

Item 125 : Sclérose en plaques

**Association des Collèges des Enseignants d'Immunologie
des Universités de Langue française**

Date de création du document 2010-2011

Table des matières

OBJECTIFS	3
INTRODUCTION.....	3
I Épidémiologie.....	4
II Étiopathogénie	4
II.1 Étiologies	4
II.2 Anatomopathologie	5
II.3 Physiopathologie.....	6
III Séméiologie clinique	7
III.1 Phase de début.....	7
III.2 Phase d'état	8
III.3 Formes évolutives	9
IV Éléments du diagnostic.....	10
IV.1 Diagnostic positif	10
IV.1.1 Imagerie.....	11
IV.1.2 Électrophysiologie	11
IV.1.3 Biologie	11
IV.2 Diagnostic différentiel.....	13
V Traitements	14
V.1 Traitement de la poussée	14
V.2 Traitement de fond.....	14
V.3 Traitement symptomatique.....	15

OBJECTIFS

ENC :

- 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.

GENERAL :

- Connaître les mécanismes physiopathologiques et leurs relations avec les nouvelles stratégies de traitement.
- Connaître la valeur et les limites des marqueurs biologiques d'auto-immunité dans les neuropathies inflammatoires.

INTRODUCTION

La Sclérose En Plaques (SEP) est l'affection neurologique chronique la plus fréquente de l'adulte jeune : environ 40 000 personnes sont touchées par cette affection en France, dont deux tiers présentent un handicap permanent.

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 le cerveau 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. Les symptômes varient en fonction de la localisation des lésions et l'évolution est variable mais le plus souvent imprévisible. La cause (ou les causes) de la maladie reste(nt) actuellement inconnue(s) mais il apparaît que la SEP est une affection multifactorielle. Plusieurs arguments suggèrent une nature auto-immune de la maladie, illustrée par la présence d'un processus inflammatoire qui situe cette affection dans le cadre des leuco-encéphalopathies.

I ÉPIDÉMIOLOGIE

La Sclérose En Plaques (SEP) est une maladie fréquente avec une prévalence de 30 à 60 pour 100 000 habitants en France. Cette prévalence est variable en fonction de la répartition géographique. La distribution de la maladie se caractérise par l'existence d'un gradient Nord-Sud tant dans l'hémisphère Nord que dans l'hémisphère Sud. La SEP est une maladie commune 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 études sur les migrations de population entre des pays de prévalence différentes montrent que les adolescents migrant avant l'âge de 15 ans conservent la prévalence du pays d'origine contrairement aux migrants adultes qui acquièrent la prévalence du pays d'accueil.

L'existence de zones géographiques associées à une incidence très élevée (Islande ou îles Féroé pendant la deuxième guerre mondiale) a suggéré l'hypothèse de la responsabilité d'un agent infectieux sans qu'il ait pu être mis en évidence.

Les femmes sont atteintes plus souvent que les hommes (sex ratio 1,5 à 2/1). La maladie débute chez l'adulte jeune de 20 à 40 ans dans 70 % des cas. Elle commence rarement avant 16 ans (5 %) ou après 40 ans (10 %).

Les formes familiales représentent 10 à 15 % des cas. La prévalence de la maladie chez un apparenté d'un patient atteint de SEP est plus élevée entre frères et sœurs (4 %), comparé aux parents (2,75 %) ou aux autres apparentés (2 %). Le degré de concordance est de 25 % chez les jumeaux monozygotes. Cette prédisposition n'est pas liée à une transmission génétique de la maladie, mais elle traduit une prédisposition génétique particulière à développer une réaction immunitaire à l'agent pathogène. Cette prédisposition s'exprime dans les populations caucasoïdes d'Europe par une association significative avec un haplotype HLA DR2- HLA DQW1.

II ÉTIOPATHOGENIE

II.1 ÉTIOLOGIES

L'étiologie de la SEP implique donc des facteurs d'environnement et génétiques de façon non exclusive. 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.

II.2 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. On distingue :

- des plaques récentes ou actives, où le processus de démyélinisation est en cours. Elles sont caractérisées par des infiltrats périveinulaires de lymphocytes T (CD8>CD4) activés, de macrophages, phagocytant les débris myéliniques et de plasmocytes et par une gliose réactionnelle, (réaction des astrocytes) et un œdème témoignant de la rupture de la barrière hémato-encéphalique. Les axones sont relativement préservés (dissociation myéline-axonale). Cependant, (comme le témoigne les examens d'imagerie), les lésions axonales sont décrites dès le début de la maladie ;
- des plaques chroniques ou non actives, où le processus de démyélinisation est terminé caractérisé par la perte des oligodendrocytes myélinoformateurs, une gliose cicatricielle, fibrillaire et une perte axonale.

II.3 PHYSIOPATHOLOGIE

La SEP est une maladie inflammatoire du Système Nerveux Central (SNC). La gaine de myéline constitue la cible du processus pathologique contrastant avec l'apparent respect de l'axone : c'est la dissociation axono-myélinique. Il en résulte une altération de la conduction de l'influx nerveux expliquant les signes cliniques. Cependant, si l'atteinte axonale peut survenir secondairement à la destruction myélinique expliquant l'installation d'un handicap permanent, cette souffrance axonale semble exister en fait dès le début de la maladie d'abord de manière infraclinique puis en s'exprimant par un handicap permanent. L'hypothèse du processus neurodégénératif primaire associé à une réponse inflammatoire secondaire ou associée est depuis peu proposé par certains.

Les mécanismes précis des lésions de la SEP restent mal connus. Le processus inflammatoire met en jeu des lymphocytes ciblant des antigènes de la myéline. L'apparition et l'amplification de ces lymphocytes pourraient être liées à un déséquilibre de la balance TH1/TH2 en faveur de la réponse de type TH1. Une partie des lymphocytes activés des lésions inflammatoires reconnaissent des antigènes de la myéline comme la MOG (Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein), ou la MBP (Myelin Basic Protein). Des clones lymphocytaires auto-réactifs, activés dans le sang circulant leur permettant de traverser la barrière hémato-encéphalique pour rentrer dans le SNC, puis d'induire le processus inflammatoire, décrit dans les plaques récentes avec altération de la barrière hémato-encéphalique et recrutement inflammatoire d'autres cellules. Des cascades de cytokines (membres de la famille du TNF, chémokines), de médiateurs de l'inflammation, de protéases sont libérées par les cellules infiltrantes et les cellules du système nerveux participant à l'amplification du recrutement inflammatoire, à la genèse des lésions, au blocage de la conduction nerveuse (responsable des signes cliniques) ainsi qu'au processus de réparation (phase de récupération clinique). Les lésions peuvent donc se résorber, mais souvent il reste des lésions définitives qui s'accumulent au fil du temps. La destruction de la myéline peut faire appel à plusieurs mécanismes :

- le premier met en jeu des lymphocytes cytotoxiques majoritairement CD8 qui attaque les oligodendrocytes qui deviennent Ag du CMH de classe I positifs au cours des processus pathologiques ;
- le second met en jeu la libération de facteurs cytotoxiques, et notamment de cytokines, au cours du processus inflammatoire. Un rôle particulier est donné au TNF qui, *in vitro*, est cytotoxique pour les oligodendrocytes. Par contre, le fait que le TNF exerce également des effets neuroprotecteurs rend difficile une approche thérapeutique par blocage de la molécule ;
- la présence de plasmocytes, d'immunoglobulines et de fractions du complément évoquent la destruction de la myéline et des oligodendrocytes par l'intermédiaire

d'autoanticorps et d'activation de la cascade du complément. La réponse anticorps est indirectement illustrée par la présence d'une synthèse intrathécale d'anticorps qui est le témoin de l'infiltration lympho-plasmocytaire.

III SEMEIOLOGIE CLINIQUE

La notion d'une dissémination dans le temps et dans l'espace des symptômes neurologiques traduisant une atteinte centrale et essentielle.

III.1 PHASE DE DEBUT

Les manifestations cliniques initiales sont variées, habituellement monosymptomatiques (2/3 des cas), plus rarement polysymptomatique (1/3 des cas).

Les signes moteurs sont révélateurs de la maladie dans 40 % des cas. Il s'agit soit d'une monoparésie, d'une paraparésie ou plus rarement d'une hémiparésie. Cette souffrance s'exprime soit comme une gêne à type de lourdeur et d'une fatigabilité à l'effort, soit comme une paralysie plus complète. Il peut s'agir d'une atteinte sévère sous la forme d'une paraplégie flasque en rapport avec une atteinte médullaire de type myélite aiguë transverse. L'examen clinique retrouve un syndrome pyramidal et la recherche d'une abolition des réflexes cutanés abdominaux doit être systématique.

La neuropathie optique rétrobulbaire révèle la maladie dans un tiers des cas. Elle se traduit par une baisse de l'acuité visuelle sur quelques heures ou quelques jours. Elle est habituellement unilatérale et elle s'accompagne d'une douleur périorbitaire dans 80 % des cas, favorisée par la mobilisation des globes oculaires. Un scotome et une dyschromatopsie rouge-vert sont souvent retrouvés. Le fond d'œil est normal au début, mais dans 10 % des cas il est le siège d'un œdème papillaire. Une décoloration de la papille est observée dans les semaines qui suivent l'épisode aigu. La récupération de la fonction visuelle est complète dans 80 % des cas en 6 mois. Après récupération, il peut survenir à l'effort ou lors de l'augmentation de la température corporelle, une baisse transitoire de quelques minutes de l'acuité visuelle (phénomène d'Uhthoff).

Les troubles sensitifs sont les premières manifestations de la maladie dans 20 % des cas. Ils correspondent à des picotements, des fourmillements, des sensations d'hypoesthésie ou même d'anesthésie, des douleurs, des décharges, des sensations de striction ou d'étau, de ruissellement, de chaud ou de froid. Leur localisation est soit bien systématisée comme dans une atteinte médullaire, soit suspendue ou en tâche. À l'examen, les signes sont souvent discrets à type de trouble de la discrimination tactile, de la graphesthésie, de la pallesthésie ou du sens de position des articulations. La sensibilité thermoalgique est moins souvent

atteinte. Une ataxie à la marche ou à la réalisation des gestes est fréquente, aggravée par la fermeture des yeux. L'antéflexion de la tête peut entraîner des décharges dans le rachis et les membres inférieurs ou dans les quatre membres (signe de Lhermitte), très évocateur (bien que non spécifique) du diagnostic de SEP. Cette manifestation clinique correspond à une atteinte médullaire cervicale.

La révélation de la SEP par atteinte des nerfs crâniens est plus rare (10 %). Le VI est le plus fréquemment touché donnant une diplopie horizontale et une limitation de l'abduction. L'atteinte de la bandelette longitudinale postérieure reliant les noyaux du VI et du III aboutit à une Ophthalmoplégie InterNucléaire (OIN) se révélant par un inconfort visuel et une diplopie. À l'examen, il existe une limitation de l'adduction d'un œil, un nystagmus sur l'œil abducteur et un respect de la convergence. L'atteinte du VII s'exprime par une paralysie faciale périphérique avec parfois des myokimies séquellaires. L'atteinte du trijumeau aboutit à un trouble sensitif de l'hémiface et/ou à une névralgie faciale qui doit faire évoquer le diagnostic de SEP quand elle survient chez un sujet jeune.

L'atteinte cérébelleuse est révélatrice de la SEP dans seulement 5 % des cas, en général associé à un syndrome pyramidal. Elle s'exprime par une démarche ébrieuse, des difficultés dans la coordination des mouvements, une dysarthrie et une hypotonie.

Le syndrome vestibulaire comme les troubles sphinctériens ou sexuels et les troubles cognitifs sont rarement révélateurs de la maladie (moins de 5 %).

III.2 PHASE D'ETAT

Après quelques années d'évolution, les atteintes motrices, sensibles, cérébelleuses, des nerfs crâniens, sphinctériennes coexistent aboutissant parfois à des handicaps importants dans la vie quotidienne. À l'examen, la marche devient cérébello-spasmodique avec rapidement réduction du périmètre de marche pouvant même aboutir à l'utilisation d'un fauteuil roulant. Le syndrome cérébelleux cinétique peut entraîner des dyskinésies volitionnelles rendant tout geste fin impossible. Des troubles de déglutition, de phonation, un syndrome pseudo-bulbaire peuvent être retrouvés lors de l'examen de l'extrémité céphalique. Un nystagmus est présent dans plus d'un tiers des cas après 5 ans d'évolution. Plus de la moitié des malades après 5 ans d'évolution, présente des troubles sphinctériens urinaires, correspondant soit à des urgences mictionnelles, de la pollakiurie, de l'incontinence soit au contraire à de la dysurie. Les troubles sexuels à type d'impuissance ou d'insensibilité vaginale sont fréquents. La constipation est courante mais l'atteinte sphinctérienne anale est plus rare.

Les troubles cognitifs comme des difficultés de concentration, un apragmatisme, des troubles de mémoire sur les faits récents se retrouvent dans plus de 50 % des cas après 5 ans. Dans les formes très évoluées de SEP, il peut exister une démence (5 %). Le caractère et

le comportement peuvent être atteints avec tantôt une euphorie tantôt un syndrome dépressif. La fatigue est un symptôme classique de la SEP, fréquemment présent dès le début de la maladie et évoluant même en l'absence de poussées évolutives, responsable d'un retentissement parfois important, tant physique que psychique, et altérant grandement la qualité de vie des patients.

Les douleurs sont fréquemment rencontrées. Elles sont chroniques à type de broiement prédominant dans les membres et signant le déséquilibre musculosquelettique (dû au déficit moteur et à la spasticité) ou par atteinte des voies cordinales postérieures. Elles peuvent être plus aiguës de types radiculaires ou paroxystiques à type de décharges. Des manifestations paroxystiques de quelques secondes sont parfois rencontrées. La névralgie faciale, la dysarthrie-ataxie paroxystique, le signe de Lhermitte, les spasmes des membres en sont les plus classiques. L'épilepsie n'est retrouvée que dans 5 % des cas.

Certains signes cliniques ne sont pas rencontrés dans la SEP comme l'hémianopsie latérale homonyme, l'aphasie ou le syndrome extrapyramidal. La surdité ou la cécité complètes sont exceptionnelles.

III.3 FORMES EVOLUTIVES

Dans la majorité des cas (85 %), la SEP évolue d'emblée par poussées (forme rémittente) séparées par des phases de rémission. Les poussées se définissent par l'apparition de nouveaux signes neurologiques ou l'aggravation de signes préexistants pendant plus de 24 heures à distance d'un épisode f ebriile. La poussée s'installe en général en quelques heures à quelques jours et elles se répètent en moyenne une fois tous les 18 mois. Certains facteurs d eclechantants peuvent être retrouv es, tels que un traumatisme, une infection intercurrente, une vaccination, le post-partum, une intervention chirurgicale et une situation de stress. Au début de la maladie, les poussées régressent le plus souvent de façon complète puis après quelques années d'évolution, elles laissent habituellement des séquelles. Après 10 ans d'évolution, la moitié des malades présenteront une forme progressive définie comme une aggravation progressive continue de l'état neurologique pendant au moins 6 mois (forme secondairement progressive).

Chez 15 % des malades et surtout ceux débutant la maladie après 40 ans, la SEP est d'emblée progressive avec une expression clinique avant tout médullaire (forme progressive primaire). Le pronostic est impr evisable pour un individu donné. Sur des grandes séries de malades, il est estim e que la moitié des patients aura une gêne à la marche après 8 ans d'évolution, nécessitera l'aide d'une canne à la marche après 15 ans et aura recours à un fauteuil roulant après 30 ans.

La survie ne paraît pas affectée.

Les formes dites « bénignes », définies par l'absence d'invalidité après 15 ans d'évolution concernent 25 % des malades. Malheureusement, ces formes initialement favorables peuvent s'aggraver tardivement rattrapant le retard évolutif.

À l'opposé de ces formes bénignes, les formes de SEP très sévères aboutissant à un handicap rapide représentent 10 % des cas.

Peu de facteurs cliniques prédictifs d'évolution ont pu être mis en évidence. L'âge de début jeune, le mode rémittent, un long délai entre les deux premières poussées, une névrite optique inaugurale semblent plutôt de meilleur pronostic. À l'opposé, un début après 40 ans, sous la forme progressive primaire, une atteinte motrice et/ou cérébelleuse initiale sont de mauvais pronostic.

Les examens paracliniques (IRM, analyse du LCR, potentiels évoqués) ont une mauvaise valeur prédictive pronostique et leur répétition après le diagnostic n'est pas utile en pratique courante.

IV ÉLEMENTS DU DIAGNOSTIC

Le diagnostic de SEP repose sur le caractère multifocal des lésions et sur le mode évolutif par poussées. Toutefois, la mise en évidence d'une dissémination dans le temps et dans l'espace peut être absente, notamment au début de l'affection et dans les formes progressives primaires. Le diagnostic positif peut donc être étayé par certains examens paracliniques (IRM, étude du LCR, potentiels évoqués) mais il est indispensable d'éliminer d'autres affections pouvant rendre compte d'une atteinte neurologique centrale compatible avec le diagnostic de SEP.

IV.1 DIAGNOSTIC POSITIF

Il n'existe pas de marqueur diagnostique spécifique de la maladie. Le diagnostic de SEP répond à un faisceau d'arguments. Il est basé sur quatre critères essentiels :

- la dissémination des lésions dans le temps,
- la dissémination des lésions dans l'espace concernant différentes topographie du système nerveux central,
- la présence d'un processus inflammatoire localisé dans le système nerveux central,
- l'absence d'autres maladies évolutives.

IV.1.1 Imagerie

L'IRM encéphalique et médullaire est l'examen de choix pour le diagnostic de SEP. Les lésions apparaissent sous la forme d'hypersignaux de la substance blanche sur les séquences pondérées en densité protonique et/ou en T2 (le liquide céphalo-rachidien apparaît blanc lors de ces séquences). Elles peuvent aussi apparaître en hyposignaux (« trous noirs ») en T1 (le LCR est noir en T1) mais avec une moindre sensibilité. Elles sont localisées dans la substance blanche périventriculaire (soit de façon confluyente, soit plus souvent de forme ovoïde perpendiculaire à l'axe des ventricules), dans le tronc cérébral et dans la moelle notamment cervicale. Il peut exister une atrophie cérébrale ou médullaire associée surtout dans les formes évoluées.

Toutes les lésions visualisées à l'IRM n'ont pas forcément une expression clinique ce qui peut permettre dans le cas de signe neurologique isolé d'obtenir le critère « dissémination spatiale ». La dissémination temporelle des lésions est recherchée en T1 après injection intraveineuse de gadolinium. L'existence d'un rehaussement du signal après injection de gadolinium traduit l'ouverture de la barrière hémato-encéphalique et donc la constitution de lésions inflammatoires récentes. Celles-ci peuvent coexister avec des lésions anciennes confirmant un processus étalé dans le temps.

Les anomalies de signal sont présentes à l'IRM encéphalique et/ou médullaires peuvent aussi se rencontrer lors de pathologies infectieuses et systémiques.

IV.1.2 Électrophysiologie

Les potentiels évoqués sont des potentiels électriques recueillis après une brève stimulation spécifique. Ils sont caractérisés par une succession d'ondes dont la latence, la polarité et l'amplitude sont parfaitement identifiées en fonction de chaque type de stimulation. Actuellement, peuvent être explorées les voies visuelles (PEV), auditives (PEA) au niveau du tronc cérébral, sensitives (PES) lemniscales et motrices (PEM) pyramidales. Les PEV sont anormaux dans 80 % des cas de SEP certaines, les PEA dans 60 % des cas, les PES dans 75 % des cas et enfin, les PEM dans 90 % des cas. Leur atteinte signe une souffrance de la voie étudiée au sein du système nerveux central, pouvant permettre de mettre en évidence la dissémination spatiale. Les PE peuvent être perturbés alors que le patient est asymptomatique.

IV.1.3 Biologie

L'analyse biologique repose essentiellement sur l'analyse comparée du LCR avec le sérum. L'analyse immunochimique du LCR met en évidence une Synthèse IntraThécale (SIT)

d'immunoglobulines. Le liquide céphalo-rachidien (LCR) occupe les espaces leptoméningés, péricérébraux et spinaux, ainsi que les ventricules cérébraux, soit un volume total chez l'adulte de 140 ml +/- 30 ml. Les échanges entre système nerveux, sang et LCR sont sous le contrôle de trois barrières : hémato-encéphalique (BHE) (sang/système nerveux), encéphalo-méningée (système nerveux/LCR) et hémato-méningée (BHM) (sang/LCR). Le LCR normal, eau de roche, contient moins de 5 éléments cellulaires blancs par mm³ (lymphocytes ou monocytes) et moins de 100 hématies par mm³. La protéinorachie varie entre 0,2 et 0,4 g/l en fonction de l'âge et est composée en majorité d'albumine. L'albumine ne provient jamais du SNC; elle est synthétisée uniquement au niveau du foie. De même, il n'existe pas de production locale d'immunoglobulines dans le LCR normal, celles que l'on y retrouve sont d'origine sérique. Il existe des variations physiologiques interindividuelles de ces concentrations en protéines du LCR liées aux variations physiologiques de la perméabilité de la BHM et de leur concentration sérique. En moyenne, 1 molécule d'IgG du sérum sur 369 passe passivement dans le LCR. Pour l'albumine, le ratio est de 1 pour 230. On peut prélever, chez un adulte, par ponction lombaire au niveau de l'espace sous-arachnoïdien, un volume de 10 à 15 ml de LCR. Il faut, avant ce geste, écarter une contre-indication absolue, l'hypertension intracrânienne, suspectée devant certains signes cliniques évocateurs et confirmée par le fond d'œil (œdème papillaire) et/ou l'imagerie cérébrale. L'analyse immunologique du LCR doit obligatoirement être couplée à celle du sérum du patient, prélevé le même jour.

Dans les cas de SEP, La protéinorachie n'est augmentée que dans 25 % des cas et toujours modérément (inférieure à 1g/l).

Dans 50 % des cas, il peut exister une pléiocytose, qui reste modérée (5-50 éléments blancs par mm³ avec une prédominance de lymphocytes). La présence de plus de 50 cellules/mm³ doit faire rediscuter, sans toutefois l'exclure, le diagnostic de SEP.

Les dosages des immunoglobulines G (voire A et M) et de l'albumine, réalisés en parallèle dans le sérum et le LCR permettent à la fois d'évaluer l'état de la BHM, d'évaluer quantitativement une éventuelle synthèse intrathécale. L'étude du rapport Albumine LCR / Albumine sérum (« ratio albumine ») permet, d'évaluer l'état de la BHM. Il est normalement inférieur à $6 \cdot 10^{-3}$ chez l'adulte jeune et à $8 \cdot 10^{-3}$ chez la personne âgée. Dans la SEP, la BHM est respectée dans 90 % des cas. La synthèse intrathécale peut être estimée quantitativement par l'index de Link ou index d'IgG ($\text{Index d'IgG} = (\text{IgGLCR} / \text{IgG}_{\text{sérum}}) / (\text{albumine LCR} / \text{albumine sérum})$ N moins de 0,65) ou les formules quantitatives de Tourtellote et Reiber basées sur une soustraction au taux des IgG du LCR (et aussi A et M pour Reiber) de la quantité estimée du passage des IgG (A ou M) venant du sérum en fonction de l'état de la BHM. Les méthodes d'estimation quantitatives d'une SIT (formules de Link, Reiber ou Tourtellote) sont relativement peu sensibles (sensibilité moins de 70 %).

Le deuxième temps, essentiel, de l'étude immunologique est la recherche d'un profil de migration électrophorétique oligoclonal spécifique des Ig du LCR. Le principe d'analyse est

basé sur la comparaison des profils de migration électrophorétique des Ig du LCR et du sérum. La prolifération préférentielle d'un nombre limité de clones lympho-plasmocytaires se traduit par l'apparition de plusieurs bandes distinctes d'IgG dans le LCR (aspect dit « d'oligoclonalité »), non retrouvées au niveau du profil sérique correspondant. L'analyse du LCR n'est en général pas modifiée par le temps ou le traitement. Actuellement, la méthode de consensus pour la mise en évidence d'une oligoclonalité des Ig du LCR est l'IsoÉlectroFocalisation (IEF), sur gel d'agarose. Cependant l'immunofixation est également dans certaines conditions aussi sensible pour la détection de la synthèse intrathécale. Ces techniques ne sont pas encore parfaitement standardisées. L'aspect de profil oligoclonal des IgG du LCR est fortement évocateur de SEP (détecté chez plus de 90 % des sujets atteints de SEP. Il existe plus rarement une synthèse intrathécale d'IgM ou IgA. Si une synthèse d'IgM peut se rencontrer dans les cas de SEP au début de l'histoire clinique, une synthèse intrathécale d'IgA, sans écarter le diagnostic, doit faire évoquer une pathologie infectieuse. Il faut enfin rappeler qu'une synthèse intrathécale peut se voir dans d'autres maladies inflammatoires du SNC : neurosyphilis, maladies de système avec atteinte du SNC (lupus érythémateux disséminé, sarcoïdose...), méningoencéphalite herpétique, LeucoEncéphalopathie Multifocale Progressive (LEMP), infection par le virus de l'immunodéficience humaine. Dans ces cas, il existe souvent une altération de la BHM.

IV.2 DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL

Les problèmes diagnostiques sont principalement représentés au début de la maladie ou lorsque l'évolution est particulière (forme progressive primaire). Un examen clinique général et la recherche de signes cliniques et/ou d'antécédents pouvant faire évoquer une atteinte extra-neurologique restent indispensables devant toute suspicion de SEP.

Une atteinte diffuse du système nerveux central évoluant par poussées peut être en rapport avec certaines vasculites (lupus érythémateux disséminé, périartérite noueuse), une maladie de Behçet, une sarcoïdose ou une maladie de Gougerot-Sjögren. La recherche d'anomalies à l'examen clinique général, la présence d'un syndrome inflammatoire dans le sang et une altération de la BHM sont des arguments pour évoquer ces affections. Par contre, il peut exister dans certains cas une synthèse intrathécale d'immunoglobulines dans ces pathologies. Une atteinte localisée du SNC évoluant par poussées peut amener à évoquer le diagnostic de tumeurs cérébrales ou médullaires, de lymphome primitif du SNC, de malformations vasculaires médullaires et du tronc cérébral, d'affections cérébro-vasculaires. Une atteinte ischémique ou toxique peut être la cause d'une neuropathie optique récidivante.

À l'inverse, une atteinte progressive du SNC peut être en rapport avec une affection dégénérative (paraplégie spastique héréditaire), une sclérose combinée de moelle par carence en vitamine B12, une atteinte infectieuse (myélopathie à HTLV1, maladie de Lyme,

myélopathie à HIV, neurosyphilis) une affection métabolique héréditaire (adrénoleucodystrophie).

Certaines formes frontières doivent être dissociées de la SEP :

- l'encéphalomyélite aiguë disséminée correspond à une démyélinisation brutale faisant suite à une vaccination ou à une infection,
- la neuromyéélite optique de Devic est caractérisée par l'association d'une neuropathie optique sévère le plus souvent bilatérale et d'une atteinte médullaire grave.

V TRAITEMENTS

La prise en charge des patients atteints de SEP repose d'une part sur le traitement des poussées, d'autre part sur les traitements de fond, et enfin sur des mesures symptomatiques.

V.1 TRAITEMENT DE LA POUSSEE

Les corticoïdes à fortes doses permettent d'accélérer la récupération de la poussée. Ils sont prescrits en perfusion (1 g par jour pendant 3 à 5 jours de méthylprednisolone). Ils n'ont pas d'effet sur la prévention à terme de nouvelle poussée et sur le décours évolutif de la maladie et leur utilisation au long cours n'est pas justifiée.

V.2 TRAITEMENT DE FOND

Il a pour but de réduire la fréquence des poussées et de ralentir la progression du handicap. On peut agir soit par immunomodulation (en modifiant par exemple l'équilibre de la balance TH1/TH2) soit par immunosuppression (en interférant avec le cycle cellulaire des cellules immunocompétentes). Parmi les immunomodulateurs, les interférons bêta (1b : Bêtaféron ; 1a : Avonex et Rebif) permettent de réduire la fréquence des poussées d'environ 40 % et pour certains de ralentir la progression du handicap à 2 ou 4 ans. Ils sont utilisés au long cours en injection sous-cutanées pluri-hebdomadaires ou intramusculaires hebdomadaires). Leur tolérance est globalement bonne en dehors de la présence d'un syndrome pseudo-grippal (fièvre, myalgies, arthralgies, céphalées, fatigue) faisant suite aux injections, plus particulièrement marqué dans les premières semaines du traitement (50 % des patients). Les contraintes de ces traitements sont importantes (produit injectable avec nécessité d'une surveillance clinique et biologique rigoureuse) et leur prix est élevé.

L'interféron bêta paraît plus efficace dans les formes rémittentes (prévention de la survenue des poussées) que dans les formes secondairement progressives (prévention de l'aggravation progressive de l'invalidité).

D'autres immunomodulateurs (immunoglobulines intraveineuses, acétate de glatiramer) semblent aussi pouvoir ralentir la fréquence des poussées.

Parmi les immunosuppresseurs, la mitoxantrone (Novantrone) est utilisée dans les formes sévères de la maladie échappant aux immunomodulateurs. La toxicité cardiaque de cette anthracycline oblige à une surveillance cardiologique précise et à une utilisation limitée dans le temps. L'azathioprine (Imurel), le méthotrexate, le cyclophosphamide (Endoxan) sont d'autres immunosuppresseurs parfois utilisés dans la SEP sans certitude formelle d'efficacité.

Aucun traitement de fond n'a démontré d'efficacité dans les formes progressives primaires de SEP.

V.3 TRAITEMENT SYMPTOMATIQUE

Il a pour but de traiter les complications de la maladie et par la même d'améliorer la qualité de vie des patients. Il ne doit pas être sous-estimé.

La spasticité peut être atténuée par des antispastiques tel que le baclofène (Liorésal) ou le dantrolène (Dantrium). Une augmentation progressive des doses est indispensable pour éviter d'aggraver l'état moteur du malade par une hypotonie. Lors de composantes spastiques sévères, les injections de toxine botulinique, l'implantation de pompe intrarachidienne de baclofène, la neurochirurgie peuvent être indiquées.

Les troubles urinaires doivent être surveillés et traités pour éviter une atteinte du haut appareil urinaire. En dehors de la surveillance clinique, un bilan urodynamique et radiologique sont souvent nécessaires. S'il existe une hyperactivité vésicale se traduisant par des urgences mictionnelles, les anticholinergiques tel que l'Oxybutyrine (Ditropan) peuvent être utilisés. En cas de dysurie, les alpha-bloquants peuvent être prescrits. En cas de résidu post-mictionnel, la pratique d'autosondages intermittents quotidiens doit être proposée aux patients. La chirurgie urologique n'est réservée qu'aux formes très sévères. Les infections urinaires seront traitées pour éviter les atteintes du haut appareil urinaire. Elles représentent par ailleurs des épines irritatives pouvant aggraver la spasticité.

Les troubles sexuels en particulier de l'érection peuvent être améliorés par une prise en charge médicamenteuse (injection intracaverneuse de papavérine ou de prostaglandine, sildénafil) et par un suivi sexologique.

Les douleurs peuvent être soulagées par des antalgiques classiques, des tricycliques ou certains antiépileptiques.

Les manifestations paroxystiques comme la névralgie du trijumeau ou les crises motrices paroxystiques sont soulagées par les antiépileptiques comme la carbamazépine ou le gabapentin. Dans les névralgies faciales résistantes aux médicaments, une thermocoagulation percutanée du trijumeau est indiquée.

La rééducation est concernée dans presque tous les domaines de la rééducation neurologique. L'évolution par poussées, plus ou moins régressives, en fait une affection chronique, nécessitant des interventions et adaptations fréquentes tenant compte de la fatigabilité de ces patients. Elle se décline sous plusieurs facettes.

- La spasticité, symptôme très fréquent, peut être améliorée par les techniques de physiothérapie en association avec les traitements pharmacologiques. La spasticité est un phénomène moteur réflexe incontrôlé, élaboré dans un réflexe nociceptif où une information pernicieuse le déclenche et l'entretient et qu'il persistera avec elle. La suppression de toute cause nociceptive est un préalable à tout autre geste thérapeutique. Les lésions cutanées et des phanères, articulaires, urinaires et digestives constituent les principaux facteurs d'entretien. La rééducation comporte des mobilisations passives douces et des postures. Selon les cas, la verticalisation aidée peut apporter une réduction notable de l'hypertonie spastique. Dans ce contexte, le refroidissement par douche ou mieux bain froid amène des résultats parfois assez spectaculaires.
- Le syndrome pyramidal associé : défaut du contrôle sélectif, activation et dosage précis de la contraction musculaire et de sa décontraction, faillite des mécanismes automatiques de l'inhibition responsable de l'hypertonie et de la diffusion syncinétique de l'activation musculaire, c'est-à-dire des engrammes automatiques de coordination. Les objectifs de la rééducation sont ainsi posés : obtenir un contrôle volontaire sélectif et recréer des engrammes automatiques fonctionnels permettant la réalisation d'un programme moteur de synergies, de stabilisation mais aussi d'inhibition. Il est néfaste de recourir dans ces cas aux techniques de renforcement musculaire même par facilitation proprioceptive qui augmentent et pérennisent l'incoordination. Les techniques de rééducation nécessitent l'installation du patient dans un environnement calme, confortable, non distrayant et permettant à la fois relaxation et maintien d'un bon niveau d'attention. Il faut éviter les mobilisations douloureuses et apporter des consignes claires et précises. Le travail en apesanteur est préférable au début, et l'utilisation de stimulations facilitantes cutanées, musculaires et tendineuses est utile. La prise de conscience de la contraction et de ses effets est nécessaire. Limité au début à un muscle et à des contractions de faible intensité, le travail est progressivement élargi à des mouvements ou séquences de mouvements simples. Leur répétition avec succès permet de chaîner plusieurs

engrammes moteurs pour obtenir un mouvement finalisé, puis de consolider les performances.

- La motricité des membres peut être perturbée par l'existence d'une dysmétrie. La dysmétrie cérébelleuse se caractérise par un retard à l'initiation motrice, une augmentation de la phase d'accélération et un manque de temps pour la décélération. L'imprécision du cérébelleux est liée à une perturbation globale des automatismes stabilisateurs et programmeurs. La stabilité est souvent améliorée par un apprentissage des contrôles proximaux du membre et de sa solidarisation au thorax. La précision est obtenue par une appréhension des exercices à réaliser et l'exécution de gestes fins en ergothérapie. La répétition et la progression dans la complexité des exercices sont un des garants de l'amélioration.
- Les troubles sensitifs objectifs justifient deux types d'exercices. Les uns visent à une prise de conscience des différents segments de membre et de leurs positions au cours de mobilisations passives puis actives et enfin dans un travail d'équilibre. Les autres cherchent à développer les compensations visuelles.
- Les déficiences sensorielles peuvent être visuelles, par réduction de l'acuité visuelle ou diplopie. La rééducation orthoptique aide à une meilleure utilisation des capacités, apprentissage du regard dans le champ de vision conservé s'il y a atteinte de la vision centrale ou port de cache ou de prisme de Fresnel s'il y a diplopie.
- Les troubles vésico-sphinctériens, très fréquents et à n'importe quel stade évolutif, sont évalués par le bilan urodynamique qui complète l'approche clinique pour indiquer les mesures les mieux adaptées à la vidange et à la continence (auto-sondage, pharmacologie, etc...). Ces troubles sont plus invalidants sur le confort du patient que par leurs conséquences en termes de complications. Ils impliquent cependant une surveillance régulière.
- Les troubles de l'équilibre axial sont habituels dans la sclérose en plaques. Ils expriment des déficiences souvent associées pyramidales, vestibulaires, cérébelleuses et proprioceptives, éventuellement majorées par des troubles visuels associés. La démarche ataxo-spasmodique en est une conséquence. La rééducation se fait à partir du niveau postural le plus élevé que peut tenir le patient. Mais il est souvent nécessaire de partir des niveaux élémentaires et de commencer par un travail en décubitus dorsal sur table ou tapis. L'acquisition d'un équilibre contrôlé est une condition majeure pour entreprendre toute rééducation motrice et a fortiori celle de la marche.
- L'incapacité de déplacement représente presque toujours le premier problème à résoudre. La marche peut être aidée par l'utilisation de cannes simples, anglaises ou tripodes ou par un cadre de marche. Les orthèses ne nous apparaissent pas ici présenter de grands avantages. L'acceptation de l'utilisation d'un fauteuil roulant

n'est pas évidente et suppose des explications précises, comme un entraînement à son utilisation.

- Enfin, diverses situations de handicap sont liées aux déficiences et incapacités dues à la maladie. Elles concernent les conditions de la vie quotidienne et familiale, le travail et les ressources, la vie sociale et l'accessibilité. Les solutions à apporter doivent être adaptées à chaque situation.