

Fondation pour l'aide à la recherche sur la sclérose en plaques

SEP PRIMAIRE PROGRESSIVE

forme particulière de sclérose en plaques

Clarisse Carra-Dallière, Xavier Ayrignac, Pierre Labauge
Unité de Prise en charge de la Sclérose en Plaques - CHU de Montpellier



Vaincre
ensemble
la SEP

La **forme primaire progressive** (PP) affecte 10 à 15% des patients et est caractérisée par une **évolution d'emblée** chronique, progressive et irréversible.

CARACTÉRISTIQUES CLINIQUES

Alors que les formes rémittentes récurrentes (RR) ont des manifestations initiales diverses (névrite optique, myélite partielle, instabilité, diplopie...), la forme primaire progressive se présente de manière assez homogène par des **troubles de la marche**. Chez plus de 85% des patients, ces troubles sont en lien avec une paraparésie (faiblesse des membres inférieurs), secondaire à une atteinte de la moelle épinière. S'y associent généralement des troubles de la sensibilité et des troubles génito-sphinctériens. Environ 10% des patients débutent leur maladie par une ataxie (instabilité à la marche) progressive. Beaucoup plus rarement, la maladie peut se révéler par une atteinte cognitive ou des troubles visuels. Il faut noter que, sur cette évolution progressive, près de 10% des patients vont présenter des poussées surajoutées.

Quelle que soit la présentation clinique prédominante, les troubles cognitifs sont relativement fréquents, souvent modérés donc sous-diagnostiqués ; ils touchent essentiellement la vitesse de traitement de l'information, l'attention, la mémoire de travail ou celle à long terme et les fonctions exécutives. Les troubles génito-sphinctériens sont également fréquents : mictions trop répétées, impériosités mictionnelles, incontinence urinaire, rétention urinaire chronique, constipation, troubles de la libido, dysfonction érectile, etc.

Les hommes sont presque autant représentés que les femmes dans cette forme de la maladie, contrairement à la nette prépondérance féminine dans les formes rémittentes-récurrentes. L'âge moyen de début des symptômes est d'environ 40 ans, soit 10 ans plus tardif que l'âge moyen de début de SEP, toutes formes confondues. Cependant, cet âge est assez similaire à celui de la phase secondairement progressive lorsqu'elle survient après une phase rémittente. Enfin, cette forme de la maladie n'existe pas ou exceptionnellement chez l'enfant.

Le **pronostic évolutif** des formes primaires progressives est dans l'ensemble assez péjoratif ; néanmoins, il existe une certaine variabilité dans l'évolution du handicap, certains groupes de patients évoluant plus lentement que d'autres. Ils ont en moyenne besoin d'une aide à la marche 8 ans après les premiers symptômes mais certaines grandes études de cohorte ont montré qu'environ un quart des patients reste autonome à la marche au bout de 25 ans d'évolution de la maladie.

La pente évolutive du handicap durant les 2 premières années est prédictive de l'évolution à 10 ans. Par contre, l'âge de début et la présentation clinique initiale n'influencent pas la rapidité d'évolution du handicap. Il est intéressant de noter

que l'histoire naturelle du handicap dans les formes PP est identique à celle des formes secondairement progressives, à partir du début de la phase progressive.

- Sex ratio : 1 homme pour 1 femme dans les formes PP (= touche autant les hommes que les femmes)
- Age moyen de début supérieur de 10 ans dans les formes PP
- Peu ou pas de formes PP pédiatriques
- Atteinte médullaire prédominante
- Progression du handicap indépendante des poussées
- Mécanismes supposés : atrophie cérébrale, perte axonale, atteinte corticale
- IRM cérébrale : moins de lésions inflammatoires actives (lésions rehaussées après injection de gadolinium)
- Absence de traitement de fond efficace

Table 1 : Principales différences entre formes progressives et rémittentes de SEP

DIAGNOSTIC

La SEP primaire progressive reste un diagnostic d'élimination de nombreuses pathologies pouvant la mimer (Table 2). Chez un patient ayant un déficit moteur des membres inférieurs - paraplégie spastique - faisant suspecter une SEP primaire progressive, il est donc primordial de réaliser un certain nombre d'examen complémentaires, notamment une IRM cérébro-médullaire, une ponction lombaire et des prélèvements sanguins.

Selon les critères diagnostiques internationaux actuellement en vigueur (critères de McDonald révisés en 2010, cf Table 3), il faut un recul évolutif d'un an avant d'affirmer le diagnostic de SEP primaire progressive. Ce diagnostic repose sur des symptômes neurologiques évocateurs s'aggravant progressivement depuis au moins un an, associés à des anomalies évocatrices au niveau de l'IRM cérébrale, de l'IRM médullaire et du liquide céphalo-rachidien obtenu par une ponction lombaire. Il faut souligner que les anomalies visibles sur l'IRM sont similaires à celles observées dans les formes rémittentes-récurrentes de la maladie.

Par ailleurs, la réalisation d'une ponction lombaire reste une étape clé du diagnostic des formes primaires progressives de Sclérose en Plaques, retrouvant la présence de bandes oligoclonales dans le liquide céphalo-rachidien dans 80 à 90% des cas.

- SEP primaire progressive
- Compression progressive de la moelle épinière : tumeur, cervicarthrose...
- Causes héréditaires : paraplégies spastiques héréditaires, ataxie de Friedreich, leucodystrophies...
- Causes métaboliques : carence en vitamine B12, carence en cuivre
- Causes infectieuses : infection par le HIV, HTLV-1, neurosyphilis...
- Maladie du motoneurone
- Maladies de système : neurosarcoïdose...
- Fistule durale artério-veineuse
- Causes paranéoplasiques

Table 2 : Principaux diagnostics différentiels d'une paraplégie spastique progressive.

- Maladie évoluant progressivement **depuis plus d'un an**
- Et au moins 2 critères parmi les 3 suivant:
 - **ponction lombaire:** profil inflammatoire du liquide céphalo-rachidien (présence de bandes oligoclonales et/ou élévation de l'index IgG)
 - **IRM cérébrale:** au moins 1 lésion en hypersignal T2 dans au moins 1 région « caractéristiques de SEP » (juxtacorticale, périventriculaire ou infra-tentorielle)
 - **IRM médullaire:** au moins 2 lésions médullaires en hypersignal T2

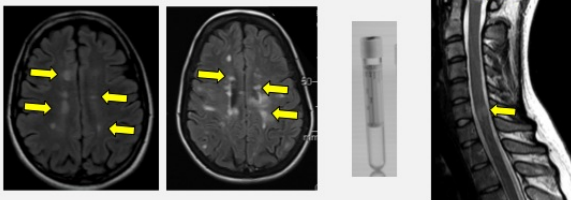


Table 3 : Critères diagnostiques de McDonald pour la SEP PP, révisés en 2010 - © Clarisse Carra

IRM CÉRÉBRALE ET MÉDULLAIRE

Les mesures classiques en IRM conventionnelle (lésions actives rehaussées par le gadolinium et charge lésionnelle c'est-à-dire nombre de lésions sur la séquence T2) sont faiblement corrélées à la clinique dans la SEP et notamment dans les formes primaires progressives. En effet, malgré une aggravation progressive du handicap, la plupart des patients a une charge et une activité lésionnelles relativement faibles sur l'IRM cérébrale conventionnelle : c'est la notion de « paradoxe clinico-radiologique ». Une meilleure compréhension de la physiopathologie de la maladie et l'amélioration des techniques d'imagerie ont permis d'identifier des marqueurs

en IRM des formes primaires progressives.

Tout d'abord, de nouvelles séquences d'IRM permettent de mieux identifier des lésions localisées dans la substance grise cérébrale et notamment dans le cortex. Ces **lésions corticales** (Figure 2A) sont retrouvées chez 80% des patients avec une SEP primaires progressives ; leur nombre et leur extension semblent liés au handicap et à progression du handicap sur un suivi de 2 ans.

Ensuite, l'**atrophie cérébrale et médullaire** (Figure 2B), qui reflète la perte définitive de tissu nerveux, est détectable chez les patients présentant une forme primaire de SEP dès les stades les plus précoces de la maladie. Il a été démontré que l'atrophie cérébrale et médullaire est corrélée au degré de handicap évalué par le score EDSS. Plus particulièrement, l'atrophie de la substance grise cérébrale (cortex, thalamus...) semble importante. Actuellement, la mesure de l'atrophie cérébrale et médullaire n'est pas réalisée en routine clinique pour des raisons techniques mais des logiciels permettant de réaliser cette mesure rapidement et de manière standardisée sont à l'étude.

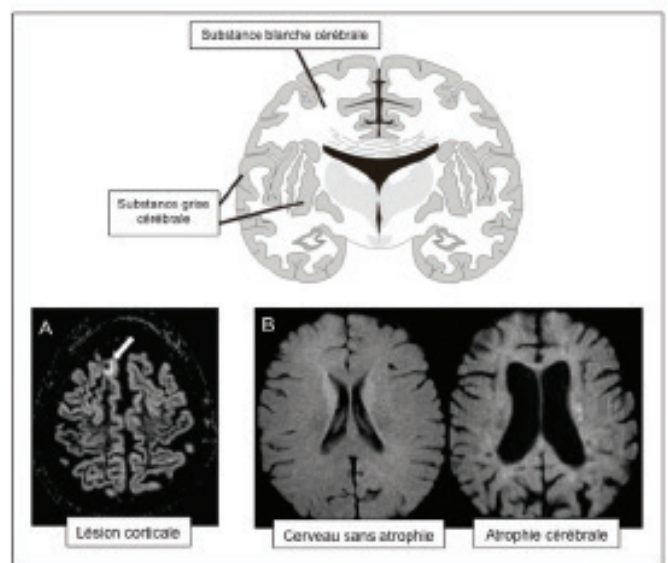


Figure 1 : IRM cérébrale révélant une lésion corticale (A) et une atrophie cérébrale diffuse (B) ©J Antel et al. Acta Neuropathol 2012 et R A Bermel, R Bakshi. Lancet neurol 2006

PHYSIOPATHOLOGIE

La physiopathologie des formes progressives de SEP reste en partie méconnue. Les différentes formes cliniques de la maladie représentent-elles une même maladie dont l'expression est hétérogène ou plutôt des maladies distinctes ayant des mécanismes physiopathologiques différents ? Plusieurs arguments suggèrent que l'expression clinique et l'évolution de la SEP sont essentiellement dépendantes de l'âge des patients. En effet, l'évolution progressive de la maladie,

qu'elle soit primaire ou secondaire, semble assez similaire, en termes d'âge de début de cette phase progressive, d'âge de survenue des handicaps ou de caractéristiques cliniques. La forme primaire progressive peut donc être considérée comme une forme secondairement progressive amputée de sa phase initiale à poussées.

Actuellement, nous ne savons pas pourquoi certains patients présentent une forme rémittente pure de la maladie, d'autres une forme rémittente puis secondairement progressive et d'autres une forme progressive d'emblée. Notamment, les gènes de susceptibilité à la SEP ne semblent pas expliquer cette variabilité d'expression clinique. En effet, ces gènes sont distribués de manière comparable entre les patients ayant des formes évolutives différentes. De plus, au sein de familles dont plusieurs membres sont atteints de SEP, la présentation clinique est souvent différente. Des cas de jumeaux monozygotes présentant l'un une forme rémittente récurrente et l'autre une forme primaire progressive (PP) ont même été rapportés.

Au niveau anatomopathologique, il a été montré que les lésions démyélinisantes de la SEP primaire progressive contiennent moins de cellules inflammatoires que dans les autres formes de SEP. Cette donnée, associée au fait que les IRM réalisées précocement dans la maladie montrent moins de lésions focales, c'est à dire individualisables, de la substance blanche a conduit à la notion que des mécanismes autres que l'inflammation et la démyélinisation de la substance blanche contribuent au handicap dans les formes primaires progressives. Notamment, une étude anatomopathologique a rapporté une **démyélinisation corticale** extensive et des **lésions diffuses (non individualisables) avec une activation microgliale et une atteinte axonale** dans la substance blanche d'apparence normale de patients atteints de SEP progressive.

Il y a de forts arguments pour affirmer que la perte axonale est le principal support morphologique de la sclérose en plaques primaire progressive et le facteur déterminant des déficits neurologiques progressifs et permanents. Néanmoins, la question de savoir si la phase progressive de la maladie est principalement un processus neurodégénératif ou bien si la dégénérescence est toujours liée à un processus inflammatoire limité au système nerveux central n'a pas été entièrement tranchée.

TRAITEMENT DE LA MALADIE

Actuellement, sont à disposition de nombreux traitements immunomodulateurs ou immunosuppresseurs efficaces dans les formes rémittentes récurrentes, à la fois sur la fréquence des poussées, sur l'aggravation du handicap à court et moyen terme et sur des paramètres IRM. Il est également admis que ces traitements utilisés chez les patients atteints de SEP rémittente récurrente au début de la maladie retardent le passage en forme secondairement progressive. Dans les années à venir, l'un des grands challenges thérapeutiques dans la sclérose en plaques réside donc dans la mise au

point de traitements capables de ralentir voire d'arrêter la progression de la maladie dans les formes primaire progressive ou secondairement progressive.

En effet, aucun traitement n'est actuellement connu pour modifier l'histoire naturelle des formes primaire progressive : aucun traitement ne permet de faire régresser, de stopper ou même de ralentir la progression du handicap. Pourtant, les patients doivent être pris en charge, de manière multidisciplinaire, notamment par le neurologue, le médecin de Médecine Physique et Réadaptation (MPR), l'urologue, pour traiter les complications de la maladie. Des séances régulières de kinésithérapie sont très souvent proposées. Des séjours en centre de rééducation neurologique sont souvent extrêmement utiles, notamment pour la prise en charge des troubles de la marche et de la spasticité.

TRAITEMENT DES SYMPTÔMES

De nombreux traitements symptomatiques, non spécifiques des formes progressives, sont disponibles et contribuent à l'amélioration de qualité de vie et parfois du handicap.

Il s'agit principalement des traitements des symptômes suivants :

- **douleur** : de nombreuses molécules sont efficaces sur les douleurs dites neuropathiques (secondaires à l'atteinte neurologique), comme celles de la classe des antidépresseurs et des antiépileptiques. Certaines thérapies non médicamenteuses peuvent également être proposées : stimulation transcutanée, hypnose, relaxation... Une prise en charge en centre d'algologie est parfois utile pour les douleurs réfractaires.
- **fatigue** : certains traitements peuvent être essayés, avec un effet souvent modeste mais variable suivant les patients, comme l'amantadine ou le modafinil (stimulateur de l'éveil). Il importe également de dépister et traiter des facteurs potentiellement aggravant de la fatigue comme des douleurs, un syndrome dépressif, des troubles du sommeil ou des comorbidités (maladies associées) non neurologiques. Enfin, une approche non médicamenteuse peut parfois être proposée (réentraînement à l'effort, éviter l'exposition à la chaleur...)
- **dépression** : le traitement est le même que celui des épisodes dépressifs hors contexte de SEP.
- **spasticité** : les molécules classiquement utilisées pour la spasticité et les spasmes douloureux liés à la spasticité sont le baclofène et le dantrolène. Un dérivé endocannabinoïde (nabiximols) devrait être disponible dans le traitement de la spasticité réfractaire aux traitements classiques. Les injections de toxine botulique, réalisées par le médecin de Médecine Physique et Réadaptation ou par le neurologue, sont indiquées lorsque la spasticité est focalisée et gênante.
- **troubles vésico-sphinctériens** : médicaments anticholinergiques pour les symptômes d'hyperactivité vésicale en l'absence de résidu post-mictionnel. En 2ème intention, des techniques d'électrostimulation périphérique ou des

injections de toxine botulique dans le détrusor (muscle de la vessie) peuvent être proposées. Lorsqu'il existe une rétention urinaire chronique, il est indiqué de réaliser des auto- ou hétéro-sondages, afin d'éviter les complications infectieuses et obstructives sur le haut appareil urinaire.

- **troubles de la marche** : depuis 2 ans, le premier traitement (fampridine) indiqué dans les troubles de la marche est disponible, permettant une amélioration modérée de la mobilité et notamment de la marche chez 30 à 40% des patients.
- **autres** : les traitements symptomatiques des troubles de l'équilibre ou oculaires (ataxie, nystagmus et tremblement cérébelleux) restent souvent décevants.

Règles hygiéno-diététiques :

Comme dans toutes les formes de la maladie, il est conseillé de ne pas fumer, le tabagisme ayant un effet péjoratif sur l'évolution globale de la SEP. Il est également recommandé d'avoir un régime alimentaire équilibré, aucun régime n'ayant montré d'amélioration du handicap ou du cours évolutif de la maladie. Certaines données récentes suggèrent une consommation restreinte en sel.

VOIES DE RECHERCHE

Traitements neuroprotecteurs

La neuroprotection est un concept très large qui inclue la préservation de l'intégrité de la myéline, des axones, des neurones et des cellules gliales.

Ces dernières années, plusieurs essais cliniques avec des traitements neuroprotecteurs potentiels ont été menés dans les formes primaires progressives, ne révélant pas d'efficacité. Des essais thérapeutiques comparables sont en cours ou

programmés avec d'autres molécules anti-épileptiques (topiramate et phénytoïne) mais aussi avec le riluzole qui inhibe la transmission glutamatergique, c'est-à-dire d'acides aminés particuliers du cerveau, et dont l'indication actuelle est la sclérose latérale amyotrophique. Par ailleurs, un essai clinique de phase 2 est en cours pour tester les effets neuroprotecteurs et de remyélinisation (réparation de la myéline) d'un anticorps monoclonal.

Facteurs de croissance

Les facteurs neurotrophiques (comme le BDNF) sont des « facteurs de croissance du tissu nerveux » naturels, qui contribuent au processus « d'auto-réparation » du système nerveux, notamment au cours des poussées de SEP. Ils semblent permettre d'améliorer par exemple la capacité des oligodendrocytes à remyéliniser les axones. Ils sont donc de bons candidats à une action neuroprotectrice.

Pour l'instant, les essais cliniques visant à stimuler la repousse neuronale dans différentes pathologies neurologiques (accident vasculaire cérébral, maladie du motoneurone) n'ont pas montré d'efficacité. Un seul essai clinique dans la SEP (avec le facteur IGF-1) a été réalisé, sans résultats probants.

Thérapies de cellules souches

L'utilisation de cellules souches mésenchymateuses, issues de prélèvement de moelle osseuse ou de sang placentaire, est à l'étude dans la SEP primaire progressive. Ces cellules présentent de nombreuses caractéristiques intéressantes et ont des propriétés immunomodulatrices et immunosuppressives. Elles semblent stimuler indirectement la remyélinisation et d'autres processus de réparation en recrutant et activant des cellules souches neuronales endogènes, et ont probablement des propriétés neuroprotectrices.

POINTS CLÉS

- La forme primaire progressive de sclérose en plaques **affecte 15% des patients** et est caractérisée par une évolution d'emblée progressive et irréversible.
- Elle se manifeste généralement par des **troubles de la marche**, souvent associés à des troubles **génito-sphinctériens**.
- Le diagnostic repose sur des **symptômes évoluant progressivement** depuis un an et des critères paracliniques (IRM cérébro-médullaire et ponction lombaire).
- Elle débute **plus tardivement** que la forme rémittente et affecte autant les hommes que les femmes.
- Les **mesures classiques en IRM** conventionnelle sont **faiblement corrélées** à l'évolution du handicap.
- Actuellement, **aucun traitement de fond efficace** n'est connu pour les formes primaires progressives. La prise en charge thérapeutique des patients est multidisciplinaire, associant le médecin de rééducation fonctionnelle. L'utilisation de traitements symptomatiques est souvent bénéfique notamment pour la spasticité, les douleurs et les troubles génito-sphinctériens. Le tabagisme est par ailleurs vivement déconseillé.
- Les **voies de recherche actuelles sont nombreuses**, incluant des traitements potentiellement neuroprotecteurs, des facteurs de croissance neurotrophiques et les thérapies de cellules souches.



Pr Pierre LABAUGE (CHU Montpellier - Membre du Comité Médical de la Fondation ARSEP)



Pr Thibault MOREAU (CHU Dijon - Président du Comité Scientifique de la Fondation ARSEP)

ATELIER SEP PROGRESSIVE

congrès des patients 2015

Atelier animé par :
Pr Pierre LABAUGE et Pr Thibault MOREAU

QUELLES SONT LES CATÉGORIES DE SEP, LES SYMPTÔMES ET LES TRAITEMENTS ASSOCIÉS ?

Il existe un seul diagnostic de SEP mais chaque malade est différent. On distingue deux grandes formes dans la maladie : celle à poussées - rémittente, qui correspond à des attaques inflammatoires et des nouveaux symptômes (fourmillements, déséquilibre, vision double, troubles urinaires). La durée minimum est de 24 heures de symptômes continus pour retenir une nouvelle poussée. L'intervalle entre 2 poussées distinctes est de 1 mois. C'est à dire que tout ce qui se passe dans le mois correspond à la même poussée, et donc, le même événement inflammatoire. La seconde forme de la maladie est la forme progressive. Il y a moins de poussées mais une majoration progressive du handicap. Il existe des critères internationaux de définition : la forme progressive est une aggravation du handicap sur plus d'une année avec des IRM et une ponction lombaire confirmant le diagnostic.

Les formes progressives commencent le plus souvent par une gêne à la marche car l'atteinte principale est une atteinte médullaire. Ce sont rarement des symptômes oculaires ou des troubles de l'équilibre.

En terme de fréquence, 85% des patients commencent par une forme à poussées et 15% par une forme progressive d'emblée. Chez les patients débutant par une forme à poussées, 50% d'entre eux risquent d'évoluer vers une forme progressive après 10 à 15 ans. Il s'agit alors d'une forme secondairement progressive. Toutefois, il faut noter que des poussées peuvent se surajouter à une forme progressive qu'elle soit progressive d'emblée ou secondairement progressive. Cependant, que cela soient les formes progressives ou à poussées, il s'agit de la même maladie, c'est l'expression clinique qui est différente. Les mécanismes physiopathologiques sont également différents, avec des proportions variables entre l'inflammation et la neurodégénérescence.

L'âge de début aussi est différent, les formes progressives primaires de SEP débutent généralement après 40 ans. Il existe des particularités en imagerie IRM et d'un point de vue thérapeutique. En effet, la vraie question concernant la prise en charge de la maladie est la progression du handicap après 10 ou 20 ans d'évolution.

La prise en charge des formes progressives est plus difficile que celle des formes à poussées pour lesquelles il existe différents traitements possibles.

Les essais cliniques dans les formes progressives de sclérose en plaques sont plus difficiles à mettre en place car le critère d'évaluation est la mesure du périmètre de marche après 1 ou 2 ans de traitement.

COMMENT DISTINGUER UNE FORME SECONDAIREMENT PROGRESSIVE D'UNE FORME PRIMAIRE PROGRESSIVE ?

Ce n'est pas toujours facile. En effet, certains patients font une poussée initiale, puis n'ont plus aucun signe clinique pendant plusieurs années et développent ensuite une forme progressive. Alors faut-il dire qu'il s'agit d'une forme secondairement progressive ou progressive d'emblée ? La dénomination dépendra du neurologue. On parle parfois de forme transitionnelle.

QU'EN EST-IL DU TRAITEMENT PAR MÉTHOTREXATE ?

Le méthotrexate est un immunosuppresseur d'action modérée qui représente un bon compromis entre une certaine efficacité et une bonne tolérance. Les résultats des essais cliniques sont modestes et montrent que le bénéfice se situe principalement au niveau des membres supérieurs.

QUEL EST L'INTÉRÊT DE L'IRM DANS LES FORMES PROGRESSIVES ?

La charge lésionnelle, c'est à dire les « taches visibles » en IRM, est souvent moins importante dans les formes progressives par rapport aux formes rémittentes. Quand les patients majorent leur handicap, l'augmentation du nombre de plaques visibles en IRM est modeste et ne reflète pas forcément la progression du handicap. Cependant, l'IRM médullaire montre souvent l'apparition de plaques ainsi qu'une atrophie – « maigreur » - de la moelle épinière. Cette observation illustre bien le fait que dans les formes progressives, il existe une atteinte médullaire qui conduit à une gêne à la marche.

COMMENT ÊTRE CERTAIN D'AVOIR AFFAIRE À UN RADIOLOGUE SPÉCIALISÉ DANS LA SEP ? ET, EST-CE QUE LE FONCTIONNEMENT EN RÉSEAU EXISTE PARTOUT ?

Une standardisation des pratiques a été développée afin de permettre à tous les patients de bénéficier des mêmes approches. Les neurologues SEP ont fait au niveau national



des recommandations qui permettent d'avoir partout les mêmes séquences avec des standards définis que ce soit pour le diagnostic ou pour le suivi.

Les images radiographiques ne sont plus imprimées, elles sont directement stockées sur le disque dur de l'ordinateur et peuvent être envoyées directement au spécialiste. Cependant, il faut noter qu'il existe 2 aspects dans les IRM : l'examen et l'interprétation. Les séquences d'examen doivent être homogènes.

Ce qui est le cas, car les machines IRM sont similaires partout en France avec la même qualité d'examen. La différence vient des réglages qui doivent être clairement définis. C'est le rôle du neurologue de faire passer les bonnes informations pour la réalisation de ces séquences.

L'interprétation, c'est à dire la lecture de ces séquences est le résultat de la concertation entre le neurologue et le radiologue. De ce fait, il existe une fiabilité dans la lecture et l'interprétation et une homogénéité au plan national.

A QUELLE FRÉQUENCE DOIT-ON FAIRE UNE IRM DANS LES FORMES SECONDAIREMENT PROGRESSIVES ?

Le suivi IRM est malade dépendant. Si on observe une évolutivité clinique, une majoration des symptômes, l'IRM peut être utile à reconstruire. Chez un malade stable, le suivi IRM n'est ni obligatoire ni systématique. Il en est de même dans les formes à poussées. Le neurologue sera très activiste en terme d'imagerie au début de la maladie, généralement une IRM annuelle, pour être sûr que les traitements proposés

maîtrisent l'activité inflammatoire visible en IRM. Quand les traitements sont en place, que la maladie est stabilisée, le neurologue se laisse guider par la clinique. Si le patient présente une poussée ou montre une aggravation rapide du handicap, une IRM sera pratiquée pour avoir une explication. Il faut aussi interpréter l'IRM : il existe des cas où l'IRM montre de nombreuses plaques actives alors que le patient va bien ; parfois l'IRM ne montre aucune activité alors que le patient s'aggrave. La problématique dans ces cas là est de déterminer la décision thérapeutique à prendre. Dans les formes progressives, l'évaluation clinique est le principal critère. L'IRM peut aider à mieux comprendre, mais elle n'est pas systématique.

EXISTE T-IL DES SOLUTIONS DE TRAITEMENT APRÈS 70 ANS ?

Après 60/65 ans, l'évolution de la maladie a tendance à s'atténuer. La pente évolutive de la maladie est plus modérée. En effet, il existe des preuves histologiques et cliniques qui montrent qu'à partir d'un certain âge ou d'un certain nombre d'années d'évolution, la maladie peut s'arrêter. C'est l'histoire naturelle de la maladie. Le neurologue pourra alors arrêter un médicament qui peut avoir des complications, des effets secondaires importants, avec un faible bénéfice. Il s'agit d'une gestion de risque entre poursuivre un traitement ou s'adapter à l'évolution de la maladie.

QUELS SONT LES TRAITEMENTS À VENIR POUR LES SEP PROGRESSIVES ?

Plusieurs traitements sont en essai actuellement dans les formes progressives, mais nous n'aurons les résultats que vers 2017. Cependant, nous devrions avoir dans les jours à venir les résultats avec la Biotine. Actuellement, de nouvelles stratégies thérapeutiques se présentent qui ne sont ni immunosuppressives ni immunomodulatrices. Il s'agit de médicaments neuroprotecteurs, qui ont la capacité de limiter le processus de dégradation ou de favoriser la remyélinisation. Ces nouvelles approches qui consistent à bloquer le processus pathologique sont une avancée très importante pour les formes progressives.

PEUT-ON PARLER DE GUÉRISON OU PLUTÔT DE STABILISATION ?

La différence entre guérison et rémission est sémantique. Tout est question de définition. Est-ce que la guérison signifie le retour à un état normal sans séquelles et sans traitement ? Ou est-ce un état avec des séquelles mais sans évolution et sans traitement ? Dans la SEP, on observe des périodes de très longues rémissions chez les patients. L'âge est sans doute un facteur pronostic.

EST-CE QUE DANS UNE SEP STABILISÉE À DÉBUT

PRIMAIRE PROGRESSIF, IL PEUT Y AVOIR DES SORTES DE POUSSÉES ?

Dans les formes progressives, il est possible d'avoir des poussées surajoutées. Cela signifie que sur un fond de progression du handicap, surviennent des attaques inflammatoires comme dans les formes rémittentes. Cependant, cela ne modifie pas le pronostic majeur de la maladie. L'autre diagnostic différentiel est la pseudo-poussée, c'est à dire une aggravation de symptômes préexistants dans un contexte de fièvre, de fatigue ou d'infection urinaire. Ces épisodes sont, en général, beaucoup plus brefs qu'une poussée. Une pseudo-poussée va durer 2/3 jours. Cette notion de durée est importante car s'il s'agit d'une pseudo-poussée, il faut rechercher sa cause afin de la traiter. Mais cela ne veut pas dire que la maladie évolue.

COMMENT FAIT-ON LA DIFFÉRENCE ENTRE UNE POUSSÉE ET L'ÉVOLUTION DU HANDICAP ?

Une poussée correspond à l'apparition de nouveaux symptômes neurologiques ou à l'aggravation de symptômes neurologiques anciens pendant plus de 24h et en dehors d'un facteur favorisant comme une infection ou une fatigue extrême. C'est donc un événement brutal dans un contexte de sérénité. La progression est une évolution lente sur plusieurs mois (en général supérieur à 6 mois), durant lesquels les symptômes s'accumulent ou s'aggravent progressivement. Mais, ils n'arrivent pas de façon brutale.

EST-CE QUE LE SOLUMÉDROL PERMET DE BLOQUER LES POUSSÉES ?

Le solumédrol est un anti-inflammatoire. La poussée est l'expression d'une inflammation focale, c'est à dire que dans une zone du cerveau il existe une réaction inflammatoire. C'est dans ce cas là que le neurologue prescrit de la cortisone, c'est à dire des corticoïdes en perfusion pour arrêter cette inflammation. Parfois, le neurologue peut prescrire 1g de corticoïdes par mois pendant 6 mois pour essayer de passer des caps ou limiter la spasticité. Cette approche peut améliorer les symptômes, mais elle ne peut pas être utilisée comme un traitement de fond. Nous n'avons aucune preuve que cela puisse agir sur le profil évolutif du handicap.

PEUT-ON PASSER D'UNE FORME RÉMITTENTE À UNE FORME SECONDAIREMENT PROGRESSIVE SANS PASSER PAR LA FORME PROGRESSIVE ?

Dans les formes progressives, il faut distinguer 2 formes. La forme primaire progressive dans laquelle il n'y a jamais eu de poussées, une majoration des symptômes et principalement une gêne à la marche qui s'installe progressivement. Dans les formes secondairement progressives, la maladie débute par des poussées, puis les poussées vont progressivement

diminuer et la gêne à la marche va apparaître. Les formes à poussées ont un risque d'évoluer vers une forme secondairement progressive, mais ce n'est pas systématique.

POURQUOI N'AGIT-ON JAMAIS EN AMONT, SUR LE SYSTÈME IMMUNITAIRE PUISQU'IL S'AGIT D'UNE MALADIE AUTO-IMMUNE ?

Dans les formes rémittentes, les traitements utilisés sont basés sur l'immunointervention. Ils suppriment ou modulent l'action du système immunitaire dans son ensemble. Les recherches ont mis en avant le rôle de plusieurs cellules ou molécules immunitaires, mais il semble difficile d'individualiser le système immunitaire pour la SEP chez un patient.

EXISTE T-IL DES BILANS SANGUINS OU AUTRES POUR VOIR L'ÉVOLUTION DE LA MALADIE ?

La quête de biomarqueurs existe depuis le début de la maladie et elle est marquée par beaucoup de déception, même s'il s'agit d'une voie de recherche très étudiée. L'objectif est d'identifier des molécules qui permettraient de confirmer le diagnostic, de déterminer la réponse à un traitement chez un patient ou de donner un pronostic. C'est une recherche très active, avec des avancées importantes avec la génétique. Il existe quelques marqueurs dans le liquide céphalo-rachidien qui ont émergé ces derniers temps. Ils sont intéressants, mais la question maintenant est de savoir comment les utiliser à bon escient, de savoir s'ils sont pertinents au niveau diagnostic et pronostic. Et pour l'instant, ils ne sont pas utilisables chez un patient donné.

POURQUOI NE PAS FAIRE UN BILAN HLA À TOUS LES PATIENTS POUR IDENTIFIER LES MOLÉCULES QUI DÉRÈGENT LE SYSTÈME IMMUNITAIRE ?

Il existe beaucoup de données en génétique sur les gènes qui pourraient intervenir et principalement sur les gènes de l'immunité. Des analyses HLA ont montré des liens avec la maladie dans un grand groupe de patients, mais elles n'ont aucun retentissement individuel. La génétique a permis de déterminer 108 particularités génétiques dans des grands groupes de patients. Ces variants, ou modifications génétiques, sont liés au système immunitaire. Mais la moitié de ces variants anormaux sont commun avec d'autres maladies auto-immunes. Donc, ces recherches sont importantes pour la compréhension de la maladie et de ses mécanismes, mais elles n'apportent rien pour la prise en charge d'un patient donné.

LE DIAGNOSTIC DE SEP PROGRESSIVE PEUT-IL ÊTRE POSÉ SANS IRM ?

Oui et non. La clinique est primordiale, mais il faut une lésion sur l'IRM médullaire et cérébrale pour confirmer le diagnostic.



En effet, cliniquement, le patient peut présenter une atteinte médullaire pyramidale entraînant une spasticité. Ceci peut être confirmé par l'IRM de la moelle épinière. Mais si l'IRM cérébrale est normale, le neurologue se demande s'il est face à une SEP progressive ou à une myélite focale. Pour poser le diagnostic de SEP, il faut une signature de la maladie au niveau cérébral, même si elle est asymptomatique. Quand la moelle épinière est irritée, l'expression clinique est immédiate. Dans le cerveau, il peut exister plusieurs lésions actives sans expression clinique. En effet, certains patients présentent une IRM cérébrale avec plusieurs taches et une IRM médullaire avec une seule tache, avec une expression clinique avant tout médullaire.

QUELS SONT LES TRAITEMENTS POUR LA FORME PROGRESSIVE D'EMBLÉE ?

Aujourd'hui, aucun traitement n'a été officiellement validé dans les formes progressives. De ce fait, le neurologue se guide sur l'évolution clinique pour proposer des traitements afin d'atténuer l'évolution de la maladie. Cependant, à chaque fois qu'un traitement est proposé, il faut apprécier le rapport bénéfice/risque. Donc si le bénéfice attendu n'est pas évident, il n'est pas logique de proposer un risque. C'est malade dépendant. Les traitements symptomatiques sont importants pour la prise en charge du patient, il ne faut pas les minorer. Par exemple, le Fampyra a montré une certaine efficacité dans le traitement de la gêne à la marche ou la toxine botulique contre la spasticité. Il faut aussi penser aux traitements non médicamenteux comme le réentraînement à l'effort. Le réentraînement à l'effort qui correspond à un exercice

physique régulier, comme par exemple marcher sur un tapis de marche, est un des éléments du combat contre la forme progressive de la maladie. Il peut aussi être effectué dans un centre de rééducation où le bénéfice va durer en moyenne 6 mois. La maîtrise des facteurs environnementaux comme le tabac est aussi un élément important.

APRÈS ARRÊT DE L'ENDOXAN, LA MARCHÉ S'EST DÉGRADÉE BRUTALEMENT. QUE FAIRE ?

L'Endoxan® est un traitement pertinent dans les formes progressives. Il se prend en cure de 6 mois mais il ne faut pas dépasser une dose totale cumulée qui est de 22 grammes pour un patient. Cependant, si l'Endoxan® était efficace mais a été arrêté en raison d'effets secondaires, il est possible de le reprendre après un certain temps et parfois en diminuant la dose perfusée pour limiter les effets indésirables.

TRAITEMENTS PAR VOIE ORALE ET SEP PROGRESSIVE, QU'EN EST-IL ?

Les nouveaux traitements comme le Gylénia®, l'Aubagio® ou le Tecfidéra®, ne sont pas adaptés aux formes progressives. Les immunosuppresseurs comme l'Imurel® ou le Cellcep® qui sont sous forme orale, peuvent être donnés dans les formes progressives.

LA CHALEUR PEUT-ELLE ÊTRE RESPONSABLE DE LA SEP ? FAUT-IL ÉVITER LES RÉGIONS CHAUDES QUAND ON EST ATTEINT DE CETTE MALADIE ?

La chaleur n'est pas un facteur de risque pour la maladie puisque les pays du sud de l'Europe ou du monde ont moins de cas de SEP que les pays du Nord. La chaleur ne provoque pas la maladie. Toutefois, une chaleur excessive comme dans un hammam ou un sauna peut entraîner une majoration des signes cliniques déjà existants. Il ne faut pas s'interdire de voyager ou aller vivre dans une région chaude à cause de la maladie. Il faut vivre le plus normalement possible.

QUEL EST LE RÔLE DE LA VITAMINE D ? FAUT-IL EN PRENDRE QUAND ON EST MALADE ?

La production de vitamine D est favorisée par le soleil et elle a un effet anti-inflammatoire. En pratique, la vitamine D est dosée chez tous les patients. S'il est en hypovitaminose, il est supplémenté pendant 3 à 6 mois et son taux est à nouveau contrôlé. Mais, l'efficacité n'est pas vraiment connue. Prendre de la vitamine D n'est pas dangereux. Cependant, il faut savoir que la population générale est carencée en vitamine D y compris dans les régions du Sud de la France où l'ensoleillement est plus important, mais où le temps passé à l'extérieur est plus limité.

SI LE TRAITEMENT AVEC LA BIOTINE EST DÉCLARÉ EFFICACE LORS DU CONGRÈS DE NEUROLOGIE AMÉRICAIN, QUAND SERA T-IL DISPONIBLE ?

Si les essais cliniques montrent qu'une molécule est efficace, les données doivent être publiées par écrit en anglais dans un journal international avec validation par un comité d'experts. Une présentation orale n'est pas suffisante. Ensuite, il faut 18 à 24 mois pour les procédures réglementaires avant que le médicament soit disponible en prescription quotidienne. Parfois, il existe des procédures exceptionnelles qui accélèrent sa mise à disposition, comme les Autorisations Temporaires d'Utilisation (ATU).

QUELLE EST L'ASSOCIATION ENTRE UNE SEP ET UNE AUTRE MALADIE AUTO-IMMUNE ?

Il semblerait qu'un tiers des patients SEP ont chez eux ou dans leurs apparentés un stigmate dysimmunitaire. Cela ne veut pas dire que la personne développera un diabète, une polyarthrite rhumatoïde ou une thyroïdite, mais si un bilan immunitaire large est réalisé dans la famille, plusieurs co-associations asymptomatiques peuvent être retrouvées au niveau de l'immunité. Ceci est dû au fait que la SEP est une maladie dysimmunitaire. Il est donc logique que dans cette ambiance immunitaire, qu'il puisse être retrouver des co-associations soit chez le malade soit chez des apparentés avec d'autres maladies systémiques (multi-organes) immunitaires, le plus souvent latentes. Parfois, un malade présente une association de 2 maladies qui a priori n'ont aucun rapport. En effet, les études réalisées grâce aux données fournies par la caisse primaire d'assurance maladie montrent qu'il existe une association entre la SEP et le diabète insulino-dépendant. C'est à dire que dans le groupe de patients SEP, il y avait plus de patients souffrant d'un diabète insulino-dépendant que dans le groupe de personnes non atteintes de SEP. Mais reste la question de savoir si c'est un hasard ou s'il existe une cause physiopathologique commune.

POUVEZ-VOUS PRÉCISER L'ASSOCIATION TABAC ET AGGRAVATION DU HANDICAP ?

Deux études ont montré que la consommation de tabac diminuait la durée qui conduisait au handicap. La gêne à la marche arrivait au bout de 16 ans chez un non fumeur et au bout de 10 ans chez un fumeur. La raison n'est pas connue, mais le tabac est un facteur de risque de handicap de la maladie et un facteur de risque de développer la maladie. Donc le message dans la SEP est qu'il ne faut pas fumer.

QUELLES SONT LES ORIGINES DE LA MALADIE ?

La cause de la SEP n'est pas connue. La cascade d'évènements qui conduit à la maladie est maintenant identifiée, mais pas le mécanisme initial. Cependant, des mécanismes troublants

sont observés : l'augmentation du sex ratio en 50 ans. Il est passé de 2 femmes atteintes pour un homme à 3 femmes pour un homme, sans que la raison soit connue. Cependant, une étude réalisée en Crète, île où chaque habitant est très proche génétiquement, a montré que le sex ratio avait augmenté énormément en 40 ans. Une des explications données par les auteurs était que le changement des habitudes de vie était en cause.

En effet, les femmes avaient quitté le milieu rural pour un milieu urbain, s'étaient mises à travailler en dehors de chez elles, avaient des enfants à un plus tardif, allaitaient moins et avaient un changement d'alimentation. Cette étude suggérait donc que c'était un ensemble de facteurs, qui seraient intervenus dans cette modification du sex ratio. Ce genre d'étude globale pourrait nous aider à trouver la cause de la maladie. De plus, d'après les études actuelles, il semblerait que le poids de l'environnement soit faible par rapport à celui de la génétique. Cependant, la SEP est une maladie multifactorielle avec des facteurs génétiques et des facteurs environnementaux.

EST-CE QUE LES BACTÉRIES INTESTINALES JOUENT UN RÔLE DANS LA SEP ?

Certaines études tendent à montrer qu'il existerait une ressemblance antigénique au niveau digestif et que cette ressemblance pourrait favoriser le déclenchement de la SEP. C'est à dire que la flore intestinale pourrait être génétiquement particulière et jouer un rôle dans le déclenchement des maladies auto-immunes.

CONSOMMER DES PROBIOTIQUES POURRAIT RÉDUIRE CERTAINS SYMPTÔMES DE LA SEP ?

Actuellement, il n'existe aucune donnée sur les facteurs alimentaires qui pourraient influencer sur la maladie et/ou la flore intestinale.

L'ENDOXAN® A T-IL DES EFFETS SUR LA FERTILITÉ MASCULINE ?

Certains médicaments peuvent avoir une incidence sur la fertilité aussi bien féminine que masculine. Donc, quand les patients ont un désir d'enfants et qu'ils sont jeunes, ils doivent être dirigés vers un service spécialisé qui donnera tous les conseils en fonction des traitements, des souhaits, etc.

INTERVIEW



Isabelle LAFFONT

Médecin de Médecine Physique et de Réadaptation (MPR) au CHU de Montpellier.

Le Dr Isabelle Laffont a travaillé 15 ans à l'hôpital R. Poincaré (Garches) dans le domaine de la rééducation de patients

atteints de troubles moteurs neurologiques. Arrivée au CHU de Montpellier en 2008, elle a développé une activité de rééducation neurologique et de prise en charge en MPR de diverses pathologies, dont la sclérose en plaques.

Quelle est votre spécialité ?

Je suis médecin de Médecine Physique et de Réadaptation (MPR). Mon rôle consiste à soigner les conséquences fonctionnelles des maladies : troubles de la marche et de l'équilibre, troubles de la préhension, troubles vésico-sphinctériens, troubles cognitifs, troubles de la déglutition.

De fait, mon travail s'inscrit dans le domaine la rééducation fonctionnelle et de la réadaptation, en lien avec les acteurs paramédicaux qui constituent nos équipes : kinésithérapeutes, ergothérapeutes, orthophonistes, psychologues, travailleurs médico-sociaux et moniteurs d'activité physique adaptée.

La MPR propose des bilans médicaux spécifiques, des programmes de rééducation, la préconisation et le suivi des aides techniques comme les fauteuils roulants par exemple.

Quel est votre rôle dans le suivi du patient au niveau médical ?

Lorsque je vois des patients atteints de SEP primaire progressive en consultation, l'analyse du trouble de la marche et de son retentissement prend souvent une place très importante. Je peux leur proposer des programmes spécifiques de rééducation, un appareillage ou des aides techniques. Parfois, il est possible d'améliorer le trouble de la marche en traitant la spasticité (raideur musculaire) avec des injections de toxine botulique. Les troubles vésico-sphinctériens nécessitent une attention toute particulière du fait du risque infectieux et de leur retentissement très important sur la qualité de vie. Les modalités de suivi et de prise en charge se sont nettement améliorées depuis une dizaine d'année. Au CHU de Montpellier, la collaboration de l'ensemble des équipes médicales et paramédicales est un gage de réussite dans la prise en charge des patients atteints de SEP.

Et dans la préparation et l'accompagnement à la réinsertion ?

Aujourd'hui, il existe un maillage d'accompagnement important des patients en libéral ou dans des centres de rééducation. En Languedoc-Roussillon, nous avons structuré le réseau des centres de rééducation ; nous savons à quel endroit adresser des patients pour des prises en charge spécialisées. Par ailleurs, la mise en place d'aides techniques et d'aménagements du domicile constitue une part très importante du suivi de ces patients pour leur donner la meilleure qualité de vie possible. Ainsi, les ergothérapeutes ont une place toute particulière dans cet accompagnement.

Quel sont les peurs des patients et comment y répondez-vous ?

Les patients atteints de SEP primaires progressives ont des attentes importantes et bien légitimes par rapport à la rééducation et à la réadaptation. Si les neurologues proposent des traitements médicamenteux de plus en plus efficaces, les premières questions en consultation de MPR s'articulent autour des conséquences fonctionnelles de la maladie et des moyens à mettre en œuvre pour les diminuer. Il est important de leur donner des réponses les plus complètes possibles, ce qui n'est possible qu'avec l'aide de toute une équipe.

J'essaie également de répondre aux inquiétudes fréquentes liées aux pratiques rééducatives ; certains patients craignent que l'exercice physique aggrave leur maladie. Or on sait aujourd'hui que ce n'est pas le cas (hors exception) et que la rééducation ou même le reconditionnement à l'effort à travers la pratique d'une activité physique régulière, correctement dosés et accompagnés par des professionnels, sont bénéfiques à ces patients.

INTERVIEW



Pierre LABAUGE

Neurologue des Hôpitaux, à la tête de l'unité de Prise en Charge de la Sclérose en Plaques du CHU de Montpellier.

Le Professeur Pierre Labauge a été Chef de service à l'hôpital de Nîmes de 2002 à 2011.

Depuis septembre 2011, il est Chef de service de Neurologie du CHU de Montpellier.

Parlez-nous de votre unité spécialisée ?

Dans cette unité, 4 neurologues principaux (dont je fais partie), pratiquent des consultations en amont des diagnostics de sclérose en plaques.

Une fois par mois, nous nous concertons avec les rééducateurs, les ergothérapeutes, les urologues, les psychologues et les infirmières d'éducation thérapeutique.

Cette structure permet une prise en charge pluridisciplinaire de la maladie, basée sur le modèle canadien qui a fait ses preuves depuis 1995.

Aujourd'hui, on incite à ce que les malades aillent 2 fois par an en centre de rééducation pendant 30 jours. Car cette prise en charge globale apporte un réel bénéfice qui durera en moyenne 6 mois.

Pourquoi n'existe-t-il pas de traitements pour les formes de SEP primaires progressives ?

Rappelons qu'il faut attendre 6 mois d'aggravation continue des symptômes, pour apprécier l'évolution en forme progressive de la maladie. Les traitements sont plus complexes à mettre en place que dans les formes à poussées parce que les mécanismes sont différents. Le caractère moins inflammatoire et une part axonale plus importante expliquent la difficulté de trouver des traitements efficaces dans les formes progressives. Si la maladie est peu évolutive, on peut proposer un traitement symptomatique. En revanche, si elle progresse rapidement, on peut prescrire des immunosuppresseurs (des essais thérapeutiques sont en cours).

La gestion de la fatigue et des douleurs est primordiale pour les patients. Aussi, la part de la prise en charge pluridisciplinaire est très importante au niveau de la douleur, la spasticité, le ré-entraînement à l'effort, les troubles urinaires et les atteintes cognitives. Sur ce dernier sujet, nous avons mis en place un atelier de groupe dédié à la remédiation cognitive, qui se réunit 2 fois par mois.

Quels sont les espoirs de la recherche ?

Nous avons comme projet de suivre une cohorte de 200 malades atteints de SEP à formes primaires progressives dans tous les CHU sur une durée de 5 ans. L'étude porte sur les biomarqueurs afin de déceler les patients répondeurs à des nouveaux traitements.

On distingue 2 groupes de malades dans les formes primaires progressives : ceux à évolution rapide, pour lesquels le handicap s'installe dans les 7 à 8 premières années et les malades à évolution lente, avec une majoration du handicap sur 15 ans. Le but est de déterminer les différences de facteurs environnementaux, et de comparer le patrimoine et le système immunitaire, dans ces 2 groupes. Actuellement, ce projet est en cours de financement.

Fondation pour l'aide à la recherche sur la sclérose en plaques

14 rue Jules Vanzuppe - 94200 Ivry sur Seine

Service communication - © Fondation ARSEP - Fotolia.com - mars 2015

Tél : 01 43 90 39 39 - www.arsep.org - www.facebook.com/ARSEPFondation



**Vaincre
ensemble
la SEP**