

Un nouveau point en neurologie, épilepsies et sclérose en plaques

SCOR *inFORM* - Avril 2014

Auteur

Dominique Lannes
Médecin-Conseil
SCOR Global Life

Éditeur

Paolo De Martin

life@scor.com

Introduction

Dans l'Antiquité, les Grecs pensaient que l'épileptique était « possédé » et longtemps on a cru que la sclérose en plaques était la conséquence du stress.

Au XIX^e siècle, plusieurs médecins précurseurs se sont attachés à décrire ces maladies de manière détaillée sans avoir encore les moyens d'agir.

À la fin du XX^e siècle, de nouveaux médicaments et de nouvelles méthodes d'imagerie du cerveau, tels que le scanner puis l'IRM, ont été découverts.

En 2013, c'est une neurologie conquérante et innovante qui voit le jour : la génétique, la biotechnologie, l'imagerie médicale, la neurochirurgie, l'industrie pharmaceutique... les recherches fondamentales et cliniques s'allient pour enfin comprendre ces maladies, les traiter et espérons-le, bientôt les guérir.

Tous ces progrès ainsi que leurs conséquences éventuelles sur l'évaluation du risque doivent maintenant être connus des assureurs. Nous vous proposons de partager nos réflexions et préconisations en termes de tarification avec ce panorama actualisé de ces deux affections neurologiques importantes :

- L'épilepsie qui touche près de 50 millions de personnes dans le monde.
- La sclérose en plaques qui touche 2.5 millions de personnes dans le monde et voit sa fréquence en forte augmentation.



L'épilepsie

Egalement appelée comitialité, l'épilepsie est une maladie neurologique chronique caractérisée par la survenue de crises résultant d'une décharge anormale et simultanée de groupes de neurones intracérébraux.

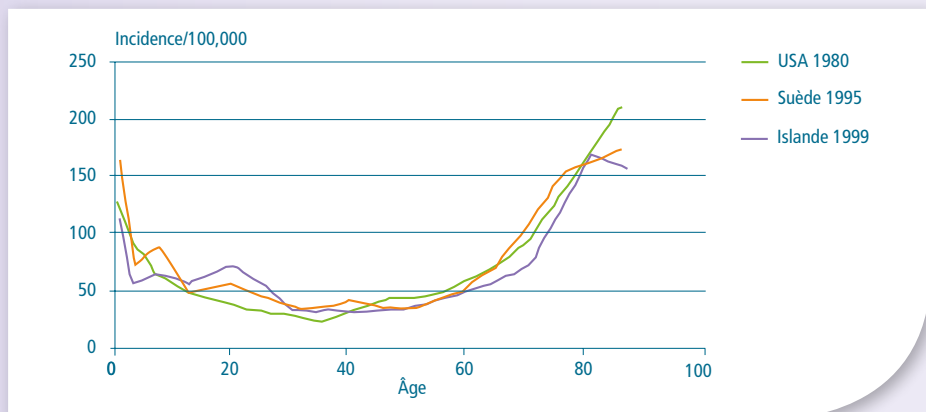
Chacun d'entre nous peut un jour faire une crise d'épilepsie lorsque son cerveau se trouve dans des conditions particulières de déséquilibre ou d'agression, par exemple un accès de fièvre chez l'enfant ou un désordre hydro-électrolytique sanguin important. Il faut cependant avoir fait plusieurs crises pour être qualifié de patient épileptique.

Epidémiologie

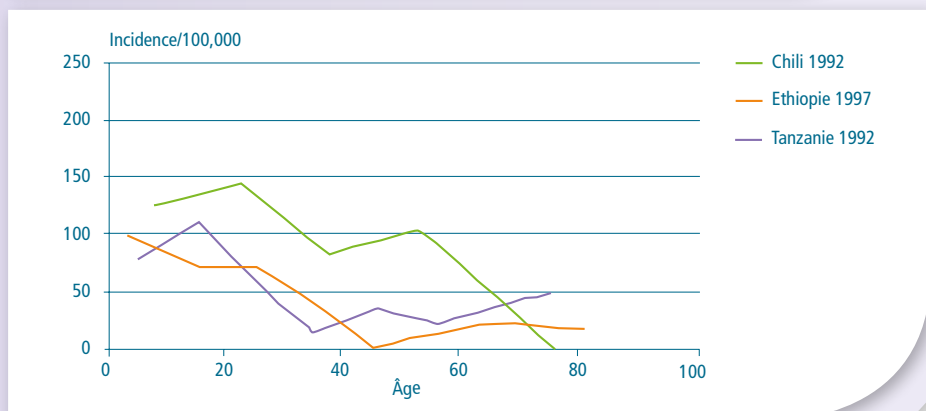
L'épilepsie est une pathologie neurologique fréquente présente partout dans le monde. Par exemple aux Etats-Unis, 1,5 million de personnes sont épileptiques et 10 millions le sont sur le continent africain. Au Royaume Uni 1 % de la population est épileptique. L'épilepsie n'a aucune frontière géographique, sociale ou raciale. Dans les pays industrialisés, sa courbe d'incidence est assez caractéristique : plutôt rare entre 20 et 60 ans, la maladie est beaucoup plus fréquente à partir de 60 ans. Dans les pays émergents, les choses sont un peu différentes : des causes spécifiques d'épilepsie, infectieuses et parasitaires touchent particulièrement les enfants et jeunes adultes, il y a par conséquent beaucoup plus de patients épileptiques en dessous de la trentaine dans ces pays.

Incidence de l'épilepsie en fonction de l'âge

Pays industrialisés



Pays émergents



Source : www.ilae.org, Comprehensive Textbook, Chapter 5 – Incidence and prevalence, Poonam Nina Banerjee and W. Allen Hauser.

Les différentes épilepsies

En fonction de la cause, de la localisation dans le cerveau et de l'intensité des décharges neuronales, les crises vont se manifester de façon bien différente d'une personne à l'autre. L'épilepsie peut se présenter ainsi par de multiples manifestations cliniques. Pour clarifier les choses il a été nécessaire de classer les crises d'épilepsie.

Schématiquement il existe 2 formes de crises selon leurs **manifestations cliniques** : **crise généralisée** et **crise partielle** qui sont liées à **3 types de causes** : **idiopathique, symptomatique et cryptogénique**. On parlera par exemple de crise généralisée idiopathique ou de crise partielle symptomatique.

Tous ces éléments se retrouvent dans la classification de **l'Internationale League Against Epilepsia (ILEA)** www.ilae.org/ que nous allons détailler ci-dessous.

En fonction de la manifestation clinique

Selon la région du cerveau intéressée par la décharge neuronale, les manifestations cliniques peuvent comporter des pertes de connaissance brusques, des troubles du comportement, des difficultés d'élocution, de vision ou d'audition, des mouvements anormaux, des hallucinations, etc.

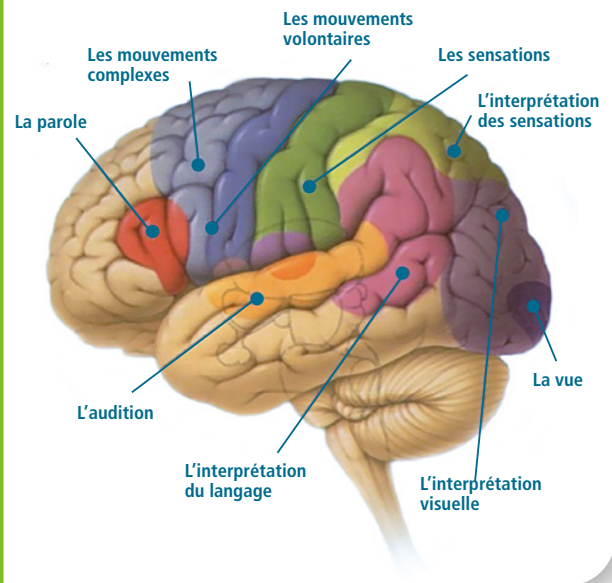
Tout est possible dans ce domaine car le cerveau est à l'origine de toutes nos sensations, pensées et mouvements.

- **les crises partielles** appelées également focales représentent 60 à 70 % des épilepsies. Elles débutent localement dans le cerveau et peuvent être de deux types : simples (la conscience est préservée), partielles complexes (la conscience est altérée). Les crises partielles peuvent se poursuivre par une crise généralisée (crise généralisée secondaire). La nature des symptômes varie en fonction de la zone fonctionnelle cérébrale touchée par la crise.

- **Les crises partielles simples** sont caractérisées par une absence d'altération de la conscience. Les symptômes associés peuvent être : moteurs (manifestations versives, posturales, phonatoires, somato-motrices), somato-sensoriels ou somesthésiques (troubles visuels, auditifs, olfactifs, gustatifs, vertiges), végétatifs (digestifs, respiratoires, énurétiques, vaso-moteurs et vasculaires), psychiques (manifestations dysmnésiques, cognitives, instinctivo-affectives, rire, illusions, hallucinations).

Topographie du cerveau

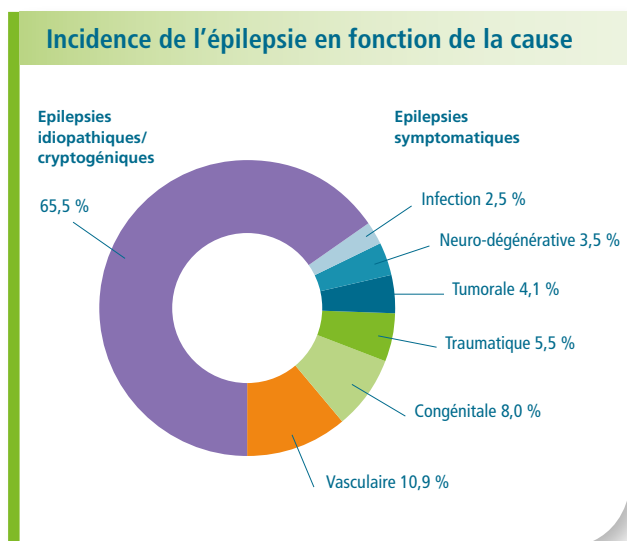
La crise d'épilepsie va se manifester de façon très variable en fonction de l'aire cérébrale concernée par la décharge neuronale.



- **Les crises partielles complexes** présentent une altération de la conscience ; la perte de contact peut être précoce ou tardive. Ces crises peuvent débuter comme une crise partielle simple et être suivie d'une altération de la conscience, ou faire l'objet d'une altération de conscience dès le début. Elles sont caractérisées par une amnésie postcritique et des automatismes associés : oro-alimentaires (mâchonnements, déglutition...), gestes simples (mouvement des mains, émiettements...) ou complexes (boutonnage, déboutonnage...), déambulation, automatismes verbaux (onomatopées, mots, phrases).
- **les crises généralisées** : la décharge neuronale intéresse simultanément l'ensemble des 2 hémisphères cérébraux, il existe donc une perte de connaissance dans la plupart des cas. Elles peuvent être de différents types : absences (périodes brèves de non réceptivité), cloniques (spasmes d'un ou plusieurs muscles), toniques (raidissement soudain et contraction des muscles), tonico-cloniques, atoniques (perte soudaine du tonus musculaire). La conscience peut être préservée dans les crises myocloniques (secousses musculaires des membres supérieurs, voire des quatre membres). Une crise généralisée ne peut pas être suivie d'une crise partielle.

En fonction de la cause sous-jacente

- **les épilepsies idiopathiques** que l'on nomme également « **épilepsies génétiques** ». Dans ce cas l'épilepsie est la conséquence directe d'une anomalie génétiquement déterminée de l'excitabilité neuronale et son évolution est en général bénigne.
- **les épilepsies symptomatiques** ont une cause bien identifiée. Il peut s'agir d'une tumeur, d'une malformation cérébrale ou d'un accident vasculaire cérébral mais également de la prise d'un médicament ou de la consommation d'alcool, d'une maladie neurologique précise (maladie de Huntington, sclérose en plaques, maladie d'Alzheimer, etc.) ou d'une fièvre pouvant entraîner ces convulsions fébriles tant redoutées des parents.
- **les épilepsies cryptogéniques** dont la cause n'est pas connue.



Source : Epilepsia. 1993 May-Jun;34(3):453-68. Incidence of epilepsy and unprovoked seizures in Rochester, Minnesota: 1935-1984. Hauser WA, Annegers JF, Kurland LT.

Facteurs favorisants et contre-indications

Une épilepsie ne présente aucune contre-indication : grossesse, allaitement, sport, vie professionnelle sont en principe

toujours possibles. Il convient cependant d'éviter les circonstances susceptibles de favoriser le déclenchement d'une crise : manque de sommeil, prise d'alcool, fièvre, certains médicaments stimulateurs du système nerveux central, hypoglycémie ou autres facteurs métaboliques, stimulation lumineuse intermittente.

Le cas des jeux-vidéos est particulier car seules certaines personnes y sont sensibles. Pour les sports, le bon sens consiste à éviter les activités où perte de connaissance et mouvements anormaux pourraient avoir des conséquences graves (chute, perte de contrôle d'un appareil etc., citons l'alpinisme et la plongée sous-marine).

Dans certains cas il peut y avoir des facteurs déclenchant spécifiques très particuliers : bruits inattendus, lecture, émotion forte, concentration intellectuelle prolongée etc.

Dans le travail, chaque situation individuelle doit être évaluée avec soin. L'informatique contrairement aux idées reçues, n'est pas une contre-indication chez le patient épileptique, sauf cas prouvé de sensibilité aux écrans ce qui est rarissime avec les écrans plats. L'épilepsie n'est donc pas une contre-indication à l'usage de l'informatique au travail.

Dans tous les cas, l'observance du traitement antiépileptique est primordiale.

Le diagnostic, l'EEG et l'IRM

Le diagnostic d'épilepsie repose avant tout sur la description clinique des crises. Reconstituer le « film » de la crise avec le patient permet très souvent d'avoir une orientation diagnostique forte.

Le raisonnement médical à suivre face à une crise est toujours :

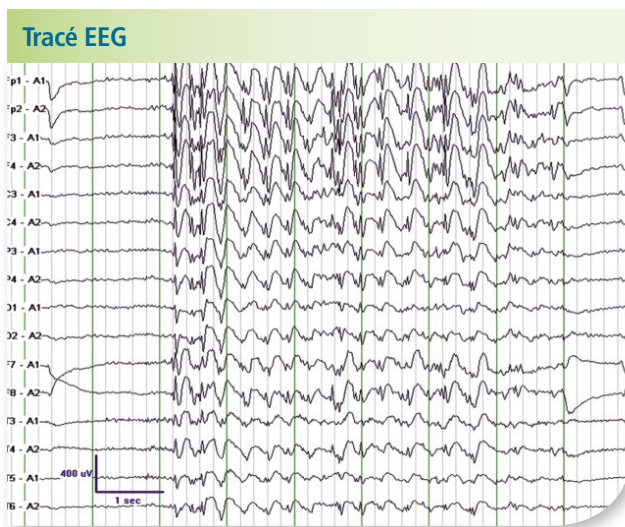
- Est-ce bien une authentique crise d'épilepsie ?
- Quel type de crise : partielle ou généralisée ?
- Y-a-t-il une cause ? et si oui est-elle curable ?
- La crise s'intègre-t-elle dans le cadre d'une maladie neurologique spécifique ?

L'électro-encéphalogramme (EEG)

L'EEG est une méthode d'exploration cérébrale permettant d'enregistrer l'activité électrique du cerveau au moyen d'électrodes placées sur le crâne. L'EEG est un examen

indolore et non-invasif qui a sa place dans le diagnostic mais également dans le suivi d'un patient épileptique. Lorsque l'EEG est couplé à un enregistrement vidéo de la crise, la corrélation entre l'activité électrique intracérébrale et la clinique est particulièrement informative et intéressante.

➤ *Dans le contexte d'assurance, un proposant épileptique traité, dont l'EEG entre les crises est normal, peut être considéré comme ayant un meilleur pronostic dans l'évaluation du risque global •*



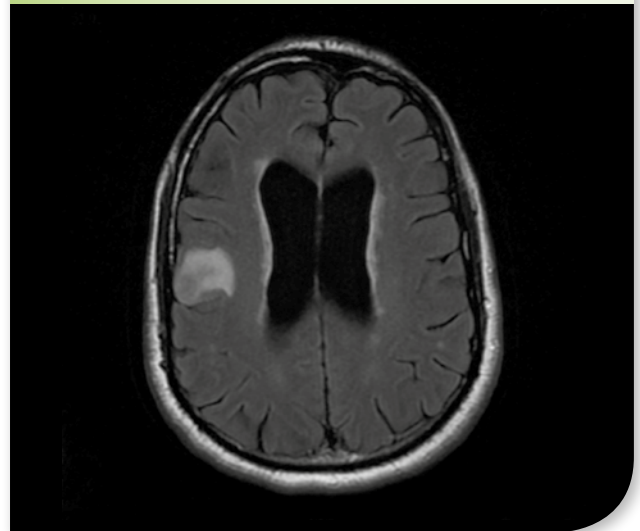
Source : B. Guéguen, CHSA

L'IRM

L'IRM est une méthode d'imagerie médicale non invasive, non irradiante qui permet de visualiser en détail le cerveau « sous tous les angles ». Son intérêt est bien sûr de repérer les épilepsies symptomatiques, c'est-à-dire ayant une cause intracérébrale bien identifiable : une tumeur, une malformation cérébrale, etc.

Dans certains cas difficiles, une imagerie métabolique, c'est-à-dire prenant en compte le fonctionnement du cerveau lui-même est nécessaire et se fait avec le Pet Scan, méthode permettant d'explorer l'activité cellulaire cérébrale. Cette

IRM cerveau avec tumeur intra-cérébrale



Source : Centre imagerie IMFM Paris

méthode peut, par exemple mettre en évidence un hypométabolisme cérébral localisé et, éventuellement, inciter à proposer une chirurgie.

➤ *Soulignons également que l'EEG et l'IRM sont deux examens non invasifs, faits en routine dans la plupart des pays. Il ne faut donc pas, au niveau assurantiel, se priver de l'apport de ces examens •*

Traitements de l'épilepsie

Des médicaments anciens et d'autres plus récents

Le premier médicament découvert en 1937 est la phénytoïne. Viennent ensuite la carbamazépine en 1960 et le valproate en 1963. A partir de 1990 sont apparus les antiépileptiques de dernière génération présentant moins d'effets secondaires et une efficacité parfois supérieure. Ils ont la particularité d'être à large spectre et peuvent être utilisés aussi bien dans les épilepsies partielles que dans les épilepsies généralisées.

Les antiépileptiques

	Dénomination commune internationale
Antiépileptiques classiques	phénobarbital, ethosuximide, valproate de sodium, phénytoïne, carbamazépine
Antiépileptiques nouveaux	vigabatrin, gabapentine, lamotrigine, tiagabine, topiramate, levetiracetam, pregabaline

A titre d'exemple, la carbamazépine est souvent indiquée en première intention pour les crises partielles et le valproate dans le cas de crises généralisées. En cas d'échec, un antiépileptique de dernière génération est proposé : lamotrigine, topiramate ou levetiracetam. Si ces traitements ne fonctionnent pas, une bithérapie est alors recommandée : deux molécules, aux mécanismes d'action différents, sont associées.

Globalement, les traitements antiépileptiques permettent au patient de ne plus avoir de crise dans 7 cas sur 10. Enfin, lorsque tout traitement a échoué, l'épilepsie est dite pharmacorésistante et la chirurgie doit être envisagée. Celle-ci doit d'ailleurs être proposée sans attendre pour certaines causes d'épilepsie, par exemple la sclérose hippocampique.

➤ *L'assureur doit considérer les nouveaux antiépileptiques comme un progrès certains car ils permettent d'équilibrer de nombreux patients et sont mieux tolérés, mais pas comme une révolution : ils ne guérissent pas toutes les épilepsies •*

La chirurgie

Lorsque les crises sont assez fréquentes et graves pour perturber sérieusement la vie du patient et que les médicaments sont inefficaces, une chirurgie qui « emporte » la zone du cerveau « foyer épileptique » peut être envisagée. Le foyer

épileptique doit être localisé dans une région dont l'ablation n'entraînera pas de déficit neurologique et neuropsychologique qui pourraient être responsables d'un handicap. Cette chirurgie est délicate et relève du domaine de l'hyper-spécialité. Parmi les techniques habituellement proposées citons l'hippocampectomie (face interne du lobe temporal) mais aussi des interventions plus complexes : résection localisée de type lobectomie, cortectomie, hémisphérectomie, callosotomie, transections sous-piales.

D'autres techniques comme la stimulation du nerf vague ou la stimulation intracrânienne peuvent être proposées dans des cas bien spécifiques. La chirurgie peut guérir l'épilepsie, mais de façon paradoxale et mal comprise, elle peut entraîner une décompensation psychiatrique pouvant nécessiter une hospitalisation.

➤ *Dans le contexte de l'assurance il est donc nécessaire d'être prudent pendant quelques mois... même après un traitement chirurgical qui a fait disparaître les crises. La notion de guérison est évoquée, après 1 à 2 ans sans crise •*

Comorbidités, facteurs pronostiques et évolution globale

Différents handicaps sont associés à l'épilepsie : la baisse de quotient intellectuel global, les troubles de l'attention et de la mémoire, un ralentissement idéatoire, des troubles du langage, divers troubles psychologiques. Les troubles de l'humeur sont également fréquents chez les épileptiques. Environ 30 % d'entre eux souffrent de dépression. Notons cependant que lorsque l'épilepsie est équilibrée par le traitement ce chiffre est de l'ordre de 5 %. Le suicide, qui touche en grande partie des patients jeunes, est trois fois plus élevé que dans la population générale.

Le syndrome de mort subite concerne 8,8 % des décès des patients épileptiques de moins de 40 ans. D'une manière générale, la surmortalité est de 2 à 3 fois plus élevée chez les épileptiques, et même 5 fois plus en cas d'épilepsie pharmacorésistante.

Certains critères permettent de reconnaître les patients épileptiques les plus à risque. C'est le cas lorsque :

- L'épilepsie est pharmaco-résistante ou nécessite une polythérapie.
- L'EEG entre 2 crises est anormal.
- Il y a un handicap psychomoteur associé.
- L'épilepsie de la petite enfance est encore active à l'âge adulte.
- La fréquence de crises est élevée (à partir de 4 à 5 par an).
- L'épilepsie est symptomatique mais la cause n'est pas curable.
- L'épilepsie est de type myoclonique généralisée invalidante.

Statistiquement après 20 ans de recul, l'évolution globale des personnes épileptiques peut se résumer ainsi :

- 50 % des patients n'ont plus de crise, sans aucun traitement.
- 20 % des patients sont en rémission, avec un traitement.
- 30 % en revanche ont toujours des crises.
- Avec l'âge, les épilepsies ont tendance à se stabiliser.

>> *Toutes ces données et chiffres doivent être intégrés par l'assureur dans son évaluation du risque de l'épilepsie •*

Les difficultés d'insertion professionnelle

La crise d'épilepsie peut survenir de manière brutale et imprévue à son travail et avoir un retentissement non négligeable sur l'insertion professionnelle. Ce retentissement va dépendre du type de crise, de leur fréquence et bien sûr du poste de travail.

Les difficultés d'insertion professionnelle touchent environ 20 % des patients, en particulier les jeunes, et elles concernent différents niveaux : le recrutement et le maintien dans l'emploi, l'évolution de carrière, les changements d'emplois plus fréquents, les emplois sous-qualifiés et la retraite anticipée... le chômage est de 40 à 50 % supérieur à la population générale.

La sévérité de l'épilepsie et un traitement insuffisant ou non adapté expliquent en partie ces difficultés d'insertion mais certains facteurs pèsent davantage : défaut de qualification professionnelle, stigmatisation de la maladie au sein du milieu professionnel, handicaps intellectuels, psychiatriques ou moteurs associés, perturbations psychologiques telles que des problèmes de confiance en soi ou de mauvaise image de soi.





Evaluation du risque et tarification de l'épilepsie

La tarification d'un proposant épileptique est de prime abord complexe. Nous avons vu précédemment que les causes sont multiples, que le pronostic peut être favorable ou redoutable et qu'il existe un très grand nombre de formes cliniques et de profils évolutifs. Le décès accidentel et la mort subite seront les risques majeurs à évaluer dans ce contexte.

Par ailleurs, nous avons également vu l'intrication que cette affection a avec la sphère psychosociale, notamment la dépression et les difficultés d'insertion socioprofessionnelle. Il faut tenir compte de ces paramètres pour la couverture des garanties incapacité et invalidité.

Afin d'évaluer en toute connaissance de cause le dossier d'un patient épileptique, il est souhaitable d'obtenir un certificat médical donnant les informations suivantes :

- **La cause de l'épilepsie** : on comprend aisément qu'une épilepsie due à une tumeur intracérébrale, un alcoolisme ou s'inscrivant dans une pathologie neurologique évolutive n'a pas la même signification pronostique qu'une épilepsie idiopathique et stable depuis l'enfance par exemple.
- **Le nombre annuel de crises** : le pronostic d'une épilepsie avec une crise par semaine est différent de celui d'une épilepsie avec une crise tous les deux ans.
- **La date de la dernière crise** : plus le recul est important, meilleur sera le pronostic global.
- **Le type de crise** : les crises partielles, indépendamment de leur cause, ont un risque accidentogène et d'incapacité moindre par rapport aux crises généralisées avec perte totale de conscience.
- **L'insertion psychosociale** : la dépression associée, l'invalidité, les arrêts de travail multiples, etc. sont des critères à prendre en compte dans l'évaluation du risque.

A l'appui de ces informations, les derniers **EEG** et **IRM cérébral** réalisés pourront apporter des éléments objectifs sur la cause de l'épilepsie et sur l'évolution avec traitement. Soulignons ici la signification pronostique favorable d'un EEG récent normal.

Pour résumer, une épilepsie bien contrôlée par le traitement, sans crise depuis des années et sans cause neurologique péjorative (tumeur, etc.), aura un pronostic en décès favorable et une tarification inférieure à 100 % de surmortalité selon les cas.

Une épilepsie dont la cause a été guérie par la chirurgie pourra présenter un risque standard après un recul de plusieurs mois.

A l'inverse, une épilepsie symptomatique secondaire à une tumeur, un AVC, une maladie neurologique évolutive sera refusée.

Les autres cas, en fonction de la cause, du nombre de crise annuel et du recul par rapport à la dernière crise seront le plus souvent tarifés avec une surmortalité entre 50 et 200 %.

Concernant les garanties incapacité et invalidité, la prudence est de mise, les cas d'épilepsie parfaitement équilibrée sans crises depuis plusieurs années pourront être tarifés.

La sclérose en plaques

La sclérose en plaques (SEP) est une maladie neuro-dégénérative évoluant par poussée, caractérisée par des lésions inflammatoires de la substance blanche du cerveau et de la moelle épinière.

Epidémiologie

La répartition de la SEP à travers le monde n'est pas uniforme et on observe un gradient Nord-Sud, c'est-à-dire que la fréquence de la maladie diminue quand on se rapproche de l'équateur.

Les zones de haute prévalence de la maladie (autour de 100 pour 100 000 habitants) sont l'Europe du Nord, le Canada et le Nord des Etats-Unis, les zones de basse prévalence (inférieure à 5 pour 100 000 habitants) se situent autour de la Méditerranée et au Mexique.

La SEP atteint trois fois plus la femme que l'homme, l'âge moyen de début de la maladie se situe autour de trente ans. Comme pour d'autres maladies auto-immunes, l'incidence et la prévalence sont en forte progression sur tous les continents, plus de 20 % sur une vingtaine d'années.

Causes, facteurs favorisants

La cause de la SEP n'est toujours pas élucidée et cette pathologie résulte probablement de l'interaction d'une susceptibilité génétique et d'un ou plusieurs facteurs environnementaux.

La vitamine D est un puissant immuno-régulateur : son déficit est un des facteurs de risque de survenue d'une première poussée de SEP. L'obésité et le tabac expliquent aussi pour partie l'augmentation du nombre de cas, dans les pays développés comme émergents. Enfin, des causes virales sont avancées, en particulier l'infection par le virus Epstein-Barr.

Manifestations cliniques

Elles vont avant tout dépendre de la localisation des lésions de SEP dans le cerveau ; selon la région atteinte, les signes vont être très différents d'une personne à l'autre.

- 25 % des malades débutent leur SEP par des signes visuels dus à une névrite optique. Il s'agit souvent de troubles de la vision des contrastes ou d'une difficulté à fixer visuellement les objets. Il peut y avoir une cécité unie ou bilatérale ou une baisse de l'acuité visuelle.
- 30 à 40 % des malades débutent leur SEP par des paralysies ou des troubles de l'équilibre. Toutes ces atteintes sont bien sûr à l'origine de difficultés à la marche plus ou moins importantes.
- Dans certains cas, des douleurs, des difficultés gestuelles, des troubles génito-sphinctériens et un dysfonctionnement érectile peuvent également affecter les malades.

A côté des signes neurologiques, la SEP entraîne chez la moitié des patients d'autres troubles perturbant et invalidant le quotidien du patient : une fatigue chronique, des troubles de l'attention, de la concentration ou de la mémoire, une fatigabilité intellectuelle majeure, une difficulté aux apprentissages.

Les malades souffrent en outre d'anxiété, d'une modification de personnalité et souvent de dépression. Ces manifestations psychologiques sont à corrélées avec **un risque de suicide multiplié par 3 à 7 par rapport à la population générale**. Ces difficultés cognitives et neuropsychologiques sont indépendantes du stade de gravité de la SEP elle-même.



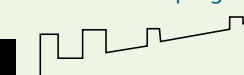
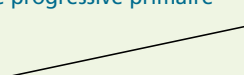
Les différentes formes évolutives

La maladie peut prendre différentes formes et aujourd'hui aucun marqueur fiable ne permet de savoir comment elle va évoluer chez un patient. L'imprévisibilité concernant

l'évolution de la SEP domine toujours en 2013.

Schématiquement on distingue 4 profils évolutifs de la SEP :

Les différentes formes évolutives

Forme	Pourcentage des patients	Caractéristiques
Forme bénigne 	15 à 20 %	Score d'EDSS inférieur à 3 au-delà de 20 ans d'évolution
Forme récurrente rémittente 	Environ 40 %	Pas de séquelle après les premières poussées, en dépit de lésions persistantes. Délais entre deux poussées très variables : un mois, un an, dix ans, trente ans...
Forme secondairement progressive (FSP) 	Environ 30 %	Dégradation du malade au fil des ans, après une phase rémittente et en dépit de la quasi-absence de poussées
Forme progressive primaire 	10 à 15 %	Absence de poussées ; progression d'emblée des signes moteurs, sensitifs, cognitifs... Forme la plus grave

Le diagnostic, l'IRM

Le diagnostic repose sur un faisceau d'arguments cliniques, para-cliniques et évolutifs ; trois éléments sont importants pour poser un diagnostic de SEP :

- La dimension temporelle : la maladie évolue par crises plus ou moins espacées dans le temps.
- La dimension spatiale : il y a plusieurs lésions, c'est-à-dire plaques de démyélinisation disséminées dans le cerveau ou la moelle.
- L'élimination des diagnostics différentiels. Avant de poser le diagnostic de SEP il faut avoir éliminé les autres maladies neurologiques qui évoluent par poussées.

En cas de doute sur le diagnostic, la ponction lombaire permet d'analyser le liquide cérébro-spinal. 85 à 90 % des

patients ont en effet des bandes oligoclonales : elles sont une sorte de signature d'un dysfonctionnement immunitaire.

La synthèse diagnostique : les Critères de McDonald

William McDonald a donné son nom aux critères de diagnostic de la maladie, élaborés en 2001 et révisés en 2005 puis 2010. Ils constituent un équilibre entre sensibilité et spécificité et permettent de faire le diagnostic de la maladie avec une bonne fiabilité. L'application de ces critères permet lors d'une première poussée de faire un diagnostic précoce et de prendre en compte les différents diagnostics différentiels possibles.

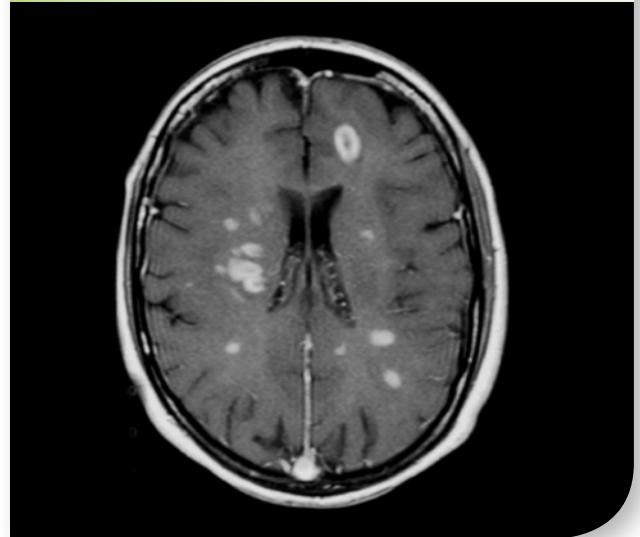
Son principe est d'objectiver la diffusion des lésions de SEP dans l'espace cérébral (lésions en différents endroits du système nerveux central) mais également dans le temps (lésions d'âge différent) et ceci en utilisant les données cliniques, les résultats de la ponction lombaire et surtout de l'IRM du patient. Ces critères font référence partout dans le monde dès que l'on s'intéresse au diagnostic de cette affection.

L'IRM

L'IRM a transformé la vision de la maladie en montrant avec grande précision les plaques de démyélinisation dans le système nerveux central. Celles-ci apparaissent sous forme de lésions en « hyper signal » dans le cerveau, dans la moelle épinière et au niveau des nerfs optiques. L'IRM permet également de visualiser les zones d'atrophie cérébrale correspondant à des zones de destruction du tissu nerveux. Dans certains cas, il est possible de faire le diagnostic de SEP avec une seule IRM lorsque sont visualisées plusieurs lésions caractéristiques d'âges différents.

L'IRM permet de quantifier objectivement l'importance des lésions de SEP grâce au calcul d'un score dit de « charge lésionnelle ». La stabilité dans le temps de ce score est certainement un facteur favorable de l'évolution de la maladie. En 2013 l'IRM est un outil de diagnostic, de suivi, de pronostic indispensable en pratique médicale quotidienne. L'apport de l'IRM va encore s'accroître lorsqu'elle sera réalisée avec des protocoles validés de façon homogène dans tous les centres radiologiques.

IRM Cerveau avec plaques de démyélinisation



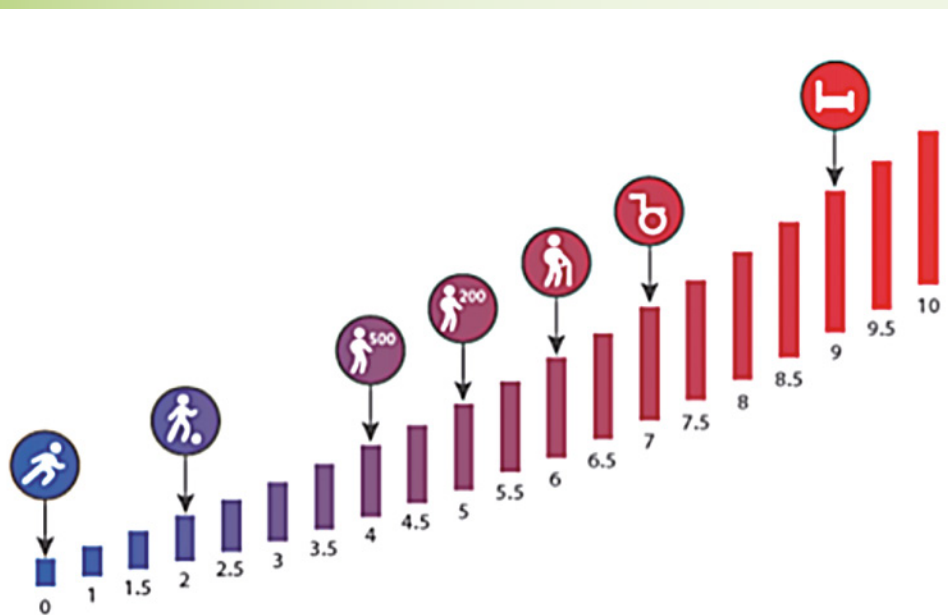
Source : CHU de Lille.

Evaluation du handicap, l'échelle EDSS

La SEP constitue la première cause non traumatique de handicap sévère acquis du sujet jeune. Le retentissement de

l'incapacité et du handicap sur la vie quotidienne familiale et professionnelle est souvent majeur. Partout dans le monde ce handicap est mesuré par l'échelle EDSS (Expanded Disability Status Scale), qui s'étale de 0 à 10.

L'Echelle EDSS (Expanded Disability Status Scale)



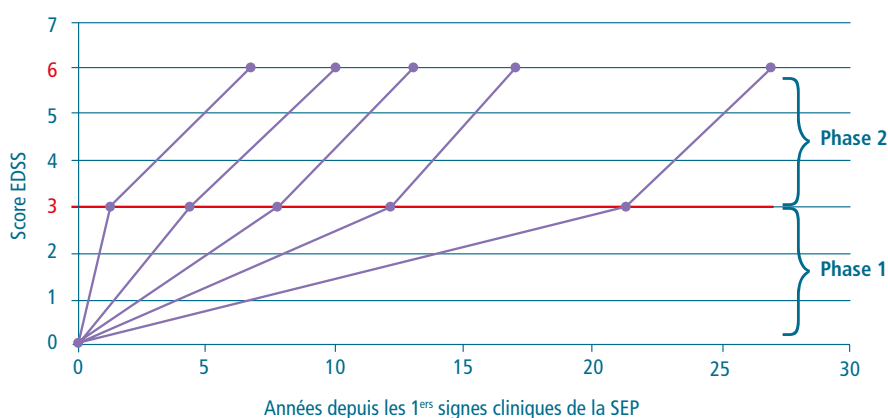
- 0 : examen neurologique normal
- 2 : une fonction altérée : par exemple trouble de la sensibilité ou déficit moteur isolé
- 4 : le travail peut encore être réalisé mais réduction du périmètre de marche
- 5 : périmètre de marche sans aide réduit à 200 mètres
- 6 : aide unilatérale pour un périmètre de marche de 100 mètres
- 7 : recours à un fauteuil roulant
- 9 : patient grabataire

Source : Kurtzke JF. Rating neurological impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale. Neurology 1983; 33: 1444-1452

La variabilité d'évolution de la SEP est très forte jusqu'à un stade EDSS 3, c'est-à-dire que dans ces cas, l'imprévisibilité de la maladie est totale. Pour atteindre le score EDSS de 3 il peut s'écouler quelques mois... ou 20 ans. Ce score ne sera jamais atteint dans certaines formes bénignes. En revanche, lorsque

le score EDSS est > 3, l'évolution s'homogénéise. Tous les malades mettent en moyenne 6 à 7 ans pour atteindre un score de 6. L'objectif des traitements est donc que les patients ne dépassent pas un score de 3-4, au-delà duquel les interventions thérapeutiques sont plus limitées.

Evolution du handicap dans la SEP



Progression de l'invalidité en Phase 2 (durée moyenne entre scores EDSS 3 et EDSS 6) en cinq sous-groupes définis selon la durée de la Phase 1 (temps écoulé entre l'apparition de la sclérose en plaque à EDSS 3) pour 718 patients atteints de SEP ayant atteint EDSS 3 et EDSS 6.

Source : Brain a Journal of Neurology, Brain 2010; 133; 1900–1913, Evidence for a two-stage disability progression in multiple sclerosis - Emmanuelle Leray, Jacqueline Yaouanq, Emmanuelle Le Page, Marc Coustans, David Laplaud, Joël Oger and Gilles Edan.

➤ Dans le contexte de l'assurance le score DSS constitue le pivot de la tarification du risque.

Traitements et approche multidisciplinaire

S'il n'y a pas eu de révolution, des progrès thérapeutiques indiscutables ont cependant été enregistrés depuis une quinzaine d'années. Sur le plan symptomatique, des progrès ont également été réalisés, améliorant la qualité de vie des patients, mais de façon encore trop modeste.

Traitements de fond

Leur but est de réduire la fréquence des poussées et de limiter la progression de la maladie. Il est important d'agir le plus tôt possible sur l'inflammation, qui détruit la myéline puis les neurones et conduit à la forme progressive de la maladie. En 2013, la tendance est donc de proposer un traitement de fond dès la première poussée.

- Dans les formes rémittentes, les **immunomodulateurs**, apparus entre 1993 et 2000 (interférons beta et acétate de glatiramère), permettent de traiter 50 % des malades. Ils ne présentent pas de toxicité. Après 5 à 10 ans, deux tiers des patients ne répondent plus à ces traitements, il est alors nécessaire de prescrire des **immunosuppresseurs**, apparus entre 2001 et 2011. Ces traitements réduisent le taux de poussées de 54 % avec le fingolimod et 68 % avec le natalizumab, ils sont donc plus efficaces mais présentent des effets indésirables qui rendent le rapport bénéfice/risque discutable chez certains patients. Une troisième ligne de traitement est parfois envisagée, avec des molécules comme le cyclophosphamide et de mitoxantrone. Exceptionnellement, des autogreffes de moelle osseuse sont pratiquées.

- **Dans les formes secondairement progressives** l'impact des traitements est très modeste.
- **Dans les formes progressives primaires** aucun traitement n'a montré une efficacité significative claire.

Vers une révolution thérapeutique ?

Les traitements des formes rémittentes pourraient connaître une avancée majeure si les études cliniques en cours délivrent leurs promesses. Trois nouveaux traitements sont ainsi attendus en 2014, il s'agit d'un immunosuppresseur (BG12), d'un immunomodulateur (tériflunomide) et d'anticorps monoclonal s'attaquant aux lymphocytes (alemtuzumab). D'autres molécules sont également en cours d'expérimentation, citons le laquinimod, l'ocrelizumab, le daclizumab. Dans les formes progressives primaires, des essais thérapeu-

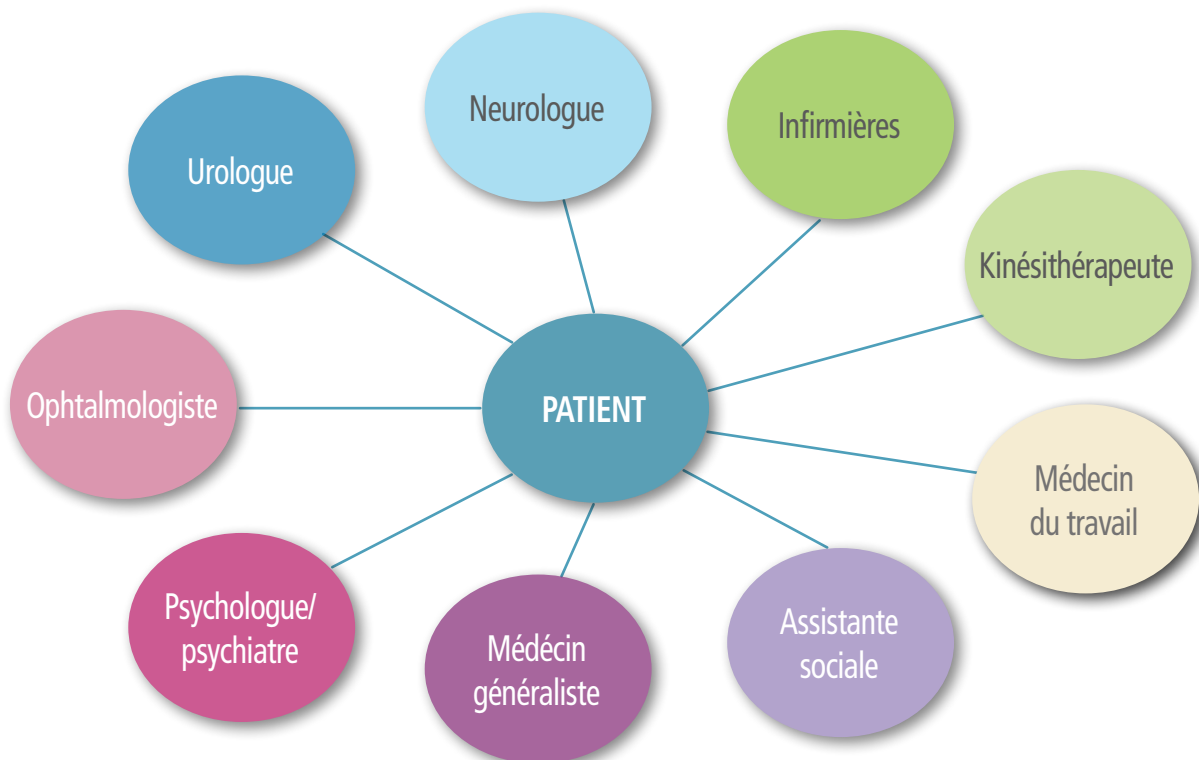
tiques sont en cours ; leurs résultats ne sont cependant pas attendus avant 2020 !

Approche multidisciplinaire

La SEP est une maladie chronique de l'adulte jeune qui ne nécessite pas de prendre de précautions particulières au quotidien mis à part quelques adaptations de la vie par rapport à « avant la maladie ».

Dans les formes évoluées, la lourdeur de la maladie en termes de handicap requiert un accompagnement et une approche multidisciplinaire, en particulier dans les formes progressives, pour lesquelles les traitements sont peu efficaces. C'est dans ce domaine que les plus gros progrès ont d'ailleurs été réalisés.

Approche Multidisciplinaire (G-SEP)



Facteurs pronostiques

Il existe un niveau d'incertitude important quant à l'évolution de la maladie. Pour établir un pronostic fonctionnel, il est important de bien connaître l'histoire du début de la maladie : les cinq premières années sont capitales pour le risque ultérieur. Le deuxième élément important est l'analyse de la toute première IRM réalisée.

L'étude de larges populations de patients montre que, à durée de maladie équivalente, il existe des **facteurs favorables** et **pejoratifs** de la maladie :

Favorables	Péjoratifs
<ul style="list-style-type: none"> • Début "jeune" • Début par : <i>névrite, optique, paresthésies</i> • Peu de poussées (2 premières années) • Délai long pour EDSS 3 • IRM sub-normale 	<ul style="list-style-type: none"> • Début "tardif" (> 40 ans) • Début par : <i>signes moteurs, cérébelleux ou multifocaux</i> • Forme progressive • Nombreuses poussées • Délai court pour EDSS 3 • IRM très anormale

Lorsque le patient évolue vers la forme secondairement progressive de la maladie, celle-ci se produit en moyenne 10 à 15 ans après le début de la SEP soit statistiquement entre 40 et 45 ans mais, comme toujours pour cette affection avec une extrême variabilité d'un individu à un autre.

15 ans après le début de la maladie, environ un malade sur deux a besoin d'une canne pour marcher sur plus de 100 ou 200 mètres. De même, 25 ans sont nécessaires en moyenne pour avoir besoin d'un fauteuil roulant. Les prises en charges thérapeutiques modernes de la SEP ont cependant tendance à allonger ce délai.

Trois autres facteurs pronostiques sont actuellement bien identifiés il s'agit :

- Du tabagisme et de l'obésité qui aggravent la maladie.
- Du genre : les hommes ont des formes souvent plus sévères que les femmes.

Source : Confavreux C, et al. Early clinical predictors and progression of irreversible disability in multiple sclerosis: an amnesic process. *Brain* 2003; 126:770-82. Brex PA et al. A longitudinal study of abnormalities on MRI and disability from multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2002; 346(3):158-64.





Evaluation du risque et tarification de la sclérose en plaques

La SEP est une maladie neuro-dégénérative qui diminue en moyenne l'espérance de vie de 5 à 10 ans, du fait d'un petit pourcentage de formes très graves.

La difficulté résulte de l'extrême variabilité et imprévisibilité de la maladie : le nombre des poussées, le profil évolutif rémittent ou progressif, la localisation et le nombre des plaques de démyélinisation dans le système nerveux central aux conséquences multiples et variées etc. Il faut pourtant que l'assureur ait une idée assez claire et objective de l'évolution possible d'un proposant pour l'avenir.

Afin d'évaluer au mieux le dossier d'un patient atteint de SEP, il est souhaitable d'obtenir un certificat médical donnant les informations suivantes :

- **L'historique de la maladie** avec la date de la dernière crise et bien sûr le type évolutif, rémittent ou progressif de la maladie.
- **L'état de handicap** du proposant qui sera donné par le score EDSS, élément objectif indispensable à la tarification.
- **Le résultat de la dernière IRM** réalisé avec le score de charge lésionnel s'il a été réalisé.

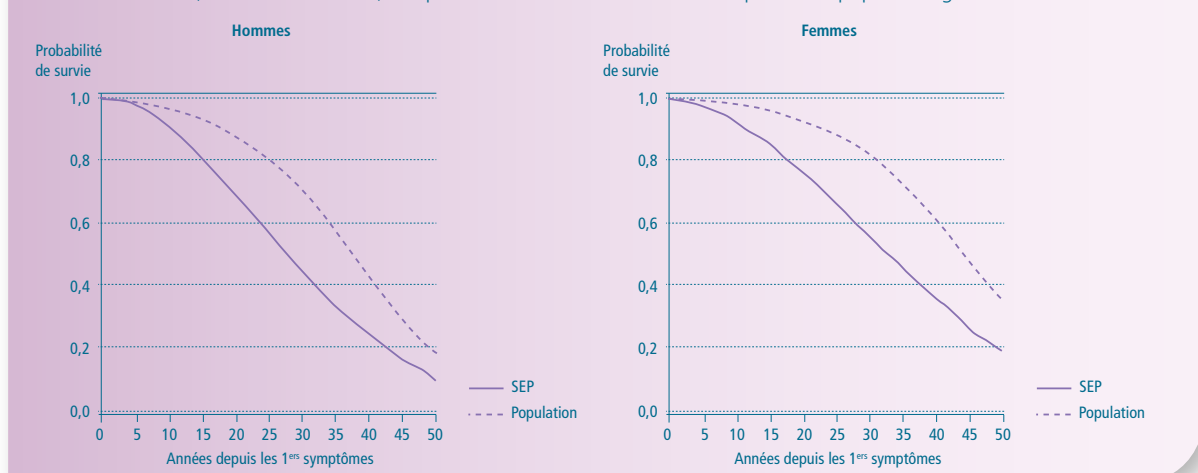
Les formes progressives ne sont pas assurables tant qu'il n'y aura pas de traitements, quel que soit le type d'assurance.

Les formes rémittentes doivent s'analyser en tenant compte :

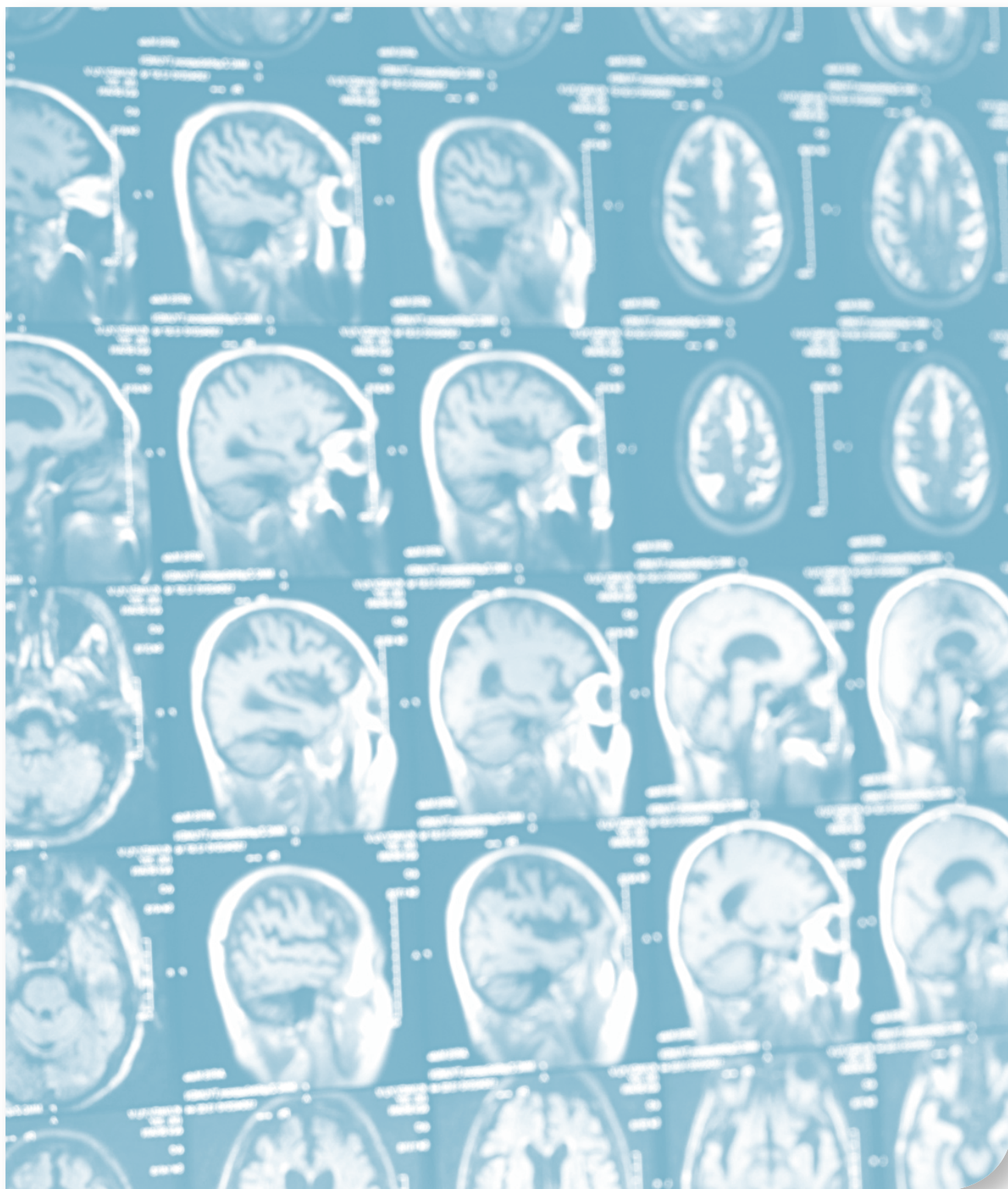
- Du score EDSS qui doit être < à 6.
- Du nombre de poussées et surtout du recul par rapport à la dernière poussée. Ne pas avoir eu de poussée au cours des 5 dernières années est bien sûr plus favorable qu'avoir eu une poussée il y a 6 mois.
- En fonction de ces différents paramètres une tarification de 25 à 200 % sera proposée en décès.
- La tarification sera modulée favorablement lorsqu'il y a stabilité des lésions sur 2 IRM espacées d'au moins deux ans.

Concernant l'incapacité, la SEP est une pathologie imprévisible, souvent invalidante et associée à une fatigue intense et une dépression : la prudence est donc toujours préconisée en 2013 dans ce domaine.

Courbe de survie (méthode actuarielle) des patients danois atteints de SEP comparée à la population générale



Source : Oxford Journals, Medicine Brain, Volume 127, Issue 4, Pp. 844-850. Henrik Brønnum-Hansen , Nils Koch-Henriksen and Egon Stenager.



Conclusion

Cette mise au point sur l'épilepsie et la sclérose en plaques permettra aux personnes concernées par l'évaluation du risque de comprendre les grandes lignes directrices, les évolutions et les principaux enjeux de ces deux affections neurologiques chroniques. S'il y a eu des progrès indiscutables dans la prise en charge diagnostique et thérapeutique, on ne peut encore aujourd'hui parler de révolution. Notre évaluation du risque s'est cependant affinée et tarifie « au plus près » le risque réellement encouru.

Dans le contexte de l'assurance, gardons à l'esprit les éléments forts, communs à ces deux affections évoluant par « crises » ou « poussées » :

- Le recueil du nombre de crises ou poussées par année.
- Le recul par rapport à la dernière crise ou poussée.
- La connaissance de l'état neurologique mais également neuropsychologique, en particulier la dépression et l'asthénie souvent associée.
- Le recueil des informations données par l'IRM, dont le compte-rendu doit faire partie du dossier médical de souscription dans la plupart des cas.

Les dix prochaines années promettent d'être fertiles en découvertes dans le monde de la neurologie.

SCOR Global Life
5, avenue Kléber
75795 Paris Cedex 16
France
www.scor.com

SCOR
Global Life