

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

# Insuffisance veineuse cérébrospinale chronique (IVCC) dans la sclérose en plaques (SEP)

Information établie par :

**ECTRIMS** (European Council for treatment and research in multiple sclerosis)

**ENS** (European Neurological Society) et

**EFNS** (European Federation of Neurological Societies)





# Insuffisance veineuse cérébrospinale chronique (IVCC) dans la sclérose en plaques (SEP)

Par:

[Christos Krogias](#)

pour l'ENS, Ruhr University Bochum, Germany

[Michel Clanet](#)

pour l'ECTRIMS et l'ENS, University of Toulouse, France

[Giancarlo Comi](#)

pour l'ENS, University Vita-Salute San Raffaele, Milan, Italy

[Ralf Gold](#)

pour l'ECTRIMS et l'EFNS, Ruhr University Bochum, Germany

[Gian Luigi Lenzi](#)

pour l'EFNS, University of Rome, Italy

[Xavier Montalban](#)

pour l'ECTRIMS, University of Barcelona, Spain

[Per Soelberg Sørensen](#)

pour l'ECTRIMS et l'EFNS, University of Copenhagen, Denmark



La sclérose en plaques (SEP) est une maladie chronique, inflammatoire démyélinisante du système nerveux central (SNC). Parmi les facteurs de déclenchement de la maladie interviennent des facteurs d'environnement associés à une susceptibilité génétique.

La migration des lymphocytes auto-réactifs à travers la barrière hémato-encéphalique (barrière sang-cerveau) entraîne l'activation d'une réponse auto-immune complexe (cascade d'évènements), dans laquelle les monocytes et les cellules microgliales (cellules du système nerveux central qui jouent un rôle dans le maintien des cellules neurales) interviennent et augmentent les dommages tissulaires par des mécanismes oxydatifs.

**L'histologie de la maladie** montre la présence, autour des veines, de plaques sclérotiques qui sont caractérisées par une inflammation, une diminution du nombre d'oligodendrocytes, une astrocytose (modification de la forme et de la fonction des cellules astrocytaires entraînant des dégâts tissulaires), une démyélinisation, une remyélinisation et une dégénérescence axonale.

La formation de plaques péri-veineuses a conduit à l'hypothèse qu'un blocage veineux pourrait être à l'origine du processus auto-immun chronique et représenter la cause pathogène de la maladie.

**L'hypothèse** qu'une congestion veineuse, comme un facteur pathogène de la maladie, avait été discutée il y a environ 30 ans. Cette discussion a été ré-initiée courant 2006 par le Pr. Paolo Zamboni de Ferrara (Italie) qui avait proposé des parallèles entre une inflammation fer-dépendante dans l'insuffisance veineuse chronique des membres inférieurs et des lésions péri-veineuses localisées dans la substance blanche chez les patients SEP.

**Trois ans plus tard**, le Pr. Paolo Zamboni et ses collaborateurs rapportèrent une impressionnante coïncidence entre la SEP et la présence de sténoses veineuses à l'aide d'études avec des ultrasons, réalisées dans différentes zones des veines cervicales.

Ce concept a alors été appelé «insuffisance veineuse cérébrospinale chronique» (IVCC). Dans ce concept, il est supposé que le blocage du flux veineux conduit à une augmentation de la pression sanguine veineuse dans le système nerveux central, qui en retour, causerait des congestions sanguines avec une accumulation péri-veineuse du fer et conduirait ultérieurement à des réactions inflammatoires. En considérant que l'IVCC soit une découverte hautement spécifique dans la sclérose en plaques, **il est important de rappeler** que les insuffisances veineuses cérébrales ont déjà été rapportées comme pouvant être un facteur causatif dans d'autres maladies neurologiques telles que l'ictus amnésique ou l'hypertension intra-crâniale bénigne.

De plus, d'autres circonstances telles qu'une intervention chirurgicale au niveau du cou peuvent entraîner des modifications du flux sanguin.

**Il n'existe aucune** preuve qu'une incidence plus élevée de la maladie soit observée chez les patients ayant une obstruction veineuse confirmée. De ce fait, il existe de sérieux doutes à propos du probable concept de l'IVCC comme étant un facteur significatif. De plus, les résultats spectaculaires de l'équipe de Zamboni, rapportant non seulement une haute spécificité, mais également une haute sensibilité de la pathologie veineuse dans la sclérose en plaques, n'a pu être reproduite par d'autres groupes.

Dans une petite cohorte de patients atteints de sclérose en plaques non sélectionnés et de contrôles appariés (étude réalisée à Bochum, Allemagne), seulement 2 patients remplirent les caractéristiques requises de l'IVCC. Le groupe de Doepp et collaborateurs (Berlin, Allemagne), qui a une large expérience de la sonographie veineuse, réalisèrent une étude sur 56 patients atteints de SEP. Aucun ne remplissait les critères pour une IVCC. Au rendez-vous annuel 2010 de l'American Academy of Neurosciences, le groupe de Zivadinov rapporta la présence d'une obstruction veineuse chez plus de 50% de patients SEP, alors qu'une IVCC avait été détectée chez environ 30% de personnes contrôles.

Un groupe italien de Padua a récemment réalisé une étude très intéressante sur 50 patients présentant un syndrome cliniquement isolé avec, en plus, une évidence d'une dissémination dans l'espace de lésions inflammatoires (sclérose en plaques possible).

Les critères d'IVCC furent obtenus chez seulement 8 patients (16%). Une phlébographie sélective a été réalisée chez 7 patients, seulement une personne présentait une hypoplasie des veines jugulaires comme seule anomalie. Si l'IVCC était responsable de la SEP, une insuffisance veineuse cérébrospinale chronique devrait être présente dès le début de la maladie. L'étude réalisée par ce groupe italien ne soutient pas le lien causal entre IVCC et sclérose en plaques.

**Ces résultats** sont d'un intérêt particulier puisque le Pr. Zamboni promeut l'intervention endovasculaire comme étant un traitement révolutionnaire pour la sclérose en plaques. Le groupe de Paolo Zamboni a publié en 2009 les données d'un essai clinique ouvert, réalisé chez 65 patients SEP ayant subi une angioplastie. La plupart des patients étaient sous traitement modificateur et il n'y avait pas de groupe contrôle.

Les auteurs ont proclamé que cette procédure avait conduit à une amélioration des signes cliniques chez les patients atteints de la forme rémittente de SEP. Tenant compte du fait que l'évolution de la SEP est très variable, l'amélioration décrite peut être due au cours normal de la maladie, sachant que les poussées conduisent la plupart du temps à une rémission. L'effet sur le taux annuel de poussée n'était pas différent de l'effet placebo rapporté dans les essais cliniques ayant un groupe placebo. Chez les patients avec une forme progressive, aucune amélioration n'a été observée après une angioplastie.

Récemment, un 3<sup>ème</sup> groupe allemand a réalisé des études sono-graphiques chez 20 patients SEP et 20 contrôles. La seule personne présentant les critères d'IVCC était une personne du groupe contrôle.

## Conclusion et recommandations

Compte tenu des données importantes et solides scientifiquement obtenues par des investigateurs extérieurs à Ferrara, il n'est pas rationnel de soutenir l'hypothèse que l'insuffisance veineuse cérébrospinale chronique est la clé de la pathogénie dans la maladie.

Par ailleurs, une large étude épidémiologique multicentrique italienne est actuellement en cours. Cette étude implique 1.000 patients atteints de sclérose en plaques et 1.000 contrôles et/ou patients avec d'autres maladies neurodégénératives.

Cette étude, soutenue par la Fondation italienne de sclérose en plaques et approuvée par la société italienne de neurologie, va largement augmenter nos connaissances scientifiques sur le lien entre sclérose en plaques et IVCC.

Il existe la possibilité théorique que le drainage veineux des lymphocytes auto-immuns provenant du cerveau puisse causer des changements endothéliaux durant la lente évolution de la maladie, peut-être en combinaison avec les traitements immunosuppresseurs. Cependant, même si c'était le cas, c'est insuffisant pour justifier une manipulation invasive, chère et potentiellement dangereuse au niveau du système veineux cervical des patients atteints de la sclérose en plaques.

De ce fait, l'ensemble des scientifiques de l'EFNS et de l'ENS et le comité exécutif de l'ECTRIMS mettent l'accent sur le risque élevé et l'absence de données scientifiques pour les « libérations » des patients atteints de sclérose en plaques.

Toutes les sociétés sont pleinement en accord avec les déclarations de la Fédération Internationale de SEP sur l'IVCC.

([http://www.msif.org/en/research/msif\\_on\\_ccsvi.html](http://www.msif.org/en/research/msif_on_ccsvi.html)).

**La sclérose en plaques :**  
**80 000 victimes**  
**dont 2/3 sont des femmes**

La sclérose en plaques s'attaque  
à votre mobilité.  
*La recherche s'attaque directement  
à la maladie.*



2/3

***Envoyez vos dons***  
**à la Fondation ARSEP**

(Fondation pour l'Aide à la Recherche  
sur la Sclérose en Plaques)

▼  
Parivry  
14, rue Jules Vanzuppe  
94200 Ivry sur Seine  
T. 01 43 90 39 39

Ou paiement par carte bancaire  
sur [www.arsep.org](http://www.arsep.org)

▼  
La Fondation ARSEP est Reconnue  
d'Utilité Publique par décret  
du 18 avril 2010.

Membre fondateur  
de l'UNISEP



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

14 rue Jules Vanzuppe  
94200 Ivry sur Seine  
01 43 90 39 39 - [www.arsep.org](http://www.arsep.org)  
2011