chiari ● Myélopathie cervicarthrosique

* Forme médullaire de sclérose en plaques.

Diagnostics différentiels de la sclérose en plaques (selon la forme clinique)	
Forme clinique	**Diagnostics différentiels**
Névrite optique rétrobulbaire (NORB)	● Névrite optique ischémique antérieure (NOIA) ● Névrite optique toxique (alcool, médicaments) ● Névrite optique carentielle (B12) ● Sarcoïdose ● Maladie de Leber (NO bilatérale)
Atteinte médullaire progressive	● Compression médullaire ● Malformation de Chiari ● Paraparésies héréditaires ● Paraparésie spastique tropicale (HTLV-1) ● Sclérose combinée de la moelle (B12) ● SLA ● Adrénomyéloneuropathies
Atteinte multifocale	● Encéphalomyélite aiguë diffuse ● Connectivite ● Syndrome des antiphospholipides ● Maladie de Behçet ● Sarcoïdose ● Borréliose, brucellose, sida, syphilis ● Syndrome paranéoplasique
Formes particulières ou variantes de SEP ● La forme pseudo-tumorale ● Neuromyélite optique de Devic ● Sclérose cérébrale diffuse (maladie de Schilder) avec la sclérose concentrique de Balló ● Encéphalomyélite aiguë disséminée (EMAD)	

© 2003-2005 - Association Institut La Conférence Hippocrate - Tous droits réservés
Les droits d'exploitation de ces textes sont gracieusement mis à votre disposition par les Laboratoires Servier

ÉVOLUTION ET PRONOSTIC

- Le début peut être monosymptomatique dans 50 % des cas.
- L'évolution par poussées régressives est fréquente (80 %) ; c'est la forme rémittente, et même caractéristique, de la SEP :
  - la poussée comporte plusieurs phases :
    * phase d'installation (quelques heures à quelques jours) ;
    * phase de stabilisation ;
    * phase de régression ou de rémission complète ou partielle.
  - elle est définie par l'apparition d'un nouveau signe, ou l'aggravation d'un signe préexistant, en dehors de tout facteur intercurrent, durant plus de vingt-quatre heures et survenant à plus d'un mois de la dernière poussée ;
  - une rémission est définie par une amélioration persistante des signes durant au moins un mois ;
  - la première poussée peut passer inaperçue ou être mal interprétée, et n'est souvent retrouvée qu'à l'interrogatoire ;
  - d'autres poussées peuvent survenir, espacées de quelques mois à plusieurs années, sans signe prémonitoire ;
  - la régression des signes est de moins en moins complète, laissant des séquelles entre deux poussées.
- Ainsi, plusieurs formes évolutives peuvent être schématisées :

1. Forme rémittente

- C'est la forme la plus fréquente, environ 80 % des cas.
- Elle est définie par la succession de poussées et de rémissions. Les rémissions peuvent être plus ou moins complètes.

2. Forme secondairement progressive

- Après dix ans d'évolution, la moitié des patients présenteront une forme progressive définie comme une aggravation progressive des troubles neurologiques pendant au moins six mois.
- Cette phase peut être émaillée ou pas, de poussées surajoutées (forme progressive rémittente).

3. Forme primitivement progressive

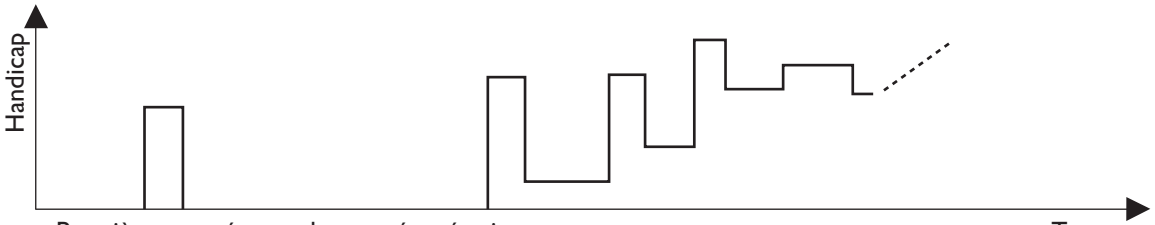
- 15 % des cas.
- Surtout début après 40 ans.
- Forme essentiellement médullaire.
- Pas de prédominance féminine.

N.B. :

- L'évolution de la maladie est imprévisible avec une fréquence de poussées variable.
- Des poussées peuvent se superposer aux formes progressives.
- Un même malade peut avoir les deux formes évolutives : rémittente d'abord, et progressive après.
- Les formes flambantes suraiguës sont exceptionnelles, conduisant au décès en quelques semaines (maladie de Marburg).
- Une seule poussée peut être observée chez certains patients (SEP dite bénigne).
- Les formes progressives chroniques sont peu corticosensibles.

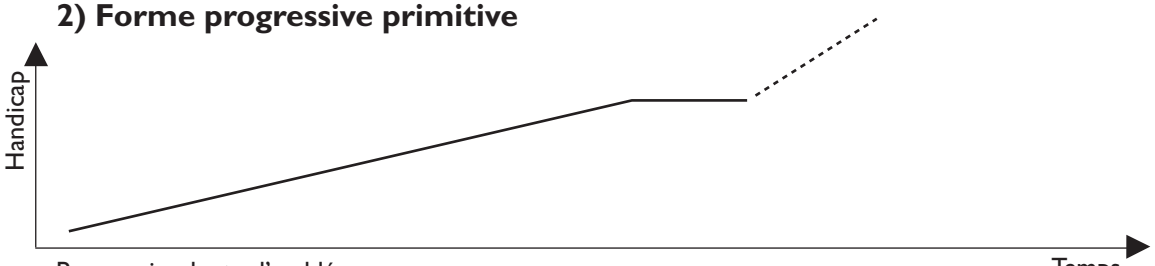
© 2003-2005 - Association Institut La Conférence Hippocrate - Tous droits réservés
Les droits d'exploitation de ces textes sont gracieusement mis à votre disposition par les Laboratoires Servier

1) Forme rémittente



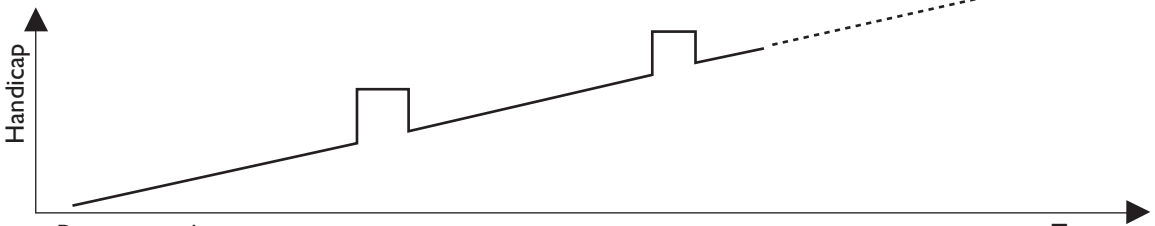
– Première poussée avec bonne récupération
– Suivie de nombreuses poussées augmentant en durée et en gravité
– Pas d'aggravation du handicap entre les poussées

2) Forme progressive primitive



– Progression lente d'emblée
– Sans poussées

3) Forme progressive rémittente



– Progression lente
– Invalidité progressive
– Compliquée de poussées

4) Forme « bénigne »

– Première poussée brutale
– Peu ou pas de nouvelles poussées
– Pas d'invalidité résiduelle

© 2003-2005 - Association Institut La Conférence Hippocrate - Tous droits réservés
Les droits d'exploitation de ces textes sont gracieusement mis à votre disposition par les Laboratoires Servier

PRONOSTIC

- Schématiquement :
  - troubles de la marche (ataxo-spasmodique) : après six ans d'évolution ;
  - patient confiné à son domicile : après dix-huit ans d'évolution ;
  - médiane de survie de trente-cinq ans ;
  - décès par :
    - * complications du décubitus,
    - * infections urinaires.

- Facteurs de mauvais pronostic :
  - le début tardif ;
  - les formes progressives ;
  - l'intervalle court entre les deux premières poussées ;
  - la détérioration intellectuelle.

TRAITEMENT

- Pas de traitement étiologique actuellement.

A/ Traitement d'une poussée

- Repos, arrêt du travail.
- Rechercher une infection (urinaire +++) et lutter contre la fièvre, ou chaleur externe.
- Si absence d'amélioration en quelques jours : bolus de methylprednisolone (Solu-Médrol*).

B/ Corticoïdes

- Traitement symptomatique au moment de la poussée.
- Permettent de réduire la durée de la poussée.
- Ne préviennent pas les poussées ultérieures.
- N'influencent pas le cours de la maladie.
- Au moment de la poussée, méthylprednisolone (Solu-Médrol*) :
  - 1 à 1,5 g par bolus dans 250 cm^3 de G 5 % à passer en deux heures.
  - 3 bolus à J1 - J3 - J5.
  - précautions d'emploi : régime sans sel + pansement gastrique + adjonction de K+ + surveillance TA, œil, ionogramme sanguin + glycémie.
- Pas de corticothérapie orale au long cours. Un relais oral de courte durée (< 1 mois), par prednisone (Cortancyl*), est possible après les bolus administrés pour une poussée sévère.

C/ Conseils hygiénodiététiques

- Éviter le surmenage, le stress, les efforts physiques importants.
- Éviter la chaleur (piscine chauffée, séjours en pays chauds).
- Conseiller les bains froids.
- Régime normal (sans sel si corticothérapie).
- Reclassement professionnel si besoin.
- Prise en charge à 100 %.
- Aide médico-sociale.
- La grossesse n'augmente pas le risque de poussées (voire une diminution de la fréquence des poussées durant le troisième trimestre), mais le risque est augmenté en post-partum.

D/ Prise en charge psychologique

© 2003-2005 - Association Institut La Conférence Hippocrate - Tous droits réservés
Les droits d'exploitation de ces textes sont gracieusement mis à votre disposition par les Laboratoires Servier

E/ Kinésithérapie

- Sans fatiguer le patient.
- Lutte contre la spasticité, les rétractions tendineuses et les mauvaises postures.

F/ Traitement symptomatique

1. Antispastique : deux médicaments

a) Baclofène (Liorésal : cp - 10 mg) : agoniste gabaergique

– Augmentation progressive des doses : 1/2 cp trois fois par jour jusqu'à 4 à 6 cp par jour.
– Effets secondaires :
  * vertige + somnolence au début ;
  * confusion mentale (chez le sujet âgé) ;
  * prudence si épilepsie ou myasthénie (contre-indications).

b) Dantrolène (Dantrium ; gel 25 ou 100 mg)

– Posologie progressive de 25 jusqu'à 400 mg par jour en trois ou quatre prises.
– Contre-indications :
  * insuffisance hépato-cellulaire ;
  * myasthénie.
– Surveillance des transaminases (risque d'hépatite cytolytique) : à J0-J7-J30 puis tous les deux mois.

2. Des troubles urinaires

- Prévention des infections urinaires : diurèse régulière + acidification des urines (vitamine C).
- Selon les résultats du bilan urodynamique :
  – si vessie instable + mictions impérieuses → anticholinergique : oxybutynine (Ditropan), 3 cp par jour ;
  – si dyssynergie vésico-sphinctérienne + dysurie → a-bloquants : exemple : alfuzosine (Xatral).
- Apprentissage de l'autosondage vésical, avec asepsie rigoureuse, afin d'éviter le résidu post-mictionnel et le retentissement sur le haut appareil (+++).

3. Du tremblement

- β-bloquants non cardiosélectifs ; exemple : propranolol (Avlocardyl*).
- Stimulation thalamique (noyau ventral intermédiaire).

4. Antidépresseur

- Contre les épisodes dépressifs réactionnels au cours de cette maladie chronique.
- On peut utiliser les tricycliques qui ont de plus une action antalgique (attention à l'aggravation des troubles sphinctériens).

5. Carbamazépine (Tégrétol)

- Contre les douleurs paroxystiques (exemple : signe de Lhermitte et névralgie du V) ou les crises toniques. Posologie progressive jusqu'à 6 cp de 200 mg par jour *(voir fiche thérapeutique)*.

G/ Traitement de fond

- Sont proposés en traitement de fond les immunosuppresseurs et les immunomodulateurs.

a) Immunosuppresseurs

– Réservés aux formes sévères. Leur efficacité n'est pas reconnue par tous les auteurs à l'heure actuelle.
  * l'azathioprine (Imurel) est proposée dans les formes sévères à poussées, à la dose de 2,5 mg/kg/j (toxicité hématologique à surveiller) ;

© 2003-2005 - Association Institut La Conférence Hippocrate - Tous droits réservés
Les droits d'exploitation de ces textes sont gracieusement mis à votre disposition par les Laboratoires Servier

* cyclophosphamide (Endoxan) est proposé dans les formes secondairement progressives, à raison d'un bolus mensuel de 700 mg/m^2 ; toxicité hématologique et vésicale (cystite hématurique) à surveiller ;
* les bénéfices obtenus après utilisation de la ciclosporine et du méthotrexate ont été modestes ;
* la mitoxantrone (Novantrone) est utilisée dans les formes sévères de SEP échappant aux immunomodulateurs ; toxicité cardiaque (c'est une anthracycline).

b) Immunomodulateurs

– IFNβ (Interféron β).
* l'IFNβ est un immunomodulateur qui agit en s'opposant aux effets toxiques de l'IFNγ et du TNFα et en activant les lymphocytes suppresseurs.

– Copolymère (Copaxone). ■

Tableau I : traitement de la forme rémittente de la sclérose en plaques par interféron β

Agent	Dose
Interféron β-1 b (Bêtaféron)	* 8 millions d'unités internationales en sous-cutané tous les deux jours
Interféron β-1 a (Avonex)	* 30 µg en intramusculaire une fois par semaine
Interféron β-1 a (Rebif)	* 22 µg ou 44 µg en sous-cutané trois fois par semaine

Modes d'action de l'interféron-β

* Diminution de la présentation des antigènes
* Inhibe la prolifération des lymphocytes T
* Diminue la migration des cellules immunes au travers de la barrière hématoencéphalique :
  – action sur les molécules d'adhérence
  – sur les chémokines
  – les protéases
* Diminution de la sécrétion des cytokines pro-inflammatoires de type Th1 (TNFα)
* Augmentation de la sécrétion des cytokines anti-inflammatoires de type Th2 (IL10)

Tableau II : effets cliniques et radiologiques de l'interféron β

- Diminution du taux des poussées de 30 %
- Diminution de passage des symptômes cliniquement isolés (exemple : névrite optique rétrobulbaire) en sclérose en plaques certaine
- Ralentit la production du handicap neurologique
- Diminution de l'apparition de nouvelles lésions à l'IRM

Ne pas oublier

- Démyélinisation-inflammation du SNC (substance blanche)
- Poussées disséminées dans le temps et dans l'espace
- NORB
- Ophtalmoplégie internucléaire
- Signe de Lhermitte
- Bandes oligoclonales dans le LCR
- IRM : hypersignaux en T2 périventriculaire
- Altération des PEV, A, S
- ECBU, BUD
- Traitement symptomatique
- Traitement des poussées = bolus de corticoïdes
- Traitement de fond :
  – IFN-β
  – Copolymère

© 2003-2005 - Association Institut La Conférence Hippocrate - Tous droits réservés
Les droits d'exploitation de ces textes sont gracieusement mis à votre disposition par les Laboratoires Servier

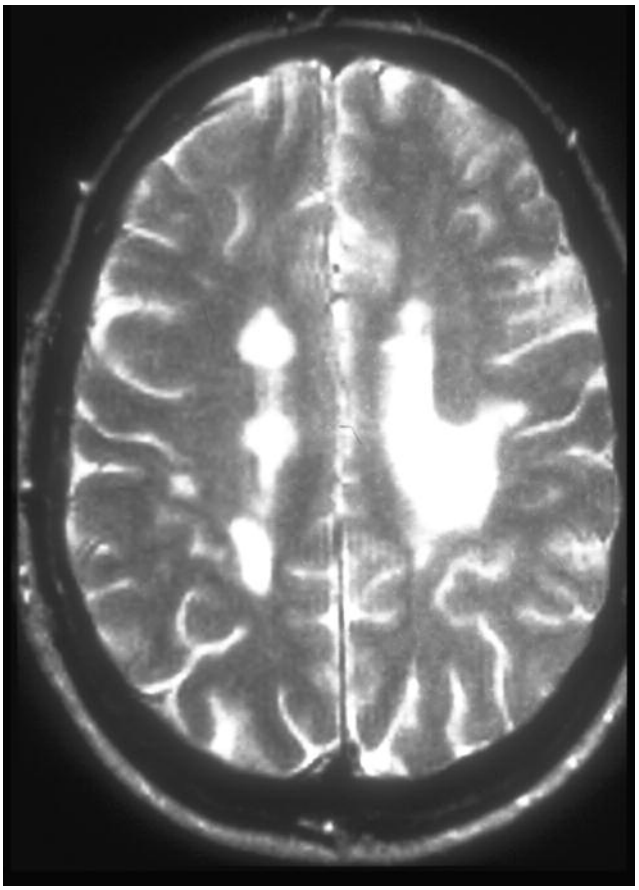


Figure 1. *Plaques de démyélinisation visibles sous forme d'hypersignaux multiples de la substance blanche hémisphérique, surtout dans les régions périventricullaires (IRM cérébral, coupe axiale, séquence T2).*

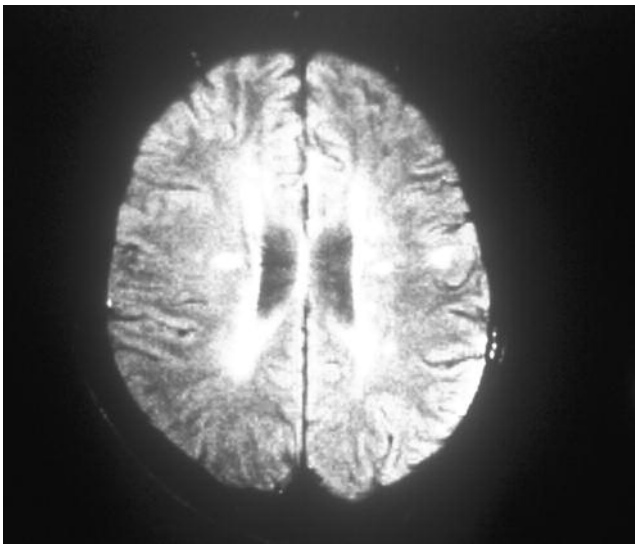


Figure 2. *Lésions confluentes périventriculaires, à contours irréguliers, chez une patiente atteinte de SEP (IRM, coupe axiale).*

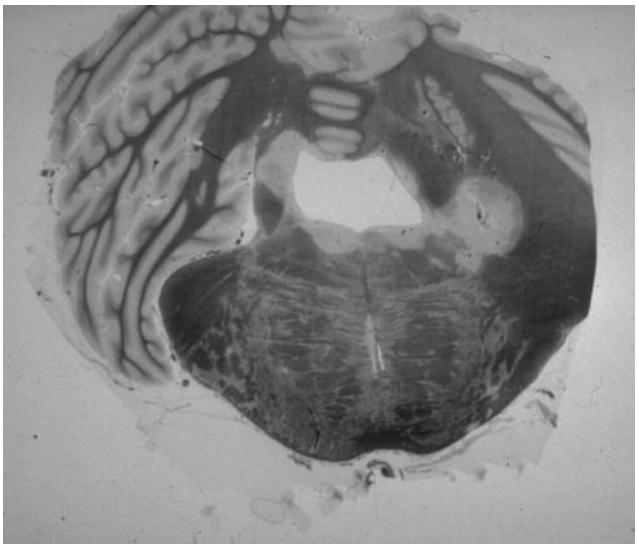


Figure 3. *Coupe neuroanatomique macroscopique passant par la protubérance et le cervelet, montrant des plaques de démyélinisation disposées autour du 4e ventricule et intéressant le pédoncule cérébelleux moyen.*

© 2003-2005 - Association Institut La Conférence Hippocrate - Tous droits réservés
Les droits d'exploitation de ces textes sont gracieusement mis à votre disposition par les Laboratoires Servier