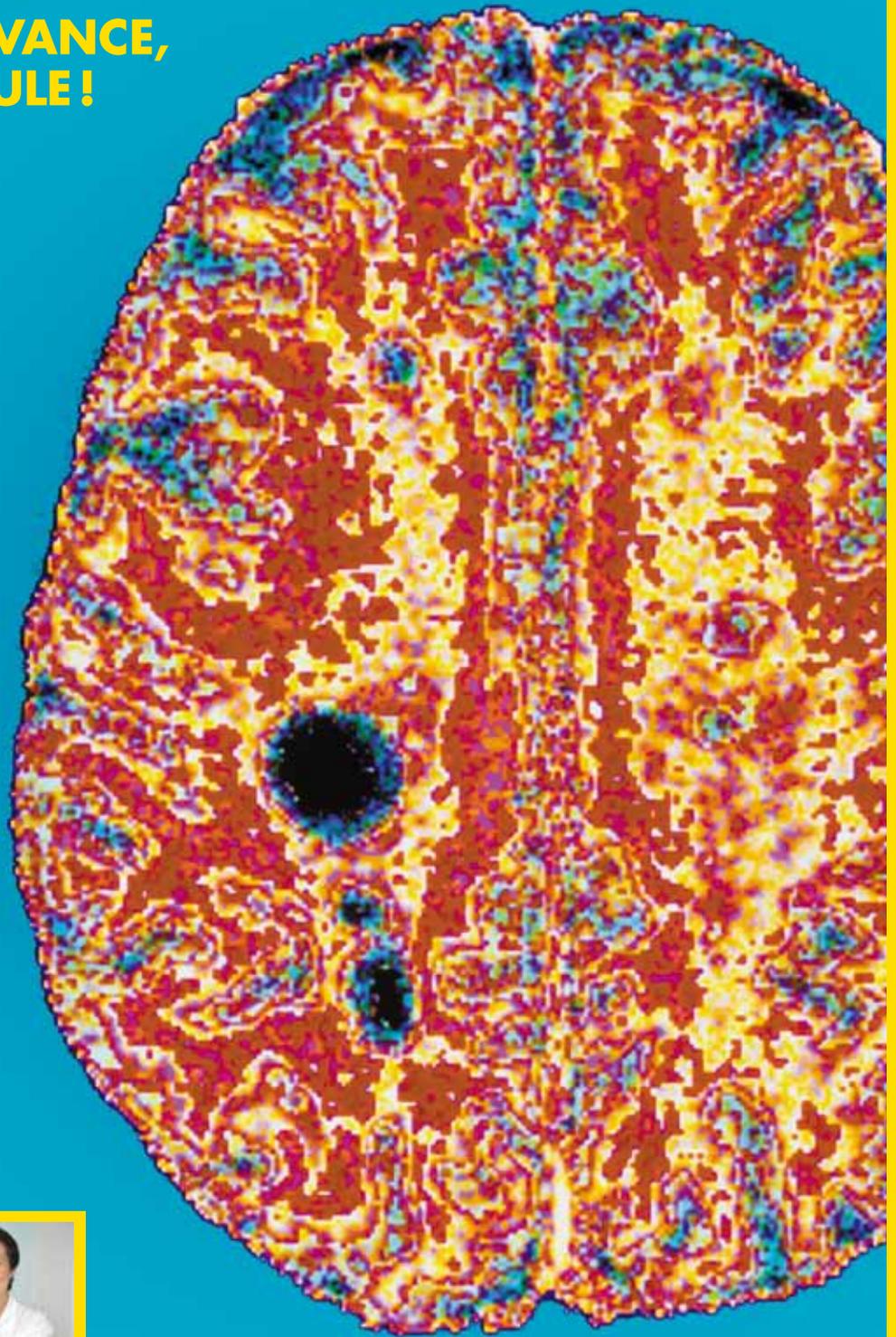


SCLÉROSE EN PLAQUES :

LA RECHERCHE AVANCE, LA MALADIE RECULE!

Mal connue du grand public, la sclérose en plaques fait peur. C'est une maladie complexe, qui peut rester « discrète » chez certains patients et provoquer de lourds handicaps chez d'autres. Son origine et ses facteurs de risque restent encore bien mystérieux, mais les progrès de la recherche depuis une quinzaine d'années ont permis une petite révolution et la qualité de vie des malades s'est nettement améliorée grâce à de nouveaux traitements.



Dossier parrainé par

Pr Catherine Lubetzki,

professeur de neurologie à l'hôpital de la Pitié-Salpêtrière (Paris) et directrice de recherche Inserm (U975).



DR

SPL/Phonie

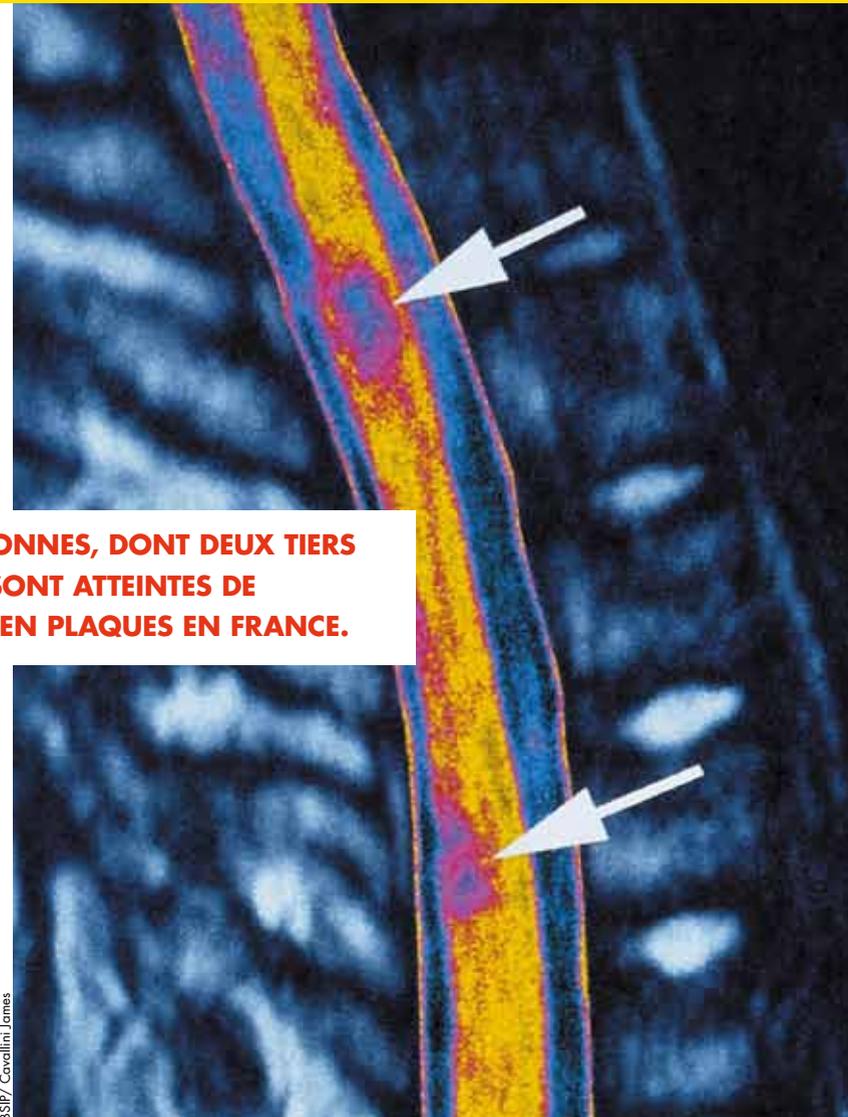
Sclérose, parce qu'elle entraîne un durcissement des fibres nerveuses du cerveau et de la moelle épinière. En plaques, parce qu'elle se manifeste dans différents endroits du système nerveux central. La sclérose en plaques (SEP) est une maladie neurodégénérative, due à un phénomène auto-immun: le système immunitaire du malade lui-même attaque les neurones après avoir traversé la *barrière hématoencéphalique*. Les défenses immunitaires du patient provoquent alors une démyélinisation, c'est-à-dire qu'elles détruisent la myéline, une protéine qui forme une gaine autour des neurones et qui, à l'instar d'une gaine de plastique autour d'un fil électrique, les isole et permet une bonne conduction du message nerveux (cf. infographie ci-dessous). Concrètement, la SEP est une maladie chronique dont l'évolution et les symptômes sont imprévisibles et extrêmement variables d'un individu à l'autre. Ce qui ne facilite ni le travail des médecins ni celui des chercheurs.

80 000 PERSONNES, DONT DEUX TIERS DE FEMMES, SONT ATTEINTES DE LA SCLÉROSE EN PLAQUES EN FRANCE.

Beaucoup de suspects, aucune certitude

« En France, environ 80 000 personnes sont atteintes de SEP, dont deux tiers de femmes, comme pour la plupart des maladies auto-immunes. Dans 80 % des cas... »

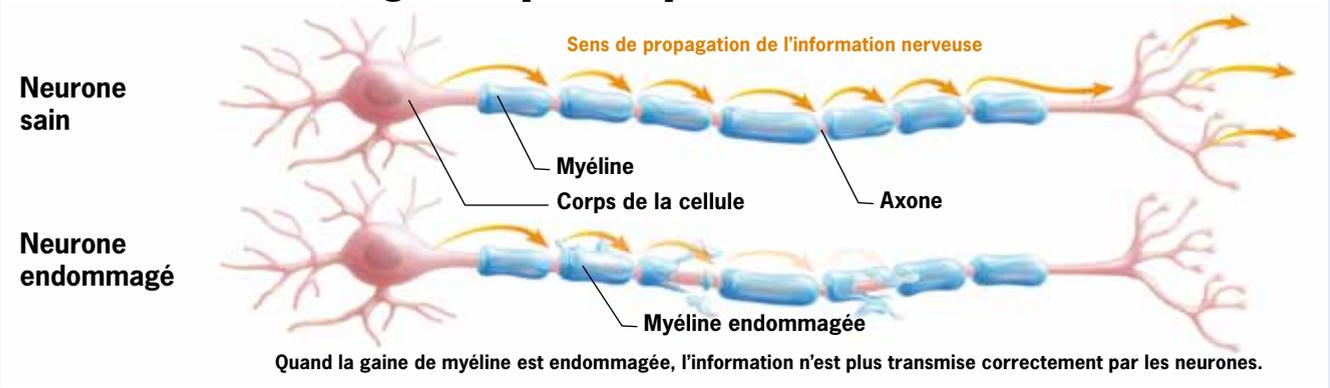
Barrière hématoencéphalique: frontière anatomique entre les vaisseaux sanguins et le système nerveux central (cerveau et moelle épinière) qui contrôle le passage de certaines substances entre les deux.



La SEP peut atteindre le cerveau ou, comme ici, la moelle épinière. Les flèches pointent les plaques visibles sur la moelle épinière.

BSIP/ Cavallini James

Quand le message ne passe plus



Sylvie Dessert

Point de vue



Dr Caroline Papeix,
PÔLE DES MALADIES DU SYSTÈME NERVEUX, HÔPITAL DE LA PITIÉ-SALPÊTRIÈRE, PARIS

Depuis quand une éducation thérapeutique des patients est-elle mise en place pour la SEP?

Dans notre service, elle a débuté en 2004. Il s'agit d'un programme pilote sur l'information et l'éducation des personnes tout juste diagnostiquées et auxquelles un traitement est proposé. Nous organisons des séminaires en groupes sur deux jours consécutifs: les nombreux intervenants – neurologue, infirmière, psychologue, assistante sociale... – renseignent sur la maladie et le panorama thérapeutique actuel, abordent l'aspect pratique de l'administration des médicaments. De leur côté, les patients font part de leurs impressions, échangent et posent des questions. Au bout d'un mois, une nouvelle journée permet de faire le point et, pour chaque patient, de prendre position à l'égard du traitement: certains choisissent de le commencer

●● cas, les premiers symptômes se manifestent entre 20 et 40 ans », explique le Dr Sandra Vukusic, neurologue au CHU de Lyon.

Géographiquement, on constate que les malades sont plus nombreux dans les pays scandinaves qu'autour du bassin méditerranéen. « Ces différences du nord au sud se retrouvent aussi à l'échelle de la France. De sorte qu'on soupçonne fortement un lien entre niveau d'ensoleillement et risque de SEP sans parvenir à l'expliquer », poursuit le Dr Vukusic. D'autres facteurs de risque sont montrés du doigt: tabac, infections bactériennes ou virales. L'implication du virus d'Epstein Barr dans la survenue d'une SEP a longtemps défrayé la chronique. Mais pour l'instant, rien n'est très probant à ce sujet.

D'autre part, il existe une susceptibilité génétique à la SEP. « Chez les vrais jumeaux, lorsque l'un est atteint de SEP, l'autre a un risque de 30 % de l'être un jour aussi », précise le Dr Vukusic, alors que le risque n'est que de 2 à 3 % chez les faux jumeaux (qui ne partagent pas exactement le même patrimoine génétique). Et dans 5 à 10 % des cas, plusieurs membres d'une même famille sont atteints: ce sont

tout de suite, d'autres de le retarder. Plus le patient sera acteur de ses soins, meilleure sera son adhésion au traitement. C'est bien là le cœur de l'éducation thérapeutique. À chaque médecin de choisir son protocole, dans le cadre d'une structure hospitalière ou en ambulatoire, en groupe ou individuel, pour des personnes nouvellement diagnostiquées ou au cours de l'évolution de la maladie...

N'est-ce pas au détriment de la relation patient-médecin?

Certes, l'éducation thérapeutique enlève au praticien son « emprise »... mais, de fait, elle renforce les liens plutôt qu'elle les dénoue. En informant sur la maladie et sur l'éventail thérapeutique, il est donné au patient la possibilité de participer à la décision thérapeutique. Le médecin reste celui qui pose l'indication et prescrit le traitement. Cependant la décision n'est plus unilatérale mais coordonnée et consentie.

Existe-t-il un risque de confusion avec l'information délivrée par les laboratoires pharmaceutiques?

Non, absolument pas. Et la plupart des patients savent distinguer ces deux modes d'informations. L'éducation thérapeutique est académique et totalement indépendante, guidée par le seul intérêt des patients. Grâce à cette démarche, les patients considèrent le service qui les soigne comme la source privilégiée de l'information. Au fil des consultations, ils rapportent aux médecins ce qu'ils ont entendu ou lu pour avoir leur validation.



Jupiter Images

On sait peu de chose des causes de la sclérose en plaques, mais l'existence de prédispositions génétiques est avérée. Chez les jumeaux, quand l'un est atteint, l'autre a un risque de 30 % de l'être également.

des formes dites familiales (voir encadré p. 18). « Qu'il soit environnemental, génétique ou viral, aujourd'hui aucun facteur ne permet d'expliquer à lui seul la survenue d'une SEP », indique le Dr Vukusic. Les chercheurs ont encore beaucoup de travail! ●●

PRISE EN CHARGE

Bien entourer les patients

Clé de voûte du suivi médical de la SEP, le neurologue travaille désormais de pair avec d'autres spécialistes – neuropsychologue, ophtalmologiste, médecin rééducateur, urologue, sexologue... Objectif: assurer une prise en charge pluridisciplinaire. « Cette prise en charge est très importante pour répondre aux besoins de chaque patient et pour optimiser leur qualité de vie », explique le Pr Thibault Moreau, chef du service de Neurologie et de la Clinique bourguignonne de la SEP au CHU de Dijon. Ainsi il ne faut pas négliger l'importance d'une rééducation fonctionnelle auprès d'un kinésithérapeute, face à des troubles sphinctériens par exemple. De même, le neuropsychologue peut intervenir devant des troubles cognitifs – reconnus depuis peu dans la SEP – en proposant des séances bihebdomadaires de stimulation cognitive. À lui également de sensibiliser l'entourage professionnel et familial aux difficultés mnésiques ou de concentration du patient.

Autre axe de suivi: les besoins d'ordre social (prêts bancaires, soutien professionnel...) auxquels sont régulièrement confrontés ces malades souvent jeunes et actifs. « Lors du bilan annuel, on s'aperçoit qu'une telle prise en charge améliore l'état d'esprit des patients et de leur famille: craignant moins de parler de leur SEP, ils la gèrent mieux au quotidien, aussi bien sur un plan socioprofessionnel que médical. »

Encore faut-il pouvoir instaurer ce système sur l'ensemble du territoire et ce, en dépit des disparités du tissu médical. C'est là tout l'enjeu des réseaux régionaux, créés pour favoriser la coordination et l'implication des acteurs médicaux au plus proche du domicile du patient (lire fiche pratique p. 20).

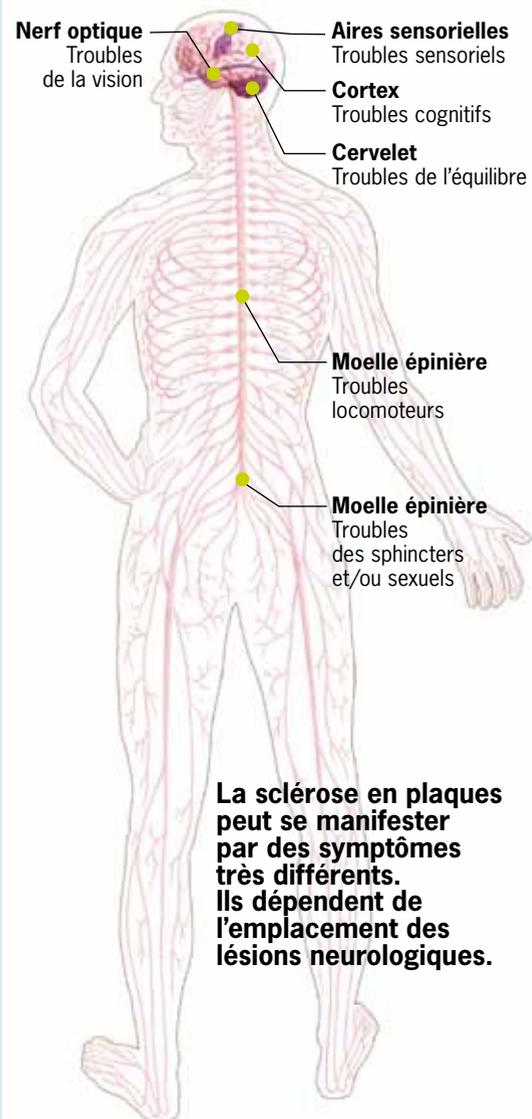
...

À chaque SEP son rythme

Normalement, les cellules de notre système immunitaire sont quasi absentes du système nerveux central. Mais chez les personnes atteintes d'une SEP, « on observe une activation anormale de certains globules blancs, les **lymphocytes T**, qui traversent alors la barrière hématoencéphalique, s'attaquent aux neurones et provoquent leur démyélinisation. Les neurones transmettent alors moins bien, voire plus du tout, l'information nerveuse. On constate aussi une production anormale d'anticorps par les **lymphocytes B**: ils sont particulièrement toxiques pour la myéline mais aussi pour les neurones eux-mêmes », décrit le Pr Patrick Vermersch, neurologue à l'hô-

Lymphocytes T: cellules du système immunitaire chargées de reconnaître les cellules étrangères (bactéries, virus...) et de les détruire.
Lymphocytes B: cellules du système immunitaire chargées de la production d'anticorps.

Une maladie, différents symptômes



pital Salengro de Lille. On distingue les formes rémittentes de la maladie, qui se manifestent par poussées, et les formes progressives, qui évoluent de façon linéaire. Ces dernières, plus rares, représentent 10 à 15 % des cas et débutent vers 40 ans. Dans les formes rémittentes, les poussées sont liées à des crises inflammatoires. Puis suivent des mécanismes de réparation permettant en partie de restaurer la myéline et donc la conduction de l'influx nerveux. Cette remyélinisation conduit parfois à une régression partielle des

... symptômes. Dans d'autres cas, elle est insuffisante et des troubles irréversibles s'installent. « Le rythme des poussées peut aller d'une tous les cinq ans à deux ou trois par an, c'est très variable d'un patient à l'autre ou même chez un seul malade », explique le Dr Caroline Papeix, neurologue à l'hôpital de la Pitié-Salpêtrière à Paris. « Certaines formes rémittentes évoluent secondairement de manière progressive, la proportion étant de 2 à 2,5 % par an environ », précise le Dr Vukusic.

Avec ou sans handicap

Les symptômes de la SEP sont très variés et dépendent des zones où a lieu la démyélinisation: problèmes de vue (vision double, perte d'acuité visuelle...), troubles de l'équilibre, déficits moteurs (faiblesse musculaire), sensations perturbées (fourmillements, engourdissements...), troubles urinaires et/ou sexuels (cf. infographie). « L'ordre d'apparition de ces symptômes, leur éventuelle association ou succession sont extrêmement variables d'un patient à l'autre », insiste le Dr Papeix. Dans les deux tiers des cas, le premier symptôme (en général un trouble moteur ou visuel) apparaît seul et disparaît spontanément après la poussée inflammatoire, il est donc souvent négligé par le patient. À ces symptômes peuvent s'ajouter une fatigue générale, des **troubles cognitifs** voire des épisodes dépressifs. Si entre chaque poussée, les symptômes peuvent disparaître, des handicaps s'accroissent au fur et à mesure des années. Grossièrement, « on estime qu'à long terme, sans traitement spécifique, un tiers des patients ne souffre

Troubles cognitifs: troubles de la mémoire et de la concentration dus à des lésions du cortex, la couche externe du cerveau.



À long terme, un tiers des patients est contraint d'utiliser un fauteuil roulant.

pas de séquelles invalidantes et poursuit une vie active, un autre tiers conserve des séquelles mais peut encore marcher, le dernier tiers doit quant à lui avoir recours à un fauteuil roulant, en moyenne après vingt à vingt-cinq ans », résume Sandra Vukusic.

Le diagnostic d'une SEP repose avant tout sur un examen et un interrogatoire clinique très poussés. L'IRM est la technique d'imagerie médicale la plus sensible, donc très souvent prescrite. Elle permet de visualiser les lésions du système nerveux central – les plaques – mais celles-ci ne sont pas toujours spécifiques de la SEP ni proportionnelles aux symptômes.

ESSAIS CLINIQUES

Des dizaines de médicaments sur les rails

Actuellement, près de 40 molécules – dont plusieurs administrées par voie orale – sont à l'essai. Leur cible: les formes rémittentes (évoluant par poussées) de la SEP. Les deux études les plus prometteuses concernent un anticorps (Campath) en injection sous-cutanée, dirigé contre les lymphocytes responsables de l'inflammation, et une molécule originale (FTY 720) inhibant la circulation

sanguine des lymphocytes T et administrée par voie orale. Dans le premier cas, l'essai mené sur 334 patients montrerait un risque de voir apparaître un handicap supplémentaire au bout des trois ans diminué de 71 %. « C'est une nouvelle étape dans la maladie », estime le Pr Gilles Edan (CHU de Rennes), lui-même promoteur d'un essai en cours du même type. Tout l'enjeu sera de

traiter au plus tôt des malades jeunes. Neuroprotecteurs, immunosuppresseurs et immunomodulateurs sont également à l'essai et comparés au traitement de référence, l'interféron bêta. « Au total, environ cinq nouvelles molécules devraient être disponibles d'ici à 2014 », souligne le Pr Edan. D'autre part, une étude européenne est en cours pour vérifier l'utilité de la greffe de moelle.

CAUSES

Les facteurs génétiques

Comme dans de nombreuses maladies, les facteurs de risque de la sclérose en plaques sont à la fois environnementaux et génétiques. Concernant ces derniers, avoir un parent atteint de la SEP augmente le risque de développer soi-même la maladie, et plus le lien de parenté entre deux individus est fort, plus le risque qu'ils soient tous les deux atteints augmente. Certains gènes auraient une influence sur la sévérité de la maladie et, probablement, sur la réaction au traitement mais aucun n'est encore identifié. « En 1972, on a découvert le rôle du système immunitaire HLA dans la susceptibilité à la maladie. Ce système définit la "carte d'identité" tissulaire de chaque individu. Puis il y a eu un grand "trou", le temps que l'on cartographie le génome humain. Depuis 2007, les choses s'accélérent », explique le Pr Bertrand Fontaine, coordonnateur d'un réseau national d'étude de la génétique de la sclérose

en plaques, à la Faculté de Médecine parisienne de la Pitié-Salpêtrière. En effet, dans les années 1970, un groupe de gènes HLA (DR2-HLA DQW1) a été retrouvé plus fréquemment chez les malades que chez les personnes saines, dans la population européenne. Deux nouveaux gènes de susceptibilité n'ont été identifiés que récemment : ils sont à l'origine des récepteurs des interleukines 2 et 7, molécules phares du système immunitaire.

Au total, plusieurs dizaines de gènes seraient impliqués dans la SEP. Créé à la fin de 2007, un consortium américano-européen cartographie actuellement les génomes de 10 000 patients atteints de SEP. On saura alors si les gènes de susceptibilité sont tous liés au système immunitaire ou si certains d'entre eux sont impliqués dans la neurodégénérescence observée dans la SEP. Réponse attendue au cours de l'année 2010.



Grâce à la cartographie du génome humain, les chercheurs peuvent approfondir leurs travaux sur les facteurs génétiques favorisant la maladie ou influençant sa sévérité.

...

Contrôler le système immunitaire

Avant 1995, le traitement de référence de la SEP se limitait aux corticoïdes, des anti-inflammatoires qui réduisent la durée des poussées. Depuis, l'arsenal thérapeutique s'est considérablement enrichi, bien qu'il ne suffise pas à guérir la maladie. « On utilise des traitements de fond pour diminuer la fréquence des poussées et ralentir la progression du handicap. Il s'agit d'immunomodulateurs qui limitent l'intensité du phénomène inflammatoire – c'est le cas des interférons et de l'acétate de glatiramer – et d'immunosuppresseurs qui agissent directement sur les cellules immunitaires, réservés pour l'instant aux formes graves ou très évoluées. Depuis 2007, il existe des traitements dont l'action est ciblée. C'est le cas du natalizumab, qui bloque le passage des lymphocytes activés à travers la barrière hématoencéphalique », décrit le Pr David Brassat, neurologue à l'hôpital Purpan de Toulouse. Par ailleurs, il existe de nombreux traitements qui réduisent la gêne quotidienne liée aux différents symptômes. Une prise en charge pluridisciplinaire (lire encadré p. 16) permet aussi d'améliorer la qualité de vie des patients.

Si ces nouveaux médicaments ont permis de révolutionner la prise en charge de la SEP, certains ont des effets secondaires importants : c'est le cas du natalizumab qui, s'il permet de réduire considérablement le rythme des poussées et la progression du handicap, augmente aussi le risque de leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP), une maladie du système nerveux centrale qui peut être fatale. Même si pour le moment, sur plus de 30 000 patients traités plus de douze mois avec le natalizumab, seuls 13 cas de LEMP ont été décrits à travers le monde, ce risque est pris très au sérieux par les médecins. Avant de choisir de prescrire ou prolonger un traitement, « pour chaque patient nous évaluons donc finement la balance bénéfices/risques », explique le Pr Brassat.

Actuellement près de 40 molécules sont en essai clinique (lire encadré p. 17), et « une douzaine est attendue sur le marché d'ici quatre ans, il s'agit surtout de formes orales qui vont simplifier la vie des patients, car pour l'instant tous les traitements s'administrent par injection. » De quoi redonner espoir aux malades! ■

Recherche

Favoriser la remyélinisation et protéger les axones

Chez un certain nombre de patients, on observe une réparation partielle et spontanée de la myéline. Cette remyélinisation suscite nombre de travaux de recherche. L'attention des chercheurs se porte sur les oligodendrocytes, ces cellules qui assurent la formation de la myéline. Objectif : faire venir leurs précurseurs au niveau de la lésion, pour favoriser la réparation. « Nos travaux ont montré que ces précurseurs ne se déplacent normalement que pendant le développement embryonnaire, sous le contrôle de molécules appelées sémaphorines, certaines ayant un rôle attractif, d'autres, répulsif. Or celles-ci reparassent à l'âge adulte chez les patients atteints de SEP », explique le Dr Bernard Zalc, directeur du centre de recherche de l'Institut du cerveau et de la moelle épinière, à l'hôpital de la Pitié-Salpêtrière (Paris). D'où l'idée d'administrer des médicaments stimulant les sémaphorines attractives ou

inhibant les formes répulsives. On guiderait ainsi les précurseurs vers le bon endroit. Ce type d'approche reste encore dans le domaine expérimental, mais ouvre d'intéressantes perspectives. Autre option, transplanter des cellules souches qui donneraient naissance à des oligodendrocytes. « Des résultats expérimentaux intéressants ont été obtenus, mais, là encore, ce type de stratégies nécessite la poursuite d'approches expérimentales avant de valider son intérêt dans la SEP », explique le chercheur. Dernière idée : concevoir une molécule capable de protéger les axones. Car leur destruction est une autre atteinte biologique précoce de la SEP. En cause ? Peut-être des lymphocytes qui agresseraient l'axone au niveau des nœuds de Ranvier, là où la gaine de myéline s'interrompt. Mais d'aucuns incriminent la perte initiale de myéline comme facteur fragilisant des axones. À suivre.



Une des pistes prometteuses poursuivies par les chercheurs : favoriser les processus de réparation naturellement actifs dans le système nerveux.

POLÉMIQUE

Vaccin contre l'hépatite B : plus de peur que de risque

Depuis une quinzaine d'années, la vaccination contre l'hépatite B et son éventuel lien avec la SEP suscite de fortes inquiétudes, tant chez les patients que dans la population générale. Pourtant, les nombreux travaux réalisés sur ce sujet convergent vers une absence de relation. Au Canada et aux États-Unis par exemple, après une vaste campagne de

vaccination menée auprès de la population générale, les cas de SEP n'ont pas été plus élevés que lors d'une période où la vaccination n'était pas systématique. Très « franco-française », « cette polémique se nourrit en fait de quelques cas de complications neurologiques postvaccinales possibles avec d'autres vaccins », souligne le Pr Thibault Moreau. Il est important de

rappeler que l'hépatite B est une maladie grave, susceptible d'évoluer en une hépatite fulminante mortelle, une cirrhose hépatique voire un cancer du foie. Le vaccin est donc fortement recommandé pour les nourrissons et les sujets à risque (toxicomanes...), et obligatoire pour certains professionnels exposés comme ceux du corps médical.

S'INFORMER ET S'ENTRAIDER

- **L'Association pour la recherche sur la sclérose en plaques** (Arsep) soutient la recherche fondamentale et clinique sur la SEP (les projets sont sélectionnés par un comité scientifique après un appel d'offres annuel). Elle édite également brochures et livres à destination des patients, organise pour eux un congrès annuel à Paris ainsi que des journées régionales d'information.

Adresse : 14, rue Jules-Vanzuppe, 94200 Ivry-sur-Seine

Tél. : 01 43 90 39 39

Web : www.arsep.org

- **La Ligue française contre la sclérose en plaques** (LFSEP) met à disposition des patients et de leur famille toutes formes d'informations (groupes de paroles, réunions d'informations, service d'écoute, ateliers mémoire).

Écoute SEP : 0810 808 953 (de 10 h à 16 h, coût d'appel local)

Adresse : 40, rue Duranton, 75015 Paris

Tél. : 01 53 98 98 80

Web : www.lfsep.asso.fr

E-mail : info@lfsep.asso.fr

- **L'Association des paralysés de France** (APF) propose un site d'information complet sur la SEP ainsi qu'un service en ligne de soutien psychologique.

Adresse : 17, boulevard Blanqui, 75013 Paris

Tél. : 01 40 78 69 00

0800 85 49 76 (APF Écoute Infos)

Web : www.sclerose-en-plaques.apf.asso.fr

- **L'Association française des sclérosés en plaques** (AFSEP) mène une action sociale, elle propose notamment des aides financières pour aménager son logement.

Adresse : 7, avenue Albert-Durand, 31700 Blagnac

Tél. : 05 34 55 77 00

Web : www.nafsep.org

LIRE

- **Le point sur... la sclérose en plaques** a été rédigé par un groupe de neurologues membres du comité médical de l'ARSEP. Ils font le point sur les connaissances actuelles de la maladie, les avancées de la recherche et de la thérapeutique, les moyens permettant d'améliorer le quotidien des patients. Éd. Arsep-Vidal, 2009, en librairie, 15 €

VIVRE AVEC AU QUOTIDIEN

- **La fatigue** étant souvent présente, efforcez-vous de planifier vos journées, d'alléger certaines activités, de vous faire aider par l'entourage. Adoptez un régime alimentaire équilibré, évitez l'excès de poids.

- **Afin de conserver son potentiel physique et de mieux contrôler certains symptômes** (spasticité, pertes d'équilibre...), le recours à la kinésithérapie et/ou à d'autres techniques comme la relaxation, le yoga, la sophrologie, s'avèrent efficaces.

- **En complément d'un programme de rééducation, les bains froids** (ou balnéothérapie) améliorent la résistance physique durant quelques

heures. Faire de l'exercice est également bénéfique, sous réserve de l'adapter à sa capacité physique et de s'arrêter dès que des signes de fatigue apparaissent.

- **Le transit intestinal est souvent perturbé.** Il faut limiter les aliments pauvres en résidus (chocolat, riz, pâtes) au profit d'aliments riches en fibres (pain complet, céréales, légumes verts, fruits).

- **Face aux troubles urinaires,** buvez suffisamment au cours de la journée et peu le soir. En raison de leur effet diurétique, évitez les boissons alcoolisées (particulièrement la bière), les boissons gazeuses à base de cola, le café et le thé.

CONSULTER

- **Les réseaux SEP** – une quinzaine répartie sur le territoire – proposent des consultations pluridisciplinaires et une prise en charge au plus près du domicile de chaque patient.

Pour trouver le réseau SEP le plus proche de chez vous : reseaux-sep.org/coordonnees.html