



Dr Pierre LABAUGE

Neurologue

Centre Expert Sclérose en Plaques – CHU de Montpellier

DOSSIER

Les formes primaires progressives de la SEP – Étude française PROSEP

La fréquence des formes primaires progressives est estimée à 10 % des SEP. L'âge moyen de début est de 40 ans, 10 ans plus tard que les formes rémittentes.

Contrairement aux formes à poussées, les hommes sont autant touchés que les femmes.

Les symptômes cliniques évocateurs de la maladie sont une aggravation des symptômes sur plus d'une année, sans rémission ni poussée. Il est possible par contre d'avoir des fluctuations (Lublin et al., 1999, Khaledi et al., 2008).

Les symptômes cliniques évocateurs sont constitués par une paralysie plus ou moins complète des deux membres inférieurs (paraparésie spastique), des troubles de l'équilibre et de la coordination (ataxie cérébelleuse), une paralysie d'un membre supérieur et inférieur du même côté (hémiparésie).

Les autres atteintes (visuelle, tronc cérébral, cognitive) sont plus rarement des symptômes initiaux des formes progressives.



Les formes primaires progressives de sclérose en plaques (sclérose en plaques PP), une maladie différente ?

L'une des questions est le positionnement des SEP PP par rapport aux autres formes progressives : les formes transitionnelles et les SEP secondairement progressives¹. Les formes PP partagent avec les formes transitionnelles le même partage homme/femme, et un nombre de lésions plus modéré que dans les formes secondairement progressives. A l'inverse, l'atteinte de la moelle épinière (atrophie, nombre de lésions) est similaire dans les formes PP et les formes secondairement progressives (Stevenson et al., 2005).

A côté de ces formes classiques, de nouveaux phénotype² ont été décrits, notamment les formes solitaires, correspondant à une aggravation progressive au niveau de la moelle et la mise en évidence d'un hypersignal à la jonction bulbe/moelle cervicale (région haute de la moelle), non rehaussé par le gadolinium (Keegan et al., 2012). Ce concept individualisé récemment a été confirmé par des données neuropathologiques mettant en évidence une démyélinisation ayant les critères de SEP. Les IRM cérébrales sont rarement contrôlées dans les formes progressives, mais elles peuvent mettre en évidence des lésions actives

1 Forme transitionnelle : patients présentant une seule poussée initiale puis une aggravation progressive sans poussées surajoutées. Forme secondairement progressive : après une période plus ou moins longue (en général 15 à 20 ans) marquée par des poussées apparaît une aggravation progressive des symptômes parfois accompagnée de poussées plus rares.

2 Phénotype : Ensemble des caractères observables d'un individu.

rehaussées par le gadolinium dans une proportion moindre que ce qui est observé dans les formes à poussées.

La ponction lombaire et l'IRM, indispensables au diagnostic

Le diagnostic repose sur la présence de certains anticorps (bandes oligoclonales) sur la ponction lombaire qui témoignent du caractère inflammatoire/auto-immun des lésions, et de la présence de lésions inflammatoires sur l'IRM cérébrale et médullaire. La charge lésionnelle cérébrale³ est plus modeste que celle rencontrée dans les formes rémittentes (Miller, 2007). Certains aspects neuroradiologiques sont plus souvent retrouvés dans les formes progressives, comparativement aux formes rémittentes comme l'atteinte corticale (diminution du volume du cortex cérébral) et l'atrophie médullaire (diminution du volume de la moelle).

L'atrophie corticale est retrouvée dans plus de la moitié des cas, et à 2 ans, 85 % des patients ayant une IRM de contrôle ont l'apparition de nouvelles lésions corticales. Ces lésions, témoignent d'une inflammation particulière (différente de celle observée dans la substance blanche habituellement touchée dans la sclérose en plaques), et sont rehaussées par le gadolinium dans 1/3 des cas. L'IRM médullaire montre une atrophie dans la moitié des cas, avec un rehaussement par le gadolinium dans 6 % des cas, alors que les lésions médullaires sont observées dans seulement 33 % des cas dans les formes rémittentes. Outre le rehaussement par le gadolinium, l'atrophie médullaire est plus fréquente que dans les formes rémittentes (Bienek et al., 2006).

Les critères diagnostiques ont été définis en 2010 par un groupe international d'experts et reposent sur 1/une progression clinique des symptômes sur plus d'une année (par exemple une réduction progressive du périmètre de marche) et 2/deux critères mineurs parmi 3 (1 lésion inflammatoire cérébrale, 2 lésions médullaires et la présence de bandes oligoclonales). La révision des critères diagnostiques par le groupe MAGNIMS en 2016 a simplifié ces critères en ne demandant qu'une seule lésion. Cette simplification augmente la sensibilité sans diminuer la spécificité⁴.

3 Charge lésionnelle cérébrale: quantité d'anomalies observées sur une IRM cérébrale.

4 La sensibilité et la spécificité sont deux notions utilisées en probabilité médicale. Elles permettent d'évaluer la valeur d'un test. La sensibilité désigne

Éléments pronostiques

L'évolution est caractérisée par une aggravation progressive du score EDSS (échelle d'évaluation du handicap). On estime que le score EDSS 6 (besoin d'une aide à la marche) est atteint en moyenne à 7 ans chez 25 % des patients, comme pour les formes secondairement progressives (Cottrell et al., 1999). Les facteurs prédictifs du handicap sont essentiellement représentés par un âge de début inférieur à 30 ans, une atrophie de la moelle cervicale et également cérébrale. Il avait été rapporté par Confavreux et son équipe, que le score EDSS augmentait avec l'âge des patients (Confavreux, 2003). La moitié des patients avait un score EDSS de 4 (début des problèmes de mobilité) à 40 ans, et 6 à 57 ans, et que cet âge était inversement proportionnel à l'âge de début des symptômes. Il existe cependant des formes très peu évolutives.

D'autres facteurs pronostiques ont été mis en évidence, notamment la présence de certaines anomalies dans le liquide céphalorachidien.

Traitement

De nombreux traitements ont été essayés sans succès dans les formes progressives: acétate de glatiramère (Copaxone), interféron Bêta 1a en intramusculaire (Avonex, Bêtaféron, Extavia, Plegridy, Rebif) (Comi, 2013), et plus récemment le fingolimod (Gilenya) (étude TRANSFORMS). Un espoir est apparu avec l'essai d'un anticorps monoclonal utilisés dans d'autres maladies auto-immunes, le rituximab: bien que l'étude ait été négative, il avait montré une efficacité radiologique et non clinique (étude Olympus) dans un sous-groupe de patients jeunes ayant une maladie active.

L'ocrelizumab, qui est une forme humanisée du rituximab et donc mieux toléré a montré par contre une efficacité sur le risque de progression du handicap à 2 ans (étude ORATORIO) dans une étude publiée récemment (voir l'interview du Pr de Sèze). Les facteurs améliorant la réaction au traitement étaient un âge inférieur à 45 ans et un début de la maladie datant de moins de 5 ans. Un essai de traitement par biotine à fortes doses (300 mg par jour) a surtout

la probabilité d'obtenir un **test positif** sur un individu porteur de la maladie. Au contraire, la spécificité désigne la probabilité d'obtenir un **test négatif** sur un individu non porteur de la maladie. La sensibilité exclut la maladie tandis que la spécificité l'affirme.

montré une efficacité dans les formes secondairement progressives.

Nous menons actuellement une étude prospective dans plusieurs centres (Etude PROSEP) avec la participation de patients ayant une SEP primaire progressive afin d'en déterminer les marqueurs pronostiques biologiques et IRM en début de maladie (indices permettant de déceler l'évolution rapide de la maladie en terme de handicap). À l'orée de nouvelles possibilités thérapeutiques, cette étude est d'une importance majeure pour mieux comprendre l'évolution de la Sclérose en Plaques et les indications de traitement à venir.

MÉCANISMES DES FORMES PROGRESSIVES

Les données actuelles sont en faveur d'une démyélinisation corticale (substance grise) avec la présence d'une démyélinisation focalisée et non diffuse à la différence des formes rémittentes. Kuzelnigg et son équipe (2005) ont comparé les données neuropathologiques des formes rémittentes et progressives et ont mis en évidence une prédominance de lésions fantômes, inactives, à l'inverse des formes rémittentes ou les lésions étaient principalement actives avec la présence de cellules de l'immunité infiltrées (lymphocytes T et macrophages).

Références

- Lublin et al. Defining the clinical course of multiple sclerosis: results of an international survey. *Neurology* 1996; 46: 907-911.
- Khaledi et al. Predicting progression in primary progressive multiple sclerosis: a 10 year multi-center study. *Ann Neurol* 2008; 63: 790-793
- Stevenson et al. Primary and transitionnal progressive MS. A clinical and MRI cross sectional study. *Neurology* 2005 Aug 23; 65(4): 633-5.
- Keegan M et al. Solitary sclerosis: progressive myelopathy from solitary lesion. *Neurology* 2012; 78: 540-544.
- Kuzelnigg et al. Cortical demyelination and diffuse white matter injury in multiple sclerosis. *Brain* 2005; 128: 2705-2712.
- Comi JC. Disease-modifying treatment for progressive multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis*; 2013; 19; 1428-1436.
- Bienek et al. Cord atrophy separates early primary progressive and relapsing multiple sclerosis. *JNNP* 2006; 1036-1039.
- Confavreux C, Vukusic S. Age at disability milestones in multiple sclerosis. *Brain* 2006; 129: 595-605.