

La Fondation ARSEP approuve et soutient :

La Déclaration de la Fédération Internationale de Sclérose en Plaques (MSIF) à propos de l'insuffisance veineuse céphalorachidienne chronique (IVCC).

Introduction :

Des études préliminaires ont suggéré qu'un phénomène appelé « Insuffisance veineuse céphalorachidienne » (IVCC), une anomalie du drainage sanguin entre le cerveau et la moelle épinière, pourrait contribuer aux dommages du système nerveux observés dans la sclérose en Plaques (SEP).

Cette hypothèse a été mise en avant par le Dr Paolo Zamboni de l'Université de Ferrara en Italie. Vu les résultats obtenus lors de l'étude préliminaire publiée en Juin 2009 et réalisée sur environ 65 patients, le Dr Zamboni et ses collègues ont établi que cette étude pilote nécessitait une étude plus large et mieux contrôlée pour évaluer définitivement l'impact possible de l'IVCC sur l'évolution de la SEP.

Les principes pour la promotion de la qualité de vie de la MSIF, incluent que « les personnes atteintes de SEP doivent pouvoir prendre les décisions qui affectent leurs vies et gérer eux-mêmes leur maladie autant que possible. Pour encourager le plus haut niveau possible d'autonomie, les patients doivent être avoir accès à une information large, à des conseils et à une formation concernant la forme de leur maladie, son traitement et les méthodes pour améliorer la qualité de vie. »

Les risques et les bénéfices des procédures pour traiter l'IVCC n'ont pas été établis par des essais cliniques contrôlés. Ainsi, et jusqu'à ce que de fortes évidences soient établies et tant que les risques du traitement ne sont pas clairement établis, aucune procédure pour corriger mécaniquement le problème précité n'est recommandée en dehors d'un essai clinique.

La MSIF continuera à faciliter les échanges d'information à travers ces membres en relation avec la recherche entreprise. Plusieurs sociétés de Sclérose en Plaques développent en urgence des recherches sur l'IVCC dans le but d'évaluer l'hypothèse d'un lien avec la SEP, et quels pourraient être les bénéfices à court et long terme et les risques du traitement.

Question 1 (Q) : Qu'est-ce que l'IVCC ?

Réponse (R) : L'Insuffisance veineuse cérébrospinale est décrite comme une anomalie causée par un rétrécissement des veines qui drainent le sang appauvri en oxygène du cerveau et de la moelle épinière. L'hypothèse est que le ralentissement du drainage sanguin pourrait entraîner un retour de celui-ci dans le cerveau et la moelle, conduisant à une perte d'oxygène pour le cerveau et à un dépôt de fer dans le tissu cérébral.

Q2 : Quel est le lien entre IVCC et SEP ?

A : Lors d'une 1^{ère} étude (Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry publiée en Avril 2009) réalisée chez 65 personnes atteintes de différents types de SEP et 235 témoins (personnes en bonne santé ou ayant d'autres troubles neurologiques), Zamboni et collaborateurs montraient une circulation veineuse anormale chez 100% des personnes atteintes de SEP et aucune anomalie chez les témoins. Le drainage veineux du cerveau et de la moelle a été examiné en utilisant une technique à ultrasons (Doppler). Les chercheurs ont également noté que les profils des obstructions veineuses différaient entre les patients selon le stade de la maladie et l'évolution de la SEP bien qu'il n'existe pas de relation claire entre la sévérité de la maladie et l'ampleur de l'obstruction veineuse. La prise ou non de traitement par les patients ne semblait pas influencer dès lors qu'ils présentaient des signes d'IVCC.

Une étude ultérieure du même groupe en Italie (publiée dans Journal of Vascular Surgery, Décembre 2009) analysait les effets sur la SEP de l'amélioration de la circulation veineuse par une technique appelée « dilatation par ballonnet ». Cette étude ouverte (pas de contrôle ou pas de groupe en aveugle – voir Q3, ci-dessous) évaluait la sécurité et les premiers résultats d'une chirurgie vasculaire chez 65 patients SEP qui avaient été préalablement diagnostiqués avec un IVCC (35 personnes avec une forme rémittente, 20 personnes avec une forme secondairement progressive et 10 personnes avec une forme primaire progressive). Quelques résultats positifs ont été rapportés incluant une

réduction des nouvelles lésions en IRM et une réduction du nombre de poussées rapportée par quelques participants à l'essai.

Certains points doivent être pris en compte : un nouveau rétrécissement est survenu dans 47% des cas (cela signifie que les veines jugulaires internes ont présenté de nouveau un rétrécissement du flux sanguin après l'intervention), la chronologie et la technologie des IRMs sont hétérogènes et les participants sont restés sans traitement de fond durant la période étudiée.

Tous ces éléments sont des facteurs majeurs qui doivent être considérés lorsque les résultats de l'étude sont interprétés. Les chercheurs ayant réalisé l'étude rapportent que d'autres essais cliniques sont nécessaires pour mesurer les bénéfices et les risques de la dilatation par ballonnet chez les personnes atteintes de SEP.

Q3 : Pourquoi les essais cliniques en aveugle et contrôlés sont-ils importants ?

R : Dans les essais cliniques, le fait que les patients et les chercheurs ne savent pas quel traitement ils reçoivent (groupe dit « en aveugle ») de même que l'utilisation d'un groupe contrôle comparatif (groupe « placebo ») sont considérés comme essentiels pour garantir que les espoirs et les attentes des participants à l'essai et des chercheurs n'influencent pas les résultats obtenus et leurs interprétations. Dans cette étude, aucune des procédures n'a été suivie pour réaliser correctement un essai clinique contrôlé dans le cadre de l'IVCC.

Q4 : Qu'ont montré les dernières recherches sur l'IVCC ?

R : Les résultats préliminaires d'une large étude par Doppler combinant l'évaluation veineuse intra et extra-crâniale, réalisée à l'Université du Centre médical de Buffalo (Etats-Unis), dont l'objectif était d'analyser, sur une population de 500 personnes (SEP, autres maladies neurologiques et sujets témoins) si l'IVCC était associé à la SEP, ont été communiqués en Février 2010. Les résultats des Doppler ont été évalués avec 5 critères spécifiques de la circulation veineuse. Les patients qui présentaient au moins 2 critères étaient considérés comme ayant un IVCC. Parmi les 289 patients atteints de SEP, 56% avaient un IVCC. Parmi les 163 contrôles sains, 22% avaient un IVCC. Parmi les personnes avec d'autres troubles neurologiques, 42% présentaient un IVCC. Ces résultats étaient substantiellement différents de ceux rapportés par le Dr Zamboni et suggèrent que les anomalies du flux veineux ne sont pas spécifiques à la SEP. Les chercheurs ont conclu que d'autres études en aveugle étaient nécessaires pour déterminer la prévalence et la signification de l'IVCC dans la SEP. Une seconde phase de l'étude inclura l'analyse d'une population de plus grande taille en utilisant des méthodes d'analyse plus avancées.

Q5 : Quelles sont les prochaines recherches qui vont être conduites dans l'IVCC ?

R : Les sociétés de SEP qui financent la recherche sur la SEP sont intéressées dans le développement de toutes les voies prometteuses de traitement de la SEP. En décembre 2009, les sociétés SEP du Canada et des Etats-Unis ont lancé un appel à projet international exceptionnel sur l'IVCC et la SEP. Les demandes sont parvenues de 7 pays et la décision finale a été annoncée le 14 Juin (http://mssociety.ca/fr/communiques/nr_20100611.htm) avec des projets prévus pour démarrer au 1^{er} Juillet 2010. Un ensemble d'experts internationaux dans le domaine de la SEP et de la circulation vasculaire a été constitué en collaboration avec ces sociétés de SEP pour assurer une réponse rapide et coordonnée.

Plusieurs sociétés de SEP, incluant celles du Canada, d'Italie, de Hollande, du Royaume Uni, de France et des Etats-Unis considéreront le financement de projets sur l'IVCC via leur appel à projets annuel. Le comité de direction de la Fondation italienne de SEP (FISM) évaluera les projets sur l'IVCC soumis lors de leur appel à projets annuel en Mars. De plus, la FISM développe une étude épidémiologique pour confirmer et étendre les données du Dr Zamboni en évaluant la prévalence de l'IVCC chez des contrôles sains, des personnes atteintes de SEP et d'autres maladies neurologiques inflammatoires du système nerveux central et d'autres maladies auto-immunes non neurologiques. Cette étude prévoit d'inclure 1690 personnes et 15 centres cliniques. La FISM participe également à un essai clinique randomisé, contrôlé pour évaluer l'efficacité et les risques à court et long terme de la dilatation veineuse sur la progression de la maladie et les symptômes. Les 2 études sont prévues pour démarrer au cours du 2nd semestre 2010.

La société SEP du Canada a également appelé son gouvernement à allouer des fonds exceptionnels pour accélérer la recherche sur l'IVCC.

Q6 : Est-ce que l'IVCC est responsable de la SEP ?

R : A ce point, il n'existe pas assez de données pour tirer des conclusions sur l'IVCC et la SEP. Basé sur ce qui a été publié jusqu'à ce jour, nous pouvons seulement dire que certaines atteintes de SEP pourraient avoir une association avec un mauvais drainage veineux du système nerveux central. Cependant, ce phénomène a également été observé chez des personnes n'ayant pas de SEP.

Il n'existe pas assez de données pour déterminer si l'obstruction des veines est responsable, ou est la conséquence de la SEP, ou même pour déterminer si cette obstruction peut survenir au cours de la SEP.

Q7 : Comment l'IVCC peut-il être traité ?

R : Les procédures chirurgicales pour l'IVCC dans la SEP ont utilisées des ballons de dilatations pour ouvrir les veines obstruées ou insérer des « stents » dans les veines pour les garder ouvertes (chirurgie endo-vasculaire). Ces procédures ont été effectuées chez seulement un petit nombre de patients.

Q8 : Que savons-nous sur les risques d'un tel traitement ?

R : Aucune étude testant la sécurité et l'efficacité des traitements pour l'IVCC n'ont, à ce jour, rapporté des données détaillées sur la sécurité. Les procédures impliquant la pose de stents ou la dilatation par ballonnet des veines jugulaires ou azygos pour le traitement de l'IVCC sont de sécurité inconnue.

Il est connu, par ailleurs, que les procédures de chirurgie endo-vasculaire, comme toutes les procédures, comportent des risques. Que ce soit l'angioplastie par ballonnet ou la pose de stents, les deux ont un faible risque de détente de l'élastique, une rupture des veines et la formation de caillots sanguins. Les taux des nouveaux rétrécissements sont également élevés. La pose de stents comporte des risques additionnels parce qu'ils nécessitent que le patient prenne des anticoagulants qui peuvent conduire à des saignements et aussi parce qu'il existe une possibilité que le stent puisse se déplacer.

Cela ne signifie pas que cette procédure ne puisse être considérée comme un traitement potentiel dans le futur si des recherches prouvent qu'il est efficace et sans danger dans le traitement de la SEP. Actuellement, les traitements pour l'IVCC demeurent non prouvés et il est prudent que chacune des procédures puisse être analysée dans des essais cliniques contrôlés, notamment au regard des effets indésirables reportés.

Les rapports sur les procédures chirurgicales impliquant des stents ont rapporté des effets indésirables chez les personnes avec une SEP incluant 1 décès. Selon les Annals of Neurology, la personne est décédée d'une hémorragie intra-cérébrale alors qu'elle prenait un anticoagulant qui est couramment prescrit quand des stents sont insérés dans les vaisseaux sanguins. Chez un autre patient, le stent s'est déplacé et a migré dans le cœur, nécessitant une intervention à cœur ouvert d'urgence pour ôter l'appareil. La chirurgie endo-vasculaire chez les patients SEP a été interdite à l'Université de Stanford après ces 2 cas.

Q9 : Est-ce que le traitement pour l'IVCC peut-être utile dans les différentes formes de SEP ?

R : Comme la recherche sur cette question est récente, nous ne pouvons dire actuellement si ce type de traitement sera efficace pour tous les types de SEP. Les recherches étudient les liens possibles entre IVCC et SEP, et/ou ses effets sur les symptômes de la SEP. Et des études cliniques sur les effets du traitement de l'IVCC sur la SEP sont nécessaires avant de considérer cette approche comme traitement de la SEP.

Le Dr Zamboni a suggéré que si des données ultérieures confirmaient le lien entre SEP et IVCC, son traitement pourrait être ajouté à l'arsenal des thérapies disponibles pour la SEP. Il a cependant insisté sur la nécessité de développer les recherches sur son hypothèse, et noté qu'il n'était toujours pas prouvé que l'IVCC était la cause de la SEP ou s'il existait un lien non causal entre les deux

pathologies. Le Dr Zamboni a également souligné que les personnes atteintes de SEP devraient maintenir leur immunothérapie.

Q10 : Puis-je avoir un traitement ?

R: Les risques et les bénéfices des procédures traitant l'IVCC n'ont pas été établies dans des essais cliniques contrôlés. Tant que des données fortes n'auront pas été fournies et tant que les risques du traitement ne sont pas totalement encadrés, aucune procédure pour corriger mécaniquement le problème défini précédemment n'est recommandée en dehors d'un essai clinique.

Déclaration de la MSIF : http://www.msif.org/en/news/msif_news/ectrims_endorses.