

LE DIAGNOSTIC

Diagnostic clinique

Jusqu'il y a peu de temps, le diagnostic de SEP fut posé uniquement sur les signes cliniques et dans la plupart des cas il ne pouvait être donné avec certitude avant plusieurs années d'évolution.

Les deux caractéristiques essentielles de la SEP sont la multiplicité des atteintes du SNC dans le temps et dans l'espace. La multiplicité dans le temps signifie que l'évolution de la maladie se fait par poussées et rémissions, à des intervalles variables. La multiplicité dans l'espace signifie que les plaques concernent simultanément ou successivement plusieurs régions du SNC.

Ces critères ne s'appliquent pas aux formes progressives d'emblée qui, on le sait, ne présentent jamais de poussées. On exige dans ce cas une progression constante de l'atteinte neurologique depuis au moins 6 mois, et sans périodes d'amélioration sensible.

Le diagnostic était parfois difficile dans les formes dites monosymptomatiques, c'est-à-dire où les troubles cliniques isolés ou répétitifs traduisaient l'atteinte d'une seule région du SNC, par exemple les nerfs optiques. Dans ces cas particuliers, il était habituel de pratiquer divers examens techniques, radiologiques le plus souvent, destinés à écarter d'autres diagnostics possibles. On parlait alors de diagnostic d'exclusion, c'est-à-dire que l'on posait le diagnostic de SEP parce qu'on n'avait pas pu mettre en évidence une autre pathologie expliquant les symptômes cliniques. Actuellement, si le diagnostic ne peut être posé avec certitude sur le plan clinique, mais que les résultats des examens du LCR, des potentiels évoqués et surtout de l'IRM sont pathologiques, on parle de SEP "certaine sur base des examens de laboratoire" (laboratory supported definite multiple sclerosis).

Diagnostic paraclinique

Le liquide céphalo-rachidien

Le premier examen "paraclinique", comme disent les médecins, qui permet de

cerner davantage le diagnostic fut l'étude du LCR obtenu par ponction lombaire. Au début des années 60, des chercheurs mirent en évidence la présence de protéines anormales dans le LCR des malades SEP. On utilise pour ce faire une technique permettant de séparer les protéines en les soumettant à un champ électrique qui les fait migrer selon leurs tailles respectives dans un milieu spécial (électrophorèse). On peut ensuite les colorer et les identifier. Les protéines les plus étudiées sont les IgG, c'est-à-dire des anticorps dont la présence traduit l'existence de réactions immunitaires au niveau du SNC. Ces IgG se manifestent par des bandes colorées dont le nombre peut dépasser la vingtaine. Etant donné que chaque bande représente un anticorps, c'est-à-dire une protéine sécrétée par une seule variété de lymphocyte B (un clone), leur multiplicité a été décrite sous le nom d'aspect "oligoclonal". On peut également doser chimiquement les IgG dans le LCR et calculer la quantité sécrétée à l'aide d'une formule mathématique.

L'association de ces deux méthodes et leurs perfectionnements successifs ont permis de mettre en évidence ces IgG chez 95 % des malades atteints de SEP. Cependant, d'une part, il existe des SEP certaines chez qui les IgG ne se retrouvent pas, et d'autre part des réactions immunitaires dans le SNC s'observent également dans d'autres affections neurologiques. Il n'empêche que, associé aux symptômes neurologiques, cet examen technique a permis de poser le diagnostic plus précocement dans des cas douteux sur le plan clinique.

Les potentiels évoqués

Dans les années 70, des techniques neurophysiologiques appelées "potentiels évoqués" ont été progressivement introduites dans notre arsenal diagnostique.

Lorsqu'on applique un faible courant sur la peau au niveau d'un membre, il provoque un influx nerveux qui se propage le long des nerfs sensitifs puis de la moelle épinière, pour aboutir au cortex cérébral dans la région sensitive. Cet influx peut être enregistré à divers endroits le long de son trajet et finalement au niveau de la peau du crâne. Il ne représente que quelques millièmes de volt et sa détection exige une énorme amplification. De ce fait, les potentiels parasites (artéfacts) sont également amplifiés. Pour les éliminer et ne garder que le potentiel évoqué sensitif, on est obligé de répéter plusieurs centaines de fois le stimulus et son enregistrement. Chaque courbe correspondant à un stimulus est gardée en mémoire et est additionnée aux précédentes. Seules les courbes qui se reproduisent d'une fois à l'autre sont conservées. Ce procédé de "sommation" permet d'éliminer les artéfacts et explique pourquoi l'examen dure parfois plus d'une demi-heure.

Le temps entre le moment où on stimule la peau de la jambe par exemple et celui où on enregistre un potentiel soit au niveau de la moelle soit au niveau du cerveau, s'appelle "temps de latence". Il représente la durée du parcours de l'influx depuis son origine jusqu'au moment où il atteint la région où il est enregistré. Suivant l'influx sensitif étudié, ces temps sont de l'ordre de quelques millisecondes à une centaine de millisecondes.

Plusieurs formes de sensibilité ont été explorées de cette façon : la sensibilité tactile au niveau des bras et des jambes (potentiels évoqués somesthésiques), la vision (potentiels évoqués visuels), et l'audition (potentiels évoqués auditifs et du tronc cérébral).

Lorsqu'il existe une lésion du système nerveux sur le trajet d'un influx, celui-ci est ralenti et le potentiel évoqué est retardé. Ces techniques permettent de mettre en évidence des troubles de conduction avant même qu'ils ne provoquent de signes cliniques. Il n'est pas rare de trouver des potentiels évoqués visuels anormaux chez un malade qui ne se plaint pas de la vue. Cela signifie qu'il a présenté une légère névrite optique asymptomatique. Sa détection par les potentiels évoqués permet ainsi d'objectiver une lésion d'une région précise du SNC qui, s'il existe déjà une lésion isolée se traduisant par d'autres signes cliniques, permettra d'affirmer la multiplicité dans l'espace.

Depuis quelques années, on recourt également à la technique des "potentiels évoqués moteurs". Comme leur nom l'indique, ils explorent non la conduction des voies sensitives mais celle des voies motrices. On provoque une stimulation du cortex moteur au travers du crâne soit par un courant électrique, soit de préférence par un champ magnétique. Cette stimulation de cellules motrices cérébrales provoque un influx nerveux qui se propage le long des voies motrices jusqu'au niveau des muscles du bras ou de la jambe où il provoque un petit mouvement enregistrable. Suivant la distance entre le cerveau et le muscle qui répond, le temps de latence varie de 10 à 25 millisecondes. Dans la SEP cette technique permet de mettre en évidence des lésions des voies motrices ne se traduisant pas encore par une perte de force perceptible par le patient. Son intérêt est donc le même que celui des potentiels évoqués sensitifs.

La tomographie axiale computerisée (TAC)

La tomographie axiale computerisée, plus communément appelée "scanner" est

une technique basée à la fois sur l'absorption différentielle des rayons X (RX) par les tissus et la possibilité d'examiner sélectivement une "tranche" d'un organe.

En fait, la pellicule photographique qui, en radiographie conventionnelle, enregistre les RX ayant traversé les tissus, est remplacée par des minicompteurs juxtaposés qui mesurent la quantité de RX à l'entrée et la sortie d'un organe: le cerveau par exemple. La différence donne une mesure quantitative de l'absorption des RX dans le volume du tissu cérébral correspondant à chaque compteur. Ces chiffres sont transformés par un programme informatique en images graduées du blanc au noir. Plus il existe de compteurs, meilleure est la définition de l'image générée par l'ordinateur.

Le scanner est beaucoup plus sensible et plus performant que les techniques radiologiques conventionnelles et on espérait donc qu'il nous permettrait de mieux voir les lésions cérébrales de la SEP. Malheureusement, seules les grandes plaques périventriculaires sont visibles, ainsi que l'atrophie de la substance blanche en rapport avec la sclérose. Dans quelques cas exceptionnels, l'injection de grandes quantités de produits de contraste a permis de mettre en évidence leur passage dans le tissu cérébral au niveau des lésions actives associées à des troubles de la perméabilité capillaire.

Le scanner s'est donc montré plutôt décevant en SEP, ne nous permettant pas en particulier d'améliorer sensiblement la qualité de notre diagnostic.

L'imagerie par résonance magnétique (IRM)

Le principe de la résonance magnétique nucléaire a été découvert en 1946 de manière indépendante par deux chercheurs américains, F. Bloch et E. Purcell, qui reçurent ensemble le prix Nobel en 1952.

L'utilisation clinique de ce phénomène fut retardée pour des raisons techniques, notamment la construction d'aimants de grande taille avec un champ magnétique uniforme. Les premières images de tubes remplis d'eau furent obtenues en 1973, celles réalisées chez un être vivant (souris) en 1974, chez l'homme (thorax) en 1976 et celles du cerveau en 1981, précisément chez des patients atteints de SEP. Très rapidement, il s'avéra que cette technique était un progrès considérable dans la connaissance de cette maladie et il est donc utile d'en résumer les principes de base.

Environ deux tiers des noyaux atomiques émettent un très faible champ

magnétique dû à leur rotation sur eux-mêmes comme des toupies. Le noyau de l'hydrogène se retrouve dans tous les tissus, notamment en tant que constituant des molécules d'eau (H₂O) et possède un des champs magnétiques les plus puissants. L'IRM met à profit ces deux propriétés pour obtenir des images des divers tissus du corps humain.

Dans des conditions normales, les faibles champs naturels ne sont pas mesurables parce que, leurs axes étant orientés au hasard, ils ne s'additionnent pas.

Lorsque le cerveau est placé dans un champ magnétique, les axes des toupies moléculaires s'orientent parallèlement à ce champ, les uns vers la droite, les autres vers la gauche. Parmi les millions de noyaux ainsi alignés, quelques uns seulement sont orientés davantage vers une des deux directions, et cette inégalité est suffisante pour mesurer le très faible champ magnétique qui en résulte.

La résonance est un phénomène physique qui s'observe entre deux systèmes présentant des vibrations ou des oscillations. Elle consiste en un transfert d'énergie de l'un à l'autre, qui est maximale lorsque les fréquences des deux systèmes coïncident: on dit qu'elles sont en phase. On sait que des poussées exercées sur le siège d'une balançoire entraînent des oscillations d'autant plus grandes que la force est appliquée dans le sens du mouvement de la balançoire. On connaît également l'expérience du verre placé à proximité d'un bruit aigu et puissant, qui entre en résonance, accumule l'énergie et se brise.

Lorsque les noyaux se trouvent dans un champ magnétique extérieur, ils tournent sur eux-mêmes et leurs axes de rotation sont parallèles au champ. Ils ressemblent à des toupies tournant sur leurs pointes et dont l'axe est strictement perpendiculaire au sol.

Si ces noyaux sont soumis à un second flux électromagnétique latéral, perpendiculaire à leur axe et donc au premier champ magnétique, cet axe ne reste pas parallèle au premier champ mais s'en écarte. Ces noyaux ressemblent alors à des toupies penchées dont l'axe s'écarte de la verticale, l'extrémité supérieure décrivant lentement un cercle dans l'espace. Ce mouvement particulier (appelé précession) produit un courant alternatif qui peut être détecté par des antennes. C'est ce courant, ce signal, qui est traité par ordinateur pour acquérir une image.

Lorsque le deuxième flux électromagnétique est interrompu, les noyaux reprennent progressivement leur position première, leur axe étant alors à nouveau parallèle au champ magnétique principal. Ce mouvement, appelé relaxation, libère de l'énergie cinétique qui est transmise aux molécules et aux structures voisines. Le

temps de relaxation correspondant à ce phénomène est appelé T1 (temps de relaxation longitudinale).

D'autre part, les noyaux placés dans un champ magnétique ne sont pas homogènes. Après excitation, leur mouvement de précession est le même pour tous, mais après un certain temps ils échangent de l'énergie entr'eux et certains acquièrent un mouvement différent. Les différences entre les noyaux deviennent de plus en plus grandes avec le temps, l'ensemble retourne à l'état initial, anarchique, chacun ayant sa direction particulière, et aucun champ magnétique n'est alors enregistrable. Le temps de retour à ce champ magnétique zéro s'appelle T2 (temps de relaxation transverse): il dépend de la rapidité avec laquelle les noyaux se déphasent les uns par rapport aux autres.

Il est important de connaître ces phénomènes parce que ce sont ces deux temps de relaxation qui permettent d'obtenir des images aussi contrastées et détaillées du tissu cérébral.

Pendant le temps de relaxation T1, l'énergie cinétique est transmise sous forme de chaleur aux structures voisines et provoque sur leurs noyaux un phénomène de résonance dont l'ampleur est fonction de leur taille moléculaire. Pour un même échange thermique, l'eau acquiert une fréquence beaucoup plus élevée que les grandes molécules de protéines et de graisses qui, partant d'une fréquence plus élevée, auront un temps de relaxation plus long. D'autre part, les molécules d'eau attachées à de grosses molécules acquièrent une fréquence moins élevée que celles qui sont libres. On peut ainsi distinguer l'eau "libre" du liquide céphalo-rachidien de celle contenue dans les cellules ou espaces intercellulaires. C'est également avec cette technique que l'on met le mieux en évidence le passage d'un produit de contraste dans le tissu cérébral. Le produit apparaît sous forme de taches blanches alors que les plaques, moins visibles avec cette technique, sont noires.

Le même phénomène existe pour le temps de relaxation T2. L'inhomogénéité des noyaux dans un tissu fait que la rapidité avec laquelle ils s'écartent du mouvement de précession initial, uniforme, est différente à divers endroits de ce tissu. En d'autres termes, le temps de relaxation T2 est fonction de la nature chimique d'un tissu. C'est en T2 que l'on voit le mieux les plaques qui s'observent sous forme de taches blanches.

On peut également mesurer ces temps de relaxation. Dans l'eau libre, le temps de relaxation T1 est très long (de l'ordre de 2 secondes) alors que dans les graisses et les protéines il est court (environ 200 millisecondes). Les valeurs du temps de

relaxation T2 sont plus courtes, variant de 30 à 500 millisecondes en fonction du tissu.

Des progrès techniques (tels que le "transfert de magnétisation") permettent chaque année d'améliorer la qualité des images et de mieux mettre en évidence la présence d'oedème, de faire la différence entre la destruction récente ou ancienne de la myéline, de déceler les zones de synthèse de nouvelle myéline ou de destruction des axones, etc...

Enfin le fait de modifier le champ magnétique d'un ou plusieurs noyaux situés à l'intérieur d'une molécule affecte les propriétés physiques de la molécule tout entière. Ce phénomène appelé "chemical shift" peut être détecté en spectroscopie et permet l'étude de la composition chimique d'un corps. Ce fut d'ailleurs la première application de la résonance magnétique en recherche industrielle il y a de nombreuses années. Il devient donc possible de comparer la quantité de certaines protéines, d'acides aminés ou de graisses dans le tissu cérébral normal et dans les plaques, de comparer les différence entre les plaques jeunes ou anciennes, d'étudier les zones de destruction de la myéline, etc... Ces techniques permettent également des comparaisons entre l'aspect des lésions sur les images et les anomalies biochimiques qui leur sont associées.

Au début des années 80, dès la mise sur le marché des premiers appareils quoique peu performants à l'époque, on s'est rapidement rendu compte que l'IRM constituait en SEP un progrès spectaculaire dans la mise en évidence des plaques en général et des troubles de la perméabilité capillaire associés aux lésions actives en particulier.

Les premières comparaisons des performances respectives du scanner et de l'IRM pour déceler les plaques cérébrales ont montré que dans un groupe de dix patients, 19 plaques étaient visibles au scanner et 112 à l'IRM. D'autre part, chez des patients décédés peu après avoir subi une IRM, la comparaison des clichés avec les tranches du cerveau correspondantes a montré une corrélation étonnante entre les plaques et leur image.

On sait qu'avant l'ère de l'IRM le diagnostic de SEP reposait surtout sur les examens cliniques. En 1983, un comité d'experts a proposé de nouvelles directives prenant en considération divers examens techniques qui permettent d'objectiver des anomalies parfois cliniquement silencieuses tels que les potentiels évoqués, les altérations du LCR et l'imagerie cérébrale (scanner et IRM). Ces techniques en objectivant une lésion asymptomatique permettent de confirmer la multiplicité de

l'atteinte du SNC, critère fondamental du diagnostic. C'est ainsi que l'on parle aujourd'hui non seulement de SEP certaine sur le plan clinique, mais également de SEP certaine sur base d'examens complémentaires.

Malheureusement, on fut rapidement déçu de constater le peu de corrélation entre les lésions observées à l'IRM et l'état clinique des patients. Il n'est pas rare en effet que les formes bénignes se présentent avec de nombreuses lésions à l'IRM, alors que des patients très handicapés n'ont que deux ou trois lésions cérébrales visibles. Certaines observations peuvent s'expliquer. C'est ainsi qu'une paralysie des jambes résulte le plus souvent d'une plaque au niveau de la moelle épinière, région difficile à examiner en IRM, même avec les techniques actuelles. Une seule lésion mal placée dans le SNC, c'est-à-dire dans une zone commandant des fonctions importantes, provoque des troubles cliniques bien plus spectaculaires que ceux résultant de nombreuses lésions situées dans la substance blanche autour des ventricules. Le plus grand nombre des lésions observées restent silencieuses cliniquement et on estime que 5 % seulement d'entr'elles se traduisent par des signes cliniques.

Il faut savoir que les images observées sur l'IRM ne sont pas spécifiques de la SEP; elles témoignent simplement de l'existence d'un oedème local ou d'une destruction de la myéline. Or ces phénomènes existent également dans d'autres affections telles que l'hypertension artérielle, les thromboses cérébrales, certaines déficiences métaboliques (vitamine B12) et dans des maladies infectieuses (maladie de Lyme). Heureusement la plupart de ces pathologies surviennent en général chez des personnes relativement âgées (la maladie de Lyme exceptée), alors que la SEP commence vers 30 ans. La spécificité de l'IRM, c'est-à-dire sa fiabilité pour poser le diagnostic de SEP, est donc très élevée chez l'adulte jeune mais diminue au-delà de 50 ans.

L'aspect des lésions en IRM est différent suivant la forme de la maladie. Les formes chroniques progressives présentent, en général, plus de lésions que les formes bénignes ou les formes rémittentes progressives, et ces lésions sont localisées surtout au niveau du tronc cérébral et du cervelet. Au niveau cérébral, elles ont tendance à fusionner et sont donc souvent de grande taille. Rappelons que certaines formes bénignes présentent parfois un nombre de lésions cérébrales impressionnant, malgré un état clinique quasi normal.

Certains troubles psychiatriques et des fonctions cognitives semblent présenter de meilleures corrélations avec les lésions décelées à l'IRM que le handicap physique. L'existence de troubles psychiatriques est fréquemment associée à des lésions au niveau des lobes temporaux. Dans les états démentiels par contre, on

observe souvent une perte de myéline importante (et donc une atrophie) du corps calleux, c'est-à-dire des fibres nerveuses qui connectent les deux hémisphères. Les troubles de la mémoire des faits récents et les facultés d'abstraction, de raisonnement, de concept, d'expression verbale et de résolution des problèmes visuo-spatiaux sont étroitement associés au volume total des lésions.

Notre connaissance de l'évolution réelle de la maladie, ce que l'on appelle son "histoire naturelle" s'est considérablement enrichie grâce à de fréquents examens d'IRM, répétés chez le même malade à intervalles réguliers, et grâce également à l'utilisation d'un produit de contraste (Gadolinium) permettant de déceler les troubles de perméabilité des capillaires cérébraux.

Les premières séries d'IRM chez un même malade ont été réalisées sans produit de contraste. Elles nous ont appris que l'activité réelle de la maladie dans la forme rémittente était beaucoup plus importante que ce que l'observation clinique ne pouvait laisser supposer. En fait, l'apparition de nouvelles lésions à l'IRM est 5 à 10 fois plus fréquente que celle de nouveaux signes cliniques. C'est ainsi que des lésions apparaissent et disparaissent, se réunissent puis se séparent, augmentent et diminuent de volume, le plus souvent sans aucun changement de l'état du malade.

L'utilisation d'un moyen de contraste a permis de mettre en évidence des troubles de la perméabilité cérébrale bien localisés, se traduisant par un passage du produit dans le tissu cérébral visible avec la technique en T1. L'examen du cerveau d'un patient décédé immédiatement après une IRM a permis de constater que ces images correspondaient à des plaques "actives", c'est-à-dire présentant au microscope des signes nets d'inflammation caractérisée par une accumulation de lymphocytes autour des vaisseaux et associée à un oedème localisé. Les études sériées chez un même malade ont montré que ce passage anormal disparaît en général après un mois et ne persiste jamais plus de six mois. Presque toujours, à ces images typiques de plaques actives font suite de nouvelles plaques visibles en T2. Il semble donc que ces troubles de perméabilité représentent la première pathologie qui donne naissance à une plaque. Ils sont un témoin précieux de l'activité infraclinique de la maladie, autrement dit de la partie non visible de l'iceberg.

Ces études sériées nous ont également appris que le nombre de plaques actives par an était 5 à 6 fois plus élevé dans les formes progressives secondaires que dans les formes progressives primaires qui, sur le plan clinique, n'évoluent cependant pas de façon très différente.

Utilisée d'abord pour établir le diagnostic et ensuite pour mieux connaître

l'évolution réelle de la maladie, l'IRM est employée aujourd'hui pour objectiver l'effet d'un traitement sur son activité. Les premières observations furent faites à l'occasion du traitement des poussées par la cortisone et ont montré que l'administration intraveineuse de hautes doses fait disparaître en quelques jours la prise de contraste dans près de 80 % des lésions actives. Ceci coïncide souvent avec une amélioration clinique et suggère que la cortisone agit en restaurant une perméabilité normale des capillaires et en freinant la destruction de la myéline.

Jusqu'il y a quelques années, les essais cliniques pour ralentir l'évolution de la maladie se sont révélés inefficaces et les études en IRM chez ces patients n'ont montré aucune réduction ni de l'activité des lésions ni de leur progression en nombre ou en volume. Une diminution nette des plaques actives sous l'effet d'un traitement par un immunosuppresseur puissant (mitoxantrone) a été publiée en 1990. En 1993 une étude américaine avec l'interféron-bêta a montré chez les patients traités une réduction nette du nombre des lésions actives, de leur fréquence annuelle ainsi que de l'apparition de nouvelles plaques. Ces résultats impressionnants contrastent avec un effet favorable mais modeste du traitement sur la fréquence des poussées et avec le peu d'effet sur la progression de la maladie. L'impact de l'IFN-b sur les lésions observées à l'IRM fut un élément déterminant dans la décision du Ministère de la Santé Américaine de reconnaître, pour la première fois dans l'histoire de la SEP, un médicament comme traitement causal de cette maladie.