



Revue Médicale Suisse

Modifications neurocomportementales secondaires à la sclérose en plaques

Auteur : S. Simioni J.-M. Annoni M. Gschwind P. Vuilleumier M. Schluemp

Numéro : 3201
Sujet: Neurologie

Encore trop souvent négligés par le praticien, en particulier lorsque les déficits moteurs ou fonctionnels prédominent, les troubles neurocomportementaux consécutifs à la sclérose en plaques (SEP) sont à présent établis comme partie intégrante et fréquente du tableau clinique. On connaît désormais l'importance de ces facteurs en tant que prédicteurs de la qualité de vie des patients souffrant de SEP. Récemment, un intérêt croissant a été porté aux modifications de la régulation émotionnelle dans la SEP via, entre autres, des études sur la prise de décision. Il a ainsi été démontré que la faculté à prendre des décisions avantageuses était altérée chez les patients avec SEP. Cet article passe en revue l'état des connaissances actuelles ainsi que les perspectives de recherche.

introduction

La sclérose en plaques (SEP) est une affection démyélinisante inflammatoire chronique qui touche principalement la substance blanche du système nerveux central (SNC) et provoque également une perte neuro-axonale (pour revue).¹ Cette atteinte disséminée du SNC peut engendrer des dysfonctions touchant deux dimensions principales, outre la sphère neurologique, les sphères cognitive et émotionnelle. L'atteinte de chacune de ces dimensions joue un rôle dans le handicap résultant et dans les restrictions socio-familiales secondaires à la SEP.

modifications cognitives

La cognition est certainement la dimension la plus étudiée dans la SEP. Selon les études, 40 à 60% des patients avec SEP développent des difficultés cognitives légères à modérées au décours de la maladie mais parfois dès la phase initiale.² Les déficits cognitifs sont typiquement compatibles avec une atteinte sous-corticale et concernent principalement la mémoire, l'attention, la vitesse de traitement de l'information, les fonctions exécutives, le raisonnement abstrait et les aptitudes visuo-spatiales. Il est également probable que le degré de «demande» ou de «charge» d'une tâche soit lié à la survenue des déficits, indépendamment du champ cognitif.³ Il est actuellement difficile de savoir ce qui prédispose certains patients à un déclin cognitif : la durée de la maladie, la gravité de l'atteinte neurologique et les données démographiques ne semblent pas être de bons prédicteurs.² En revanche, le degré d'atteinte cognitive est le meilleur prédicteur de handicap dans la vie quotidienne.²

modifications émotionnelles

Troubles de l'humeur

Comme dans d'autres maladies chroniques, caractérisées par un décours incertain, un déclin fonctionnel imprédictible et incomplètement contrôlé ainsi que par l'absence de thérapie curative ou réparatrice, la dépression est le symptôme psychiatrique le plus communément rapporté dans la SEP, apparaissant chez 27% à 54% des patients durant le cours de la maladie.⁴ La cause de la dépression est peu claire : elle peut être interprétée soit comme une réponse psychologique au handicap et au pronostic incertain de la maladie, soit comme une conséquence directe de l'atteinte cérébrale. Les observations cliniques donnent des résultats ambigus pour la compréhension de son étiologie : 1) les symptômes dépressifs semblent indépendants des paramètres démographiques, du degré de handicap ainsi que du type, de la durée ou de la sévérité de la SEP ;⁵ 2) les données actuelles montrent avant tout une association des troubles

dépressifs avec l'activité de la SEP, et leur fréquence est augmentée lors des poussées ou d'une progression du handicap neurologique ⁶ et 3) une comparaison avec des patients atteints de lésions spinales traumatiques montre moins de troubles affectifs chez ce type de malades, malgré le fait qu'ils soient davantage handicapés que les patients souffrant de SEP.⁷

Ces observations suggèrent donc que, dans la SEP, les désordres affectifs ne sont pas uniquement réactionnels aux déficits sensitivo-moteurs et soulignent la participation étiologique de la pathologie cérébrale. De plus, le risque élevé de dépression au cours de la vie des patients avec SEP ne paraît pas avoir la même base génétique familiale que celle suspectée en l'absence de SEP ⁸ et le développement d'une dépression majeure n'est pas prédit par une histoire familiale de désordre affectif primaire,⁹ ce qui parle pour un rôle direct de la SEP sur les troubles dépressifs.

Les tentatives de corrélérer la présence de dépression dans la SEP avec les lésions cérébrales se sont également révélées inconsistantes. Notons toutefois que certains travaux proposent un lien avec, par exemple, le nombre de lésions du faisceau arqué gauche,¹⁰ une diminution du débit sanguin cérébral à droite¹¹ ou une diminution du volume cérébral dans les zones fronto-temporales droites.¹² Ces résultats sont autant de pistes suggérant une relation, dans la SEP, entre la dépression et l'existence de dysconnexions cortico-sous-corticales dans les projections vers le système limbique.

L'association d'un état dépressif, d'un abus d'alcool et d'un isolement social semble prédire à 85% les intentions suicidaires chez les patients avec SEP ¹³ et doit donc être recherchée. Cependant ces symptômes sont souvent sous-diagnostiqués et les deux tiers des patients qui nécessiteraient un traitement n'en bénéficient pas.¹⁴ Un dépistage est donc nécessaire, d'autant plus que les patients avec SEP répondent aussi bien, si ce n'est mieux, aux thérapies cognitivo-comportementales qu'aux antidépresseurs.¹⁵

Le dépistage à deux questions (une concernant la présence de tristesse et l'autre l'absence de plaisir)¹⁶ est un moyen raisonnable en consultation générale. Par ailleurs, des signes d'anxiété généralisée ont été détectés chez presque 20% des patients et doivent être également diagnostiqués et traités.⁴

Indépendamment de leurs causes possibles, on s'attend à ce que les modifications de l'humeur aient un effet sur les scores plus écologiques de fonctionnement des patients dans la vie quotidienne. Ainsi, la dépression est significativement corrélée avec les mesures «d'impuissance acquise», des altérations cognitives et les difficultés à anticiper des satisfactions futures.¹⁷ De plus, les scores dépressifs ont été démontrés comme étant un facteur prédictif indépendant pour la détérioration de la qualité de vie.¹⁸

Modification des traits de personnalité

Depuis les premières observations de Charcot en 1877 et de Cottrell et Wilson en 1926, l'euphorie, traditionnellement catégorisée comme un trouble de l'humeur, a été considérée comme étant une empreinte de la SEP. Actuellement, l'euphorie n'est plus entièrement considérée comme une simple modification fluctuante de l'humeur mais comme un véritable changement de personnalité caractérisé par une modification persistante des structures comportementales du sujet.¹⁹

Au contraire d'autres affections neurologiques, gaieté, optimisme, déni de l'incapacité physique et apparente sérénité ressortent toujours chez les patients présentant une SEP, avec une tendance à se détériorer parallèlement à la durée et à la sévérité de la maladie.²⁰ Cet état émotionnel ne peut par ailleurs pas être confondu avec une anosognosie telle qu'elle apparaît généralement chez les patients inconscients de leurs déficits. L'euphorie a cependant assurément été surestimée en raison d'une signification et d'une évaluation mal définies,⁹ et il ne semble pas à l'heure actuelle possible d'identifier une «personnalité SEP».

Des changements comportementaux mineurs peuvent apparaître relativement tôt dans le décours de la SEP et se manifester par une vulnérabilité au stress, de l'anxiété ou une irritabilité nouvelle. On a récemment rapporté que certains changements précoces étaient comparables dans leur nature et leur fréquence à ceux que l'on peut observer chez des patients souffrant d'autres maladies chroniques d'origine non neurologique et feraient partie d'un processus réactionnel.²¹

Modifications de la régulation émotionnelle : l'exemple de la prise de décision

L'évidence que les affections neurologiques peuvent modifier la capacité à ressentir une expérience émotionnelle est à présent bien établie. Chez les patients avec SEP, une telle altération a été démontrée dans le cas de l'alexithymie²² ainsi que des rires et des pleurs pathologiques, spécialement s'ils montrent des signes cognitifs préfrontaux.²³ En accord avec la théorie des «marqueurs somatiques» de Damasio,²⁴ un défaut dans l'expérience émotionnelle peut avoir une implication cruciale sur la capacité individuelle à prendre une décision avantageuse, même en l'absence de dysfonction cognitive.²⁵

Cette hypothèse suggère qu'une activation défectueuse d'indicateurs implicites de réactions émotionnelles et de la représentation anticipée de leurs manifestations corporelles ne permet pas au patient, avec une atteinte de certaines régions limbiques (par exemple : amygdalienne ou orbitofrontale), de faire des choix avantageux pour l'organisme. Des décisions risquées ou erronées s'accompagnent d'une incapacité à générer une réaction sympathique adéquate, comme démontré par l'altération de la réponse électrodermale.²⁶ Une telle altération serait attendue dans la SEP au vu de la distribution topographique des lésions de SEP dans la matière blanche, conduisant potentiellement à une dysconnexion fonctionnelle qui isole le cortex préfrontal des autres régions cérébrales.²⁷ En outre, le fait que certains patients, avec une atrophie frontale de la substance blanche comme les toxicomanes, présentent un déficit de prise de décision²⁸ suggère que les patients avec une SEP affectant la substance blanche préfrontale sont à même de présenter une détérioration de la prise de décision.

Nous avons évalué la capacité de prise de décision et la réactivité émotionnelle dans une étude pilote²⁹ chez vingt patients atteints d'une SEP en comparaison de seize sujets sains. Nous avons utilisé l'Iowa gambling task (IGT) ou Jeu du casino, un test de prise de décision mimant un jeu d'argent, et avons mesuré la réponse électrodermale. Les patients avec SEP persistaient significativement plus longtemps que le groupe comparatif dans leurs choix désavantageux durant l'IGT, suggérant un apprentissage plus lent secondaire à la SEP. Cet apprentissage ralenti était associé à une altération de la réactivité émotionnelle et à une altération des dimensions émotionnelles du comportement, rapportées sur un questionnaire d'auto-évaluation (DEX), mais pas à une dysfonction exécutive.

Cette investigation a ensuite été étendue à un groupe plus large de 167 patients avec une SEP, à un stade précoce de la maladie (moins de cinq ans d'évolution, présence uniquement de troubles neurologiques mineurs, sans impact fonctionnel), testés à deux ans d'intervalle avec l'IGT.^{30,31} Si les performances des patients avec SEP étaient comparables à celles d'un groupe de sujets sains lors de leur inclusion, le second test effectué deux ans plus tard chez des patients présentant une SEP mettait en évidence une diminution de la qualité de prise de décision, soit un ralentissement dans leur apprentissage à faire des choix avantageux. Cette baisse de performance était indépendante de l'évolution clinique et cognitive des patients mais corrélée avec une baisse de la qualité de vie et du bien-être émotionnel, mesurée sur l'échelle SEP-59.

Au vu des conséquences considérables qu'une altération de la prise de décisions favorables peut avoir dans le fonctionnement quotidien de l'individu, il apparaît nécessaire de mieux en comprendre les mécanismes sous-jacents.

Une étude approfondie des mécanismes émotionnels, cognitifs mais aussi anatomiques à la base de l'altération de la prise de décision dans la SEP permettrait non seulement une meilleure identification et une détection précoce, mais aurait aussi des conséquences pratiques pour une définition globale de l'atteinte secondaire au processus SEP. Une meilleure compréhension pathophysiologique des substrats cérébraux de ces déficits demande l'utilisation de méthodes IRM permettant à la fois une évaluation topographique précise des lésions SEP, qui peut habituellement être obtenue dans le cadre de l'évaluation clinique, et une analyse plus fine des anomalies de connectivité cérébrale. La SEP étant une maladie intéressant les fibres de la substance blanche par des lésions locales mais non systématiques, elle se présente alors souvent par des symptômes de dysconnexion fonctionnelle. Les nouvelles méthodes d'IRM modernes permettent de délimiter et quantifier la structure des faisceaux de fibres axonales au sein de la substance blanche, notamment au moyen de techniques de fiber tracking dérivées des séquences de diffusion (diffusion tensor imaging DTI) qui permettent de visualiser les altérations de la connectivité anatomique.³² La technique de l'imagerie de diffusion, en modélant la direction principale de la diffusion des protons dans le tissu, est sensible à l'intégrité des fibres neuronales. La **figure 1** montre un exemple des répercussions structurelles à distance d'une lésion SEP focale, qui perturbe l'intégrité des connexions neuronales traversant la région lésée et qui peut être visualisée par les méthodes de fiber tracking. On peut donc aisément imaginer qu'une lésion focale de la substance blanche puisse compromettre la transmission d'afférences émotionnelles générées dans certaines régions limbiques vers les régions préfrontales impliquées dans la prise de décision.

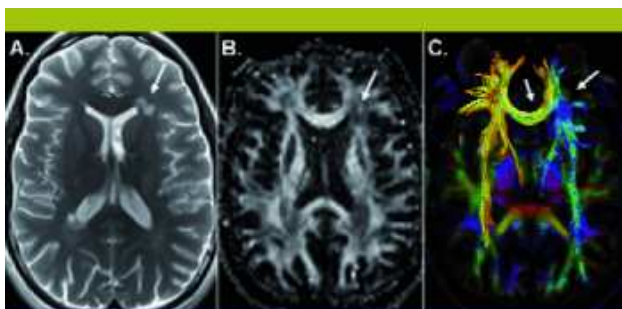


Figure 1. Exemple d'une lésion de sclérose en plaques dans le lobe frontal

Cet exemple de lésion de sclérose en plaques dans le lobe frontal, située typiquement en région péri-ventriculaire, est observable par différentes séquences IRM. A. Image T2, qui fait partie des séquences cliniques standards pour la pose du diagnostic. La lésion est visible sous forme d'une hyperdensité (flèche). B. L'anisotropie fractionnelle (FA) reflète le degré de parallélisme des fibres axonales dans le tissu (en plus blanc, les fibres sont intactes et parallèles). C. La technique du fiber tracking montre une diminution des fibres en aval de la lésion. Les fibres bleues sont diminuées en direction antérieure ainsi qu'interhémisphérique par rapport à l'autre côté (flèches). L'image des fibres est superposée à la carte de FA en couleurs qui représentent les directions principales des fibres axonales (vert : fibres en antéro-postérieur ; rouge : fibres en gauche-droite ; bleu : fibres en cranio-caudal).

considérations thérapeutiques

Effet des traitements de fond actuels de la SEP

Les immunomodulateurs généralement utilisés luttent avant tout contre les mécanismes inflammatoires des lésions de la SEP, diminuant la fréquence des poussées, des nouvelles lésions IRM et de leur extension. D'après des évaluations récentes,³¹ les troubles neurocomportementaux et de prise de décision surviendraient plutôt de manière progressive, commençant déjà tôt dans l'évolution de la SEP, et pourraient être ainsi indépendants de la composante purement inflammatoire de la SEP. Toutefois, aucune évaluation clinique n'a à ce jour tenté de mesurer l'effet des divers immunomodulateurs (interférons β , acétate de glatiramère, natalizumab) sur cet aspect, bien que leur effet sur l'évolution de certaines capacités cognitives ait été variablement documenté.²

Effet des prises en charge non médicamenteuses

Face à l'importance des troubles thymiques et comportementaux, des thérapies non médicamenteuses ont été testées.¹⁵ Dans le cadre des thérapies cognitivo-comportementales, l'un des buts est d'aider le patient à éviter des réactions trop émotionnelles comme cela est souvent le cas pour les patients avec SEP et à utiliser plutôt des techniques de gestion du stress plus orientées vers la résolution de problèmes. Une approche similaire peut également aider à pallier les diminutions d'expérience émotionnelle lors des prises de décision (tableau 1).

Tableau 1. Exemples de prise en charge des changements neurocomportementaux liés à la sclérose en plaques

Troubles recherchés	Exemples d'outils de dépistage	Exemples de prise en charge
Fatigue	Echelle adaptée	<ul style="list-style-type: none"> Reconditionnement de faible intensité Traiter la dépression si besoin
Problèmes cognitifs	<ul style="list-style-type: none"> Batterie de dépistages spécifiques à la SEP (Brief repeatable battery of neuropsychological tests de Rao) Evaluation neuropsychologique 	<ul style="list-style-type: none"> Stimulants cognitifs et attentionnels Changement de traitement de fond Prise en charge neuropsychologique
Troubles thymiques	<ul style="list-style-type: none"> Dépistage à deux questions Echelle de dépistage de troubles thymiques (Hospital anxiety and depression scale - HAD) 	<ul style="list-style-type: none"> Antidépresseurs Thérapies cognitivo-comportementales
Troubles comportementaux, prises de décision	Questionnaires d'évaluation du comportement (Dysexecutive questionnaire – DEX)	<ul style="list-style-type: none"> Thérapies comportementales

Bibliographie : 1 * Trapp BD, Nave KA. Multiple sclerosis : An immune or neurodegenerative disorder ? Annu Rev Neurosci 2008;31:247-69. 2 ** Chiaravalloti ND, DeLuca J. Cognitive impairment in multiple sclerosis. Lancet Neurol 2008;7:1139-51. 3 Simioni S, Ruffieux C, Kleeberg J, et al. Cognition, mood and fatigue in patients in the early stage of multiple sclerosis. Swiss Med Wkly 2007;137:496-501. 4 ** Chwastiak LA, Ehde DM. Psychiatric issues in multiple sclerosis. Psychiatr Clin North Am 2007;30: 803-17. 5 Nicholl CR, Lincoln NB, Francis VM, Stephan TF. Assessment of emotional problems in people with multiple sclerosis. Clin Rehabil 2001;15:657-68. 6 McDonald WI, Ron MA. Multiple sclerosis : The disease and its manifestations. Phil Trans R Soc Lond B 1999;354:1615-22. 7 Dalos NP, Rabins PV, Brooks BR, O'Donnell P. Disease activity and emotional state in multiple sclerosis. Ann Neurol 1983;13:573-7. 8 Sadovnick AD, Remick RA, Allen J, et al. Depression in multiple sclerosis. Neurology 1996;46:628-32. 9 Minden SL, Schiffer RB. Affective disorders in multiple sclerosis. Review and recommendations for clinical research. Arch Neurol 1990;47:98-104. 10 Pujol J, Bello J, Deus J, Marti-Vilalta JL, Capdevila A. Lesions in the left arcuate fasciculus region and depressive symptoms in multiple sclerosis. Neurology 1997; 49:1105-10. 11 Sabatini U, Pozzilli C, Pantano P, et al. Involvement of the limbic system in multiple sclerosis patients with depressive disorders. Biol Psychiatr 1996;39:970-5. 12 Zorzon M, De Masi R, Nasuelli D, et al. Depression and anxiety in multiple sclerosis : A clinical and MRI study in 95 subjects. J Neurol 2001;248:416-21. 13 Feinstein A. An examination of suicidal intent in patients with multiple sclerosis. Neurology 2002;59: 674-8. 14 Mohr DC, Hart SL, Fonareva I, Tasch ES. Treatment of depression for patients with multiple sclerosis in neurology clinics. Mult Scler 2006;12:204-8. 15 Mohr DC, Boudewyn AC, Goodkin DE, Bostrom A, Epstein L. Comparative outcomes for individual cognitive-behavior therapy, supportive-expressive group psychotherapy, and sertraline for the treatment of depression in multiple sclerosis. J Consult Clin Psychol 2001; 69:942-9. 16 Whooley MA, Avins AL, Miranda J, Browner WS. Case-finding instruments for depression. Two questions are as good as many. J Gen Intern Med 1997;12:439-45. 17 Smith SJ, Young CA. The role of affect on the perception of disability in multiple sclerosis. Clin Rehabil 2000;14:50-4. 18 Provinciali L, Ceravolo MG, Bartolini M, Logullo F, Danni M. A multidimensional assessment of multiple sclerosis : Relationships between disability domains. Acta Neurol Scand 1999;100:156-62. 19 Ron MA, Feinstein A. Multiple sclerosis and the mind. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1992;55:1-3. 20 Finger S. A happy state of mind : A history of mild elation, denial of disability, optimism, and laughing in multiple sclerosis. Arch Neurol 1998;55:241-50. 21 Souza Lima F, Simioni S, Bruggimann L, et al. Perceived behavioural changes in early multiple sclerosis. Behav Neurol 2007;18:81-90. 22 Ortiz N, Reichert M, Pegna AJ, et al. Interhemispheric transfer evaluation in multiple sclerosis. Swiss J Psychol 2000;59:150-8. 23 Feinstein A, O'Connor P, Gray T, Feinstein K. Pathological laughing and crying in multiple sclerosis : A preliminary report suggesting a role for the prefrontal cortex. Mult Scler 1999;5:69-73. 24 Damasio AR. Descartes's error : Emotion, Reason and the human brain. New York : Grosset Putmann (ed), 1994. 25 Eslinger PJ, Damasio AR. Severe disturbance of higher cognition after bilateral frontal lobe ablation : Patient EVR. Neurology 1985;35:1731-41. 26 Bechara A, Damasio H, Damasio AR. Emotion, decision making and the orbitofrontal cortex. Cerebr Cortex 2000;10:295-307. 27 Rao SM, Huber SJ, Bornstein RA. Emotional changes with multiple sclerosis and Parkinson's disease. J Consult Clin Psychol 1992;60:369-78. 28 Clark L, Robbins T. Decision-making deficits in drug addiction. Trends Cogn Sci 2002;6:361. 29 * Kleeberg J, Bruggimann L, Annoni JM, et al. Altered decision-making capacity in multiple sclerosis : A sign of impaired emotional reactivity ? Ann Neurol 2004;56: 787-95. 30 Simioni S, Ruffieux C, Kleeberg J, et al. Preserved decision making ability in early multiple sclerosis. J Neurol 2008;255:1762-9. 31 Simioni S, Ruffieux C, Kleeberg J, et al. Progressive decline of decision making performances during multiple sclerosis. J Int Neuropsychol Soc 2009;15:291-5. 32 * Filippi M, Cercignani M, Inglese M, Horsfield MA, Comi G. Diffusion tensor magnetic resonance imaging in multiple sclerosis. Neurology 2001;56:304-11. * à lire ** à lire absolument

Cet article vient de la Revue Médicale Suisse

revue.medhyg.ch

L'adresse de cet article est :

revue.medhyg.ch/article.php3?sid=34057