

Diagnostic et traitement précoce dans la sclérose en plaques



Pr Patrick Hauteceur,
Groupe Hospitalier de l'Institut
catholique de Lille.

Depuis 1995, date de l'autorisation de mise sur le marché du premier traitement de fond validé dans la sclérose en plaques, les progrès ont été considérables dans le domaine thérapeutique mais aussi dans celui du diagnostic et de son annonce.

En effet, les neurologues ont pu parler beaucoup plus tôt aux patients de leur maladie, de façon plus transparente et ce, dès les premières années d'évolution.

Tout s'est accéléré à la fin de la dernière décennie du XX^e siècle avec la découverte d'une souffrance axonale précoce au sein de l'inflammation considérée rapidement comme source du handicap à long terme. Les arguments pour traiter dès le premier évènement l'ont alors emporté.

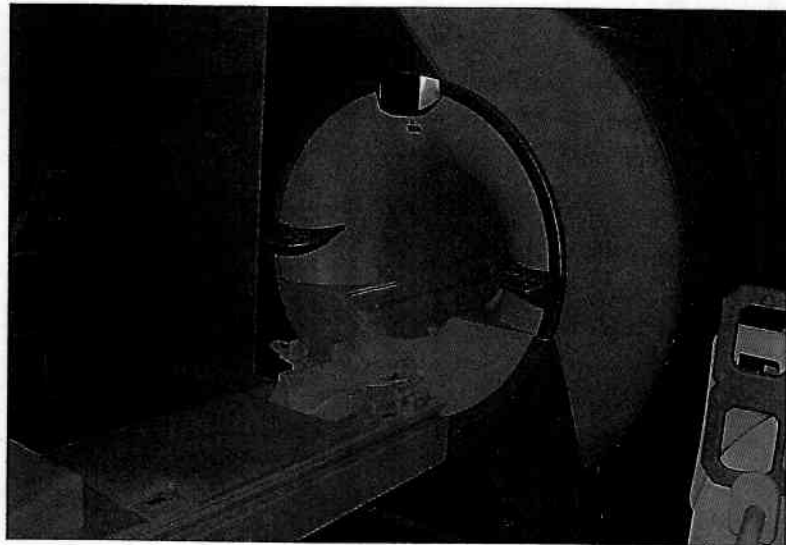
Parallèlement, la nécessité d'ajuster les critères de diagnostic s'est imposée pour aboutir aux critères de Mac Donald rompant avec le dogme des deux poussées obligées pour affirmer la maladie.

Les critères diagnostiques de la sclérose en plaques

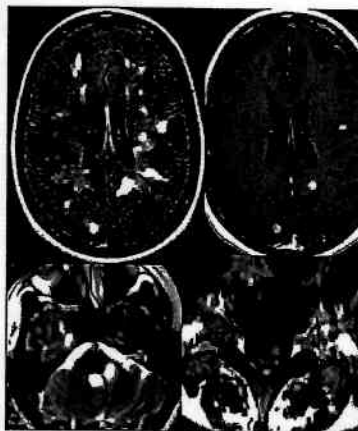
De tout temps, porter le diagnostic de SEP a exigé beaucoup de rigueur. La dissémination temporospatiale déjà évoquée par Mac Alpine et Schumacher en 1965, représente aujourd'hui comme hier l'élément capital pour affirmer le diagnostic de sclérose en plaques. De 1983 à 2001, les critères de Poser, recommandés par la conférence de consensus de juin 2001, confortaient cette notion.

Plusieurs lésions dans l'espace et dans le temps étaient recherchées par l'examen neurologique ou les examens complémentaires pour ainsi parler de SEP possible ou probable. L'IRM n'avait pas atteint les performances d'aujourd'hui et les potentiels évoqués multimodaux étaient pratiqués systématiquement.

Le liquide cérébro-spinal (LCS), de par sa composition, donnait une importance capitale à l'augmentation des immunoglobines G ou à la présence de bandes



oligoclonales à l'iso-électrophorèse du liquide, toutes deux témoins d'une participation inflammatoire.



La SEP était ainsi **cliniquement définie** s'il existait 2 poussées intéressant 2 territoires différents. Si une des deux lésions ne s'exprimait pas cliniquement, les données paracliniques, essentiellement les potentiels évoqués, pouvaient s'y substituer en cas d'anomalies.

La sclérose en plaques était **"biologiquement" définie** en cas de LCS positif avec 2 poussées cliniques + 1 territoire clinique ou 1 territoire paraclinique ou avec 1 poussée + 2 territoires cliniques ou 1 territoire

clinique et 1 territoire paraclinique. Si dans ces derniers cas le LCS était négatif, la sclérose en plaques était considérée comme **cliniquement probable**.

Dans les autres cas, la sclérose en plaques était considérée comme **biologiquement probable** et donc très incertaine.

Malheureusement, ces critères de Poser devinrent inadaptés aux exigences du temps de diagnostiquer beaucoup plus précocement la maladie.

Parallèlement, les progrès de l'IRM rendaient cet examen incontournable.

Un groupe d'experts a précisé en 2001 la place de celle-ci dans le diagnostic et a donné naissance aux fameux **critères de Mac Donald**.

Le couple clinique-IRM occupe une place majeure alors que les résultats de la ponction lombaire ont perdu de leur importance tout en gardant une place non négligeable dans certaines formes cliniques. Les potentiels évoqués sont les grands oubliés de cette histoire même si une toute petite place leur est laissée dans leurs composantes visuelles spécifiquement dans la forme primaire progressive.

Ces critères nouveaux ont surtout pour but de pouvoir poser le diagnostic dès la première poussée sous certaines conditions. En effet, l'IRM peut remplacer la 2^e poussée clinique à la condition de répondre aux critères de dissémination temporelle ou remplacer un 2^e territoire clinique si elle répond à des critères de dissémination

dans l'espace. Les critères IRM de Barkhof et Tintor ont pris ainsi une place prépondérante pour affirmer la dissémination spatiale. Les données du liquide cébrospinal et leur caractère inflammatoire précité suffisent à conforter cette dissémination si elles s'associent à au moins 2 lésions à l'IRM.

Pour la dissémination temporelle, selon la date de la 1^e IRM et en fonction d'une 2^e voire 3^e IRM, la présence d'une lésion prenant le Gadolinium ou d'une

mier évènement clinique suffit dorénavant à parler de dissémination temporelle.

C'est ainsi qu'un patient ayant présenté un évènement clinique évocateur dont la première IRM de référence répond aux critères de Barkhof et dont la 2^e IRM réalisée ensuite dévoile une ou plusieurs nouvelles lésions, est considéré comme ayant une SEP. Il peut alors bénéficier d'un traitement immunomodulateur sans attendre. Ces critères de Mac Donald, utilisés depuis

Critères de MacDonald 2005

Présentation clinique

Au moins 2 poussées
Au moins 2 lésions cliniques

Au moins 2 poussées
1 lésion clinique

1 poussée
Au moins 2 lésions cliniques

1 poussée
1 lésion clinique
(présentation monosymptomatique, SCI)

Progression insidieuse évocatrice de SEP

Examens complémentaires ou profil évolutif requis pour le diagnostic de SEP

Aucun

Dissémination spatiale démontrée par :

- IRM
- Au moins 2 lésions IRM évocatrices et PL positive
- Ou poussée ultérieure dans un site différent

Dissémination temporelle démontrée par :

- IRM
- Ou survenue d'une 2^e poussée

Dissémination spatiale démontrée par :

- IRM
- Au moins 2 lésions IRM évocatrices et LCR positif

ET Dissémination temporelle démontrée par :

- IRM
- Ou survenue d'une 2^e poussée

LCR positif

ET Dissémination spatiale démontrée par :

- IRM (au moins 9 lésions T2 à l'IRM encéphalique ou au moins 2 lésions à l'IRM médullaire ou 4 à 8 lésions encéphaliques et 1 médullaire)
- Ou PEV anormaux associés à 4 à 8 lésions encéphaliques et 1 médullaire

ET Dissémination temporelle démontrée par :

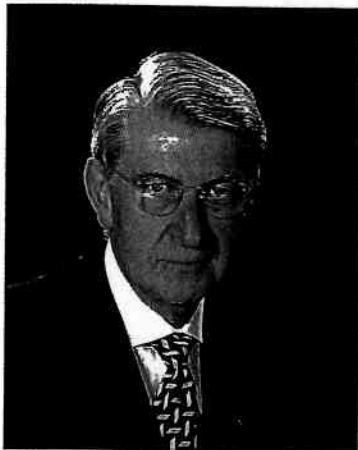
- IRM
- Ou progression continue sur un an

nouvelle lésion T2 suffit à définir la sclérose en plaques sans 2^{es} poussées.

Ces critères ont été revus en 2005 pour laisser place aux **critères révisés de Mac Donald**. La simple détection d'une nouvelle lésion T2 apparue quelque soit le moment après une IRM de référence réalisée au moins 30 jours après le début du pro-

bientôt 10 ans maintenant, sont essentiels pour poser un diagnostic précoce avec un risque assez faible d'erreurs. Ils restent néanmoins très dépendants de la facilité avec laquelle on peut accéder à l'IRM.

A l'inverse, l'élargissement de ses indications a amené à suivre depuis quelques années des patients présentant à



Pr Mac Donald

l'IRM des lésions évocatrices alors que l'examen était motivé au départ pour des pathologies comme des céphalées ou des traumatismes crâniens et non pour un événement évocateur de SEP. Dans le suivi clinique et IRM de ces patients environ 30% d'entre eux vont présenter ultérieurement un premier événement clinique évocateur de sclérose en plaques.

Ces syndromes radiologiquement isolés (SRI) précédant de quelques mois ou années les syndromes cliniquement isolés (SCI) posent la question de la valeur prédictive de ces anomalies précliniques en rappelant néanmoins que 70% de ces patients n'ont présenté à 2 ans aucune manifestation évocatrice.

Toutes ces données sont sous-tendues par l'évolution des concepts physiopathologiques mettant au cœur du débat l'inflammation, basées sur le concept d'une inflammation considérée à tort ou à raison comme agressive et délétère, des études ont conduit progressivement à traiter de plus en plus tôt et le plus spécifi-

quement possible celle-ci dans l'espoir de bloquer la souffrance axonale sous-jacente et donc la progression du handicap.

■ Les arguments pour traiter précocement

■ Arguments cliniques tirés de l'histoire naturelle des premières poussées.

Le suivi prospectif des patients inclus dans les essais thérapeutiques recherchant l'effet des immunomodulateurs prescrits après une première poussée, appartenant au bras placebo montrent déjà selon les études que 38 à 85% des patients non traités vont déclarer une SEP.

Globalement dans tous les suivis de cohortes de patients, l'imagerie offre d'ailleurs une prédiction des plus contributives puisque plus l'IRM est inflammatoire au départ plus le risque de SEP à moyen terme est important et dans une moindre mesure mais de manière statistiquement significative, plus le risque de handicap est important à 10 ans. Le liquide cérébrospinal peut renforcer lui aussi ce pouvoir prédictif mais dans une moindre mesure.

De même le nombre de poussées dans les premières années est un élément important puisque plus il y a de poussées dans les 2 premières plus le risque de handicap ou de progression est important à long terme ; en revanche, après un certain han-

dicap atteint (EDSS =4) l'évolution n'est plus liée aux nombre de poussées.

Rappelons aussi que le risque de handicap est non négligeable après poussée : dans les deux mois suivant le début d'une poussée, 42.5% des patients progressent de 0.5 point à l'EDSS et 28.1% de 1 point dans l'étude rapportée par Lublin en 2003 tirée également des essais.

Enfin, l'expérience quotidienne montre que plus le temps passe, plus les séquelles des poussées s'accroissent et plus la réponse aux corticoïdes est faible.

■ Le résultat des études cliniques

Les différentes études cliniques randomisées en double aveugle ont toutes montré que l'instauration d'un immunomodulateur, interférons ou acétate de Glatiramère, prescrit après un premier événement inflammatoire répondant à la définition de SCI, réduit le risque de développer une SEP de 35 à 50% alors que leur instauration à des stades beaucoup plus avancés comme la forme secondairement progressive n'ont que peu d'effets.

Le suivi de ces mêmes patients après fin d'études recevant tous l'immunomodulateur en question a également montré que le bénéfice obtenu durant l'aveugle se maintient dans les années qui suivent.

Reste en revanche à démontrer si les traitements peuvent freiner à long terme la progression de la maladie et le passage à la phase secondairement progressive.

Reste à voir aussi l'impact et la tolérance des futurs immunosuppresseurs donnés oralement, actuellement en expérimentation dans cette indication, notamment à moyen terme.

■ **Neuropathologie : inflammation et atteinte axonale**

Les liens entre inflammation et souffrance axonale semblent solides. L'inflammation existe à tous les stades et partout dans le système nerveux : dans les lésions focales de la substance blanche, dans la substance blanche apparemment normale et même dans le cortex avec les follicules lymphocytaires B méningés proche des zone de démyélinisation. Le rôle délétère des médiateurs de l'in-

flammation (NO, complément glutamate, anticorps, cellule T, cytokines...) sur le neurone est également démontré. Les travaux neuropathologiques vont dans ce sens du moins pour l'inflammation des premières années s'exprimant par les prises de gadolinium en IRM, témoin de la rupture de la barrière hématoencéphalique dont on sait les corrélations avec secondairement les trous noirs et l'atrophie en IRM.

Des inconnues persistent quant à l'inflammation décrite aux stades plus tardifs de la forme secondairement progressive, quant au maintien d'un certain degré d'inflammation nécessaire à la remyélinisation et surtout quant au caractère primitif ou secondaire de l'inflammation, question débattue depuis plus d'un siècle.

■ **Les arguments médicoéconomiques**

Si le coût des traitements de fond est élevé il doit néanmoins

être pondéré par les économies faites en termes de poussées potentiellement handicapantes évitées et surtout en termes de handicap retardé, les conséquences économiques directes et surtout indirectes étant corrélées de manière exponentielle au chiffre de l'EDSS. Malheureusement, aucune étude prospective n'a été réalisée sur une longue période de suivi de ces patients traités précocement pour le démontrer.

Conclusion

Les arguments pour traiter tôt sont actuellement solides même si le suivi à long terme permettra de le conforter et si la qualité de vie de ces patients devenus malades ne doit jamais être oubliée. Ils reposent sur des données cliniques et neurobiologiques nombreuses et cohérentes. Les critères diagnostiques ont par conséquent dû s'adapter depuis 15 ans avec cette double obligation de fiabilité et de rapidité pour pouvoir proposer au patient la thérapeutique la plus adaptée sans toutefois grever sa qualité de vie.

*Pr Hautecoeur
(Groupe Hospitalier de l'Institut Catholique de Lille)*

